



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física

Desarrollo de métodos de modelado de sistemas autoensamblados

Tesis presentada para optar por el título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área de Química Inorgánica, Química Analítica y Química Física

Lic. Gabriel Federico Debais

Director: Dr. Mario Tagliazucchi

Consejero de estudios: Dr. Fernando Battaglini

Lugar de trabajo: Instituto de Química Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía. Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires.

Fecha de defensa: 13 de Marzo 2024.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2024

Desarrollo de Métodos de Modelado de Sistemas Autoensamblados

Resumen

En la presente tesis se llevó a cabo un estudio teórico/computacional de los procesos de autoensamblado de sistemas de polielectrolitos de carga opuesta, los cuales son dirigidos por la formación de pares iónicos entre ellos. Los polielectrolitos (PEs) son polímeros parcial o totalmente ionizados (cargados) y cuando se encuentran pares de polielectrolitos con carga opuesta pueden asociarse formando complejos de polielectrolitos. Esta asociación puede resultar en la formación de morfologías complejas autoensambladas, es decir, estructuras blandas cuya organización molecular está dirigida por las interacciones propias de los polielectrolitos, sin la necesidad de intervención externa. El objetivo principal de este trabajo de tesis es implementar nuevas metodologías teóricas basadas en la teoría molecular (MOLT), la cual es una herramienta de mecánica estadística para el estudio de procesos de autoensamblado en materia blanda. MOLT es una teoría de campo medio que, a un costo computacional relativamente bajo en comparación con métodos de simulación como la dinámica molecular, permite incluir detalles moleculares para describir los procesos de autoensamblado. El desarrollo de MOLT parte de un funcional de energía libre aproximado que describe el sistema, en el cual se pueden incluir de forma directa las distintas interacciones y las reacciones químicas. Luego, mediante la extremización de este funcional respecto a funciones (en principio desconocidas) que describen la estructura del sistema, se obtiene el estado de equilibrio. Este proceso proporciona una estimación de la energía libre, lo que permite la construcción de diagramas de morfología termodinámica. En este contexto, se desarrolló la inclusión en MOLT de la formación de pares iónicos entre polielectrolitos (formación de pares iónicos Polión-Polión) y entre polielectrolitos y iones monovalentes (pares iónicos Polión-Ion) bajo el formalismo de equilibrios químicos. De esta forma, se logró el objetivo de incluir las correlaciones iónicas a la teoría molecular en vistas de superar parte de las falencias de las teorías de campo medio, incluida MOLT, para describir las interacciones electrostáticas responsables de la asociación de macromoléculas de carga opuesta. A lo largo de la tesis, se estudió la formación de pares iónicos y su rol en procesos de autoensamblado en diversos sistemas: i) Cepillos de polielectrolitos formados por polielectrolitos con cargas opuestas unidos a una superficie. En este proceso de autoensamblado se estudió la separación de microfasas y la formación de agregados. ii) Formación de micelas de coacervatos, cuyo núcleo está conformado por complejos de polielectrolitos. En este sistema, que tiene aplicaciones en la liberación de medicamentos, se analizó el ensamblado y desensamblado de las micelas de coacervatos en función del pH de la solución. iii) Polielectrolitos en solución, donde se estudió la separación de fases y la formación de coacervatos. iv) La adsorción de polielectrolitos mixtos capa por capa, en donde se estudió la formación de películas delgadas. Se analizaron los mecanismos subyacentes al proceso de autoensamblado en cada caso y se comparó con resultados experimentales disponibles en literatura.

Development of Methods for Modeling Self-Assembled Systems

Abstract

In the present thesis, a theoretical/computational study of the self-assembly processes of oppositely charged polyelectrolyte systems was conducted, which are guided by the formation of ionic pairs among them. Polyelectrolytes (PEs) are polymers that are partially or fully ionized (charged), and when pairs of oppositely charged polyelectrolytes are encountered, they can associate to form polyelectrolyte complexes. This association can result in the formation of self-assembled complex morphologies, i.e. soft matter structures whose molecular organization is driven by the polyelectrolyte's own interactions, without the need for external intervention. The main objective of this thesis work is to implement new theoretical methodologies based on Molecular Theory (MOLT), which is a statistical mechanics tool for studying self-assembly processes in soft matter. MOLT is a mean-field theory that, at a relatively low computational cost compared to simulation methods such as molecular dynamics, allows for the inclusion of molecular details to describe self-assembly processes. The development of MOLT starts from an approximate free-energy functional describing the system, in which the various interactions and chemical reactions are directly included. Then, by extremization of this functional with respect to functions (in principle unknown) that describe the structure of the system, the equilibrium state is obtained. This process provides an estimate of the free energy, which allows the construction of thermodynamic morphology diagrams. In this context, the inclusion in MOLT of the formation of ionic pairs between polyelectrolytes (Polyion-Polyion ion pairs) and between polyelectrolytes and monovalent ions (Polyion-Ion ion pairs) under the formalism of chemical equilibria was developed. In this way, the goal of including ionic correlations into the molecular theory was achieved in order to overcome some of the shortcomings of mean-field theories, including MOLT, to describe the electrostatic interactions responsible for the association of oppositely charged macromolecules. Throughout the thesis, the formation of ionic pairs and their role in self-assembly processes were studied in various systems: i) Polyelectrolyte brushes formed by polyelectrolytes with opposite charges attached to a surface. In this self-assembly process, microphase separation and aggregate formation were investigated. ii) Formation of coacervate micelles, whose core is formed by polyelectrolyte complexes. In this system, which has applications in drug release, the assembly and disassembly of coacervate micelles was analyzed as a function of the pH of the solution. iii) Polyelectrolytes in solution, where phase separation and coacervate formation were studied. iv) The formation of thin films via the layer-by-layer adsorption of oppositely charged polyelectrolytes. The mechanisms underlying these self-assembly processes were analyzed in each case and compared with experimental results available in the literature.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Objetivos Generales de la Tesis	2
1.2. Procesos de auto ensamblado. Materia Blanda	3
1.3. Complejos de polielectrolitos	6
1.3.1. Polielectrolitos en Solución	9
1.3.1.1. Comportamiento de fases	11
1.3.2. Cepillos de Polielectrolitos	14
1.3.3. Adsorción capa por capa	14
1.3.4. Micelas de coacervatos	15
1.3.5. Modelos Teóricos	16
1.4. MOLT y autoensamblado	18
1.5. Hoja de ruta de la tesis	19
2. Teoría molecular y metodologías fundamentales	29
2.1. Metodología teórica: MOLT	31
2.2. Cepillos de polielectrolitos	33
2.2.1. Funcional de energía libre	33
2.2.2. Restricciones del Funcional de energía libre	40
2.2.3. Minimización del Lagrangiano	42
2.3. Adaptación para los distintos sistemas	45
2.3.1. MOLT: Micelas de Coacervatos	46
2.3.2. Polielectrolitos en solución y películas capa por capa	47
2.3.2.1. MOLT: Cadenas en solución con multicapas pre-adsorbidas en una superficie	48
2.4. Consideraciones de simetría	50
2.4.1. Modelos 3D, 1D y modelado molecular: Cepillos de polielectrolitos	50
2.4.2. Modelo 1D: Micelas C3Ms	52
2.4.3. Modelo 1D y modelado molecular: Adsorción capa por capa de polielectrolitos en solución	53
2.4.4. Modelo 0D (solución bulk)	55
2.4.4.1. Construcción diagrama de Fases binodal: C_p vs C_s (N_A $\neq N_B$) y $[MA]$ vs $[MC]$	57
2.5. Apéndice I. Compendio de Símbolos empleados	59
2.6. Apéndice II. Contribución Equilibrio-Químico a la energía libre	61
3. Separación en microfasas y agregados autoensamblados de cepillos de polielectrolitos mixtos	69

3.1. Características estructurales de cepillos de polielectrolitos	71
3.2. Separación de microfasas desencadenado por interacciones de pares iónicos	75
3.2.1. Criterio termodinámico de separación de fases	75
3.3. Comparación entre los modelos 1D y 3D	83
3.4. Consideraciones generales	84
4. Autoensamblado y desensamblado de micelas de coacervatos	89
4.1. Introducción	91
4.2. Resultados	91
4.2.1. Comparación experimental	93
4.2.2. Desensamblado de C3Ms inducido por pH	94
4.2.3. Efecto de la arquitectura molecular en el desensamblado micelar inducido por pH	96
4.3. Consideraciones generales	101
4.4. Cálculo del radio del núcleo y la micela a partir de los perfiles de fracción de volumen de los segmentos	103
5. Tratamiento teórico unificado de PEs en solución y autoensamblado capa por capa.	105
5.1. Introducción	108
5.2. Diagrama de fases binodal	110
5.2.1. Diagrama de fases. Caso simétrico	110
5.2.2. Diagrama de fases. Caso asimétrico	111
5.3. Adsorción capa por capa	115
5.4. Efecto del pH en la adsorción capa por capa	117
5.5. Inversión de carga durante la adsorción capa por capa	118
5.6. Efecto de la fuerza iónica	120
5.7. Curva universal para el efecto de la concentración de sal en la adsorción de capa por capa.	123
5.8. Consideraciones Generales	124
5.9. Apéndice	126
6. Conclusiones y perspectivas a futuro	131
6.1. Conclusión	132
6.2. Perspectivas	134
6.3. Síntesis	136

Capítulo 1

Introducción

1.1. Objetivos Generales de la Tesis

La presente tesis doctoral se enfoca en el estudio teórico/computacional de procesos de autoensamblado en materia blanda. Los procesos de autoensamblado se encuentran presentes a nivel molecular, consisten en la formación de estructuras supramoleculares a partir de las interacciones propias de los elementos que la componen. Es decir, las moléculas se ordenan para formar supraestructuras estables vía interacciones propias (atractivas o repulsivas), sin necesidad de interacciones externas adicionales. El objetivo principal de la tesis es comprender y predecir los procesos de autoensamblado de sistemas de polielectrolitos a nivel molecular, desarrollando metodologías que permitan captar el rol de las interacciones presentes. Se emplearon distintos enfoques y metodologías para el modelado de estos procesos, validando los resultados obtenidos mediante experimentos realizados por otros investigadores de nuestro grupo y por datos obtenidos de la literatura.

Dentro de los procesos de autoensamblado, los polielectrolitos ofrecen numerosas ventajas en diversas aplicaciones de materia blanda. Son cadenas poliméricas cargadas que dan lugar a interacciones específicas con otros polielectrolitos, moléculas y superficies mediante atracciones electrostáticas, lo que resulta en la formación de estructuras autoensambladas. Además, los polielectrolitos presentan una amplia versatilidad en cuanto a su carga, tamaño y composición química, lo que permite ajustar y modular las propiedades del autoensamblado según el interés. En conjunto, estas características hacen de los polielectrolitos una herramienta versátil y prometedora para diversas aplicaciones de autoensamblado, lo que genera un interés en su estudio.

Existen diferentes enfoques y teorías para estudiar estos procesos de autoensamblado. En particular, a lo largo de la tesis se utiliza una aproximación de campo medio llamada teoría molecular (MOLT). La teoría molecular dio muestras satisfactorias y eficientes para estudiar procesos de autoensamblado en distintas ramas dentro del campo de autoensamblado.

En resumen, en el presente capítulo se presentan las consideraciones más relevantes de los procesos de autoensamblado investigados a lo largo de la tesis. A su vez, se realiza un desarrollo formal de los criterios utilizados para el estudio de la formación o no de autoensamblados y se presenta MOLT que es la herramienta teórica/computacional utilizada. Por último, se realiza un esquema de la hoja de ruta de la tesis.

1.2. Procesos de auto ensamblado. Materia Blanda

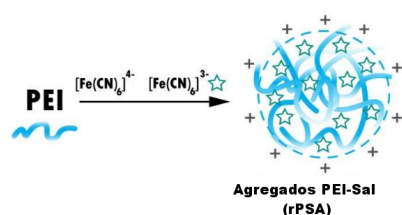
El proceso de autoensamblado en materia blanda es un fenómeno complejo que involucra la formación de estructuras ordenadas a partir de componentes moleculares. El concepto tiene límites ciertamente laxos que permite ser utilizado tanto para procesos estáticos donde la estructura ordenada surge del sistema en equilibrio sin la disipación de energía, como procesos dinámicos donde la formación de un estado ordenado requiere de la disipación de energía [1]. En la presente tesis se estudian procesos termodinámicos en equilibrio, por lo tanto, solo serán estudiados procesos estáticos. El desarrollo y entendimiento de procesos de autoensamblado se encuentran en un crecimiento significativo debido a sus diversas aplicaciones en áreas como autoensamblado de moléculas de ADN [2, 3], el desarrollo de máquinas moleculares a escala nanométrica [4, 5], aplicaciones en biomedicina [6-8], entre otros.

En otras palabras, el autoensamblado se define como el proceso espontáneo por el cual moléculas forman estructuras complejas estables sin la necesidad de una intervención externa. Entonces, en este punto vale la pena mencionar dos aspectos fundamentales detrás del autoensamblado. En primer lugar, las interacciones que gobiernan estos mecanismos son interacciones débiles. Dentro de estas interacciones que entran en juego se pueden mencionar interacciones electrostáticas, formación de pares iónicos, formación de enlaces de hidrógeno, interacciones del tipo Van der Waals, interacciones hidrofóbicas e hidrofílicas. Aunque sean producto de interacciones débiles, en conjunto dan a lugar a estructuras estables y ordenadas. Para tener en cuenta el orden de magnitud, las interacciones involucradas se encuentran alrededor de la energía térmica. Por lo tanto, las interacciones atractivas y repulsivas se encuentran en el orden de $k_B T$ (siendo k_B la constante de Boltzmann y T la temperatura). Por otro lado, las moléculas y componentes están inmersos en fluctuaciones térmicas. El sistema termodinámico permite fluctuaciones que le dan al sistema la posibilidad de alcanzar el mínimo energético y a su vez evitar estancarse en mínimos locales. Es decir, las colisiones térmicas tienen un rol importante para alcanzar las estructuras más estables y descomponer estructuras metaestables siendo el estado estacionario un equilibrio entre las interacciones atractivas y repulsivas. Complementario a estos aspectos fundamentales, surgen consideraciones que contribuyen al proceso de autoensamblado, como características de superficie específicas, cargas superficiales y polarizabilidad, entre otros aspectos.

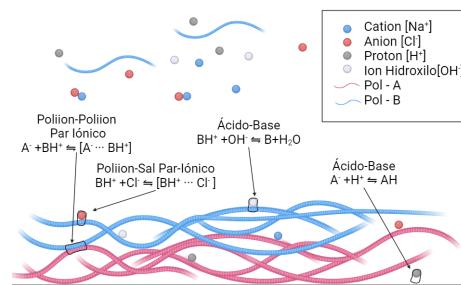
Los procesos que se van a estudiar están enfocados en un campo dentro de la materia condensada llamado materia blanda (*Soft Matter*). Este campo impulsado por Pierre-Gilles de Gennes [9], tiene la particularidad de responder y adaptarse a estímulos externos, como cambios de temperatura, fuerza iónica, pH, presión o campos eléctricos. Esto implica que su comportamiento mecánico y propiedades físicas pueden ser gobernados y

ajustados con interacciones débiles. Los materiales blandos incluyen líquidos, coloides, polímeros, espumas, geles y materiales granulares, además de innumerables sistemas biológicos.

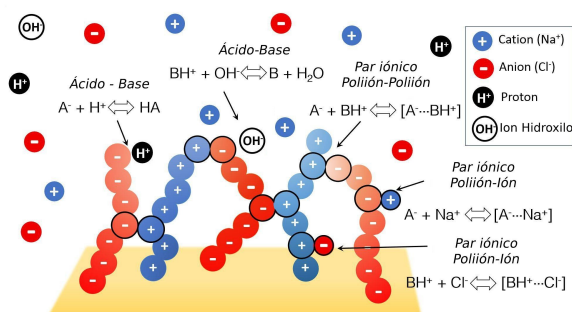
(A)



(B)



(C)



(D)

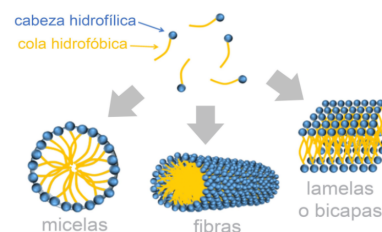


Figura 1.1: Esquema de procesos de autoensamblado. A) Formación de agregados de polielectrolitos y iones multivalentes en solución, trabajo de Herrera et al. [10]. B) Formación de películas delgadas a partir del proceso de autoensamblado capa por capa, de uno de los trabajos realizados en el contexto de la presente tesis [11]. C) Cepillos de polielectrolitos mixtos, trabajo realizado para la presente tesis [12]. D) Morfologías de micelas autoensambladas de péptidos anfífilos, desarrollo realizado por Zaldivar et al [13].

A modo de introducción, es preciso mencionar los procesos de autoensamblados que serán abordados en detalle a lo largo de esta tesis. En primer lugar en la Figura 1.1.A, se presenta un esquema para la formación de agregados de polielectrolitos con iones multivalentes. En la Figura 1.1.B, se muestra un esquema para proceso de autoensamblado capa por capa de polielectrolitos con carga opuesta. Luego, en la Figura 1.1.C se muestra el esquema de cepillos de polielectrolitos mixtos unidos a una superficie y, por último, se muestra el cambio de morfología (micelas, fibras y lamelas) de copolímeros en función del pH en la Figura 1.1.D. Estos diversos sistemas poliméricos de materia blanda se caracterizan por su capacidad de alterar su morfología en función de las condiciones en las que se encuentren. En este contexto, existe información en la literatura acerca de las morfologías que se generan en cada caso. Es decir, dado los sistemas planteados cual es su macroestructura más estable. Como es el caso de la formación de agregados moleculares, cuando los polielectrolitos se asocian con iones multivalentes (como $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$

y $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$) Figura 1.2.A (esquema en la Figura 1.1.A [10]). La generación de películas capa por capa a través de la adsorción de polielectrolitos (PSSA/PEO) Figura 1.1.B (esquema en la Figura 1.1.B [14]). La formación de agregados laterales en cepillos de polielectrolitos mixtos Figura 1.2.C (esquema en la Figura 1.1.C [15]). La variación en la morfología de péptidos anfífilos en respuesta al pH Figura 1.2.D (esquema en la Figura 1.1.D [13]). En conjunto, estos ejemplos ilustran cómo se autoensamblan sistemas poliméricos y en algún caso como pueden transformar su macroestructura en respuesta de diferentes estímulos. Por ello, existe un interés acerca de una comprensión más profunda de los principios que rigen el comportamiento del autoensamblado.

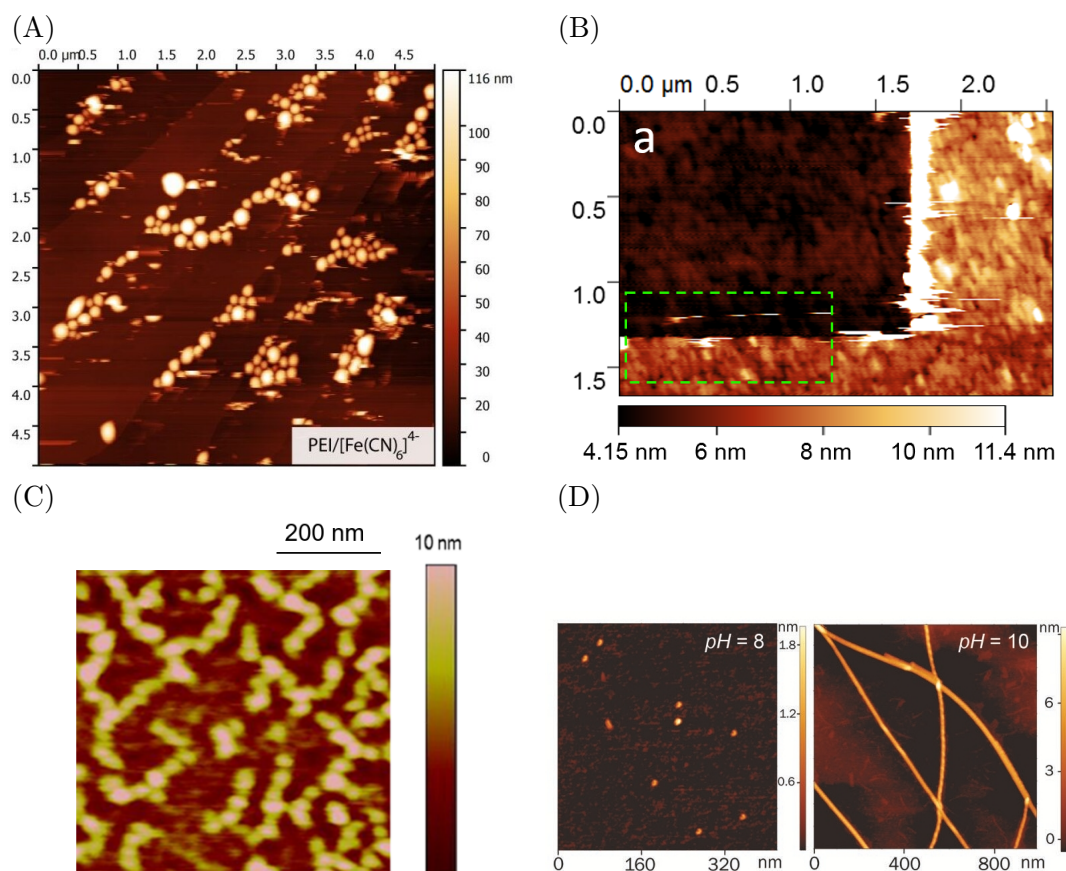


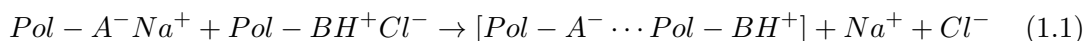
Figura 1.2: A) Agregados moleculares de polielectrolitos con iones multivalentes, del trabajo de Herrera et al. [10] B) Imagen superior de una película autoensamblada capa por capa, en la cual parte de la misma fue eliminada, revelando el sustrato, Maldonado et al. [14] C) Formación de agregados de cepillos de polielectrolitos, Dreschsler et al. [15] D) Micelas y fibras de péptidos anfífilos, en un trabajo desarrollado por Zaldivar et al. [13]. Los esquemas se encuentran representados en la Figura 1.1 respectivamente.

Comprender el papel y los efectos de las interacciones es un desafío fundamental para desentrañar la físico-química subyacente al fenómeno de autoensamblado en cada caso. Específicamente, en el transcurso de esta tesis, se pondrá un principal énfasis en el proceso de formación de complejos de polielectrolitos. La implicancia de los complejos de polielectrolitos en los sistemas de autoensamblado es significativa y tienen una fuerte

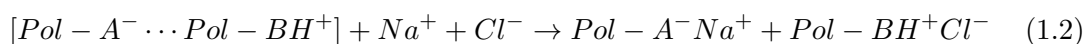
correlación con la estructura macromolecular. Es por ello que se pondrá principal foco en dicha interacción.

1.3. Complejos de polielectrolitos

Los complejos de polielectrolitos (*PECs*, por sus siglas en inglés) forman una clase especial de compuestos que surgen de la interacción de polielectrolitos de carga opuesta [16]. Los polielectrolitos son polímeros con grupos ionizables, los cuales presentan fenómenos interesantes debido a su doble carácter de cadena macromolecular y de poseer componentes cargados. Existen diversos tipos de polielectrolitos según la clasificación: según su origen, si son naturales o sintéticos; en cuanto a la carga, policationes o polianiones; en términos de la densidad de carga, fuertes (pH-independiente) o débiles (pH-dependiente); en relación a la estructura, lineales o ramificados, entre otras consideraciones. La formación de complejos de polielectrolitos se basa en la atracción electrostática entre las cargas opuestas de los polímeros, lo que conduce a la formación de estructuras supramoleculares estables. Si bien se sabe el carácter electrostático, la física detrás de la formación de complejos de polielectrolitos continúa siendo caracterizada. Se ha demostrado que la formación de complejos resulta en la expulsión simultánea de pequeños contraiones que se condensan en los polielectrolitos. Este proceso entrópico, conocido como liberación de contraiones, se reconoce ahora como una de las principales fuerzas impulsoras de la formación de complejos de polielectrolitos. Se puede resumir este proceso en la siguiente reacción.



donde el $Pol-A^-$ y $Pol-BH^+$ dan cuenta del polianión (deprotonado para el poliácido) y polication (protonado para la polibase), respectivamente. Notar que la entropía ganada por la liberación de iones de sal depende de la concentración de sal de la solución: a mayor concentración de sal, menor es la entropía ganada. Entonces, la formación de complejos de polielectrolitos puede ser reversible mediante un aumento lo suficientemente grande en la fuerza iónica, lo cual conduce a la ruptura de pares de poliiones.



Este mecanismo explica la disolución de los complejos de polielectrolitos que tiene consecuencias en el autoensamblado resultante a altas concentraciones de sal. Incluso a bajas concentraciones de sal, el proceso en la Ec. 1.2 da lugar a una ruptura parcial de pares

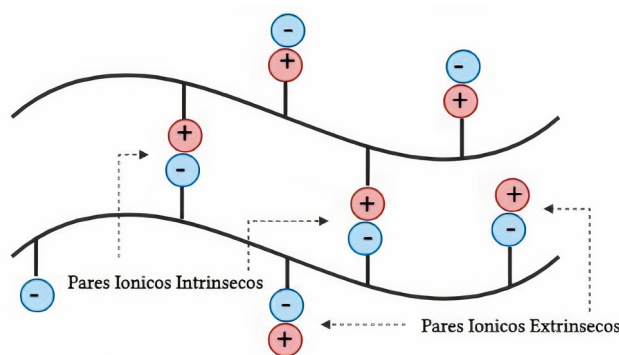


Figura 1.3: Esquema de interacciones de pares iónicos intrínsecos (entre polielectrolitos) y extrínsecos (entre polielectrolitos y iones de sal)

iónicos polión-polión para asociarse con iones de sal. En la formación de pares iónicos, se ha propuesto el concepto de pares iónicos intrínsecos y extrínsecos para explicar cualitativamente este fenómeno. Los pares iónicos intrínsecos (entre cadenas) se forman entre cargas de polielectrolitos de carga opuesta; los pares de iones extrínsecos son aquellos que existen entre la carga en un polielectrolito y un ion de sal de carga opuesta. Por lo tanto, existe una competencia entre la formación de pares iónicos intrínsecos y extrínsecos. En la Figura 1.3 se puede observar una representación esquemática de estas interacciones. Los complejos de polielectrolitos son sensibles a los cambios en la concentración local de sal o fuerza iónica, ya que el apantallamiento de cargas en las cadenas de polímeros con el aumento de la concentración de sal resulta en la sustitución de pares iónicos intrínsecos por pares iónicos extrínsecos (Figura 1.3).

Entre los primeros trabajos en este campo se realizaron estudios en sistemas coloidales, H.G. Bungenberg de Jong et al. describieron los coacervatos de goma arábiga y gelatinas [17], sales de ribonucleico [18] y gliadinas [19] como ejemplos destacados. Estas fueron algunas de las primeras observaciones de la organización espontánea de macromoléculas biológicas, que tuvieron gran influencia en las primeras especulaciones sobre la organización pre-celular de la vida [20] y continúan siendo ahora asociados al estudio de estructuras celulares sin membranas [21]. A medida que mejoraron las técnicas para sintetizar polielectrolitos de alta densidad de carga se lograron ampliar las propiedades y aplicaciones. Los primeros análisis permitieron estudiar fenómenos como la precipitación de la catalasa activa utilizando poli(ácido metacrílico) y estudiar los principios generales del uso de polielectrolitos en la interacción con proteínas como la albúmina de suero bovino [22, 23]. Una aplicación de notable relevancia surge del estudio que sentó las bases de complejos de polielectrolitos bioactivos [24]. En dicho estudio, se investigó cómo la poli(4-vinilpiridina) puede interactuar en la unión entre iones metálicos y ADN. Los resultados demostraron de manera definitiva que las polibases podían unirse al ADN e incluso precipitar como un complejo unificado [24].

Factores de influencia en la formación PECs:

La formación de PECs puede tener un efecto significativo en la solubilidad, reología, turbidez y conductividad de la solución de polímero. Además, esta formación de complejos también puede alterar drásticamente la conductividad eléctrica, las propiedades mecánicas y la permeabilidad del sistema [25, 26]. La generación de complejos de polielectrolitos que desencadena en estructuras supramoleculares ordenadas dependen de diversos factores, entre los cuales están: el grado de ionización y distribución de carga en los polielectrolitos, la densidad de polímero, sus cargas, la flexibilidad de las cadenas, la concentración, la proporción de mezcla, el peso molecular, la estructura del polímero, la hidrofobicidad, las condiciones de temperatura durante el proceso, el pH y la fuerza iónica. Dentro de estas consideraciones, la estabilidad de los PECs tienen una principal dependencia del pH y de la naturaleza de los polielectrolitos utilizados. La respuesta al pH en el caso de los polielectrolitos débiles pueden favorecer/desfavorecer la formación de PECs. Por lo tanto, al elegir las condiciones de pH adecuadas, se puede encontrar una variedad de morfologías de las estructuras autoensambladas. Por ejemplo, en el caso de PECs donde uno de los polielectrolitos es un poli(ácido carboxílico), la cantidad de aniones carboxilato disociados es esencial para generar un complejo estable. Por lo general, a pH extremadamente bajo, los polianiones no pueden disociarse y no formarán complejos debido a la falta de aniones carboxilato disociados. Con un aumento adicional del pH, los polianiones pueden formar un complejo estable con poli-cationes de carga opuesta, ya que aumenta la cantidad de sitios aniónicos de carboxilato disociados. En cierto punto, se produce un complejo de coacervato equimolar debido a la disociación completa de los polianiones. El efecto análogo ocurre con las cadenas policationicas partiendo de pH extremadamente altos y disminuyendo el pH.

Por otro lado, la fuerza iónica juega un papel importante en la formación de PECs, diferentes estudios identificaron la susceptibilidad de los PECs al aumentar la fuerza iónica. Se pueden identificar tres tipos de comportamientos cualitativamente distintos: i) Baja o nula influencia, en general surge si la fuerza iónica es baja, es bajo el impacto que tiene en la formación de PECs, ii) Favorece la formación de agregados, a medida que aumenta la fuerza iónica dado que la formación de pares iónicos extrínsecos produce un *hinchamiento* de los agregados, iii) A partir de cierto punto, para altas concentraciones de sal, la competencia entre los pares iónicos es tal que empieza a ganar la formación de pares iónicos extrínsecos desarticulando la formación de complejos de polielectrolitos entre polímeros.

La interacción principal en la formación de PECs tiene naturaleza electrostática dada las cargas de las macromoléculas presentes. Sin embargo, características estructurales de los polielectrolitos como el grado de polimerización o interacciones de Van der Waals,

naturaleza hidrofóbica/hidrofílica, entre otras, también juegan un rol y se encuentran presentes. En resumen, la formación y estabilidad de PECs dependen de factores sinérgicos que contribuyen al autoensamblado. A lo largo de la tesis se estudia la formación de complejos de polielectrolitos basados en cuatro sistemas: a) Polielectrolitos en solución; b) Cepillos de polielectrolitos; c) Polielectrolitos autoensamblados capa por capa; d) Micelas de coacervatos.

1.3.1. Polielectrolitos en Solución

La mezcla de polielectrolitos libres en solución, con carga opuesta, forman complejos de polianiones y policationes a través de interacciones cooperativas que conducen a una región de fase rica en polímero (conocida como coacervato) y una fase diluida (el sobrenadante). Este proceso se conoce como separación en fase líquido-líquido. Es preciso mencionar que los complejos de PEs pueden formar una fase sólida que consiste en precipitados rígidos cuya propiedad es que, a diferencia de los coacervatos, son opacos [27]. Las propiedades de la fase concentrada dependen de la química de los PEs y pueden ser controladas por condiciones externas, como la concentración de sal, pH y la temperatura [27, 28]. Cuando esta fase rica en polímero está en equilibrio termodinámico, exhibe propiedades consistentes con las de un líquido homogéneo, con cierta transparencia óptica. La fase concentrada se puede visualizar como una solución semidiluida, compuesta por dos especies de PEs cargadas opuestamente, mediada por la formación de pares iónicos.

Van der Gucht et al. desarrollaron explicaciones detrás de la formación de coacervatos en términos de la energía de cohesión relativamente baja (se requiere unos pocos $k_B T$ /cadena para separar complejos de PE eléctricamente neutros [29]). Sin embargo, esta pequeña energía de cohesión no debe confundirse con la energía requerida para romper los complejos: la energía necesaria para separar los poliiones de carga opuesta puede ser tan alta como cientos de $k_B T$ por cadena a bajas concentraciones de sal [30]. Esta energía disminuye rápidamente al aumentar la concentración de sal. Por lo tanto, los coacervatos de PE pueden disolverse aumentando la fuerza iónica de la solución [29, 31-33].

Investigaciones proponen aplicaciones en membranas y baterías de electrolitos [34], debido a su buena conductividad eléctrica. Más recientemente, se ha explorado el uso de coacervatos como adhesivos bajo el agua [35, 36] y como matrices para la encapsulación de una amplia variedad de moléculas y biomoléculas [37]. Como los coacervatos son líquidos por naturaleza, podrían actuar como compartimentos sin membrana capaces de cargar y liberar metabolitos, promover reacciones químicas específicas y modificar

dinámicamente su estructura sin disolverse [38]. Esta variedad de aplicaciones subraya la necesidad de una comprensión rigurosa.

Un ejemplo particular de PECs en solución son las mezclas de polielectrolitos altamente asimétricos en solución. En los últimos años, se ha demostrado que los polielectrolitos pueden formar coacervatos no solo al interactuar con otro polielectrolito, sino también al interactuar con iones multivalentes de bajo peso molecular [39, 40]. Esta clase de complejos ión (multivalente)-polímero y los coacervatos polímero-polímero tradicionales, históricamente han evolucionado como campos de investigación diferentes [40-42]. Sin embargo, los complejos ión(multivalente)-polímero pueden considerarse como un caso particular de coacervatos, donde uno de los polielectrolitos ha sido reemplazado por un polión de *cadena corta*. Aunque los coacervatos simétricos (es decir, dos polielectrolitos de carga opuesta con las mismas longitudes de cadena, grados de ionización y concentraciones) han sido ampliamente investigados y su diagrama de fases está bien caracterizado [31, 32, 43, 44], el entendimiento fundamental de los coacervatos asimétricos ha quedado rezagado. En sistemas simétricos, es razonable suponer que el polianión y el polication estarán presentes en una relación estequiométrica tanto en el coacervato como en la fase diluida.

Los coacervatos formados por polielectrolitos con iones multivalentes son sistemas con una amplia variedad de aplicaciones. Se han propuesto coloides de poliamina-fosfato como nanotransportadores para la administración de medicamentos [40, 45]. Se han reportado coacervatos basados en biomoléculas cargadas (principalmente polilisina, poliarginina y ácidos nucleicos) y una amplia variedad de iones multivalentes bioactivos (como ATP y otros metabolitos), abriendo un camino hacia el diseño de agregados coloidales bioactivos [46, 47]. En este contexto, una serie de materiales de coacervatos fueron reportados con la capacidad de formar y de disolverse aplicando estímulos externos [41, 48, 49], para cargas de biomoléculas [46], e incluso para funcionar como nano-receptores para reacciones biológicamente relevantes [47]. Considerando que la formación de coacervatos localiza un ion multivalente soluble dentro de una nueva fase líquida, a través de la interacción con un polielectrolito, entonces la formación de coacervatos puede ser utilizada como una técnica para concentrar selectivamente un ion multivalente específico. En el caso de iones multivalentes con actividad redox, esta aproximación permite la creación de coacervatos electroactivos. Recientemente, Herrera et.al. demostraron que el ferricianuro ($z=-3$) y el ferrocianuro ($z=-4$) interactúan con polietilamina (PEI) para formar gotas de coacervatos con la capacidad de ser disueltas de forma selectiva por múltiples estímulos, incluyendo pH, fuerza iónica, y agentes redox [10]. De forma similar, Spruijt et al. combinaron ferricianuro con diferentes péptidos cationicos para formar gotas de coacervatos con la capacidad de localizar espacialmente reacciones químicas dentro del coacervato [50].

1.3.1.1. Comportamiento de fases

En este punto, es preciso analizar el marco físico-químico detrás del comportamiento morfológico del autoensamblado de los polielectrolitos en solución. La separación de fases es un fenómeno bien estudiado en materia blanda con fuerte correlación con las propiedades del material. La separación de fases es un proceso espontáneo de cadenas poliméricas que se segregan de una mezcla hacia una fase más concentrada. Es un proceso que surge a partir de un cierto umbral en las concentraciones poliméricas y tiene origen en las interacciones atractivas y repulsivas. El sistema sacrifica cierta entropía de mezcla, pero al mismo tiempo gana entropía por la liberación de contraiones al formarse el coacervato, de manera tal que se minimiza la energía libre. Como resultado, el sistema pasa de tener una composición homogénea a separar en fases. La solución homogénea de polímero se vuelve termodinámicamente inestable y se transforma espontáneamente en dos fases coexistentes: una fase rica en polímero y una fase pobre en polímero. La físico-química detrás del equilibrio termodinámico para la coexistencia de fases resulta en obtener información cuantitativa de las variables que describen cada una de las fases.

Sistema Binario Con el propósito de detallar los criterios empleados, y sin perder generalidad, se presenta la metodología teórica utilizada para describir la separación de fases en un sistema binario. Entonces, supongamos una mezcla de dos especies con fracciones de volumen X_1 y X_2 . En este contexto, abordamos la energía libre considerando el sistema como homogéneo. Luego, evaluamos su estabilidad comparando la energía libre de la fase homogénea con la energía libre cuando se produce la separación de fases. Para ilustrar este proceso, tomemos como ejemplo un sistema binario donde la energía de Gibbs se compone de contribuciones entrópicas y un término de interacción.

$$\begin{aligned}\beta g &= \beta g_{ideal} + \beta g_{exceso} \\ \beta g &= X_1 \log(X_1) + X_2 \log(X_2) + \chi X_1 X_2\end{aligned}\tag{1.3}$$

De acuerdo con el parámetro de interacción (χ), se pueden obtener dos comportamientos cualitativamente diferentes en cuanto a la energía de Gibbs resultante. i) Caso ideal, $\chi \approx 0$: En la Figura 1.4.A. Se representa la curva de energía libre en función de una de las concentraciones. En la misma se puede observar que la concavidad de la parábola es siempre positiva. Cada punto en la curva representa la energía libre de la mezcla en solución homogénea, es decir, una fase. Dado que la curva no presenta un cambio en la concavidad, no tiene ningún punto de inflexión. Este tipo de comportamiento resulta en que cualquier separación de fases devenga en un aumento en la energía de mezcla. Esto

se puede ver analizando lo que sucede si planteamos la separación de fases en un punto arbitrario X_1 que separe en fases en un par de composiciones X_{11} y X_{12} . Debido a la concavidad, no hay posibilidad de unir los puntos en la curva de energía de forma tal que la energía libre resultante sea menor a la de fase homogénea: $g_{mezcla} < g'_{mezcla}$. Por lo tanto, no es termodinámicamente favorable la separación de fases en virtud de la energía.

ii) Luego, analizando lo que sucede cuando $\chi < 0$, el término de interacción obtiene mayor relevancia. En la Figura 1.4.B la curva presenta un comportamiento diferente al de la Figura 1.4.A. En la misma se ve un cambio de concavidad, dos mínimos (locales), un máximo (local) y dos puntos de inflexión. Entonces, considerando el sistema con composición X_1 la energía de mezcla dada por el punto **a** (g_{mezcla}) corresponde a la energía libre de Gibbs si el sistema se comportara como una mezcla homogénea. Observando la curva, se puede establecer la separación en dos fases líquidas con una fracción molar X_{11} y otra X_{12} , de forma tal que la energía libre viene dada por el punto **b** (g'_{mezcla}) de la Fig. 1.4.B. Siendo que $g'_{mezcla} < g_{mezcla}$ el sistema reduce su energía libre al separar en fases. En este punto, cada una de las fases tiene una composición tal que los puntos dentro del gráfico de energía libre pertenecen a la misma recta tangente. Por lo tanto, la condición que se impone resulta en la igualdad de los potenciales químicos en cada una de las fases. A su vez, la curva de energía libre para la mezcla homogénea presenta dos puntos de inflexión I_1 , I_2 entre los que sucede un cambio en la concavidad. En la región comprendida entre estos puntos de inflexión sucede que $d\mu/dX < 0$, quedando así determinada la región inestable. Es decir, entre I_1 y I_2 , el potencial químico decrece con el número de partículas (N). Esta condición viola el segundo principio de la termodinámica, ya que μ y N son variables conjugadas y, por lo tanto, μ crece con N . Por lo tanto, entre I_1 y I_2 , el sistema homogéneo no solo tiene mayor energía libre que el sistema separado en fases, sino que además viola la segunda ley y por ello no puede existir. De esta forma quedan diferenciadas 3 regiones según la estabilidad: Región estable en donde la mezcla homogénea es termodinámicamente favorable (de 0 a X_{11} y de X_{12} a 1), región en donde la separación de fases es favorecida termodinámicamente, pero el sistema homogéneo puede existir como un sistema metaestable, ya que $d\mu/dX$ es positiva, pero en donde la $d\mu/dX$ es positiva (X_{11} a I_1 y I_2 a X_{12}), y región inestable donde la $d\mu/dX$ es negativa (I_1 a I_2).

En la Figura 1.4.C se representa un esquema del diagrama de fases con fines ilustrativos. De la curva de la energía libre de Gibbs se puede extraer la información de los puntos de la recta tangente y de los puntos de inflexión. En términos del parámetro de interacción (χ) se pueden obtener los distintos puntos de inflexión y de la recta tangente. En el límite, se puede observar que coinciden en un punto crítico P_c que representa el límite en donde la mezcla homogénea del sistema se vuelve estable en todo ámbito de concentración. El criterio de estabilidad de la espinodal se establece a partir de los puntos de inflexión. Por

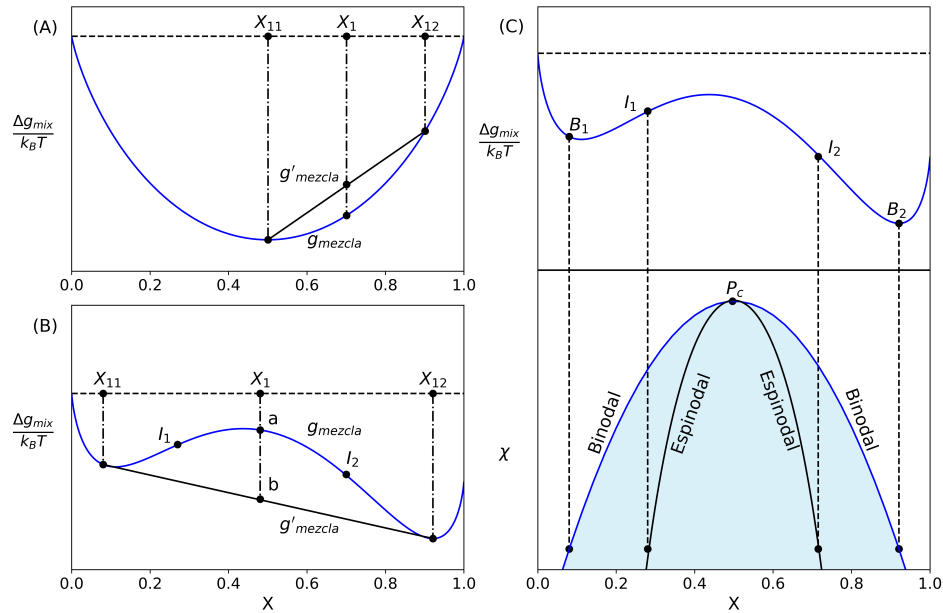


Figura 1.4: Diagrama de fases del sistema binario. A) Caso homogéneo (parámetro de interacción $\chi = 0$). B) Separación en fases (parámetro de interacción χ negativo). C) Separación en fases, diagrama espinodal y binodal, (parámetro de interacción χ negativo).

lo tanto, la condición de ($d^2G/dX^2=0$) en la curva de energía libre establece los puntos de la curva espinodal en el diagrama de fases (ver Figura 1.4.C). Barrer el parámetro de interacción completa el diagrama estableciendo el límite entre la región inestable en donde la separación en fases es espontánea y la metaestable donde sistema es inestable en términos de fluctuaciones de composición.

El criterio de la binodal es el criterio que establece el límite concreto a partir del cual el sistema tiene las condiciones para separar en fases. Los puntos de la curva binodal surgen al establecer el criterio de igualar los potenciales químicos, en las dos fases y que la temperatura y presión osmótica sean la misma en ambas fases. En el caso de la espinodal, el sistema homogéneo es inestable respecto a fluctuaciones (cualquier fluctuación termina divergiendo y separando el sistema en fases). Entre la binodal y la espinodal, el sistema homogéneo es estable respecto a las fluctuaciones y, por lo tanto, el sistema homogéneo puede existir indefinidamente aunque tenga una energía libre mayor que el separado en fases (es decir, el sistema homogéneo es metaestable).

En conclusión, en la Figura 1.4.C se establece el diagrama de fases que resulta de un modelo sencillo mostrando la región en donde la solución es homogénea (por fuera de la curva binodal) y donde la región separa en fases (área sombreada celeste). El ejemplo, es ilustrado para un caso binario, la extensión a sistemas de más componentes (ternarios, cuaternarios, etc..) son análogos con la inclusión de cada uno de los potenciales químicos.

1.3.2. Cepillos de Polielectrolitos

Una mezcla de policationes y polianiones unidas a una superficie, es decir, un cepillo de polielectrolitos mixtos tiene aplicaciones en distintas ramas de la ciencia de materiales [51-53]. La formación de complejos entre polímeros en la superficie, no separa en fases macroscópicamente debido a las restricciones introducidas por estar las cadenas ancladas a la superficie [15, 54, 55]. Aun así, lo que sucede es la formación de agregados laterales a través de un proceso de separación en microfases resultado de la interacción de poliiones con carga opuesta en un cepillo de polielectrolitos mixtos. La formación de PECs, en el campo de los cepillos de polielectrolitos, posee protagonismo en sistemas donde dos superficies opuestas contienen un cepillo de policationes y un cepillo de polianiones y se ponen en contacto. Alternativamente, las cadenas de policationes y polianiones pueden anclarse en la misma superficie y formar un cepillo de polielectrolitos mixtos. Este último, ha sido mucho menos estudiado que los cepillos de polielectrolitos de un solo componente o los cepillos de polímeros neutros mixtos, pero sus propiedades anfotéricas lo hacen muy atractivo para superficies conmutables [15, 55]. Houbenov et al. informaron el primer ejemplo de un cepillo mixto polianiónico/policationico [55]. Tanto el polication [poli(2-vinilpiridina) (P2VP)] como el polianión [ácido acrílico polimérico (PAA)] utilizados son polielectrolitos débiles, lo que permite controlar la morfología del sistema mediante cambios en el pH. Drechsler et al. estudiaron la morfología de este sistema utilizando imágenes AFM in situ en función del pH de la solución y la fuerza iónica [15]. Estos autores observaron estructuras onduladas en bajas fuerzas iónicas (1 mM), las cuales se atribuyeron a agregados de cadenas de PAA y P2VP interactuantes. Estas estructuras onduladas se suavizaron en altas fuerzas iónicas (1M), lo cual concuerda con el efecto desestabilizador esperado de la sal añadida sobre los complejos inter-polielectrolito. La relevancia tecnológica y biológica de los complejos interpolielectrolito ha motivado modelos teóricos y simulaciones para racionalizar su comportamiento. En cuanto a los criterios de estabilidad y morfología de los cepillos de polielectrolitos, el criterio utilizado tiene las bases del criterio de la espinodal descrito en la Sección 1.3.1.1. A diferencia del caso de polielectrolitos en solución, en los cepillos de polielectrolitos las cadenas poliméricas están unidas a la superficie. Esto resulta en la imposibilidad de la formación de macroestructuras, por lo tanto, se forman microestructuras y se habla de separación de microfases.

1.3.3. Adsorción capa por capa

La adsorción capa por capa de PEs aprovecha la formación de complejos de PEs para construir películas delgadas mediante la adsorción alternada de polielectrolitos de carga

opuesta. La simple metodología del autoensamblado capa por capa permite el diseño de arquitecturas con precisión a escala nanométrica. Inicialmente fue propuesto por Iller en la década del 1960 [56] y tuvo un sustancial desarrollo desde la década del 1990 por Decher et al. [57-59]. Desde entonces, las técnicas de autoensamblado capa por capa se volvieron en una eficiente y versátil estrategia para el recubrimiento de sustratos con una estructura bien controlada con propiedades y funciones para diversas aplicaciones. El proceso de autoensamblado consta de una adsorción secuencial de polielectrolitos desencadenados principalmente por interacciones electrostáticas, pero intervienen interacciones de otra naturaleza (como pueden ser interacciones de Van der Waals). A partir de ello, se puede obtener un control de la composición, espesor y rugosidad, ajustando parámetros de la solución, tanto sea de la concentración de polímeros, la fuerza iónica o el pH [60-62]. El proceso de autoensamblado capa por capa tiene aplicaciones principales en sistemas biomédicos para ingeniería de tejidos, medicinas regenerativas, biosensores, liberación de medicamentos [63-66]; y también aplicaciones relevantes en la ciencia de materiales y de energía [53, 67], entre otros.

1.3.4. Micelas de coacervatos

Una rama que deriva de la formación de complejos de polielectrolitos es el autoensamblado de polímeros compuestos por dos o más bloques distintos. Los copolímeros en bloque, generalmente tienen un bloque de polímero ionizable y un segundo bloque que puede ser un polímero soluble en agua no ionizable. Cuando los copolímeros forman complejos con polielectrolitos de carga opuesta, forman una supraestructura soluble. Esta supraestructura se forma con un núcleo en donde se produce la formación de complejos de polielectrolitos y es soluble en agua dado su bloque externo hidrofílico. Estos complejos son denominados de diferentes formas por la literatura; complejos de bloques iónicos solubles en agua (BIC) [68], micelas de complejos de poliiones (PIC) [69] y el término usado en la presente tesis micelas de coacervato con complejos en el núcleo (C3Ms) [70, 71]. Tanto en las micelas tradicionales como en las micelas de coacervato, en ambos casos se puede identificar un núcleo y una corona. Mientras que la micela tradicional el núcleo se genera exclusivamente por el carácter hidrofóbico, el núcleo de las micelas C3Ms está generado por la formación de complejos polielectrolitos. Para proporcionar estabilización estérica contra la agregación, uno o ambos polielectrolitos en las C3Ms son copolímeros que comprenden un bloque cargado (que participa de la formación de coacervatos en el núcleo) y un polímero hidrófilo neutro (como el poli(óxido de etileno) PEO), que forma la corona. A diferencia de las micelas tradicionales, tanto el núcleo como la corona de las C3M están hidratados, lo que es una plataforma ideal para secuestrar y liberar moléculas hidrofílicas. Muchos de los usos de las C3M se basan en

su capacidad para captar y liberar moléculas huésped. En particular, sus aplicaciones se han visto en terapias génicas, en donde se forman complejos entre ácidos nucleicos (ADN o ARN) con copolímeros de carga opuesta, como PEO-poli(L-lisina) [72]. Otras aplicaciones de C3Ms incluyen la encapsulación de moléculas pequeñas [73] y proteínas [74] para usos terapéuticos. La construcción con éxito de las C3Ms basados en proteínas depende tanto de la carga propia de las proteínas como de los efectos de regulación de carga. Muchos de estos efectos serán discutidos a la hora de hablar del autoensamblado y desensamblado de micelas C3Ms. Se puede analizar la estabilidad de la micela dependiendo de la estructura de los polímeros, la respuesta en pH y concentración de sal de la solución, entre otros factores y aprovechar estas propiedades para la encapsulación/liberación. A modo de ejemplo, los sistemas sensibles al pH son especialmente atractivos para la liberación de antitumorales, ya que el pH local de los tejidos extracelulares en los tumores es ligeramente ácido.

Hasta este punto, se planteó un panorama general del estado del arte de la formación de complejos de polielectrolitos en los sistemas que atañen los intereses de la tesis. Continuando con la introducción, es preciso dar un panorama acerca de los distintos modelos teóricos que describen estos autoensamblados y la herramienta teórica/computacional utilizada en la presente tesis.

1.3.5. Modelos Teóricos

Polielectrolitos en Solución

Los primeros tratamientos teóricos de polielectrolitos de coacervatos en solución datan de la década de 1950 [75]. Actualmente, distintos modelos teóricos/computacionales se utilizan para la formación de complejos de polielectrolitos. Simulaciones de dinámica molecular (MD) y Monte Carlo (MC) [32, 76-78] capturan de forma correcta la formación de PECs, sin embargo, estos métodos son en general computacionalmente muy costosos para la exploración sistemática. En esta línea, existen solamente algunos reportes recientes para la construcción del diagrama de fases de coacervatos usando MD [32, 79]. Por otro lado, para capturar exitosamente la formación de complejos de polielectrolitos y sus consecuencias, se debe abordar desde un enfoque teórico las interacciones electrostáticas más allá del nivel de campo medio [43]. La primera descripción de coacervatos de polielectrolitos, la teoría de Voorn-Overbeek [75], introdujo un término que modela las interacciones electrostáticas al nivel de la teoría de Debye-Hückel en la energía libre, la cual considera la atracción entre poliones con cargas opuestas. Sin embargo, para lograr un buen acuerdo con los experimentos, también es necesario incorporar en esta teoría

una contribución Flory-Huggins, que modela interacciones no electrostáticas (e introduce parámetros de ajuste en la teoría) [29]. Teorías más recientes para complejos de polielectrolitos incluyen teorías como la aproximación de fase aleatoria [80-82], métodos de campos teóricos [83, 84], el modelo de sitios de interacción de referencia de polímeros (PRISM) [85], la teoría de estado líquido [86], y el formalismo de equilibrio químico [33, 87, 88]. Esta última teoría describe la formación de complejos de polielectrolitos y la unión de contraiones como reacciones de equilibrio químico, lo que resulta en una descripción muy intuitiva, pero requiere conocer los valores de las constantes de equilibrio. Por otro lado, los complejos de coacervatos con cierto grado de asimetría (como la mayoría de los sistemas reales) han sido menos explorados. Aquí es importante darse cuenta de que grandes asimetrías en la longitud de cadena o la carga por molécula resultarán en una distribución asimétrica de los macroiones dentro de las dos fases, incluso si ambos macroiones se mezclaron en una proporción estequiométrica. Una contribución importante al estudio de los coacervatos complejos asimétricos fue realizada por Wang et al., quienes investigaron tanto la asimetría de concentración como la de carga utilizando simulaciones y una teoría de estado líquido [89, 90].

Cepillos de polielectrolitos

Los cepillos de polielectrolitos mixtos fueron estudiados teóricamente mediante teoría de redes [91] y una teoría molecular [92]. En ambos casos, la teoría predijo un perfil de densidad de polímero altamente heterogéneo en la dirección normal a la superficie, lo que indica una coexistencia de cadenas estiradas y colapsadas dentro del cepillo. Sin embargo, estos trabajos teóricos no predijeron la posibilidad de la formación de agregados laterales (es decir, la formación de in-homogeneidades en el plano del sustrato) y, por lo tanto, no pueden explicar las nano-morfologías observadas por AFM por Drechsler et al. [15]. Una limitación principal de los trabajos anteriores para predecir la separación de fases lateral reside en el tratamiento de campo medio de las interacciones electrostáticas. La electrostática, en las teorías de campo medio, no tiene en cuenta las correlaciones entre el polication y el polianión que son importantes para describir adecuadamente la formación de pares iónicos y, en última instancia, el autoensamblado de complejos de polielectrolito. En vías de superar esta limitación se plantea el estudio de cepillos de polielectrolitos mixtos con la inclusión explícita de la formación de pares iónicos.

Capa por capa

Así como los polielectrolitos en solución y los cepillos de polielectrolitos, el proceso de autoensamblado capa por capa es estudiado y modelado de forma teórica por modelos de aproximación de fase aleatoria [93], teoría de campos auto-consistentes [94]. Asimismo, existen modelos de grano grueso y tratamientos atomísticos para el modelado y análisis de la estructura y dinámica de las multicapas. En este contexto, Holm et al.

[95] presentan un trabajo en donde resumen diferentes estrategias y modelos bajo este enfoque. Salehi et al. dieron un paso interesante y prometedor en estudiar de forma paralela la formación de coacervatos de polielectrolitos en solución y el autoensamblado capa por capa, vinculación poco estudiada en la literatura. En ese contexto, propusieron una *curva universal* para el efecto de la fuerza iónica en la adsorción capa por capa [96].

Micelas de coacervatos

La teoría de escala ya mencionada fue usada por Rumyantsev et al. [97] y Kramarenko et al. [98] para entender cómo las dimensiones internas de las estructuras y propiedades de las C3Ms escalan con la longitud de los copolímeros, la fuerza iónica de la solución y el grado de ionización. El uso de teorías de escala está restringido a sistemas compuestos por cadenas flexibles ideales y polielectrolitos débiles cargados, y provee información limitada de la estructura interna de las micelas. La teoría de campos autoconsistentes (SCF) se ha usado con diferentes estrategias para tener en cuenta correlaciones ion-ion y estudiar la separación de fases de copolímeros de dibloques con cargas opuestas en el régimen de alta concentración [99, 100]. La estructura interna y el intercambio molecular de las C3Ms se estudiaron vía simulaciones de dinámica molecular [101, 102].

1.4. MOLT y autoensamblado

La teoría molecular (MOLT) es una herramienta teórica/computacional para el modelado de autoensamblado de materia blanda que tiene sus bases en estudios desarrollados en la década del 1980 por I. Szleifer, A. Ben-Shaul y W. Gelbart. Los trabajos iniciales surgieron del estudio termodinámico de anfífilos formados por una cola hidrofóbica y una cabeza hidrofílica para la formación de agregados. Entre las novedades de la teoría se encontraba la inclusión de la libertad conformacional de las cadenas que contribuyen a la energía libre y, por consiguiente, a la formación de agregados[103-105]. El avance de la teoría molecular se expandió al estudio de distintos autoensamblados de materia blanda. Mencionando algunas de las principales ramas de investigación se tienen los trabajos de I. Szleifer y M. A. Carignano que avanzaron en el modelado de polímeros unidos a una superficie. En diversos trabajos analizaron la estructura y termodinámica de polímeros lineales y ramificados unidos a una superficie [106], cadenas de polímeros unidos a una superficie en buen solvente [107] y en solvente pobre [108]. Por otro lado, se desarrollaron modelos vinculados con adsorción de proteínas a superficies modificadas con polímeros [109, 110]. Una de las ventajas de la teoría está en la posibilidad de incluir detalles moleculares al sistema para poder estudiar casos específicos como son los polímeros cargados (polielectrolitos) unidos a una superficie [111], la formación de geles [112], el transporte iónico en nanocanales modificados con polímeros [113], entre

otros. Es posible, la incorporación de interacciones específicas como equilibrios químicos [114], reacciones redox [115] interacciones electrostáticas [113], hidrofobicidad [116], considerar cuestiones de geometría y estructura [111], entre otras. En resumen, MOLT tiene ventajas respecto de otras teorías dado que provee una directa estimación de la energía libre del sistema, lo que permite a partir de análisis termodinámicos analizar la morfología del sistema. En el marco de la teoría molecular se generan una cantidad representativa de conformaciones de cadenas. Las cadenas individuales se emplean como estado de referencia teniendo en cuenta las repulsiones estéricas de la cadena consigo misma de forma exacta, mientras que las repulsiones con el resto de las cadenas, iones o solvente, se realizan con una aproximación de campo medio. En este contexto, se obtiene una información promedio de la energía libre del sistema y de la estructura. Es por ello que la teoría pierde información acerca de las correlaciones entre partículas, déficit que será abordado en forma parcial a lo largo de la tesis. En particular, en el caso de las interacciones atractivas electrostáticas, dado el déficit de la teoría, se incorpora de forma explícita la correlación entre iones considerando la formación de pares iónicos vía el formalismo de los equilibrios químicos. Partiendo de este punto, y tomando como referencia los trabajos específicos de polielectrolitos unidos a una superficie [111], autoensamblado capa por capa [117], formación de micelas [116], es que se desarrollaron metodologías en virtud de estudiar los sistemas propuestos en la presente tesis.

1.5. Hoja de ruta de la tesis

La tesis está desarrollada con la siguiente hoja de ruta. En el Capítulo 2 se desarrolla en detalle la teoría molecular para la separación en microfasas de cepillos de polielectrolitos inducidos por las interacciones de pares iónicos. A su vez, si bien no se repiten todos los cálculos (por cuestiones de practicidad), se mencionan los detalles más relevantes a la hora de estudiar cada sistema: micelas de coacervato con complejos de polielectrolitos en el núcleo, películas delgadas de polielectrolitos mediante la adsorción capa por capa, formación de coacervatos de polielectrolitos en solución. En el Capítulo 3 se desarrolla un estudio sistemático de los cepillos de polielectrolitos en solución analizando la estructura y morfología en función del pH, fuerza iónica, longitudes de cadena y grado de asociación entre los polielectrolitos. Se muestra el efecto relevante en la morfología de la formación de pares iónicos entre polielectrolitos de carga opuesta y entre polielectrolitos y iones. En el Capítulo 4 se analiza la formación de micelas de coacervato de un copolímero y una molécula. En el mismo se estudia la estructura y la morfología en función de la arquitectura de las macromoléculas (copolímero y molécula) y del pH de la solución. De esta forma se analiza el autoensamblado de una micela de coacervato y su posterior desensamblado en respuesta al pH. En el Capítulo 5 se realiza una unificación teórica para

describir dos tipos de autoensamblados como la formación de películas capa por capa y la formación de coacervatos de polielectrolitos en solución. Si bien son sistemas bien estudiados, más que nada el caso de los polielectrolitos en solución, hay pocos desarrollos teóricos que de forma conjunta estudien ambos procesos. A su vez, continuando con el estudio de polielectrolitos en solución se procedió a estudiar la formación de coacervatos de polielectrolitos con iones multivalentes. En el Capítulo 6 se realiza una síntesis y un resumen de los principales aportes de la tesis y se discute acerca de los posibles desarrollos en cada área.

Referencias

- [1] K. Subramani y W. Ahmed. «Self-assembly of proteins and peptides and their applications in bionanotechnology and dentistry». *Emerging Nanotechnologies in Dentistry (Second Edition) Micro and Nano Technologies* (2018), págs. 231-249.
- [2] N. C. Seeman y H. F. Sleiman. «DNA nanotechnology». *Nature* 3 (2018), pág. 17068.
- [3] N. C. Seeman. «Nanomaterials Based on DNA». *Annual Review of Biochemistry* 79 (2010), págs. 65-87.
- [4] J. D. Badjic et al. «A Molecular Elevator». *Science* 303 (2004), págs. 1845-1849.
- [5] V. Balzani et al. «Artificial Molecular Machines». *Angewandte Chemie* 39 (2000), págs. 3348-3391.
- [6] S. I. Stupp y P. V. Braun. «Molecular Manipulation of Microstructures: Biomaterials, Ceramics, and Semiconductors». *Science* 277 (1997), págs. 1242-1248.
- [7] H. Cui, M. J. Webber y S. I. Stupp. «Self-assembly of peptide amphiphiles: From molecules to nanostructures to biomaterials». *Science* 94 (2010), págs. 1-18.
- [8] R. L. Letsinger C. A. Mirkin, R. C. Mucic y J. J. Storhoff. «A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials». *Nature* 382 (1996), págs. 607-609.
- [9] Pierre-Gilles de Gennes. «Soft Matter (Nobel Lecture)». *Angew. Chem. Int.* 31 (1992), págs. 842-845.
- [10] Herrera S. E. et al. «Redox-Active Polyamine-Salt Aggregates as Multistimuli-Responsive Soft Nanoparticles.» *Phys. Chem.* 22.14 (2020), págs. 7440-7450.
- [11] Debais G. y M. Tagliazucchi. «Two Sides of the Same Coin: A Unified Theoretical Treatment of Polyelectrolyte Complexation in Solution and Layer-by-Layer Films». *Macromolecules* 55 (2022).
- [12] Debais G. y M. Tagliazucchi. «Microphase separation and aggregate selfassembly in brushes of oppositely charged polyelectrolytes triggered by ion pairing». *The Journal Chemical Physics* 153 (2020).
- [13] Gervasio Zaldivar et al. «Self-assembled nanostructures of peptide amphiphiles: charge regulation by size regulation». *The Journal of Physical Chemistry C* 123.28 (2019), págs. 17606-17615.
- [14] L. Maldonado et al. «Interpolymer complexes of poly(sulfonic acid)sand poly(ethylene oxide): an unexpected association». *Soft Matter* 15 (2019), págs. 9318-9324.
- [15] A. Drechsler et al. «pH and Salt Response of Mixed Brushes Made of Oppositely Charged Polyelectrolytes Studied by in Situ AFM Force Measurements and Imaging». *Langmuir* (2018).

- [16] J. B. Schlenoff y G. Decher. «Multilayer thin films: sequential assembly of nanocomposite materials». *John Wiley and Sons* (2006).
- [17] H. G. Bungenberg de Jong y H. R. Kruyt. «Coacervation (Partial miscibility in colloid systems)». *Proc. K. Ned. Akad. Wet.* 32 (1929), pág. 849.
- [18] H. G. Bungenberg de Jong, W. A. L. Dekker y K. C. Winkler. «Complex relationships in lyophilic colloidal systems». *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* (1934).
- [19] H. G. Bungenberg de Jong, W. J. Klaar y C. G. Sumner. «Colloid chemistry of gladian separation». *Trans. Faraday Soc.* 28 (1932), pág. 27.
- [20] Oparin A.I. y Synge A. «The Origin of Life on Earth». *New York: Academic* (1957).
- [21] Deng N.N. «Complex coacervates as artificial membraneless organelles and protocells». *Biomicrofluidics* (2020), pág. 51301.
- [22] Morawetz H. y Hughes W.L. «The interaction of proteins with synthetic polyelectrolytes. Complexing of bovine serum albumin». *J. Phys. Chem.* (1952), pág. 64.
- [23] M. Berdick y H. Morawetz. «The interaction of catalase with synthetic polyelectrolytes». *J. Biol. Chem.* (1953), pág. 959.
- [24] Miller I.R. y Bach D. «Interaction of DNA with Heavy Metal Ions and Polybases: Cooperative Phenomena». *Biopolymers* (1968), pág. 169.
- [25] Venkata S. et al. «A comprehensive review on polyelectrolyte complexes». *Drug Discovery Today* 17 (2017).
- [26] C. Schatz et al. «Formation and properties of positively charged colloids based on polyelectrolyte complexes of biopolymers». *Langmuir* 10 (2017), págs. 7766-7778.
- [27] H. M. Fares et al. «Swelling and Inflation in Polyelectrolyte Complexes». *Macromolecules* 52 (2019), págs. 610-619.
- [28] Q. Wang y J. B. Schlenoff. «The Polyelectrolyte Complex/Coacervate Continuum». *Macromolecules* 47 (2014), 3108-3116.
- [29] Van der Gucht J. et al. «Polyelectrolyte Complexes: Bulk Phases and Colloidal Systems.» *J. Colloid Interface Sci.* 361 (2011), págs. 407-422.
- [30] Spruijt E., Cohen Stuart y J. M. A. and van der Gucht. «Dynamic Force Spectroscopy of Oppositely Charged Polyelectrolyte Brushes.» *Macromolecules* 43 (2010), págs. 1543-1550.
- [31] Spruijt E. et al. «Binodal Compositions of Polyelectrolyte Complexes». *Macromolecules* 43.15 (2010), págs. 6476-6484.
- [32] Li L. et al. «Phase Behavior and Salt Partitioning in Polyelectrolyte Complex Coacervates». *Macromolecules* 51 (2018), págs. 2988-2995.

- [33] Lou J. et al. «Tunable Coacervation of Well-Defined Homologous Polyanions and Polycations by Local Polarity.» *ACS Cent. Sci.* 5 (2019), págs. 549-557.
- [34] Michaels A. S. «POLYELECTROLYTE COMPLEXES.» *Ind. Eng. Chem.* 57 (1965), págs. 32-40.
- [35] Liu X. et al. «Heteropoly Acid-Driven Assembly of Glutathione into Redox-Responsive Underwater Adhesive.» *Chem. Commun.* 56 (2020), 11034–11037.
- [36] Shao H., Bachus K. N. y Stewart R. J. «A Water-Borne Adhesive Modeled after the Sandcastle Glue of P. Californica: A Water-Borne Adhesive Modeled after the Sandcastle Glue of» *Macromolecules* 9 (2009), 464–471.
- [37] Blocher McTigue W. C. y Perry S. L. «Design Rules for Encapsulating Proteins into Complex Coacervates.» *Soft Matter* 15 (2019), 3089–3103.
- [38] M. Abbas et al. «Peptide-based coacervates as biomimetic protocells». *Chem Soc. Rew* 50 (2021), págs. 3690-3705.
- [39] Herrera S. E. et al. «Polyelectrolyte-Multivalent Molecule Complexes: Physicochemical Properties and Applications». *Soft Matter* 19.11 (2023).
- [40] Lapitsky Y. «Ionically Crosslinked Polyelectrolyte Nanocarriers: Recent Advances and Open Problems.» *Colloid Interface Sci.* 19 (2014), págs. 122-130.
- [41] Herrera S. E. et al. «Polyamine Colloids Cross-Linked with Phosphate Ions: Towards Understanding the Solution Phase Behavior.» *Chem Phys* 20.8 (2019).
- [42] Hoopes B. C. y McClure W. R. «Studies on the Selectivity of DNA Precipitation by Spermine.» *Nucleic Acids Res.* 9 (1981), 5493–5504.
- [43] Sing C. E. «Development of the Modern Theory of Polymeric Complex Coacervation.» *Adv. Colloid Interface Sci.* 239 (2017), págs. 2-16.
- [44] Sing C. E. y S. L. Perry. «Recent Progress in the Science of Complex Coacervation.» *Soft Matter.* 16 (2020), 2885–2914.
- [45] Agazzi M. L. et al. «Insulin Delivery from Glucose-Responsive, Self-Assembled, Polyamine Nanoparticles: Smart “Sense-and-Treat” Nanocarriers Made Easy.» *J. Chem. Eur.* 26.11 (2020).
- [46] Cakmak F. P. et al. «Prebiotically-Relevant Low Polyion Multivalency Can Improve Functionality of Membraneless Compartments.» *Nat. Commun.* 11.1 (2020).
- [47] Smokers I. B. A. et al. «Complex Coacervation and Compartmentalized Conversion of Prebiotically Relevant Metabolites». *Chem. Systems* 4.4 (2022).
- [48] Herrera S. E. et al. «Multitasking Polyamine/Ferrioxalate Nano-Sized Assemblies: Thermo-, Photo-, and Redox-Responsive Soft Materials Made Easy.» *Chem. Commun.* 55.97 (2019), págs. 14653-14656.

- [49] Agazzi M. L. et al. «Self Assembled Peptide Dendrigraft Supraparticles with Potential Application in PH/EnzymeTriggered Multistage Drug Release.» *Colloids Surf. B Biointerfaces* 190 (2020).
- [50] Wang Q. «Internal Structure and Charge Compensation of Polyelectrolyte Multilayers: A Numerical Study.» *Soft Matter* 5.2 (2009), págs. 413-424.
- [51] Krishnendu S. et al. «Gold Nanoparticles in Chemical and Biological Sensing».
Chem Rev. 112 (2012), págs. 2739-2779.
- [52] P. D. Topham, A.J. Parnell y R.C. Hiorns. «Block copolymer strategies for solar cell technology».
Chem Eng. and App. Chem. 49 (2011), págs. 1131-1156.
- [53] Y. Xiang, S. Lua y S. P. Jiang. «Layer-by-layer self-assembly in the development of electrochemicalenergy conversion and storage devices from fuel cells to supercapacitors».
Chem Soc. Rev. 41 (2012).
- [54] L. Ionov et al. «Stimuli-responsive command polymer surface for generation of protein gradients.» *Biointerphases.* 4 (2009).
- [55] N Houbenov, S Minko y M Stamm. «Mixed polyelectrolyte brush from oppositely charged polymers for switching of surface charge and composition in aqueous environment».
Macromolecules 36 (2003), págs. 5897-5901.
- [56] R.K. Iller. «Multilayers of colloidal particles».
J. Colloid Interface Sci. 21 (1966), págs. 569-594.
- [57] Decher G. «Nanoassemblies: Toward Layered Polymeric Multicomposites.» *Science* 277 (1997), págs. 1232-1237,
- [58] Decher G. et al. «Layer-by-layer assembled multicomposite films».
Current Opinion in Colloid and Interface Science 3 (1998), págs. 32-39.
- [59] Decher y G. Fuzzy. «Nanoassemblies: Toward Layered Polymeric Multicomposites».
SCience 277.5330 (1997).
- [60] Borges J. y Mano J.F. «Molecular interactions driving the layer-by-layer assembly of multilayers».
Chem. Rev. 114 (2014), págs. 8883-8942.
- [61] Chang L. et al. «Layer-by-layer assembly of poly (N-acryloyl-N-propylpiperazine) and poly (acrylic acid): Effect of pH and temperature.» *Thin Solid Films* 516 (2008), págs. 2125-2129.
- [62] Tang K. y Besseling N.A. «Formation of polyelectrolyte multilayers: Ionic strengths and growth regimes.» *Soft Matter* 12 (2016), págs. 1032-1040.
- [63] Gentile P. et al. «Layer-by-layer assembly for biomedical applications in the last decade.» *Nanotech.* 26 (2015).

- [64] Li W. et al. «The effect of layer-by-layer assembly coating on the proliferation and differentiation of neural stem cells.» *ACS Appl. Mater. Interfaces* 7 (2015), 3018–3029.
- [65] Hong C. Y. et al. «Semipermeable Functional DNA-Encapsulated Nanocapsules as Protective Bioreactors for Biosensing in Living Cells.» *Anal. Chem.* 89 (2017), págs. 5389-5394.
- [66] D. Alkekha, P. T. Hammond y A. Shukla. «Layer-by-Layer Biomaterials for Drug Delivery». *Annual Review of Biomedical Engineering* 22 (2020).
- [67] A. K. Sarker y J.-D. Hong. «Layer-by-Layer Self-Assembled Multilayer Films Composed of Graphene/Polyaniline Bilayers: High-Energy Electrode Materials for Supercapacitors». *Langmuir* 288 (2012), págs. 12637-12646.
- [68] Kabanov A.V. et al. «Soluble Stoichiometric Complexes from Poly(N-ethyl-4-vinylpyridinium) Cations and Poly(ethylene oxide)-block-polymethacrylate Anions». *Macromolecules* (1996), pág. 6797.
- [69] Harada A. y Kataoka K. «Formation of Polyion Complex Micelles in an Aqueous Milieu from a Pair of Oppositely-Charged Block Copolymers with Poly(ethylene glycol) Segments». *Macromolecules* (1995), pág. 5294.
- [70] Voets I.K., de Keizer A. y Cohen Stuart M.A. «Complex coacervate core micelles». *Adv. Colloid Interface Sci.* (2009), pág. 300.
- [71] Stuart M.A.C., Besseling N.A.M. y Fokink R.G. «Formation of Micelles with Complex Coacervate Cores». *Langmuir* (1998), pág. 6846.
- [72] Keiji Itaka et al. «Polyion complex micelles from plasmid DNA and poly (ethylene glycol)–poly (l-lysine) block copolymer as serum-tolerable polyplex system: physicochemical properties of micelles relevant to gene transfection efficiency». *Biomaterials* 24.24 (2003), págs. 4495-4506.
- [73] Thiruganesh Ramasamy et al. «pH sensitive polyelectrolyte complex micelles for highly effective combination chemotherapy». *J. Mater. Chem. B* 2.37 (2014), págs. 6324-6333.
- [74] Natassa Pippa et al. «Lysozyme complexes with thermo-and pH-responsive PNIPAM-b-PAA block copolymer». *J. Nanoparticle Res.* 19 (2017), págs. 1-11.
- [75] J. T. G. Overbeek y M. Voorn. «Phase Separation in Polyelectrolyte Solutions. Theory of Complex Coacervation.» *Cell. Comp. Physiol.* 49 (1957), págs. 7-26.
- [76] Cerda J. J., Qiao B. y Holm C. «Understanding polyelectrolyte multilayers: an open challenge for simulations». *Soft Matter* (2009), págs. 4412-4425.

- [77] Narambuena C. F., Beltramo D. M. y Leiva E. P. M. «Polyelectrolyte Adsorption on a Charged Surface. Free Energy Calculation from Monte Carlo Simulations Using Jarzynski Equality». *Macromolecules* (2008), págs. 8267-8274.
- [78] Solis F. J. y de la Cruz M. O. «Surface-induced layer formation in polyelectrolytes». *Journal of Chemical Physics* (1999), págs. 11517-11522.
- [79] Radhakrishna M. et al. «Molecular Connectivity and Correlation Effects on Polymer Coacervations.» *Macromolecules* 50 (2017), págs. 3030-3037.
- [80] Castelnovo M. y Joanny J.-F. «Complexation between oppositely charged polyelectrolytes: beyond the Random Phase Approximation». *Soft Matter* 6 (2001), págs. 377-386.
- [81] A. Kudlay, Ermoshkin A. V. y Olvera de la Cruz M. «Complexation of Oppositely Charged Polyelectrolytes: Effect of Ion Pair Formation». *Macromolecules* 37 (2004), págs. 9231-9241.
- [82] Ermoshkin A. V. y Olvera De La Cruz M. «A Modified Random Phase Approximation of Polyelectrolyte Solutions». *Macromolecules* 36 (2003), págs. 7824-7832.
- [83] Delaney K. T. y Fredrickson G. H. «Theory of polyelectrolyte complexation-Complex coacervates are self-coacervates». *Journal of Chemical Physics* 146 (2017).
- [84] Lee J. et al. «Complex coacervation: A field theoretic simulation study of polyelectrolyte complexation». *Journal of Chemical Physics* 128 (2008).
- [85] Perry S. L. y Sing C. E. «PRISM-Based Theory of Complex Coacervation: Excluded Volume versus Chain Correlation». *Macromolecules* 48 (2015), págs. 5040-5053.
- [86] P. Zhang et al. «Polyelectrolyte complex coacervation: Effects of concentration asymmetry». *Journal of Chemical Physics* 149 (2018).
- [87] Salehi A. y Larson R. G. «A Molecular Thermodynamic Model of Complexation in Mixtures of Oppositely Charged Polyelectrolytes with Explicit Account of Charge Association/Dissociation.» *Macromolecules* 49.24 (2016), págs. 9706-9719.
- [88] S. Friedowitz et al. «Role of Electrostatic Correlations in Polyelectrolyte Charge Association.» *J. Chem. Phys.* 149.16 (2018).
- [89] Chen S., Zhang P. y Wang Z.-G. «Complexation between Oppositely Charged Polyelectrolytes in Dilute Solution: Effects of Charge Asymmetry». *Macromolecules* 55 (2022), págs. 3898-3909.
- [90] P. Zhang et al. «Polyelectrolyte complex coacervation: Effects of concentration asymmetry». *Journal of Chemical Physics* 149 (2018).
- [91] N.P. Shusharina y P. Linse. «Oppositely charged polyelectrolytes grafted onto planar surface: Mean-field lattice theory». *Eur. Phys. J.* 6 (2001), págs. 147-155.

- [92] X. Zhao y G. Zhang. «A theoretical investigation on the pH-induced switching of mixed polyelectrolyte brushes». *Chinese Journal of Polymer Science* 32 (2014), págs. 568-576.
- [93] C. Martin y J. Jean-Francois. «Formation of Polyelectrolyte Multilayers». *Langmuir* 16 (2000), págs. 7524-7532.
- [94] W. Qiang. «Internal structure and charge compensation of polyelectrolyte multilayers: a numerical study». *Soft Matter* 5 (2009), págs. 413-424.
- [95] J.J. Cerda, B. Qiao y Ch. Holm. «Modeling strategies for polyelectrolyte multilayers». *Eur. Phys. J. Special Topics* 177 (2009), págs. 129-148.
- [96] Salehi A. et al. «Relationship between Polyelectrolyte Bulk Complexation and Kinetics of Their Layer-by-Layer Assembly». *Macromolecules* 48.2 (2015), págs. 400-409.
- [97] A. Rumyantsev. «Scaling Theory of Circular Surface Micelles of Diblock Copolymers». *Macromolecules* 15 (2023), págs. 6162-6172.
- [98] E. Kramarenko, A. Khokhlov y P. Reineker. «Stoichiometric polyelectrolyte complexes of ionic block copolymers and oppositely charged polyions». *J Chem Phys* (2006).
- [99] Gary MC Ong y Charles E Sing. «Mapping the phase behavior of coacervate-driven self-assembly in diblock copolyelectrolytes». *Soft Matter* 15.25 (2019), págs. 5116-5127.
- [100] Jiadi Jiang, Er-Qiang Chen y Shuang Yang. «The effect of ion pairs on coacervate-driven self-assembly of block polyelectrolytes». *J. Chem. Phys.* 154.14 (2021), pág. 144903.
- [101] Alexander E Marras et al. «Advances in the structural design of polyelectrolyte complex micelles». *J. Phys. Chem. B* 125.26 (2021), págs. 7076-7089.
- [102] Ilja K Voets, Arie De Keizer y Martien A Cohen Stuart. «Complex coacervate core micelles». *Adv. Colloid Interface Sci.* 147 (2009), págs. 300-318.
- [103] A Ben-Shaul, I Szleifer y WM Gelbart. «Statistical thermodynamics of amphiphile chains in micelles». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 81 (1984), págs. 4601-4605.
- [104] I Szleifer, A Ben-Shaul y WM Gelbart. «Chain organization and thermodynamics in micelles and bilayers. I. Theory». *The Journal of chemical physics* 83 (1985), págs. 3597-3611.
- [105] I Szleifer, A Ben-Shaul y WM Gelbart. «Chain organization and thermodynamics in micelles and bilayers. II. Model calculations». *The Journal of chemical physics* 83 (1985), págs. 3612-3620.

- [106] M. A. Carignano e I. Szleifer. «Structure and Thermodynamics of Grafted Three-Arm Branched Polymer Layers». *Macromolecules*. 27 (1994), págs. 702-710.
- [107] M. A. Carignano e I. Szleifer. «On the Structure and Pressure of Tethered Polymer Layers in Good Solvent». *Macromolecules*. 28 (1995), págs. 3197-3204.
- [108] M. A. Carignano e I. Szleifer. «Pressure isotherms, phase transition, instability, and structure of tethered polymers in good and poor solvents». *J. Chem. Phys.* 100 (1994), págs. 3210-3223.
- [109] I. Szleifer. «Polymers and proteins: interactions at interfaces». *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. 2 (1997), págs. 337-344.
- [110] I. Szleifer. «Protein Adsorption on Surfaces with Grafted Polymers: A Theoretical Approach». *Biophysical Journal* 72 (1997), págs. 595-612.
- [111] R. Nap, P. Gong e I. Szleifer. «Weak polyelectrolytes tethered to surfaces: effect of geometry, acid–base equilibrium and electrical permittivity». *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 44.18 (2006).
- [112] G. S. Longo, M. Olvera de la Cruz e I. Szleifer. «Molecular Theory of Weak Polyelectrolyte Gels: The Role of pH and Salt Concentration». *Macromolecules* 44 (2011), págs. 147-158.
- [113] M. Tagliazucchi, Y. Rabin e I. Szleifer. «Ion Transport and Molecular Organization Are Coupled in Polyelectrolyte-Modified Nanopores». *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011), 17753–17763.
- [114] M. Tagliazucchi, M. Olvera de la Cruz e I. Szleifer. «Self-organization of grafted polyelectrolyte layers via the coupling of chemical equilibrium and physical interactions». *Proc Natl Acad Sci* 107.12 (2010).
- [115] M. Tagliazucchi, E. J. Calvo e I. Szleifer. «Redox and Acid-Base Coupling in Ultrathin Polyelectrolyte Films». *Langmuir* 24 (2008), págs. 2869-2877.
- [116] G. Zaldivar et al. «Self-assembly of model short triblock amphiphiles in dilute solution». *Soft Matter*. 16 (2018).
- [117] G. Zaldivar y M. Tagliazucchi. «Layer-by-Layer Self-Assembly of Polymers with Pairing Interactions». *ACS Macro Letters* 5.7 (2016).

Capítulo 2

Teoría molecular y metodologías fundamentales

Síntesis del Capítulo

En el siguiente capítulo se describen los detalles de la teoría molecular (MOLT) y las metodologías implementadas. En las siguientes secciones se desarrolla en detalle el modelo para la descripción del autoensamblado de cepillos de polielectrolitos mixtos desencadenados por interacciones de pares iónicos. Las metodologías utilizadas en los diferentes sistemas de autoensamblados a lo largo de la tesis: i) polielectrolitos en solución, ii) autoensamblado capa por capa y iii) micelas de coacervatos, son análogos al detallado para los cepillos de polielectrolitos. Por cuestiones de síntesis y facilidad de lectura, no se describen en detalle la teoría correspondiente a cada uno de los procesos de autoensamblado. No obstante, en la Sección 2.3 se mencionan los aspectos característicos y las principales diferencias en los marcos teóricos empleados para la descripción de cada sistema.

2.1. Metodología teórica: MOLT

La metodología teórico/computacional empleada en esta tesis se basa en MOLT, una teoría molecular que permite el modelado de sistemas autoensamblados. El aporte principal de esta tesis consta en la inclusión explícita de las interacciones de tipo par iónico. Esta inclusión busca corregir un conocido déficit de las teorías de campo medio, incluida MOLT, a la hora de capturar la formación de pares iónicos. Si bien las interacciones de pares iónicos tienen un origen electrostático, el modelo precisa de la inclusión explícita de las interacciones de asociación iónica para poder capturar de forma correcta las correlaciones ion-ion. Es decir, para tomar en cuenta las correlaciones lo que hacemos es incluir la formación de pares iónicos a la teoría. Estas interacciones se modelan en nuestro formalismo mediante un equilibrio (pseudo)químico de asociación. En el caso de la formación de pares iónicos entre polielectrolitos, resulta en una contribución adicional que favorece la asociación entre segmentos cargados de cadenas opuestas de polielectrolitos. De igual forma ocurre con la asociación entre los iones provenientes de la sal y los segmentos cargados de los polielectrolitos, compitiendo entre sí para favorecer/desfavorecer la formación de autoensamblados. De esta forma, la formación de pares iónicos es simplemente un enfoque aproximado para incluir correlaciones: el modelo que se plantea toma las bases del formalismo del equilibrio químico para representar un sistema, en el cual los iones están fuertemente correlacionados (*asociados*) o completamente no correlacionados (*no asociados*). Debemos tener en cuenta que otras teorías introducen correlaciones de iones de otras maneras, por ejemplo, la teoría de Voorn-Overbeek [1] se basa en un enfoque de Debye-Hückel.



Figura 2.1: Etapas de la metodología teórica/computacional desarrollada para el estudio de procesos de autoensamblado con MOLT.

En la Figura 2.1 se muestra en resumen un esquema del flujo de trabajo realizado para cada proceso de autoensamblado estudiado. Los detalles y variaciones dependerán de cada proceso a estudiar. La teoría molecular permite encontrar el sistema en equilibrio termodinámico. Para ello, el procedimiento comienza con la descripción teórica del sistema, lo que implica definir el funcional de energía libre correspondiente. Las contribuciones al funcional dependen de las interacciones presentes en el sistema, las cuales se detallarán en las secciones siguientes con sus respectivas especificaciones. Estas interacciones incluyen, entre otras, contribuciones entrópicas, conformacionales, electrostáticas y químicas. Es importante destacar que cada una de estas interacciones juega un papel clave en la descripción del sistema y, por tanto, tendrán influencia e impacto en el sistema.

La descripción del modelo y las condiciones propias del sistema son el punto de partida que se establecen como la entrada a la hora de resolver el sistema. Estas condiciones incluyen información como el pH y la fuerza iónica de la solución; la estructura molecular de los polímeros; parámetros moleculares como el volumen, carga, parámetros de interacción y un conjunto de conformaciones de las cadenas poliméricas. La ventaja de incluir el detalle molecular radica en la posibilidad de realizar un análisis sistemático y cualitativo de los procesos de autoensamblado, lo cual facilita una comparación más efectiva con los resultados experimentales.

Una vez establecido el modelo molecular, se procede a la extremización del funcional de energía libre, lo que da lugar a un conjunto de ecuaciones integro-diferenciales acopladas que deben ser resueltas.

En este sentido, en función del caso en cuestión, se pueden aplicar aproximaciones de simetría que faciliten la resolución numérica de la termodinámica en equilibrio. Dichas aproximaciones de simetría permiten reducir la complejidad de las ecuaciones y hacer más eficiente la resolución numérica de las mismas, lo que resulta fundamental para desarrollar estudios sistemáticos en tiempos razonables.

La teoría molecular ofrece como resultado la resolución del sistema en equilibrio termodinámico, proporcionando información estructural relevante, tal como la densidad numérica local de las especies, el potencial electrostático y otros parámetros de interés. Además, permite obtener información acerca de la termodinámica del sistema, incluyendo el valor de la energía libre, la presión termodinámica y el potencial químico, entre otros aspectos relevantes. Estos resultados son fundamentales para el análisis y comprensión de los procesos de autoensamblado y la caracterización de los sistemas estudiados. En definitiva, la teoría molecular representa una herramienta valiosa para el estudio y análisis de sistemas complejos y su comportamiento en equilibrio termodinámico.

A continuación, se presenta una descripción detallada del estudio de la formación de agregados laterales autoensamblados en cepillos mixtos compuestos por cadenas de polianiones y policationes. Con el propósito de que no resulte tan extenso y para omitir cierta repetición y redundancia, solo se describe en detalle la teoría para este caso particular. No obstante, se detallan las diferencias teóricas y metodológicas en los distintos modelos desarrollados en la sección Sec.2.3. Estos sistemas incluyen la formación de micelas de coacervatos, la formación de complejos de polielectrolitos en solución y el autoensamblado de películas capa por capa. Cada uno de estos sistemas presentan consideraciones específicas y requiere una metodología particular para su estudio. Por lo tanto, es fundamental comprender las vicisitudes y peculiaridades de cada uno de ellos para poder desarrollar estrategias para su estudio y análisis. Es importante destacar que seleccionamos los cepillos de polielectrolitos para introducir MOLT porque este sistema contiene las interacciones principales que determinan los procesos de autoensamblado estudiados. Estas interacciones son comunes a todos los procesos de autoensamblado estudiados en la tesis y están vinculados con las interacciones de pares iónicos entre polielectrolitos y entre polielectrolitos y iones. Por otra parte, los polielectrolitos unidos a la superficie, en donde se pierde la libertad traslacional de las cadenas, siendo este un sistema más simple de plantear resolver.

2.2. Cepillos de polielectrolitos

2.2.1. Funcional de energía libre

En la Figura 2.2 se observa la representación esquemática de un cepillo mixto de polielectrolitos unidos a una superficie: cadenas poliácidas (polianiones) y polibásicas (policationes) en una solución con protones, iones hidroxilos, aniones y cationes de sales (ej. Cl^- , Na^+). En el esquema presentado para los cepillos de polielectrolitos se pueden observar las reacciones químicas incluidas de forma explícita para cada cadena de polielectrolito.

El desarrollo teórico comienza escribiendo la función aproximada de la energía libre de Helmholtz, Eq. 2.1. Las contribuciones al funcional de energía libre provienen de la entropía traslacional de las especies libres ($-TS_{Trans}$), la energía libre interna asociada al potencial químico estándar de estas especies (F_{Int}), la entropía conformacional de las cadenas de polielectrolitos ($-TS_{Conf}$), la energía libre relacionada con los equilibrios químicos (ácido-base y formación de pares iónicos) (F_{Chem}) y la contribución electrostática (F_{Elect}).

$$\beta F = -\frac{S_{Trans}}{k_B} + \beta F_{Int} - \frac{S_{Conf}}{k_B} + \beta F_{Chem} + \beta F_{Elect} \quad (2.1)$$

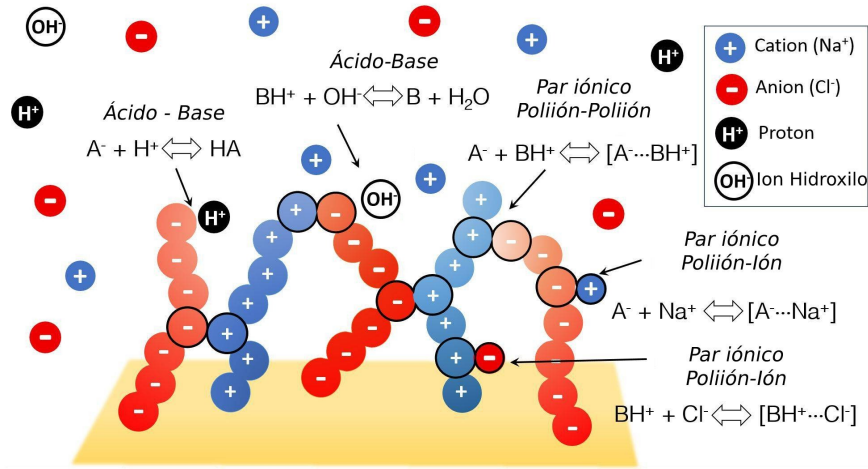


Figura 2.2: Esquema del sistema de cepillos de polielectrolitos en una solución con cationes, aniones, protones, iones hidroxilos. Se incluyen en el esquema las reacciones químicas incluidas de forma explícita en la teoría.

Donde k_B es la constante de Boltzmann y $\beta=1/k_B T$.

El primer término, $-S_{Trans}/k_B$, corresponde a la energía libre translacional de las especies libres en la solución: solvente, protones, iones hidroxilos e iones de la sal.

$$\frac{-S_{Trans}}{k_B} = \sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Cl^-, Na^+}} \int d\mathbf{r} \rho_i(\mathbf{r}) [\ln(\rho_i(\mathbf{r})v_s) - 1] \quad (2.2)$$

Siendo $\rho_i(\mathbf{r})$ la densidad numérica promedio de la especie i , en el punto del espacio $\mathbf{r}=(x, y, z)$ y v_s el volumen molecular del solvente. Notar que se usa v_s como volumen de referencia y esto presenta diferencias termodinámicas al utilizar otro volumen como referencia, ya que pueden incluirse en el potencial químico de referencia de la especie.

La suma en la Ec. 2.2 incluye las especies con libertad translacional en solución. Por lo tanto, en el caso particular de los cepillos de polielectrolitos, no se incluyen las cadenas poliméricas, dado que al estar unidas a la superficie no tienen libertad translacional.

El segundo término de la Ec. 2.1 introduce la energía libre interna de las especies móviles, F_{Int} .

$$\beta F_{Int} = \sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Cl^-, Na^+}} \int d\mathbf{r} \rho_i(\mathbf{r}) \beta \mu_i^o \quad (2.3)$$

μ_i^o es el potencial químico estándar de la especie i . Es preciso mencionar que el potencial químico estándar de las cadenas de polielectrolitos serán incluidos en el término relacionado con las reacciones químicas.

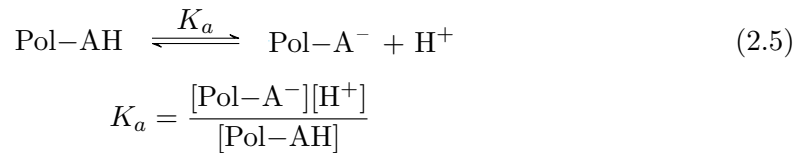
El tercer término de la Ec. 2.1, $-S_{Conf}/k_B$, da cuenta de la entropía conformacional de los polímeros unidos a la superficie.

$$-\frac{S_{Conf}}{k_B} = \sum_j \sum_{\alpha_A}^{N_A} P_A(\alpha_A, j) \ln(P_A(\alpha_A, j)) + \sum_j \sum_{\alpha_B}^{N_B} P_B(\alpha_B, j) \ln(P_B(\alpha_B, j)) \quad (2.4)$$

Donde la suma j corre sobre el número total de cadenas para cada polielectrolito. $P_A(\alpha_A, j)$ representa la probabilidad de que las cadenas poliácidas unidas al punto j estén en la conformación α_A , mientras que $P_B(\alpha_B, j)$ representa la probabilidad análoga para las cadenas polibásicas. Una conformación de polímero indica la posición de cada segmento a lo largo de la cadena. Por lo tanto, las sumas sobre α_A y α_B debieran realizarse sobre todas las conformaciones posibles de cada cadena. Para las longitudes de cadenas utilizadas en la presente tesis resulta numéricamente imposible contemplar todas las conformaciones. Sin embargo, es posible generar un conjunto estadísticamente representativo de conformaciones. Es importante mencionar que para cada longitud de cadena de polímeros dada, se generan las conformaciones una sola vez y se utilizan esas conformaciones para todos los cálculos. La probabilidad que tiene cada una de las conformaciones, $P_A(\alpha_A, j)$, resulta de la termodinámica en equilibrio y se calcula al resolver la teoría.

El cuarto término de la Ec. 2.1, βF_{Chem} , da cuenta de las contribuciones a energía libre del sistema asociadas con las reacciones químicas involucradas. Los segmentos cargados de las cadenas de polielectrolitos pueden asociarse con otras especies, por lo que es necesario incluir la entropía de mezcla ligada a los posibles estados de asociación. Para ello, es necesario incorporar las asociaciones en el modelo.

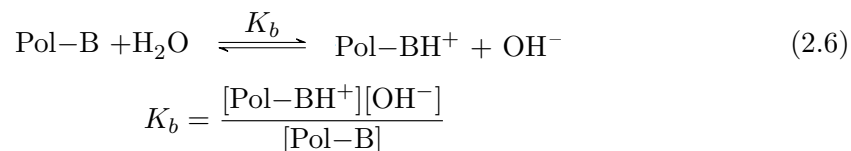
En primer lugar, consideremos la reacción ácido-base del polielectrolito ácido, Ec. 2.5, regulada por la constante de equilibrio K_a .



Esta contribución incorpora la entropía de mezcla entre los grupos cargados y no cargados del polielectrolito y la diferencia en la energía libre entre los monómeros Pol-A^-

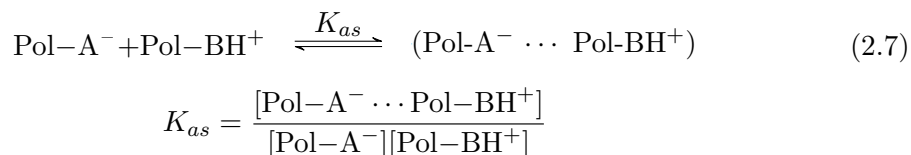
y Pol-AH a través de los potenciales químicos estándar de estas especies ($\mu_{A^-}^o$ y μ_{AH}^o , respectivamente). En solución, la constante de equilibrio K_a regula la cantidad de especies cargadas [Pol-A⁻] y no cargadas [Pol-AH], donde $[i]$ es la concentración molar de la especie i . La constante de equilibrio ácido-base está determinada por la energía libre de la reacción $\Delta G^{o,A} = \mu_{A^-}^o - \mu_{AH}^o + \mu_{H^+}^o$, donde μ_i^o es el potencial químico estándar de las especies involucradas.

De forma análoga, la reacción ácido-base de las cadenas polibásicas está regida por la constante de asociación K_b



La formulación es completamente equivalente a la Ec. 2.5 reemplazando Pol-A⁻ por Pol-BH⁺, Pol-AH por Pol-B, H⁺ por OH⁻. La constante de equilibrio va a estar vinculada con la energía libre de la reacción ácido-base: $\Delta G^{o,B} = \mu_{BH^+}^o - \mu_B^o + \mu_{OH^-}^o$

La formación de pares iónicos entre cadenas de polielectrolitos, específicamente entre los grupos cargados de las cadenas poliácidas y los grupos cargados de las cadenas polibásicas, se representa con la reacción, Ec. 2.7.

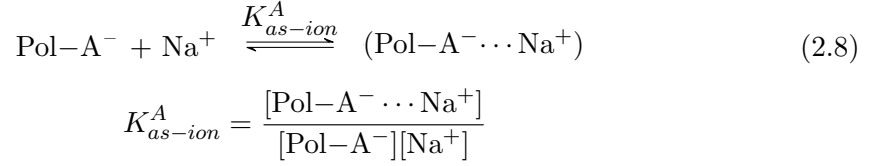


Cabe mencionar que la interacción polión-polión tiene un rol preponderante y crucial para el estudio de los procesos de autoensamblados investigados. La idea del rol protagónico de dicha interacción, se inspira en conceptos previos en el campo del autoensamblado en películas capa por capa [2, 3] y complejos de polielectrolitos en solución [4].

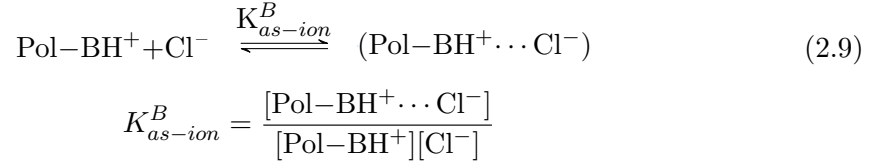
El proceso descrito por la Ec. 2.7 en donde la interacción es entre cadenas poliméricas será nombrada como interacción polión-polión para hacer la distinción con la siguiente asociación de pares iónicos ion-polión descritos en el siguiente párrafo.

La tercera asociación incorporada es la interacción entre cadenas de polielectrolitos con iones de sal libres en solución, (también conocido como condensación de contraiones [5]). Proponemos modelar este proceso como una reacción química de asociación [4]. La

formación de pares iónicos entre el polianión y un catión en solución se describe, por lo tanto, mediante la siguiente ecuación:



y la asociación de pares iónicos entre policationes y un anión en solución:



La referencia a los pares iónicos entre polielectrolitos y iones de la solución de las Ec. 2.8 y Ec. 2.9 se denominará bajo el nombre de ion-poliion.

En este punto, a partir de las reacciones químicas establecidas, es conveniente introducir las fracciones de estado para cada tipo de segmento. Los tipos de segmentos de cada polielectrolito pueden encontrarse en diferentes estados, según los equilibrios acoplados. Por ejemplo, los polielectrolitos ácidos tienen una fracción de grupos cargados (f_c^A),

$$f_c^A = \frac{[\text{Pol-A}^-]}{[\text{Pol-A}^-] + [\text{Pol-AH}] + [\text{Pol-A}^- \cdots \text{Pol-BH}^+] + [\text{Pol-A}^- \cdots \text{Na}^+]} \quad (2.10)$$

De igual forma sucede para las fracciones de cada estado posible de cada tipo de segmento. En la Tabla 2.1 se presentan los posibles estados de los polielectrolitos con los potenciales químicos correspondientes asociados. En particular, se presenta la nomenclatura utilizada para las fracciones cargadas (que corresponde a Pol-A^- y Pol-BH^+), no cargadas (que corresponde a Pol-AH y Pol-B), asociadas entre polímeros (complejos poliión-poliión, $(\text{Pol-A}^- \cdots \text{Pol-BH}^+)$), asociadas con iones de sal (ion-poliión asociadas $(\text{Pol-A}^- \text{Na}^+$ y $\text{Pol-BH}^+ \text{Cl}^-)$)

Incorporados los posibles estados para cada segmento de las cadenas de polielectrolitos, la contribución a la energía libre asociada surge de la extensión a la idea conceptual de Semenov y Rubinstein [6] utilizada originalmente para describir polímeros con capacidad de auto-asociarse.

		Cadena Poliácida	Cadena Polibásica
	Fracciones	f_c^A	f_c^B
Segmentos cargados	Potencial químico estándar	$\mu_c^{o,A}$	$\mu_c^{o,B}$
	Estructura Química	Pol-A ⁻	Pol-BH ⁺
Segmentos asociados	Fracciones	f_{uc}^A	f_{uc}^B
equilibrio ácido-base	Potencial químico estándar	$\mu_{uc}^{o,A}$	$\mu_{uc}^{o,B}$
(no cargado)	Estructura Química	Pol-AH	Pol-B
Segmentos asociado	Fracciones	f_{as}^A	f_{as}^B
poliión-poliión	Potencial químico estándar	$\mu_{as}^{o,A}$	$\mu_{as}^{o,B}$
	Estructura Química	Pol-A ⁻ ... Pol-BH ⁺	Pol-A ⁻ ... Pol-BH ⁺
Segmentos asociado	Fracciones	f_{as-ion}^A	f_{as-ion}^B
poliión-ion	Potencial químico estándar	$\mu_{as-ion}^{o,A}$	$\mu_{as-ion}^{o,B}$
	Estructura Química	Pol-A ⁻ ... Na ⁺	Pol-BH ⁺ ... Cl ⁻

Tabla 2.1: Estados químicos posibles de los segmentos de cadenas, con sus potenciales químicos estándar asociados y estructura química.

$$\begin{aligned}
 \beta F_{Chem} = & \sum_{\substack{j = c, uc, \\ as, as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_j^A(\mathbf{r}) \left[\ln f_j^A(\mathbf{r}) + \beta \mu_j^{o,A} \right] \\
 & + \sum_{\substack{j = c, uc, \\ as, as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle f_j^B(\mathbf{r}) \left[\ln f_j^B(\mathbf{r}) + \beta \mu_j^{o,B} \right] \\
 & - \int d\mathbf{r} f_{as}^A(\mathbf{r}) \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle \left[\ln(\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) v_{ab}) - 1 \right]
 \end{aligned} \tag{2.11}$$

La demostración de la Ec. 2.11 se encuentra en el apéndice 2.6. La suma es sobre todos los estados posibles de las cadenas de polielectrolitos como se detalla en la tabla 2.1. La expresión de la Ec. 2.11 resulta de la combinación de los diferentes equilibrios químicos considerados, con base en la literatura [7-11]: (i) equilibrio ácido base [7, 8] (ii) asociación polímero-polímero [10] (iii) asociación polímero-ion [9]. En la Ec. 2.11, $\mu^{o,i,j}$ representa el potencial químico estándar del estado j del tipo de segmento i , mientras que v_{ab} es el volumen del complejo de polielectrolitos formado. Notar que las fracciones de los segmentos no son independientes, dado que la suma tiene que cumplir con la siguiente condición:

$$\sum_{\substack{j = c, uc, \\ as, as-ion}} f_j^i(\mathbf{r}) = 1 \quad \text{con } i = A, B \quad (2.12)$$

En la Ec. 2.11 $\langle n_i(\mathbf{r}) \rangle$ es la concentración total de monómeros del tipo i ($i=A,B$) en la posición $\mathbf{r}$, que está dada por:

$$\langle n_i(\mathbf{r}) \rangle = \sum_j^{N_j} \sum_{\alpha_i} P_i(\alpha_i, j) n_i(\mathbf{r}; \alpha_i, j) \quad (2.13)$$

Donde $n_i(\mathbf{r}; \alpha_i, j) d\mathbf{r}$ es el número de segmentos de polímero del tipo i ($i=A,B$) de una cadena en la conformación α_i unida al punto de anclaje j que hay dentro del elemento de volumen entre $\mathbf{r}$ y $\mathbf{r}+d\mathbf{r}$

La última contribución al funcional de energía libre es la contribución electrostática.

$$\beta F_{Elect} = \beta \int d\mathbf{r} \left[\langle \rho_q(\mathbf{r}) \rangle \psi(\mathbf{r}) - \frac{1}{2} \epsilon(\mathbf{r}) (\nabla \psi(\mathbf{r}))^2 \right] \quad (2.14)$$

El potencial electrostático $\psi(\mathbf{r})$ y ϵ la constante dieléctrica. Una aproximación importante de mencionar es la asunción de la permitividad dieléctrica independiente de la posición. La aproximación se realiza en base a trabajos previos realizados por Nap et al. [7] para cepillos con un sólo tipo de cadenas poliméricas. En el mismo se muestra que prácticamente no hay efecto en la estructura y la termodinámica del sistema al considerar dependiente la posición a la permitividad dieléctrica. En la Ec. 2.14 la densidad de carga total es

$$\langle \rho_q(\mathbf{r}) \rangle = f_c^A(\mathbf{r}) q_A \langle \rho_A(\mathbf{r}) \rangle + f_c^B(\mathbf{r}) q_B \langle \rho_B(\mathbf{r}) \rangle + \sum_{\substack{i=OH^-, H^+ \\ Cl^-, Na^+}} \rho_i(\mathbf{r}) q_i \quad (2.15)$$

siendo q_i la carga de la especie i .

Cabe remarcar que la contribución electrostática Ec. 2.14 no tiene en cuenta la formación de pares iónicos debido a su naturaleza de campo medio. Por lo tanto, es preciso considerar la formación de pares iónicos de forma explícita en la teoría, como se realiza en el término F_{Chem} .

En los estudios previos sobre cepillos poliméricos de un sólo componente en condiciones de solvente pobre [7, 11-14], se observó que la separación de fases se puede explicar vía las atracciones efectivas de corto alcance de van der Waals entre los segmentos

poliméricos, que resultan de la diferencia entre las atracciones segmento-segmento y segmento-solvente. En el desarrollo de cepillos mixtos de polielectrolitos, se decidió no incluir a propósito atracciones de van der Waals de corto alcance en la teoría. El objetivo es investigar si la formación de pares de iones puede provocar la formación de agregados en cepillos poliméricos mixtos de poliácido/polibase, incluso en un buen solvente para ambas cadenas polielectrolíticas.

Una vez incorporadas las contribuciones a la energía libre en cuanto a las interacciones y la entropía del sistema, es preciso detallar ciertas restricciones presentes en el sistema. En particular, el potencial químico de los iones están fijos por su concentración en solución. Entonces, el potencial termodinámico adecuado que describe al sistema no es la energía libre de Helmholtz (que considera un número fijo de partículas), sino más bien un potencial que es gran canónico para los iones y solvente y canónico para las cadenas de polielectrolitos (potencial semi-gran canónico).

$$\begin{aligned}
\beta\omega = & \beta F - \beta\mu_s \int d\mathbf{r} \rho_s(\mathbf{r}) - \beta\mu_{Na^+} \int d\mathbf{r} [\rho_{Na^+}(\mathbf{r}) + f_{as-ion}^A(\mathbf{r}) \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle] \\
& - \beta\mu_{H^+} \int d\mathbf{r} [\rho_{H^+}(\mathbf{r}) + f_{uc}^A(\mathbf{r}) \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle] \\
& - \beta\mu_{Cl^-} \int d\mathbf{r} [\rho_{Cl^-}(\mathbf{r}) + f_{as-ion}^B(\mathbf{r}) \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle] \\
& - \beta\mu_{OH^-} \int d\mathbf{r} [\rho_{OH^-}(\mathbf{r}) + f_{uc}^B(\mathbf{r}) \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle]
\end{aligned} \tag{2.16}$$

En donde se toma en cuenta el potencial químico de los iones libres ($\beta\mu_i \int d\mathbf{r} \rho_i(\mathbf{r})$) y de los iones asociados a las cadenas de polielectrolitos ($\beta\mu_i \int d\mathbf{r} f_i^j(\mathbf{r}) \langle n_j(\mathbf{r}) \rangle$).

2.2.2. Restricciones del Funcional de energía libre

Es preciso la inclusión de las restricciones en la energía libre. Estas limitaciones se incorporan al desarrollo teórico con el formalismo de multiplicadores de Lagrange, que son una sencilla metodología para introducir las restricciones que gobiernan el sistema.

La primera restricción es la de empaquetamiento. Las repulsiones en la teoría se tratan como interacciones de volumen excluido. Por lo tanto, en cada punto del espacio se tiene que cumplir que:

$$\sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Na^+, Cl^-}} \rho_i(\mathbf{r}) v_i + \langle \phi_A(\mathbf{r}) \rangle + \langle \phi_B(\mathbf{r}) \rangle = 1 \quad \text{para cada } \mathbf{r}, \tag{2.17}$$

Donde v_i es el volumen de la especie i y $\langle \phi_i(\mathbf{r}) \rangle = \langle n_i(r) \rangle v_p$ es la fracción de volumen del segmento del tipo i ($i=A, B$).

Los volúmenes de los segmentos de los polímeros (v_p) se asumen iguales para ambos tipos de polímeros en los cuatro estados posibles. En la Ec. 2.17 se modelan todas las interacciones de repulsión en la teoría, a excepción de las repulsiones intracadenas, las cuales están exactamente consideradas al excluir la auto-superposición de las cadenas durante la generación de las mismas.

La siguiente restricción normaliza la función de distribución de probabilidades para cada conformación de cadenas,

$$\sum_{\alpha_i} P_i(\alpha_i, j) = 1 \quad \forall j; \text{ con } i = A, B \quad (2.18)$$

La última restricción impone la estequiometría de los pares iónicos poliión-poliión: en cada punto del espacio $\mathbf{r}$, la densidad numérica de segmentos tipo A y tipo B asociados debe ser la misma.

$$\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) = \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^B(\mathbf{r}) \quad (2.19)$$

Una restricción adicional es la planteada en la Ec. 2.12,

$$\sum_{\substack{j = c, uc, \\ as, as-ion}} f_j^i(\mathbf{r}) = 1 \quad \text{con } i = A, B \quad (2.20)$$

Por una cuestión de facilidad a la hora de realizar el desarrollo matemático, esta restricción se va a utilizar despejando una de las variables en función de las otras. A partir de la metodología para incluir las restricciones de las Ecs. 2.18, 2.19, 2.17, vía multiplicadores de Lagrange, el estado de equilibrio del sistema corresponde a la minimización del potencial,

$$\begin{aligned} \mathcal{L} = & \beta\omega + \beta \int \pi(\mathbf{r}) \left(\sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Na^+, Cl^-}} \rho_i(\mathbf{r}) v_i + \langle \phi_A(\mathbf{r}) \rangle + \langle \phi_B(\mathbf{r}) \rangle - 1 \right) d\mathbf{r} \\ & \int \lambda(\mathbf{r}) \left(\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) - \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^B(\mathbf{r}) \right) d\mathbf{r} + \sum_{i=A, B} \sum_j^{N_j} \xi_i(j) \left(\sum_{\alpha_i} P_i(\alpha_i, j) - 1 \right) \end{aligned} \quad (2.21)$$

En donde $\pi(\mathbf{r})$, $\lambda(\mathbf{r})$, $\xi_i(j)$ son los multiplicadores de Lagrange asociados a las restricciones.

2.2.3. Minimización del Lagrangiano

La metodología resulta de extremizar el funcional $\mathcal{L}$ respecto de las funciones desconocidas en la teoría realizando la derivada funcional e igualando a cero respecto de, $\rho_i(\mathbf{r})$, $P_i(\alpha_i, j)$, $\Psi(\mathbf{r})$, f_j^i (i= A,B y j los estados, ver Tabla 2.1), resultando en un set de ecuaciones no lineales acopladas.

Mediante la minimización de $\mathcal{L}$ respecto de $P_i(\alpha_i, j)$ (para i=A,B) y reorganizando términos, se deriva a la siguiente expresión:

$$P_i(\alpha_i, j) = \frac{1}{q_i(j)} \exp \left[- \int d\mathbf{r} n_i(\mathbf{r}; \alpha_i, j) (\ln(f_c^i(\mathbf{r})) + \beta q_i \psi(\mathbf{r}) + \beta \pi(\mathbf{r}) v_p) \right] \quad (2.22)$$

donde $q_i(j) = \exp(1 + \xi_i(j))$ es la función de partición de una cadena. La expresión en la exponencial (en el factor de Boltzmann) tiene contribuciones que vienen de la electrostática, $\beta q_i \psi(\mathbf{r})$, la presión-osmótica ($\beta v_p \pi(\mathbf{r})$) y un término $\ln[f_c^i(\mathbf{r})]$ que resulta de los estados posibles de cada segmento. Este último término está vinculado con efectos entrópicos que devienen de la contribución química a la energía libre. Como se explica en la Ref. [7], el factor de Boltzmann en la Eq. 2.22 se puede reescribir en términos de cualquiera de los posibles estados considerados en la presente teoría (2.1). En particular, se eligió en función del estado cargado y, por esa razón, se incluye la contribución electrostática ($\beta q_i \psi(\mathbf{r})$) de un segmento totalmente cargado.

La densidad numérica de las especies i=H⁺, OH⁻, Na⁺, Cl⁻ obtenidas a partir de la minimización de $\mathcal{L}$ es.

$$\rho_i(\mathbf{r}) = \rho_i^{bulk} \exp \left\{ -\beta q_i [\psi(\mathbf{r}) - \psi^{bulk}] - \beta v_i [\pi(\mathbf{r}) - \pi^{bulk}] \right\} \quad (2.23)$$

La densidad de distribución para el solvente se reduce a [7, 15]

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \rho_s^{bulk} \exp \left[-\beta v_s (\pi(\mathbf{r}) - \pi^{bulk}) \right] \quad (2.24)$$

Al desarrollar la minimización respecto de las fracciones $f_c^i(\mathbf{r})$, $f_{uc}^i(\mathbf{r})$, $f_{as}^i(\mathbf{r})$ y $f_{as-ion}^i(\mathbf{r})$ para cada polielectrolito (i= A,B) se llega a las ecuaciones de los equilibrios químicos. Para la reacción de disociación ácido-base para los grupos ácidos se tiene,

$$\frac{f_c^A(\mathbf{r})\rho_{H^+}(\mathbf{r})}{f_{uc}^A(\mathbf{r})\rho_s(\mathbf{r})} = {}^A K_a^o \quad (2.25)$$

donde ${}^A K_a^o$ es la constante de equilibrio termodinámico de la reacción química ácido-base

$${}^A K_a^o = \exp(-\beta\Delta G^o) = \exp(-\beta(\mu_{H^+}^o + \mu_c^{o,A} - \mu_{uc}^{o,A})) \quad (2.26)$$

de forma análoga, la expresión obtenida para los segmentos básicos,

$$\frac{f_c^B(\mathbf{r})\rho_{OH^-}(\mathbf{r})}{f_{uc}^B(\mathbf{r})\rho_s(\mathbf{r})} = {}^B K_b^o, \quad (2.27)$$

donde

$${}^B K_b^o = \exp(-\beta\Delta G^o) = \exp(-\beta(\mu_{OH^-}^o + \mu_c^{o,B} - \mu_{uc}^{o,B})) \quad (2.28)$$

En las Ecs. 2.25 y 2.27 asumimos que $v_s = v_{H^+} = v_{OH^-}$, notar a su vez que las Ecs. 2.25 y 2.27 corresponden a las reacciones 2.5 y 2.6 respectivamente.

Las constantes de equilibrio termodinámico ${}^A K_a^o$ y ${}^B K_b^o$ se pueden relacionar con las constantes de equilibrio utilizando concentraciones molares, ${}^A K_a$ (que media el equilibrio químico Ec. 2.5) y ${}^B K_b$ (que media el equilibrio químico Ec. 2.6), evaluando las Ecs. 2.25 y 2.27 en solución bulk (donde $\rho_s v_s \approx 1$) y aplicando un factor multiplicativo para cambiar unidades. En este caso, ${}^A K_a$ y ${}^B K_b$ se obtienen dividiendo ${}^A K_a^o$ y ${}^B K_b^o$ por un factor $c_o N_A \cdot v_s / (10^{24} \text{ nm}^3/\text{dm}^3)$, donde N_A es el número de Avogadro y $c_o = 1\text{M}$ es la concentración del estado de referencia estándar para ${}^A K_a$ y ${}^B K_b$. La constante para la disociación de la base ${}^B K_b$ se puede convertir en la constante para la disociación del ácido conjugado (BH^+): ${}^B K_a = K_w / {}^B K_b$, donde K_w es la constante de equilibrio para la reacción de auto-disociación del agua ($K_w = 10^{-14}$).

Las ecuaciones derivadas para el caso de las interacciones entre los sitios cargados de los polielectrolitos con iones de sal son similares a las Ecs. 2.25 y 2.27, se optó por expresarlas como reacciones de asociación en lugar de las reacciones de disociación utilizadas en las Ecs. 2.25 y 2.27 para describir las reacciones ácido-base. Para el polímero A, la asociación de un segmento cargado negativamente con un catión en solución se expresa como:

$$\frac{f_{as-ion}^A(\mathbf{r})(\rho_s(\mathbf{r})v_s)^{v_{Na^+}/v_s}}{f_c^A(\mathbf{r})\rho_{Na^+}(\mathbf{r})} = {}^A K_{as-ion}^o, \quad (2.29)$$

donde ${}^AK_{as-ion}^o$ es la constante termodinámica de la reacción de asociación 2.8

$${}^AK_{as-ion}^o = \exp(\beta(\mu_{Na^+}^o + \mu_c^{o,A} - \mu_{as-ion}^{o,A})) \quad (2.30)$$

de forma análoga para la asociación de los segmentos positivos con los aniones en la solución

$$\frac{f_{as-ion}^B(\mathbf{r})(\rho_s(\mathbf{r})v_s)^{v_{Cl^-}/v_s}}{f_c^B(\mathbf{r})\rho_{Cl^-}(\mathbf{r})} = {}^BK_{as-ion}^o, \quad (2.31)$$

donde ${}^BK_{as-ion}^o$ es la constante termodinámica de la reacción de asociación 2.9

$${}^BK_{as-ion}^o = \exp(\beta(\mu_{Cl^-}^o + \mu_c^{o,B} - \mu_{as-ion}^{o,B})) \quad (2.32)$$

En este caso, la constante de equilibrio termodinámico para ${}^AK_{as-ion}^o$ y ${}^BK_{as-ion}^o$ se convierten a las constantes de equilibrio en concentración molar (${}^AK_{as-ion}$ y ${}^BK_{as-ion}$) multiplicando por el factor $c_o \cdot N_A \cdot v_s / (10^{24} \text{nm}^3/\text{dm}^3)$.

Para el caso de las ecuaciones de equilibrio químico que regulan la formación de par iónico poliion-poliion,

$$\frac{f_{as}^A(\mathbf{r})}{f_c^A(\mathbf{r})f_c^B(\mathbf{r})\langle n_B(\mathbf{r}) \rangle} = \frac{f_{as}^B(\mathbf{r})}{f_c^A(\mathbf{r})f_c^B(\mathbf{r})\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle} = K_{as}^o v_{ab}, \quad (2.33)$$

donde K_{as}^o es la constante termodinámica de la reacción de asociación 2.7

$$K_{as}^o = \exp(\beta(\mu_{as}^{o,A} + \mu_{as}^{o,B} - \mu_c^{o,A} - \mu_c^{o,B})) \quad (2.34)$$

Notar que el volumen v_{ab} puede ser absorbido por la constante de asociación. La conversión resulta entonces $v_{ab}K_{as}^o$ a la constante en concentración molar K_{as} multiplicándolo por $c_o N_A / (10^{24} \text{nm}^3/\text{dm}^3)$

Finalmente, la extremización del $\mathcal{L}$ con respecto al potencial electrostático,

$$\epsilon \nabla^2 \psi(\mathbf{r}) = -\langle \rho_q(\mathbf{r}) \rangle \quad (2.35)$$

El extremo de $\mathcal{L}$ respecto a $\psi(\mathbf{r})$ representa un máximo, por lo que la búsqueda del extremo de la energía libre con esta metodología no conduce a su mínimo global sino a un punto de ensilladura [16]. Las condiciones de contorno en la solución bulk

$$\lim_{\mathbf{r} \rightarrow \infty} \psi(\mathbf{r}) = 0 \quad (2.36)$$

y la condición de contorno en la superficie descargada,

$$\left. \frac{\partial \psi(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right|_{\mathbf{r}=0} = 0 \quad (2.37)$$

Notar que la Ec. 2.35 es análoga a la ecuación de Poisson, con la diferencia de que la densidad de carga y el potencial electrostático son reemplazados por sus valores promedios, $\langle \rho_q(\mathbf{r}) \rangle$ y $\psi(\mathbf{r})$, respectivamente. Mientras que la ecuación de Poisson es una ecuación fundamental de la electrostática y describe exactamente el potencial electrostático de un microestado dado, la ecuación 2.35 es aproximada. Este enfoque electrostático de campo medio por sí solo puede ser insuficiente para describir el comportamiento de mezclas de electrolitos con cargas opuestas, donde ocurren fuertes correlaciones. Por ejemplo, en una solución homogénea de dos polielectrolitos con cargas opuestas, $\langle \rho_q \rangle = 0$ debido al requisito de electroneutralidad de fase y, por lo tanto, el potencial electrostático es constante y la contribución electrostática a la energía libre se anula. La teoría molecular descrita más arriba permite la existencia de inhomogeneidades espaciales, pero dos cargas suficientemente cercanas (es decir, ubicadas en la misma posición dentro de la resolución del esquema de discretización) se cancelan. Por estas razones, en la presente teoría se introdujeron los pares de iones polión-poliión como un método para corregir en forma efectiva el enfoque de campo medio subyacente.

2.3. Adaptación para los distintos sistemas

En las secciones previas en el presente capítulo se desarrolló la teoría y la metodología para el sistema de cepillos de polielectrolitos unidos a una superficie. La misma teoría fue empleada con ciertas modificaciones para estudiar el autoensamblado capa por capa, coacervatos y micelas de coacervatos. Por cuestiones de síntesis no se va a realizar el desarrollo completo de cada sistema. Asimismo, las especificaciones y desarrollos se pueden encontrar en la bibliografía citada [17-19]. A modo de introducir los cambios que surgen en cada uno de los sistemas, en la presente sección se mencionarán las modificaciones más relevantes introducidas en la teoría en cada caso.

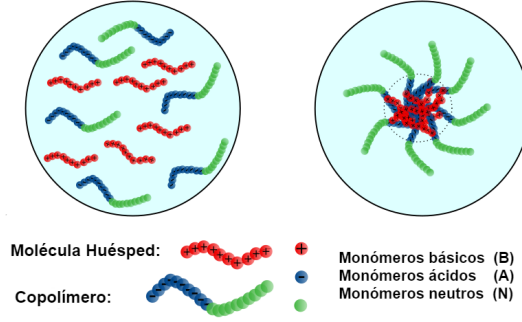


Figura 2.3: Representación esquemática de copolímeros (A_xN_y) y moléculas huésped (B_z) antes (izquierda) y después (derecha) de la formación de micelas de complejos de coacervatos, C3M.

2.3.1. MOLT: Micelas de Coacervatos

En la Figura 2.3 se muestra la representación esquemática del autoensamblado de micelas de coacervatos. Se establece el ensamblado de N_{copol} moléculas de un copolímero (dibloque) y una molécula huésped $N_{huésped}$ en una micela de coacervato. El copolímero de dibloque está compuesto por un bloque de x segmentos ácidos (segmentos débiles) y un bloque de y segmentos neutros, por lo que se menciona al copolímero como A_xN_y . La molécula huésped contiene z segmentos básicos, por lo que su estructura es B_z . El autoensamblado, conocido como C3M, está compuesto por las dos moléculas y se denota como $A_xN_y-B_z$. Estos polímeros están inmersos en una solución que contiene solvente, s , protones (H^+), iones hidroxilos (OH^-) y iones de las sales monovalentes: cationes y aniones.

La formulación de la teoría para las micelas de coacervatos inicia de igual forma que en el caso de cepillos de polielectrolitos, a partir del funcional de energía libre. Las contribuciones al funcional de energía libre son las mismas que las desarrolladas en la Ec. 2.1 (en el caso de los cepillos de polielectrolitos). La entropía translacional (a diferencia del caso de los cepillos unidos a la superficie) contiene también una contribución de las cadenas poliméricas, ya que las mismas se encuentran libres en solución y no ancladas a una superficie como en el caso de los cepillos. Por lo tanto, dentro de la Ec. 2.2 se incluye la contribución a la entropía translacional de los copolímeros y el huésped. Por lo que la contribución, $-S_{Trans}/k_B$, es

$$-S_{Trans}/k_B = \sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Cl^-, Na^+, \\ A_xN_y, B_x}} \int d\mathbf{r} \rho_i(\mathbf{r}) [\ln(\rho_i(\mathbf{r})v_s) - 1] \quad (2.38)$$

donde la suma es sobre las especies en solución.

La contribución relacionada con la energía libre interna, βF_{Int} , es equivalente a la descrita para los cepillos de polielectrolitos Ec. 2.3. En el caso particular de la contribución de la entropía conformacional, $-S_{Conf}/k_B$, es preciso remarcar que $P_i(\alpha, \mathbf{r})$ representa la probabilidad de tener el polímero (copolímero o molécula huésped) en conformación α con el centro de masa en la posición $\mathbf{r}$. Por lo tanto, la contribución relacionada con la entropía conformacional resulta,

$$-S_{Conf}/k_B = \sum_{i=A_x N_y, B_x} \int d\mathbf{r} \rho_i(\mathbf{r}) \left[\sum_{\alpha} P_i(\alpha, \mathbf{r}) \ln(P_i(\alpha, \mathbf{r})) \right] \quad (2.39)$$

Las contribuciones βF_{Chem} y βF_{Elec} son equivalentes a las planteadas en las ecuaciones Ec. 2.11 y Ec. 2.14 para cepillos de polielectrolitos. La diferencia radica en la definición de la densidad promedio de segmentos de tipo k , donde $k = A, N, B$ para segmentos ácidos, neutros y básicos, respectivamente

$$\langle n_k(\mathbf{r}) \rangle = \sum_{i=\text{copol, huesped}} \sum_{\alpha_i} \int P_i(\alpha_i, \mathbf{r}') n_{i,k}(\mathbf{r}; \alpha_i, \mathbf{r}') \rho_i(\mathbf{r}') d\mathbf{r}' \quad (2.40)$$

donde $n_{i,k}(\mathbf{r}; \alpha_i, \mathbf{r}') d\mathbf{r}$ es el número de segmentos del tipo k que tiene la molécula del tipo i ($i = \text{copolímero o huésped}$) con el centro de masa en la posición $\mathbf{r}'$ y en la conformación α_i con elemento de volumen entre $\mathbf{r}$ y $\mathbf{r} + d\mathbf{r}$.

La metodología teórica de extremización es la misma y el desarrollo es análogo al descrito en la sección 2.2.3.

2.3.2. Polielectrolitos en solución y películas capa por capa

En el capítulo 5 se desarrolla un estudio que unifica el tratamiento teórico (MOLT) del autoensamblado de polielectrolitos (PEs) en solución y adsorción de películas capa por capa. Ambos procesos de autoensamblado son descritos por la teoría y se basan en la formación de complejos de polielectrolitos haciendo uso del formalismo de los equilibrios químicos, como se desarrolló en las secciones previas para el caso de los cepillos de polielectrolitos. La teoría molecular planteada permite describir bajo el mismo marco teórico ambos fenómenos: la formación de complejos de polielectrolitos en solución y la adsorción capa por capa.

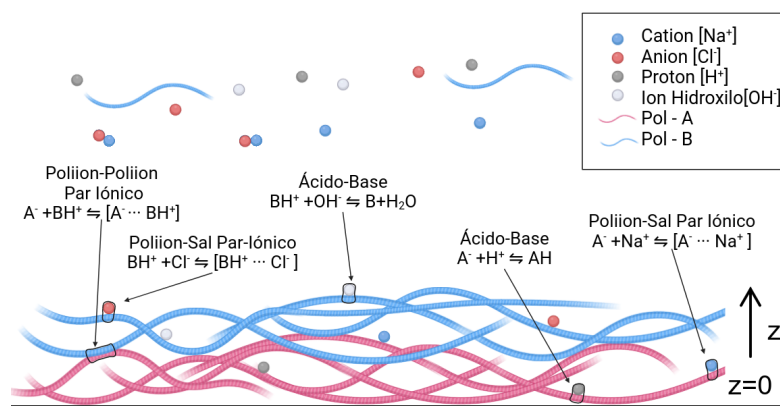


Figura 2.4: Representación esquemática para el proceso autoensamblado capa por capa.

2.3.2.1. MOLT: Cadenas en solución con multicapas pre-adsorbidas en una superficie

La adsorción capa por capa es un proceso de autoensamblado en donde cada capa se adsorbe secuencialmente. Este proceso tiene aspectos en común con el estudio de cepillos de polielectrolitos, dado que si bien no están anclados a la superficie (en el caso de los cepillos de polielectrolitos), la adsorción de las cadenas limita la traslación de esos polielectrolitos asociados. Al mismo tiempo, tiene consideraciones en común con el caso de las micelas de coacervatos dado que la película autoensamblada es producto de la adsorción de las cadenas libres en solución. En comparación con el sistema de cepillos de polielectrolitos (Figura 2.2) se incluyen en la solución los polielectrolitos que serán adsorbidos en el proceso. Por lo tanto, se va a desarrollar una metodología que adsorba una capa poliácida o polibásica sobre una película formada por las capas adsorbidas en etapas anteriores. En la Fig. 2.4 se representa el esquema para la adsorción de una capa polibásica.

El desarrollo de la teoría molecular parte de la energía libre de Helmholtz, que tiene los mismos términos que la ecuación planteada para el caso de los cepillos de polielectrolitos Ec. 2.1. No obstante, para una mejor comparación con resultados experimentales es preciso incluir un término que de cuenta de las interacciones de corto alcance. El término de la energía libre interna (βF_{Int}), es el mismo al planteado en la Ec. 2.3. La contribución vinculada con los equilibrios químicos, βF_{Chem} , es análoga a la Ec. 2.11. La entropía conformacional, $-S_{Conf}/k_B$, es equivalente a la Ec. 2.4 para la cadena que será adsorbida. Es decir, sistemáticamente y paso a paso se alterna la entropía conformacional de las cadenas poliácidas y polibásicas según cuál sea la cadena que se adsorbe. Lo mismo ocurre con la densidad numérica total de cadenas de cada polielectrolito. Tomando

como referencia el caso de adsorción de cadenas poliácidas, la densidad numérica total de cadenas, $\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle$, es la suma total de las cadenas pre-adsorbidas con las cadenas poliácidas en solución.

$$\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle = \sum_l \langle n_A^{ads,l}(\mathbf{r}) \rangle + \int d\mathbf{r}' \rho_A(\mathbf{r}') \cdot \sum_\alpha P_A(\alpha, \mathbf{r}') n_A(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \alpha) \quad (2.41)$$

donde $\langle n_i^{ads,l}(\mathbf{r}) \rangle$ es el perfil de densidad de las l capas ya adsorbidas (la suma es sobre todas las capas). El segundo término en la Ec. 2.41 corresponde a la concentración de Pol-A en solución. Para las cadenas Pol-B (pre-adsorbidas)

$$\langle n_B(\mathbf{r}) \rangle = \sum_l \langle n_B^{ads,l}(\mathbf{r}) \rangle \quad (2.42)$$

En la teoría, los perfiles de densidad de Pol-A y Pol-B de las cadenas pre-adsorbidas se asumen como si estuvieran *congeladas* durante la adsorción de la siguiente capa. En otras palabras, se fija $\langle n_i^{ads,l}(\mathbf{r}) \rangle$ y el funcional de energía libre no se extremiza con respecto a ello.

El término que incluye la interacción electrostática, βF_{Elect} , es equivalente a la Ec. 2.14. En cuanto a la entropía translacional Ec. 2.2 se le agrega la especie en solución que será adsorbida en el proceso. En el caso de adsorción de cadenas poliácidas, la contribución de la entropía translacional es:

$$\frac{-S_{Trans}}{k_B} = \sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Cl^-, Na^+}} \int d\mathbf{r} \rho_i(\mathbf{r}) [\ln(\rho_i(\mathbf{r})v_s) - 1] + \int \rho_A(\mathbf{r}) [\ln(\rho_A(\mathbf{r})v_s) - 1] \quad (2.43)$$

En este punto se incluyen en el funcional de energía libre del sistema las atracciones efectivas de Van der Waals entre los monómeros de las cadenas βF_{VDW} [11, 20], modelando la rama atractiva de un potencial de Lennard-Jones:

$$u(\mathbf{r} - \mathbf{r}') = \begin{cases} -4\left(\frac{a}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}\right)^6 & \text{si } a < |\mathbf{r}| < r_{corte} \\ 0 & \text{en otro lugar} \end{cases} \quad (2.44)$$

donde a es el diámetro de monómero (segmento de cadena) y r_{corte} la distancia de alcance. Entonces, las atracciones VdW entre Pol-A y Pol-B resultan en la siguiente contribución de campo medio a la energía libre del sistema.

$$\beta F_{VdW} = \int \int d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \frac{1}{2} \beta \epsilon u(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) (\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle - \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle) (\langle n_A(\mathbf{r}') \rangle - \langle n_B(\mathbf{r}') \rangle) \quad (2.45)$$

donde ϵ determina la intensidad de la interacción. En la Ec. 2.45, $\langle n_i(\mathbf{r}) \rangle$ es la concentración total de monómeros de cada polímero para Pol-A (Ec. 2.41) y Pol-B (Ec. 2.42).

La metodología de extremización y las expresiones resultantes son análogas a las obtenidas para el caso de los cepillos de polielectrolitos. Asimismo, la incorporación de las interacciones de Van der Waals producen nuevos términos en las expresiones resultantes de la extremización, pero no altera la metodología planteada [18].

2.4. Consideraciones de simetría

Los desarrollos establecidos hasta este punto fueron realizados en carácter general en las tres dimensiones espaciales. Una ventaja de la teoría molecular es hacer uso de consideraciones de simetría para reducir la complejidad numérica del sistema. Este beneficio permite realizar estudios sistemáticos para analizar comportamientos y respuestas del autoensamblado en función de distintos parámetros. En sistemas donde existe una superficie plana, es natural considerar como aproximación que los planos paralelos a dicha superficie son homogéneas (y todas las variables termodinámicas quedan definidas por unidad de área). Por otro lado, en una solución, se puede asumir homogeneidad en las tres direcciones (en donde las variables quedan definidas por unidad de volumen). En el caso de micelas de coacervatos donde conviene utilizar coordenadas cilíndricas o esféricas, la aproximación incluye un factor geométrico que hay que incluir en las integrales (Sec. 2.4.2).

2.4.1. Modelos 3D, 1D y modelado molecular: Cepillos de polielectrolitos

El modelo general presenta inhomogeneidad en las tres direcciones y será referido como el modelo 3D. Una aproximación comúnmente utilizada es suponer que el sistema es homogéneo en los planos paralelos a la superficie de anclaje y, por lo tanto,

presenta in-homogeneidades solo en la dirección normal a ella (la coordenada z) [7, 21]. Esta aproximación será referida como modelo 1D. El modelo 1D tiene la ventaja de ser computacionalmente menos costoso que el modelo 3D y, por lo tanto, permite realizar una exploración sistemática del problema. Por su construcción, el modelo 1D no puede describir la forma de los agregados en la separación de micro-fases, pero puede proporcionar las condiciones para la formación.

La metodología para formular el modelo 1D respecto del modelo 3D, consiste en asumir que las funciones estructurales (ρ_i , f_j^i , ψ , etc), dependientes de $\mathbf{r}=(x,y,z)$ resultan dependientes únicamente de la dirección z perpendicular a la superficie. Por ejemplo, para la Eq. 2.2 resulta en,

$$\frac{-S_{trans}}{k_B A} = \sum_{\substack{i=s, \text{OH}^-, \\ \text{H}^+, \text{Cl}^-, \text{Na}^+}} \int dz \rho_i(z) [\ln(\rho_i(z) v_s) - 1] \quad (2.46)$$

El caso de $P_i(\alpha_i, j)$ requiere atención especial porque en el modelo de 1D se pierden las ubicaciones específicas de los puntos de anclaje en la superficie y, por lo tanto, la función distribución de probabilidades de las conformaciones de cadena ya no depende de la posición del anclaje j . El número total de posiciones de anclaje en el sistema es igual a $\sigma_i \cdot A$, donde σ_i es la densidad de anclaje (puntos de anclaje por unidad de área) de las cadenas de tipo i ($i = A, B$) y A es el área de la superficie de anclaje. Por lo tanto, la Ec. 2.4 se convierte en:

$$-\frac{S_{conf}}{k_B A} = \sigma_A \sum_{\alpha_A} P_A(\alpha_A) \ln(P_A(\alpha_A)) + \sigma_B \sum_{\alpha_B} P_B(\alpha_B) \ln(P_B(\alpha_B)) \quad (2.47)$$

y la Eq.2.13 en:

$$\langle n_A(z) \rangle = \sigma_i \sum_{\alpha_i} P_i(\alpha_i) n_i(z; \alpha_i) \quad (2.48)$$

donde $n_i(z; \alpha_i) dz$ es el número de segmentos que una cadena de tipo i ($i = A, B$) tiene en el elemento de volumen entre z y $z + dz$ cuando está en la conformación α_i . Cabe destacar que en este modelo, el patrón de anclaje es irrelevante debido a la suposición de homogeneidad en el plano paralelo a la superficie de anclaje. Notese que las Ecs. 2.47 y 2.46, las entropías están divididas por el área del sistema. Lo mismo ocurre para todos los términos en Ec. 2.16 y, por lo tanto, el modelo de 1D proporciona densidades de energía libre, ω/A .

Resolución Numérica

Las ecuaciones derivadas se discretizan en una red cúbica de celdas de volumen δ^3 (modelo 3D) o en capas de espesor δ (modelo 1D), donde $\delta = 0,5$ nm. El conjunto resultante de ecuaciones acopladas se resuelve reemplazando las ecuaciones resultantes de la minimización del funcional de $\mathcal{L}$ [Ecs. 2.22 a 2.34] en las restricciones de empaquetamiento [Ec. 2.17], la ecuación de Poisson [Ec. 2.35] y la restricción de estequiometría de formación de pares iónicos [Ec. 2.19]. Este procedimiento conduce a un conjunto de $3M$ ecuaciones (donde M es el número de celdas cúbicas en el modelo 3D o capas planas en el modelo 1D) y $3M$ incógnitas: los valores de ρ_s , ψ y $\langle n_A \rangle$ en cada celda o capa del sistema. Este sistema acoplado de ecuaciones no lineales se resuelve mediante métodos numéricos. Los *inputs* de la teoría son el modelo molecular, las propiedades de la solución (concentración de sal y pH), y del cepillo anclado (cobertura superficial y longitud de cadena) y el conjunto de conformaciones de polímeros generadas al azar. Como resultado, se obtiene información estructural y termodinámica del sistema.

Modelo Molecular

El set de conformaciones poliméricas (sumas sobre α_i) contiene 10^6 conformaciones generadas de forma aleatoria utilizando el modelo de estado isomérico rotacional (RIS) con una longitud de segmento de 0,8 nm. Los valores pK_a en solución (constantes de equilibrio ácido-base) para los grupos ácidos y básicos se establecieron en 5 y 9, respectivamente. La constante dieléctrica ϵ se estableció igual a la del agua $\epsilon_o=78.5$ en todo el sistema [7].

Los volúmenes de los iones de sal (v_{Na^+} y v_{Cl^-}), las moléculas de solvente (v_s) y los segmentos poliméricos (v_p) se establecieron en $0,08$ nm³, $0,03$ nm³ y $0,06$ nm³, respectivamente.

2.4.2. Modelo 1D: Micelas C3Ms

Para la formación de micelas de coacervatos, a fin de poder realizar un estudio sistemático, se hace uso de una aproximación que resulta de la simetría esférica del sistema. La aproximación planteada se basa en la formación de micelas perfectamente esféricas ($\hat{r}, \hat{\theta}, \hat{\phi}$). Por lo tanto, se establece el criterio de considerar homogeneidad en las direcciones angulares ($\hat{\theta}, \hat{\phi}$) e in-homogeneidad en la dirección radial $\hat{r}$. Esta aproximación es de cuantiosa ventaja a la hora de estudiar el proceso de autoensamblado de forma sistemática. En particular, Zaldivar et al. [20, 22], utilizó la aproximación para el estudio de autoensamblado de anfifilos de di-bloques y tri-bloques [22] y para el estudio de la formación de nanoestructuras autoensambladas de péptido de anfifilos [20]. Dado que el

sistema está desarrollado en coordenadas esféricas, se puede reescribir el desarrollo teórico en un modelo 1D multiplicando por un factor geométrico $G(r)$. A modo de ejemplo, la Ec. 2.3.1 en el modelo micela 1D es:

$$-S_{Trans}/k_B = \sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Cl^-, Na^+, \\ A_x N_y, B_z}} \int dr G(r) \rho_i(r) [\ln(\rho_i(r) v_s) - 1] \quad (2.49)$$

donde $G(r)$ es el elemento de volumen a una distancia r del centro, $G(r)dr = 4\pi r^2 dr$. De igual forma ocurre con los distintos términos del funcional de energía.

Resolución numérica

En cuanto a la resolución numérica es igual al 1D en el caso de una superficie plana, pero discretizando en casquetes esféricos. Un parámetro relevante es el tamaño de la caja donde va a estar confinada la micela. En primer lugar, la caja debe ser lo suficientemente grande para contener la micela de coacervato autoensamblada. En un trabajo previo, Zaldivar et al. [23], demostró que todas las propiedades de una micela estable convergen rápidamente al aumentar el tamaño de la caja de cálculo debido a que la mayoría de los anfífilos se encuentran en la micela y no en la solución adyacente. Sin embargo, las micelas inestables se convierten en soluciones homogéneas al desarmarse. En ese caso, algunas propiedades del sistema (como la concentración del copolímero y de la molécula huésped) dependen del tamaño de la caja. Se utilizó 28nm en la dirección radial para el tamaño de la caja, con una discretización de la red en 140 sitios de espesor 0.2nm.

Modelo Molecular: C3Ms

Las condiciones que caracterizan el sistema son i) el valor de las constantes de equilibrio de las reacciones químicas: $pK_a = 5$, $pK_b = 9$, $pK_{as}^{AB} = -4$, y $K_{as}^{ion} = -0.9$, los último dos equilibrios se usan para garantizar la formación de C3Ms, ii) el volumen y las cargas de las especies ($v_p = 0,06 \text{ nm}^3$, $v_{Na^+} = v_{Cl^-} = 0,08 \text{ nm}^3$) y la constante dieléctrica relativa ($\epsilon_r = 78,5$). La teoría también requiere un amplio conjunto de conformaciones para el copolímero y el huésped (10^5 conformaciones por posición del centro de masa, con longitud de segmento $l=0.5\text{nm}$).

2.4.3. Modelo 1D y modelado molecular: Adsorción capa por capa de polielectrolitos en solución

El desarrollo de la teoría molecular para estudiar la adsorción capa por capa se realiza bajo la aproximación de asumir homogeneidad en el plano paralelo a la superficie,

mientras que hay una ruptura de la simetría en el plano perpendicular a la superficie (dirección z). A modo de ejemplo, bajo esta aproximación la contribución a la energía libre de la entropía translacional, Ec. 2.43, queda en función de la dirección perpendicular a la superficie.

$$\frac{-S_{Trans}}{k_B} = \sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Cl^-, Na^+}} \int dz \rho_i(z) [\ln(\rho_i(z)v_s) - 1] + \int \rho_A(z) [\ln(\rho_A(z)v_s) - 1] \quad (2.50)$$

Proceso de autoensamblado capa por capa

En este punto es preciso detallar la metodología descripta para establecer el protocolo para modelar el autoensamblado capa por capa con la teoría molecular. Entonces, se modela la adsorción de Pol-A en un sustrato modificado por monómeros de Pol-B resolviendo el conjunto de ecuaciones no lineales acopladas. De esta forma se obtienen los perfiles de densidad en equilibrio de la capa Pol-A adsorbida. Luego, en el proceso de "lavado", se mantienen adsorbidas en el sistema sólo las cadenas de Pol-A que tienen más de N_{max}^b de enlaces polión-polión con los monómeros ya adsorbidos de Pol-B. Es decir, para cada conformación (α) y posición del primer segmento (z') de las cadenas de Pol-A, primero se determina el número de uniones polión-polión, $N^b(\alpha, z')$ como

$$N^b(\alpha, z') = \int dz f_{as}^A(z) n_A(z, z', \alpha) \quad (2.51)$$

donde $f_{as}^A(z)$ es la fracción de polímero asociada por par iónico polión-polión (ver Tabla 2.1) y se determina el perfil de densidad de la nueva capa adsorbida como

$$\langle n_A^{ads,l}(z) \rangle = \int dz' \rho_A(z') \sum_{\alpha, N^b(\alpha, z') > N_{max}^b} P_A(\alpha, z') n_A(z, z', \alpha) \quad (2.52)$$

En la suma sobre α sólo se incluyen las conformaciones que tienen más enlaces polión-polión que N_{max}^b . Existe arbitrariedad en la elección del valor de N_{max}^b , se utilizó $N_{max}^b = 0,1 \times N$ (donde N es la longitud de cadenas), el cual deviene de la compatibilidad con resultados experimentales. Valores pequeños de N_{max}^b (es decir $N_{max}^b = 1$ para un $N=75$) producen perfiles de densidad que tienen una exagerada extensión debido a las cadenas débilmente adsorbidas (ver Apéndice [18]). Por otro lado, valores altos de N_{max}^b (es decir, $N_{max}^b = 20$ para un $N=75$), remueven casi la totalidad de las cadenas en el paso de *lavado* y el proceso de autoensamblado queda detenido (Apéndice [18]).

Luego del paso de *lavado*, se repite el procedimiento descripto para las subsiguientes capas, alternando Pol-A y Pol-B en la solución. Es preciso mencionar que el paso de lavado es un proceso fuera del equilibrio: la solución en el lavado esta libre de PEs; por lo tanto, el equilibrio termodinámico sólo puede lograrse disolviendo completamente la película. Para prevenir la desorción de las capas pre-adsorbidas se *congelan* esos perfiles de densidad. Es decir, una vez adsorbida la primera capa, no se modifica su perfil de densidad durante la adsorción de la segunda capa, y ese protocolo se aplica en las subsiguientes capas. En este punto se puede remarcar que una debilidad de la teoría utilizada, que es su incapacidad para modelar la relajación de cadenas previamente adsorbidas. Pero el criterio utilizado, además de ser simple e intuitivo, produce predicciones que concuerdan en buenos términos con observaciones experimentales.

Modelado Molecular: Adsorción capa por capa de polielectrolitos en solución

Se inicia la construcción de la película con un sustrato modificado con una monocapa de monómeros del tipo Pol-B. Estos monómeros son distribuidos en la región entre $0 < z < 0.5$ nm con una densidad de 0.5 monómeros/nm³. Notar que, después de adsorber las primeras capas, el crecimiento de la película llega a un estado estacionario independiente de la carga intrínseca del sustrato. Se generaron un conjunto de 10^5 conformaciones poliméricas aleatorios mediante RIS, como en el caso de los cepillos polielectrolitos con longitud de segmento $l=0.35$ nm. Las constantes ácido-base para grupos básicos y ácidos son los típicos para los carboxilatos y los grupos aminas en solución bulk $^A pK_a = 4,8$ y $^B pK_b = 9,8$. Los volúmenes moleculares del solvente y los iones (Na^+ , Cl^- , H^+ , OH^-) se fijo en 0.03 nm³.

2.4.4. Modelo 0D (solución bulk)

Para el estudio de polielectrolitos en solución se plantea un sistema equivalente al desarrollado para el modelado de películas capa por capa, pero en este caso ambas cadenas de polielectrolitos se encuentran en una solución y no se adsorben a una superficie. Dada la naturaleza de nuestro modelado, sólo es posible el cálculo de fases homogéneas, por lo que la separación de fases y la formación de coacervatos son el resultado de la termodinámica del sistema en equilibrio. Para ello, como se mencionó en el Capítulo 1 se utiliza el criterio de la binodal que establece el límite termodinámico en donde el sistema tiene las condiciones termodinámicas para separar en fases. Para calcular el diagrama de fases binodal del sistema, se necesita encontrar dos fases (α y β) que tengan los mismos potenciales químicos para todos los componentes, μ_i , y la misma presión termodinámica, ω ($\beta\omega = -\beta p$). Dado que el sistema en solución no tiene ninguna dirección privilegiada, las funciones se pueden aproximar independientes respecto de r . Por lo tanto, a la teoría

planteada para la adsorción capa por capa (Modelo 1D) se le elimina tal dependencia Modelo 0D. Por ejemplo, para el caso de la entropía translacional, tenemos

$$-S_{Trans}/k_B = \left[\sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Cl^-, Na^+,}} \rho_i [\ln(\rho_i v_s) - 1] \right] + \rho_A [\ln(\rho_A v_s) - 1] + \rho_B [\ln(\rho_B v_s) - 1] \quad (2.53)$$

En la Ec. 2.4.4 se incluye la contribución de ambos polímeros, Pol-A y Pol-B, porque se encuentran en solución. También es importante remarcar que ρ_A y ρ_B es la densidad numérica de cadenas de Pol-A y Pol-B respectivamente.

Los términos βF_{Int} y βF_{Chem} , que dan cuenta de la energía libre interna y la contribución de los equilibrios químicos, se modifican directamente considerando que todas las funciones son independientes de la posición. Por otro lado, en solución, $n(\alpha, \mathbf{r}, \mathbf{r}')$ se vuelve igual a N (longitud de cadena), y por lo tanto, $P\alpha$ es constante (dentro de la teoría utilizada todas las conformaciones se vuelven equiprobables). Entonces, la contribución que deviene de la entropía conformacional de las cadenas de PEs en solución (S_{Conf}) se vuelve constante, y puede ser omitida en el funcional de energía libre.

La solución es electroneutra ($\langle \rho_q \rangle = 0$), y el potencial electrostático (en valor medio) debe ser constante, entonces, la contribución electrostática (βF_{Elec}) es cero. Se puede imponer dicha restricción con la técnica del uso de multiplicadores de Lagrange (ϕ). Esta aproximación revela la naturaleza de campo medio para el término de βF_{Elec} , y enfatiza la necesidad de incluir de forma explícita las atracciones de corto alcance usando el formalismo de equilibrio químico. Siguiendo la misma metodología que la planteada para el caso de los cepillos de polielectrolitos, se extremiza de igual manera el funcional de energía con las restricciones planteadas, considerando las diferencias del caso.

En este caso, se puede reorganizar las ecuaciones para obtener el potencial químico, lo que es útil para construir el diagrama de fases. Para los potenciales químicos de los polímeros, las expresiones terminan siendo,

$$\beta \mu_i = \ln(\rho_i v_s) - \frac{N_i v_p}{v_s} \ln(\rho_s v_s) + N_i q_i \beta \phi + N \ln(f_c^i) - \beta \epsilon g_{tot} N_i (N_A \rho_A + N_B \rho_B) \quad (2.54)$$

para $i = \text{Pol-A, Pol-B}$, donde $g_{tot} = \int d(|z - z'|) g(|z - z'|)$. Mientras que para los iones $i = H^+, OH^-, Na^+, Cl^-$

$$\beta\mu_i = \ln(\rho_i v_s) - \frac{v_i}{v_s} \ln(\rho_s v_s) + \beta\mu_i^o + q_i \beta\phi \quad (2.55)$$

La extremización respecto de los posibles estados del polímero nuevamente lleva a las expresiones de los equilibrios químicos (sin la dependencia espacial dada la aproximación planteada). Reemplazando las expresiones en el funcional de energía libre, se llega a la expresión

$$\frac{\beta w}{V} = -\beta p = - \sum_{\substack{i=s, OH^-, \\ H^+, Cl^-, Na^+, \\ Pol-A, Pol-B}} \rho_i + N \rho_A f_{as}^A + \frac{1}{v_s} \ln(\rho_s v_s) + \frac{1}{2} \beta \epsilon_{gtot} N^2 (\rho_A + \rho_B)^2 \quad (2.56)$$

donde p es la presión termodinámica, usando que $\beta w = -\beta p V$.

2.4.4.1. Construcción diagrama de Fases binodal: C_p vs C_s ($N_A \neq N_B$) y $[MA]$ vs $[MC]$

Dadas las relaciones que determinan el diagrama de fases, es preciso mencionar las características puntuales para la construcción del diagrama de fases. La metodología desarrollada consta de hacer uso de la separación de fases, asumiendo que coexisten dos fases. En cada fase, hay: cinco concentraciones desconocidas ρ_i , para $i = c^+, a^-, MA, MC$ y s . Siendo s el solvente, c^+ y a^- los iones monovalentes de sal, MA el macroanión y MC el macrocatión (notar que los macroaniones/macrocationes serán la representación de cadenas poliméricas o iones multivalentes según el caso) cuatro fracciones independientes (f_{as}^i y μ_{as-ion}^i para $i = MA$ y MC); dos incógnitas adicionales relacionados con la electroneutralidad y la incompresibilidad (ϕ y Π). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el problema solo depende de $\Delta\phi = \phi_\alpha - \phi_\beta$ y $\Delta\Pi = \Pi_\alpha - \Pi_\beta$. Por lo tanto, hay 20 incógnitas. Por otro lado, hay 6 ecuaciones resultantes de igualar los potenciales químicos de las cinco especies desconocidas ($\mu_i^\alpha = \mu_i^\beta$) y la presión termodinámica ($\omega^\alpha = \omega^\beta$). Las restricciones de incompresibilidad, estequiometría y electroneutralidad global contribuyen con dos ecuaciones adicionales por fase. También hay tres ecuaciones de equilibrio químico por fase. Esto da un total de 18 ecuaciones. Por lo tanto, hay 20 incógnitas y 18 ecuaciones, lo que resulta en dos grados de libertad independientes que pueden elegirse arbitrariamente.

Es razonable elegir los dos grados de libertad independientes mencionados en el párrafo anterior basándose en el plano del diagrama de fases multidimensional que se pretende

calcular. En el caso de los diagramas de fases en el plano $[MA]$ vs $[MC]$, se elije la concentración de uno de los macroiones (por ejemplo, $[MA]$) y la concentración de sal agregada en la fase mayoritaria (es decir, la fase representada en el diagrama, denotada como α). La concentración del macrocation ($[MC]$) en la fase se obtiene resolviendo el sistema de ecuaciones, lo que permite ubicar un punto en el diagrama de fases en las coordenadas $(\rho_{MA}^\alpha, \rho_{MC}^\alpha)$, para una concentración de sal agregada. Notar que, concentración de sal agregada (ρ_{sal}^α) no es una de las variables naturales de la teoría, sino que resulta de restar los contraiones introducidos con los macroiones de la concentración total de iones.

$$\rho_{sal}^\alpha = \rho_{Na^+}^\alpha + f_{as-ion}^{MA,\alpha} N_{MA} \rho_{MA}^\alpha - \rho_{MA}^\alpha N_{MA} = \rho_{Cl^-}^\alpha + f_{as-ion}^{MC,\alpha} N_{MC} \rho_{MC}^\alpha - \rho_{MC}^\alpha N_{MC} \quad (2.57)$$

La concentración total de iones en la fase se calcula como la suma de la concentración de iones libres y la de los iones unidos a los macroiones.

A la hora de resolver el diagrama de fases en el plano de $[MC]$ vs. ρ_{sal} para una relación fija $[MC]/[MA]$, se utiliza ρ_{MA} y ρ_{MC} como los grados de libertad independientes, obteniendo la concentración de sal agregada a partir de la Ec. 2.57. Este procedimiento permite determinar la curva binodal en el plano $[\rho_{MC}, \rho_{sal}]$.

2.5. Apéndice I. Compendio de Símbolos empleados

Símbolo	Significado
T	Temperatura
k_B	Constante de Boltzmann
β	Temperatura inversa $(k_B T)^{-1}$
$\mathbf{r}$	Posición espacial (x,y,z)
z	Dirección normal a la superficie
ρ_i	Densidad numérica de la especie i
v_i	Volumen molecular de la especie i
μ_i^o	Potencial químico estandar de la especie i
$P_i(\alpha_i, j)$	Probabilidad de tener una cadena de polímero del tipo i ($i = \text{Pol-A, Pol-B}$) unida en el punto j en la conformación α_i
α_i	Índice que identifica las conformaciones de las cadena poliméricas del polímero del tipo i ($i = \text{Pol-A, Pol-B}$)
N_i	Cantidad de cadenas del polímero del tipo i , ($i = \text{Pol-A, Pol-B}$)
f_j^i	Fracción de segmentos de la cadena i en el posible estado químico j
$\mu_j^{o,i}$	Potencial químico estandar del polímero del tipo i en el estado j
K_a, K_b	Constante de equilibrio ácido-base del Pol-A y Pol-B respectivamente
$K_{as-ion}^A, K_{as-ion}^B$	Constante de equilibrio de asociación ión-poliión
K_{as}	Constante de equilibrio de la asociación poliión-poliión.
$(\hat{r}, \hat{\theta}, \hat{\phi})$	Coordenadas esféricas
$G(\mathbf{r})$	Factor Geométrico
Pol-A ⁻	Polímero con cadenas poliácidas. Estado químico: Cargadas
Pol-BH ⁺	Polímero con cadenas polibásicas. Estado químico: Cargadas
Pol-AH	Polímero con cadenas poliácidas. Estado químico: No cargadas
Pol-B	Polímero con cadenas polibásicas. Estado químico: No cargadas
(Pol-A ⁻ ... Pol-BH ⁺)	Formación de complejos de polielectrolitos. Estado químico: Asociado
Pol-ANa	Polímero con cadenas poliácidas. Estado químico: Asociado con iones
Pol-BCl	Polímero con cadenas polibásicas. Estado químico: Asociado con iones

Símbolo	Significado
$\langle n_i(\mathbf{r}) \rangle$	Concentración total de monómeros del tipo i
$n_i(\mathbf{r}; \alpha_i, j) d\mathbf{r}$	Numero de segmentos de la cadena del tipo i ($i=A,B$) en conformación α_i , unido al punto de anclaje j en el elemento de volumen entre $\mathbf{r}$ y $\mathbf{r}+d\mathbf{r}$
$\psi(\mathbf{r})$	Potencial electroestático
ϵ	Constante dieléctrica
$\langle \rho_q(\mathbf{r}) \rangle$	Densidad de carga total
q_i	Carga de la especie i
μ_j	Potencial químico del ión j
ρ_i^{bulk}	Densidad numérica de la especie i en el bulk
π^{bulk}	Presión osmótica en el bulk
A	Área de la superficie de anclaje
σ	Densidad de cadenas unidas por unidad de área
$A_x N_y$	Copolimero con x grupos ácidos, y grupos neutros
B_z	Molécula huésped con z grupos básicos
$\langle n_i^{ads,l}(z) \rangle$	Densidad de las l capas ya adsorbidas del tipo i ($i=A, B$)

2.6. Apéndice II. Contribución Equilibrio-Químico a la energía libre

En esta sección se realiza la derivación del término βF_{Chem} (Ec. 2.11 del texto principal), en el cual se toma en cuenta en la energía libre el hecho que los segmentos de los polímeros pueden estar en cuatro estados químicos diferentes. La derivación está basada en un trabajo de Rubinstein y Semenov [6], que consideran la auto-asociación de un tipo de segmentos de polímero y fue utilizada previamente en un trabajo de Zaldivar et.al. [10]. La diferencia con respecto al planteo realizado en el trabajo de Rubinstein y Semenov es que la asociación considerada ocurre entre dos tipos diferentes de segmentos de polímero, mientras que en la referencia [6], la asociación ocurre entre segmentos del mismo tipo.

En la teoría descripta, los segmentos de polímeros pueden existir en cuatro estados químicos diferentes: asociado con polímero (as), cargado (c), no cargado (nc), asociado con iones de sal (as-ion). La estrategia para derivar la Ec. 2.11 en el texto principal será primero considerar la formación del estado asociado polión-polión a partir de una mezcla arbitraria de todos los demás estados. Por lo tanto, en la primera parte de la derivación, se considera solo dos estados: el estado asociado polión-polión (as) y el estado no asociado, que incluye los estados c, nc y as-ion. En la segunda parte de la derivación, se corrige la energía libre de emparejamiento obtenida para tener en cuenta el hecho de que los segmentos no emparejados son una mezcla de diferentes estados en lugar de un estado puro.

Siguiendo con el desarrollo, la energía libre total de la formación de pares iónicos entre los segmentos asociados y los no asociados es:

$$\beta F_{asoc} = \int \beta f_{asoc}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.58)$$

donde $f_{asoc}(\mathbf{r})$ es la densidad de energía libre de asociación (energía libre por unidad de volumen) para los monómeros en la posición $\mathbf{r}$. Ahora adoptamos la derivación de Semenov y Rubinstein [6] para el caso de la asociación entre segmentos de diferentes tipos y escribimos la densidad de energía libre de asociación como:

$$f_{asoc}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{V} \ln (P_{comb}(\mathbf{r})\omega(\mathbf{r})) \quad (2.59)$$

En esta expresión, V es el volumen, P_{comb} el número de diferentes maneras de formar $N_p(\mathbf{r})$ pares [Pol-A $\cdots$ Pol-B] localizados en la posición $\mathbf{r}$ para $N_A(\mathbf{r})$ (monómeros del tipo

A) y $N_B(\mathbf{r})$ (monómeros del tipo B) y $\omega(\mathbf{r})$ es la probabilidad de que esos monómeros estén lo suficientemente cerca para asociarse. A su vez, es preciso incluir un término entálpico que considere el cambio de la energía libre interna de los segmentos debido a la asociación. Esta contribución se tiene en cuenta mediante la adición de un término explícito a la energía libre que considera los potenciales químicos estándar (es decir, la energía libre interna por molécula, $\mu_j^{0,i}$) de cada uno de los posibles estados de los segmentos, ver la contribución $\beta F_{interna}$ a continuación.

La probabilidad $P_{comb}(\mathbf{r})$ se puede dividir en tres factores

$$P_{comb}(\mathbf{r}) = P_{select,A}(\mathbf{r})P_{select,B}(\mathbf{r})P_{asoc}(\mathbf{r}) \quad (2.60)$$

donde $P_{select,i}(i=A,B)$ indica las diferentes formas en las que se pueden seleccionar los monómeros $N_p(\mathbf{r})$ del tipo i que forman pares iónicos $\text{Pol-A}^- \cdots \text{Pol-BH}^+$, del número total de monómeros de este tipo, $N_i(\mathbf{r})$. Esta probabilidad es el número combinatorio:

$$P_{select,i}(\mathbf{r}) = \binom{N_i(\mathbf{r})}{N_p(\mathbf{r})} \quad (2.61)$$

para $i = A, B$.

La probabilidad P_{asoc} en la Ec. 2.60 es el número de formas en el cual se pueden seleccionar $N_p(\mathbf{r})$ monómeros del tipo A y $N_p(\mathbf{r})$ del tipo B para formar pares iónicos:

$$P_{asoc}(\mathbf{r}) = N_p(\mathbf{r})! \quad (2.62)$$

Ahora combinando las Ecs. 2.60-2.62 y expandiendo las combinatorias, se tiene que:

$$P_{comb}(\mathbf{r}) = \frac{N_A(\mathbf{r})!N_B(\mathbf{r})!}{N_p(\mathbf{r})!(N_A(\mathbf{r}) - N_p(\mathbf{r}))!(N_B(\mathbf{r}) - N_p(\mathbf{r}))!} \quad (2.63)$$

El factor $\omega(\mathbf{r})$ en la Ec. 2.59 es la probabilidad de encontrar los dos monómeros seleccionados lo suficientemente cerca para formar la asociación $\text{Pol-A}^- \cdots \text{Pol-BH}^+$. Dado un monómero del tipo A, la probabilidad de encontrar un monómero del tipo B lo suficientemente cerca para formar la asociación es v_{ab}/V , donde v_{ab} es el volumen máximo donde los dos A y B pueden estar contenidos y aún ser capaces de formar enlaces. Los pares N_p son estadísticamente independientes, por lo tanto:

$$\omega(\mathbf{r}) = \left(\frac{v_{ab}}{V} \right)^{N_p(\mathbf{r})} \quad (2.64)$$

Reemplazando las Ecs. 2.63 y 2.64 en 2.59

$$\begin{aligned} f_{asoc}(\mathbf{r}) = & -\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle (\ln(N_A(\mathbf{r}) - 1)) - \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle (\ln(N_B(\mathbf{r}) - 1)) + \langle n_p(\mathbf{r}) \rangle (\ln(N_p(\mathbf{r}) - 1)) \\ & + (\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle - \langle n_p(\mathbf{r}) \rangle) (\ln(N_A(\mathbf{r}) - N_p(\mathbf{r})) - 1) \\ & + (\langle n_B(\mathbf{r}) \rangle - \langle n_p(\mathbf{r}) \rangle) (\ln(N_B(\mathbf{r}) - N_p(\mathbf{r})) - 1) - \langle n_p(\mathbf{r}) \rangle \ln\left(\frac{v_{ab}}{V}\right) \end{aligned} \quad (2.65)$$

donde se usó la aproximación de Stirling ($\ln(N!) \sim N \ln(N) - N$) y que $\langle n_i(\mathbf{r}) \rangle = N_i(\mathbf{r})/V$ para $i = p, A$ y B . Definiendo $f_{as}^A(\mathbf{r})$ y $f_{as}^B(\mathbf{r})$ como las fracciones de monómeros del tipo A y tipo B formando pares iónicos, se llega a:

$$f_{as}^i(\mathbf{r}) = \frac{N_p(\mathbf{r})}{N_i(\mathbf{r})} = \frac{\langle n_p(\mathbf{r}) \rangle}{\langle n_i(\mathbf{r}) \rangle} \quad (2.66)$$

Notar que estas fracciones son las mismas que las utilizadas en el texto principal para las asociaciones poliion-poliion. Reorganizando las expresiones se llega a:

$$\begin{aligned} \beta F_{asoc} = & \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^A(\mathbf{r})) (\ln(1 - f_{as}^A(\mathbf{r}))) + \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) (\ln(f_{as}^A(\mathbf{r}))) \\ & + \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^B(\mathbf{r})) (\ln(1 - f_{as}^B(\mathbf{r}))) + \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^B(\mathbf{r}) (\ln(f_{as}^B(\mathbf{r}))) \\ & - \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) (\ln(\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) v_{ab})) - 1 \end{aligned} \quad (2.67)$$

En este punto, se usa el hecho de que la población de segmentos no emparejados es una mezcla heterogenea y , por lo tanto, existe una entropía de mezcla asociada a ella. Introducimos $\gamma_i^j(\mathbf{r})$ ($i=c, nc, as-ion; j=A, B$) como la fracción de segmentos del tipo j en el estado i en la mezcla de segmentos no emparejados en $\mathbf{r}$. Observar que:

$$\sum_{i=c, uc, as-ion} \gamma_i^p = 1 \quad (2.68)$$

Estas fracciones están relacionadas con las fracciones f_i^j utilizadas en el texto principal mediante:

$$f_i^j(\mathbf{r}) = (1 - f_{as}^j(\mathbf{r}))\gamma_i^j(\mathbf{r}) \quad (2.69)$$

para $j=A,B$ y $i=c,nc,as-ion$. Usando las fracciones $\gamma_i^j(\mathbf{r})$, las contribuciones de la entropía de mezcla de los estados no asociados.

$$\begin{aligned} \beta F_{\text{mezcla, no asoc}} = & \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^A(\mathbf{r})) \left(\sum_{\substack{i=c,nc \\ as-ion}} \gamma_i^A(\mathbf{r}) \ln(\gamma_i^A(\mathbf{r})) \right) \\ & + \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^B(\mathbf{r})) \left(\sum_{\substack{i=c,nc \\ as-ion}} \gamma_i^B(\mathbf{r}) \ln(\gamma_i^B(\mathbf{r})) \right) = \\ & \sum_{\substack{i=c,nc \\ as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^A(\mathbf{r})) \gamma_i^A(\mathbf{r}) \ln(\gamma_i^A(\mathbf{r})) \\ & + \sum_{\substack{i=c,nc \\ as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^B(\mathbf{r})) \gamma_i^B(\mathbf{r}) \ln(\gamma_i^B(\mathbf{r})) \end{aligned} \quad (2.70)$$

Notar que, $\langle n_j(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^j(\mathbf{r}))$ con $j=A,B$ es la densidad de número total de los segmentos no asociados del tipo j en la posición $\mathbf{r}$.

Hay una contribución adicional βF_{Chem} que toma cuenta de la energía libre interna de los segmentos (es decir, sus potenciales químicos estándar) en cada uno de los posibles estados. Para cada tipo de segmento, esta contribución contiene la suma del número de segmentos en un estado dado multiplicado por su potencial químico estándar.

$$\beta F_{Int} = \sum_{\substack{i=as,c \\ nc,as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_i^A(\mathbf{r}) \beta \mu_i^{o,A} + \sum_{\substack{i=as,c \\ nc,as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle f_i^B(\mathbf{r}) \beta \mu_i^{o,B} \quad (2.71)$$

Entonces, la contribución química total a la energía libre es la suma de βF_{asoc} , $\beta F_{\text{mezcla, no asoc}}$ y βF_{Int}

$$\begin{aligned}
\beta F_{Chem} = & \beta F_{asoc} + \beta F_{mezcla, \text{ no asoc}} + \beta F_{Int} = \\
& \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^A(\mathbf{r})) \ln(1 - f_{as}^A(\mathbf{r})) + \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) \ln(f_{as}^A(\mathbf{r})) + \\
& \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^B(\mathbf{r})) \ln(1 - f_{as}^B(\mathbf{r})) + \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^B(\mathbf{r}) \ln(f_{as}^B(\mathbf{r})) + \\
& \sum_{\substack{i=c,nc \\ as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^A(\mathbf{r})) \gamma_i^A(\mathbf{r}) \ln(\gamma_i^A(\mathbf{r})) + \\
& \sum_{\substack{i=c,nc \\ as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle (1 - f_{as}^B(\mathbf{r})) \gamma_i^B(\mathbf{r}) \ln(\gamma_i^B(\mathbf{r})) + \\
& \sum_{\substack{i=as,c \\ uc,as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_i^A(\mathbf{r}) \beta \mu_i^{o,A} + \sum_{\substack{i=as,c \\ uc,as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle f_i^B(\mathbf{r}) \beta \mu_i^{o,B}
\end{aligned} \tag{2.72}$$

Reemplazando 2.69 en 2.72 y reorganizando, se obtiene la expresión:

$$\begin{aligned}
\beta F_{Chem} = & \sum_{\substack{i=as,c \\ nc,as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_i^A(\mathbf{r}) [\ln(f_i^A(\mathbf{r})) + \beta \mu_i^{o,A}] \\
& \sum_{\substack{i=as,c \\ nc,as-ion}} \int d\mathbf{r} \langle n_B(\mathbf{r}) \rangle f_i^B(\mathbf{r}) [\ln(f_i^B(\mathbf{r})) + \beta \mu_i^{o,B}] \\
& - \int d\mathbf{r} \langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) [\ln(\langle n_A(\mathbf{r}) \rangle f_{as}^A(\mathbf{r}) v_{ab}) - 1]
\end{aligned} \tag{2.73}$$

que es la contribución a la energía de 2.11

Referencias

- [1] J. T. G. Overbeek y M. Voorn. «Phase Separation in Polyelectrolyte Solutions. Theory of Complex Coacervation.» *Cell. Comp. Physiol.* 49 (1957), págs. 7-26.
- [2] C. B. Bucur, Z. Sui y J. B. Schlenoff. «Ideal mixing in polyelectrolyte complexes and multilayers: Entropy driven assembly». *J. A . Chem. Soc* 128 (2006).
- [3] J. B. Schlenoff, A. H. Rmaile y C. B. Bucur. «Hydration Contributions to Association in Polyelectrolyte Multilayers and Complexes: Visualizing Hydrophobicity». *J. Am. Chem. Soc* 130.41 (2008).
- [4] A. Salehi y R. G. Larson. «A Molecular Thermodynamic Model of Complexation in Mixtures of Oppositely Charged Polyelectrolytes with Explicit Account of Charge Association/Dissociation». *Macromolecules* 49.24 (2016).
- [5] G. S. Manning. «Limiting Laws and Counterion Condensation in Polyelectrolyte Solutions I. Colligative Properties». *J. Chem. Phys.* 51.924 (1969).
- [6] A. N. Semenov y M. Rubinstein. «Thermoreversible Gelation in Solutions of Associative Polymers. 1. Statics». *Macromolecules.* 1373 (1998).
- [7] R. Nap, P. Gong e I. Szleifer. «Weak polyelectrolytes tethered to surfaces: effect of geometry, acid–base equilibrium and electrical permittivity». *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 44.18 (2006).
- [8] A. N. Semenov y M. Rubinstein. «Thermoreversible Gelation in Solutions of Associative Polymers. 1. Statics». *Macromolecules* 31.4 (1998).
- [9] R. Nap, S. Park e I. Szleifer. «On the stability of nanoparticles coated with polyelectrolytes in high salinity solutions». *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 52.24 (2014).
- [10] G. Zaldivar y M. Tagliazucchi. «Layer-by-Layer Self-Assembly of Polymers with Pairing Interactions». *ACS Macro Letters* 5.7 (2016).
- [11] M. Tagliazucchi, M. Olvera de la Cruz e I. Szleifer. «Self-organization of grafted polyelectrolyte layers via the coupling of chemical equilibrium and physical interactions». *Proc Natl Acad Sci* 107.12 (2010).
- [12] D.R.M. Williams. «Grafted polymers in bad solvents: octopus surface micelles». *J. Phys. II France* 3.9 (1993).
- [13] M. Tagliazucchi, O. Azzaroni e I. Szleifer. «Responsive Polymers End-Tethered in Solid-State Nanochannels: When Nanoconfinement Really Matters». *J. Am. Chem. Soc.* 132.35 (2010).
- [14] P. Gong, J. Genzer e I. Szleifer. «Phase Behavior and Charge Regulation of Weak Polyelectrolyte Grafted Layers». *Phys. Rev. Lett.* 98 (2007).

- [15] Debais G. y M. Tagliazucchi. «Microphase separation and aggregate selfassembly in brushes of oppositely charged polyelectrolytes triggered by ion pairing». *The Journal Chemical Physics* 153 (2020).
- [16] J. Che et al. «Electrostatic free energy and its variations in implicit solvent models». *J Phys Chem B* (2008), págs. 3058-69.
- [17] G. Debais et al. «Theoretical treatment of complex coacervate core micelles: structure and pH-induced disassembly». *Soft Matter* 39 (2023).
- [18] Debais G. y M. Tagliazucchi. «Two Sides of the Same Coin: A Unified Theoretical Treatment of Polyelectrolyte Complexation in Solution and Layer-by-Layer Films». *Macromolecules* 55 (2022).
- [19] L. L. Coria-Oriundo et al. «Phase Behavior and Electrochemical Properties of Highly Asymmetric Redox Coacervates». *The Journal of Physical Chemistry B* 127 (2023).
- [20] G. Zaldivar et al. «Self-assembled nanostructures of peptide amphiphiles: charge regulation by size regulation». *The Journal of Physical Chemistry C*. 123 (2019).
- [21] I. Szleifer y M. A. Carignano. *Polymeric Systems*. Adv. Chem. Phys., 1996.
- [22] G. Zaldivar et al. «Self-assembly of model short triblock amphiphiles in dilute solution». *Soft Matter*. 16 (2018).
- [23] Gervasio Zaldivar et al. «Self-assembly of model short triblock amphiphiles in dilute solution». *Soft Matter* 14.16 (2018), págs. 3171-3181.

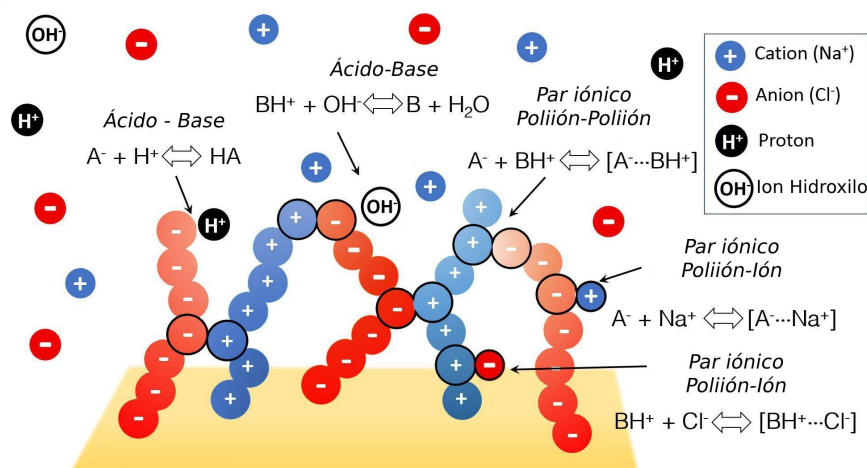
Capítulo 3

Separación en microfases y agregados autoensamblados de cepillos de polielectrolitos mixtos

Síntesis del Capítulo

En el siguiente capítulo se analiza la aplicación de la teoría molecular desarrollada en el capítulo 2 para estudiar la formación de agregados autoensamblados laterales de cepillos mixtos compuestos por cadenas poliácidas y polibásicas.

En el análisis se exploran sistemáticamente los efectos del pH y la fuerza iónica de la solución, la cobertura superficial y la longitud de cadena en la morfología del cepillo mixto. Se muestra cómo el aumento en la interacción entre los polielectrolitos (que da lugar a un aumento en la formación de pares iónicos) conduce a la formación de agregados laterales. A su vez, el aumento de la concentración de sal conduce a la ruptura de los complejos de polielectrolitos y la estabilización del cepillo homogéneo y no agregado, siempre y cuando la formación de pares de iones entre los polielectrolitos y los iones de sal en solución se tenga en cuenta explícitamente en la teoría.



3.1. Características estructurales de cepillos de polielectrolitos

En la Figura 3.1 se analiza la estructura de los cepillos de polielectrolitos (ver esquema al principio del capítulo ó en Figura 1.1) bajo el marco del modelo 1D desarrollado en el Capítulo 2. Recordar que el modelo 1D plantea homogeneidad en el plano paralelo a la superficie donde se anclan los polielectrolitos. Para facilitar el análisis, se presume que existe una simetría entre las cadenas poliácidas y polibásicas en el sistema. Se usará la misma longitud de cadena ($N_A=N_B = N$) y la misma densidad de superficie cubierta ($\sigma_A=\sigma_B=\sigma$). Los valores de pK_a elegidos (constantes de equilibrio ácido-base) para el poliácido y la polibase $pK_a=5$ y $pK_a=9$, respectivamente, siendo simétricos respecto de $pH=7$, donde ambos polímeros tienen la misma carga. Estas consideraciones simétricas en el diseño permiten simplificar el análisis.

En la Figura 3.1.A y Figura 3.1.B se muestra la variación de la fracción de volumen del poliácido (Pol-A) y de la polibase (Pol-B) en función de la distancia a la superficie donde están anclados, a pH 7 para valores de pK_{as} 5 y -1.6 , respectivamente. El valor de pK_{as} está asociado a la constante de formación de pares iónicos entre polímeros (K_{as}), que se obtiene a partir de la expresión $pK_{as} = -\log_{10}(K_{as})$. Notar que valores mas altos de pK_{as} indican una menor fuerza de unión entre los pares iónicos de los polímeros. En la Figura 3.1, al igual que en otros resultados abordados en esta sección, se considera que la unión entre el polielectrolito y los iones de sal es muy débil, por lo que se desestima la asociación ión-poliión (el efecto de los pares ión-polielectrolito se abordará en la sección 3.2).

Las subfiguras en Figura 3.1.A y Figura 3.1.B muestran la fracción de segmentos asociados en función de la distancia desde la superficie. Cuando $pK_{as} = 5$, la formación de pares iónicos es débil, y el grado de asociación de ambos polielectrolitos es cercano a cero (subfigura en Figura 3.1.A). En este sentido, las predicciones de la teoría coinciden con investigaciones previas que no tuvieron en cuenta de forma explícita las interacciones de formación de pares iónicos [1, 2]. A $pH = 7$ y $pK_{as} = 5$, el cepillo se extiende hasta aproximadamente 13 nm de la superficie. Cabe destacar que un cepillo poliácido puro o polibásico puro bajo las mismas condiciones estaría ligeramente más estirado que el cepillo mixto (hasta aproximadamente 14 nm, para más detalle, consultar la Figura S1 en el material suplementario del trabajo [3]). Los cepillos de poliácido puro o polibase puro se hinchan debido a la presión osmótica de los contraiones móviles requeridos para equilibrar las cargas del polielectrolito [4]. Por otro lado, en el cepillo mixto simétrico, la compensación de cargas del polielectrolito resulta en un menor grado de hinchamiento

que en la capa de un solo componente, incluso cuando no están presentes interacciones de formación de pares iónicos ($K_{as} \ll 1$).

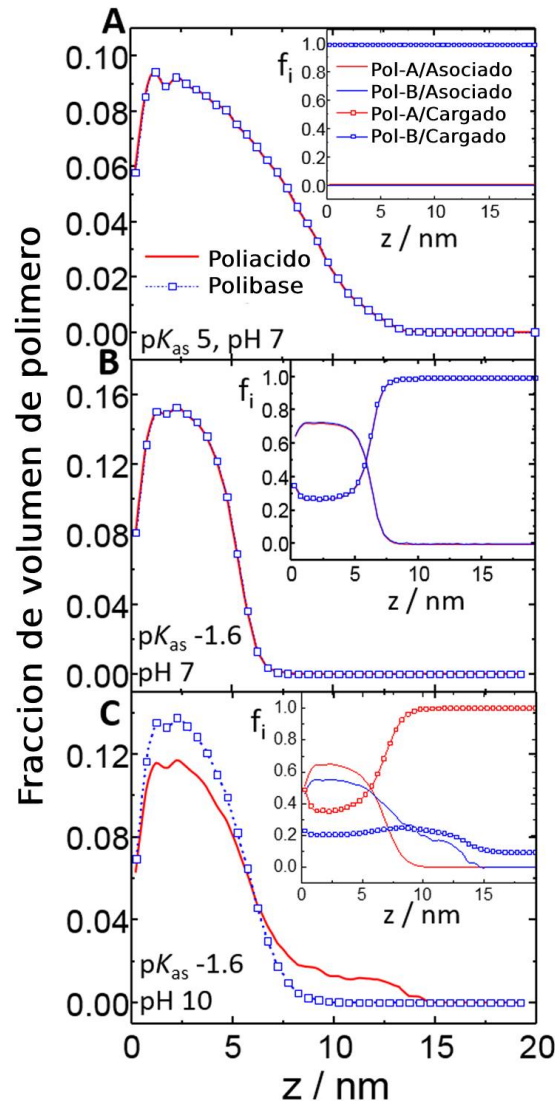


Figura 3.1: Fracción de volumen del poliacido y la polibase en función de la distancia a la superficie en base al modelo 1D, para $\text{pH}=7$ [paneles (a) y (b)] y $\text{pH}=10$ [panel (c)], y $\text{p}K_{as} = 5$ [panel (a)] y $-1,6$ [paneles (b) y (c)], donde $\text{p}K_{as} = -\log_{10}(K_{as})$. K_{as} es la constante de equilibrio de la reacción de asociación polión-polión (valores más altos de $\text{p}K_{as}$ indican pares de iones polión más débiles). Subfigura: Fracción de segmentos asociados en el poliacido y la polibase, f_{as}^i ($i = A, B$), en función de la distancia desde la superficie. Se debe tener en cuenta que, en los paneles (a) y (b), $|\text{pH} - \text{p}K_a| = 2$ tanto para el poliacido como para la polibase, y, por lo tanto, el sistema es simétrico y la fracción volumétrica de los polímeros y la fracción de segmentos asociados del poliacido y la polibase son iguales. Condiciones de cálculo: $\text{p}K_a$ poliacido = 5, $\text{p}K_a$ polibase = 9, $N = 30$, concentración de sal 0,1 M, cobertura de superficie $\sigma_A = \sigma_B = 0,4$ cadenas nm^{-2} , y sin asociación ión-polión

La formación de pares iónicos, que no es capturada por las interacciones electrostáticas de campo medio estándar, se considera en la presente teoría como un equilibrio de asociación química; ver la Ec. 2.7 en el Capítulo 2. La Figura 3.1.B muestra la estructura con las

condiciones de $\text{pH} = 7$ y $pK_{as} = -1.6$. En estas condiciones, alrededor del 70 % de las cargas del polielectrolito participan en pares iónicos poliión-poliión (ver subfigura 3.1.B). El perfil de densidad en la Figura 3.1.B muestra que el cepillo está considerablemente más colapsado que en el caso con $pK_{as} = 5$ en la Figura 3.1.A. En la Figura 3.1.C se muestran los perfiles de fracción de volumen para $pK_{as} = -1.6$ y $\text{pH} = 10$. En este punto, el poliácido ($pK_a^A = 5$) está completamente cargado, mientras que la polibase ($pK_a^B = 9$) no lo está. Por lo tanto, es natural que el poliácido se encuentre más estirado que la polibase por repulsiones electrostáticas. En la región $0 < z < 6$ nm, la fracción de segmentos ácidos asociados es mayor que la de los segmentos básicos asociados ($f_{as}^B < f_{as}^A$, ver subfigura de la Figura 3.1.C) y se observa el comportamiento opuesto para $z > 6$ nm. Este resultado es una consecuencia de la restricción estequiométrica, Ec. 2.12, que obliga al número total de segmentos ácidos y básicos asociados a ser localmente el mismo. En otras palabras, cuando la densidad local total de un tipo de segmento aumenta (y la densidad de segmentos del otro tipo permanece constante), la fracción de esos segmentos en estado asociado debe disminuir.

En este punto, se puede analizar en detalle la población de cada posible estado químico de los segmentos de los polielectrolitos: (i) cargados y no asociados (pol- A^- para el poliácido, pol- BH^+ para la polibase), (ii) no cargados (pol-AH para el poliácido, pol-B para la polibase), (iii) asociados en par iónico poliión-poliión (complejo [pol- $A^- \cdots \text{pol-BH}^+$]) y (iv) asociados en par iónico ion-poliión (pol- A^-Na^+ y pol- BH^+Cl^- ; corresponde a un grupo en el polielectrolito cargado con un contraión condensado). La población de este último estado es insignificante para los resultados mostrados en esta sección, porque las constantes de asociación ion-poliión son muy pequeñas ($^AK_{as-ion}, ^BK_{as-ion} \ll 1$, es decir, se omite la asociación de ion-poliión en estos resultados).

En la Figura 3.2, se analiza cómo las poblaciones de los tres estados químicos (cargado, no cargado y asociado) son controladas por el pH y la constante de asociación de ion-poliión, K_{as} . El estado químico de los segmentos de polielectrolitos se resume en términos de sus fracciones promedio, definidas como:

$$\langle f_j^i \rangle = \frac{\int dz f_j^i(z) \langle n_i(z) \rangle}{\int dz \langle n_i(z) \rangle} \quad (3.1)$$

Donde $j = c, uc$ y as para los segmentos cargados, no cargados y asociados, respectivamente; $i = A, B$ para el poliácido y la polibase. Se observa que en la Figura 3.2, $\langle f_{as}^A \rangle = \langle f_{as}^B \rangle$ en todas las condiciones. Este resultado es consecuencia de la restricción estequiométrica: aunque las fracciones de los segmentos asociados $f_{as}^A(z)$ y $f_{as}^B(z)$ pueden diferir localmente (por ejemplo, como se muestra en la subfigura de la Figura 3.1.C), la condición estequiométrica resulta en que $\langle f_{as}^A \rangle = \langle f_{as}^B \rangle$ (ver Capítulo 2).

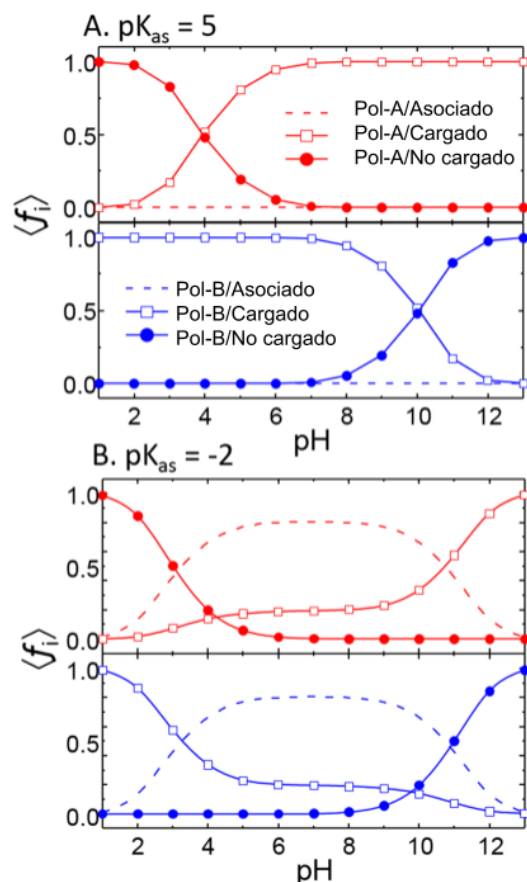


Figura 3.2: Fracciones promedio de segmentos cargados, no cargados y asociados para el poliácido y la polibase en función del pH para $pK_{as} = 5$ [panel (a), interacción débil entre poliión-poliión] y -2 [panel (b), interacción fuerte entre poliión-poliión].

Para $pK_{as} = 5$ ($K_{as} = 10^{-5}$), la interacción de pares iónicos es muy débil y, por lo tanto, la fracción de segmentos asociados es prácticamente cero para todos los pH. La fracción de especies cargadas sigue la curva típica de especiación ácido-base. Bajo condiciones de fuerte asociación, $pK_{as} = -2$, la interacción de pares iónicos produce una fracción significativa de segmentos asociados. Esta asociación tiene un máximo a $pH=7$, donde tanto el poliácido como la polibase están altamente cargados. A medida que el pH aumenta desde este valor, el equilibrio ácido-base de los segmentos básicos se desplaza hacia las especies no cargadas y la fracción de especies Pol-BH^+ cargadas disminuye. Esta disminución desplaza los equilibrios de asociación de pares iónicos hacia el estado no asociado. Un argumento similar se aplica al efecto de disminuir el pH desde el valor óptimo de $pH = 7$. Sin embargo, cabe destacar que el estado asociado puede dominar la población incluso en condiciones donde la fracción de segmentos libres cargados es mucho menor que la del estado libre neutral (por ejemplo, $pH=4$ para el poliácido y $pH=10$ para la polibase).

3.2. Separación de microfases desencadenado por interacciones de pares iónicos

Hasta ahora, en la Sección 3.1 se demuestra cómo el modelo 1D predice el colapso del cepillo mixto al aumentar la interacción entre pares iónicos. La pregunta que surge es si esta interacción puede llevar a una separación de microfase del cepillo mixto, incluso cuando ambos polielectrolitos están en condiciones de buen solvente (es decir, no hay atracciones efectivas de Van der Waals entre los segmentos). Es bien sabido que una mezcla de polianiones y policationes en solución puede separarse en fases formando una fase *rica* en polímero (coacervato de polielectrolito) y una *pobre* de polímero en solución [5-8]. Este tipo de separación de fases macroscópicas claramente no puede ocurrir en un cepillo mixto debido a la restricción introducida por los puntos de anclaje; sin embargo, el sistema puede separarse en fases microscópicas, formando dominios de tamaño micro- o nanométrico en la superficie. Carignano y Szleifer, [9] han demostrado que es posible estimar las condiciones donde se inicia la separación de microfases en un cepillo de polímero utilizando un modelo unidimensional, como se explica a continuación.

3.2.1. Criterio termodinámico de separación de fases

Se considerará la termodinámica del sistema en la Figura 2.2 en términos de las siguientes variables termodinámicas: n_A (número de cadenas del poliacido ancladas), n_B (número de cadenas de la polibase ancladas), T (temperatura), A (área), y μ_i (potencial químico de especies libres, $i = s, H^+, OH^-, Na^+$ y Cl^-). Es importante destacar que esta descripción del sistema es sólo aproximada para un cepillo de polímero, donde el número de cadenas de polielectrolito no es una variable termodinámica adecuada porque no se puede controlar cambiando una variable termodinámicamente conjugada intrínseca (es decir, su potencial químico). En otras palabras, la siguiente derivación es estrictamente válida para un sistema con cadenas lateralmente móviles. Sin embargo, en un estudio previo,[10] se demuestra que este argumento puede predecir el inicio de la separación de microfases de los cepillos de polímero a partir de cálculos de modelos unidimensionales en buen acuerdo con cálculos completamente tridimensionales.

El potencial termodinámico que sirve como criterio de estabilidad está dado por la energía libre semi-gran canónica, ω (dada por la Ec. 2.16). El diferencial ω como función de sus variables termodinámicas naturales es:

$$d\omega = -\Pi dA + \mu_A dn_A + \mu_B dn_B - SdT + \sum_{i=s,H^+,OH^-,Na^+,Cl^-} n_i \mu_i \quad (3.2)$$

donde Π es la presión lateral. De la integración de Euler resulta que

$$\omega[A, n_A, n_B, T, \mu_i] = -\Pi A + \mu_A n_A + \mu_B n_B \quad (3.3)$$

Para ser termodinámicamente estable con respecto a la formación de in-homogeneidades laterales, un sistema lateralmente homogéneo debe cumplir con la siguiente condición:

$$\left(\frac{\partial \Pi}{\partial A} \right)_{n_A, n_B, T, \mu_i} = - \frac{\sigma}{A} \left(\frac{\partial \Pi}{\partial \sigma} \right)_{x_B, T, \mu_i} < 0 \quad (3.4)$$

En la segunda igualdad, se transforma la derivada con respecto al área A (variable extensiva) en una derivada con respecto a la variable intensiva [11], $\sigma = (n_A + n_B)/A = \sigma_A + \sigma_B$, donde x_B es la fracción molar de la polibase en la superficie, $x_B = n_B/(n_A + n_B) = \sigma_B/\sigma$.

La presión lateral resulta en [9]

$$\begin{aligned} \Pi = - \left(\frac{\partial \omega}{\partial A} \right)_{n_A, n_B, T, \{\mu_i\}} &= -A \left(\frac{\partial \omega/A}{\partial A} \right)_{n_A, n_B, T, \{\mu_i\}} - \omega/A \\ &= \sigma \left(\frac{\partial \omega/A}{\partial \sigma} \right)_{x_B, T, \{\mu_i\}} - \omega/A \end{aligned} \quad (3.5)$$

Es importante notar que las derivadas parciales en las Ecs. 3.4 y 3.5 se realizan manteniendo constante la composición superficial (x_B). Para calcular Π , se requiere la densidad de energía libre, ω/A , que se obtiene fácilmente a partir del cálculo de la teoría molecular del modelo unidimensional como función de la cobertura superficial total (σ) para una composición de cepillo fija (x_B). Según la Ec. 3.4, un sistema de cadenas lateralmente móviles será estable con respecto a la separación de fases lateral cuando $\Pi(\sigma)$ sea una función monótonamente creciente. Es posible demostrar que en sistemas de un solo componente, las Ecs. 3.4 y 3.5 conducen a una condición sobre la pendiente del potencial químico del polímero (el detalle de esta derivación se encuentra en el material suplementario del trabajo [3]). En otras palabras, el criterio de estabilidad basado en $\Pi(\sigma)$ es más general que el basado en $\mu(\sigma)$, y estos dos criterios solo son equivalentes cuando solo hay un tipo de cadena de polímero en el sistema. En estudios previos [10, 12, 13], se ha demostrado que la condición del potencial químico captura correctamente el inicio de la separación de microfasas de los cepillos de polielectrolito en condiciones de mal solvente. Por lo tanto, se utiliza para el consiguiente análisis la condición de que $\Pi(\sigma)$ sea una función monótonamente creciente para la estabilidad termodinámica del

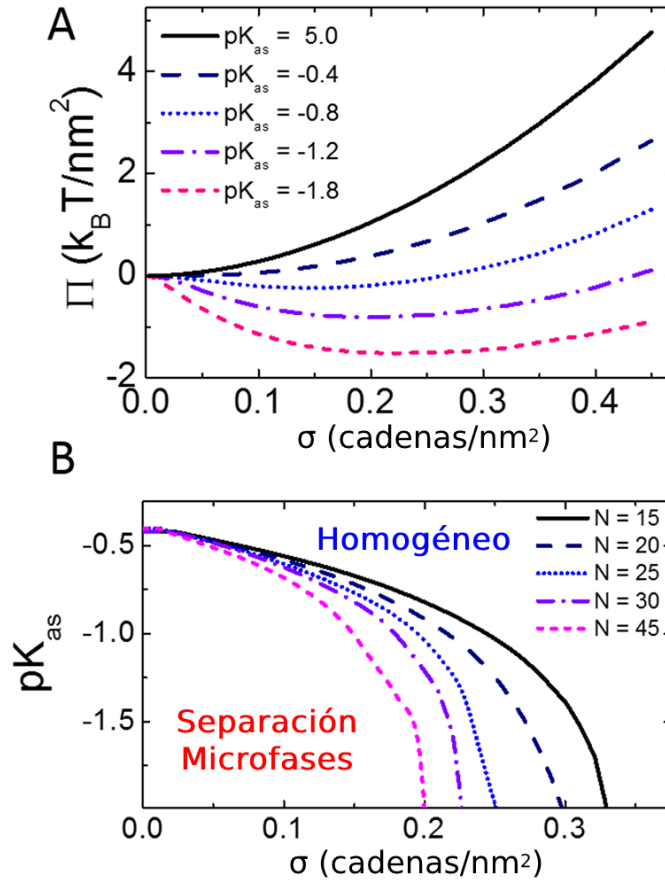


Figura 3.3: (a) Presión lateral de las moléculas de polielectrolito anclado en función de la superficie total cubierta, σ ($\sigma = \sigma_A + \sigma_B$) para una composición de superficie constante ($\sigma_A = \sigma_B$) y diferentes valores para la constante de asociación de pares iónicos polión-polión, pK_{as} . (b) Diagrama de estabilidad para el cepillo de polielectrolito mixto, que muestra la estabilidad del cepillo homogéneo y el cepillo que separa en microfases en función de σ y pK_{as} para diferentes valores de la longitud de la cadena de polielectrolito, N (los polielectrolitos tienen la misma longitud de cadena). Condiciones de cálculo: concentración de sal 0,1 M, $N = 30$ [sólo panel (a)], $\text{pH} = 7$, $^A pK_a = 5$, $^B pK_a = 9$ y sin asociación ión-polielectrolito.

cepillo homogéneo de polianión/polielectrolito. En la Sección 3.3, este criterio se valida comparando las predicciones de la Ec. 3.5 para el cepillo mixto de polianión/policación con las predicciones del modelo 3D.

La Figura 3.3.A muestra las predicciones teóricas para la presión lateral, Π , del cepillo mixto a $\text{pH} = 7$ en función de la cobertura total de superficie, σ , para diferentes valores de la constante de equilibrio de formación de pares iónicos polión-polión. Es interesante observar que, en el sistema donde las interacciones de formación de pares de iónicos son despreciables ($pK_{as} = 5$, $K_{as} = 10^{-5}$), Π aumenta monótonamente con σ . Este resultado es importante porque indica que un tratamiento de campo medio de la electrostática sin incluir las interacciones de formación de pares iónicos no puede capturar la formación de agregados laterales en cepillos mixtos de poliácido/polibase.

Por otro lado, para $pK_{as} < -0.4$ ($K_{as} > 2.51$), la curva Π vs σ muestra un mínimo en un valor crítico, σ_{crit} . Para $\sigma < \sigma_{crit}$, la condición dada por la Ec. 3.4 sugiere que la película lateralmente homogénea es inestable y, por lo tanto, se espera una separación de microfases. En resumen, la separación de microfases se predice en cepillos mixtos de polianiones/policationes solo cuando se tiene en cuenta explícitamente la posibilidad de interacciones de formación de pares de iones.

La formación de inhomogeneidades laterales predicha por la teoría puede explicar la observación de morfologías con ondulaciones en los experimentos AFM de Dreschsler et al. [14]. Curiosamente, experimentos y teoría han demostrado que la formación de pares iónicos es responsable de la formación de agregados laterales en un sistema relacionado: cepillos de polielectrolito de componente único sumergidos en una solución de iones multivalentes [15]. En ese caso, sin embargo, el autoensamblado de agregados es desencadenado por la formación de pares de iones entre el polielectrolito y el ión multivalente en solución en lugar de la formación de complejos entre dos polielectrolitos de carga opuesta.

Cuando la cobertura total de polielectrolito en la superficie es menor que el valor crítico (mínimo de la curva Π vs σ), se predice que el sistema formará agregados nanométricos y se volverá lateralmente inhomogéneo. La Figura 3.3.B muestra las curvas de estabilidad del cepillo homogéneo en el plano pK_{as} vs σ_{crit} para diferentes longitudes de cadena, N (tanto los polianiones como los policationes tienen la misma longitud de cadena). Se observa que, debajo de estas curvas, se predice que el cepillo homogéneo es termodinámicamente inestable y, por lo tanto, debería separar en fases. En este sentido, estas curvas indican la estabilidad *espinodal* del sistema, aunque no son curvas espinodales reales desde el punto de vista termodinámico porque no hay dos fases bien definidas en equilibrio y porque la Ec. 3.4 no es un criterio estricto de estabilidad para cadenas ancladas, como se discutió anteriormente. Se observa que aumentar N conduce a una disminución de la superficie cubierta de polímeros requerida para la separación de fases y, por lo tanto, a un aumento en la estabilidad de la morfología de cepillo homogéneo. Esta misma tendencia se observó en la separación de fases de cepillos de polímero en condición de solvente pobre[12], y puede explicarse considerando que las cadenas largas pueden colapsarse fácilmente para formar una capa homogénea, mientras que las cadenas cortas tienen una extensión limitada y, por lo tanto, tienden a formar agregados al colapsarse. Curiosamente, un estudio de AFM de cepillos mixtos de poliácido/polibase (4PVP/PAA) ha mostrado una morfología de ondulación (atribuida a una estructura lateralmente segregada)[14], mientras que en otro estudio se observó una superficie plana no segregada [16]. Basado en la Figura 3.3.B se permite plantear una hipótesis de los estudios de AFM mencionados: las diferentes morfologías observadas en los dos estudios

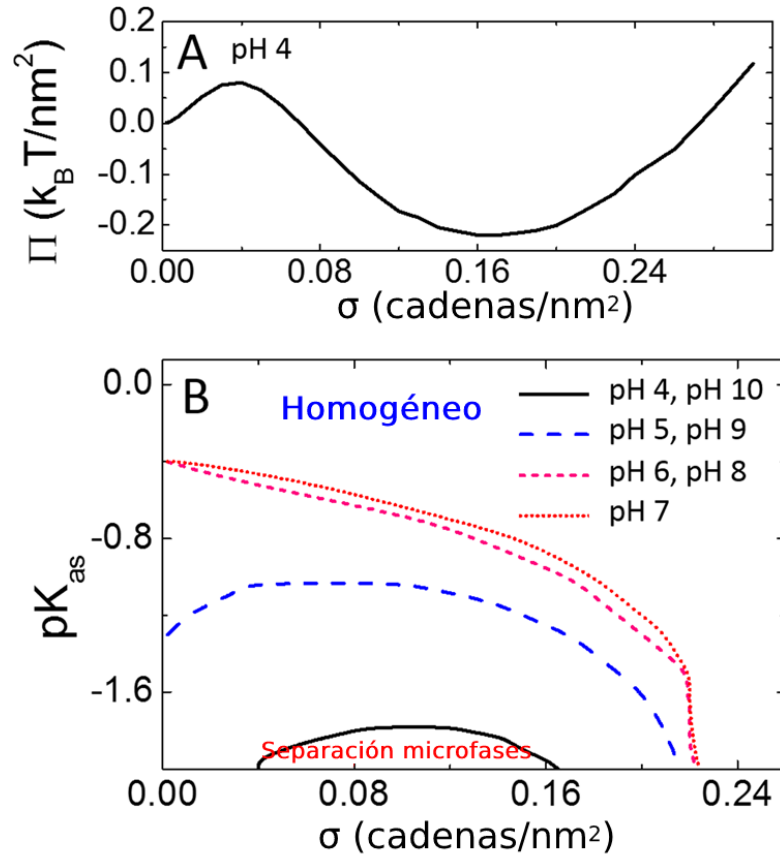


Figura 3.4: (a) Presión lateral de los cepillos de polielectrolitos en función de la superficie cubierta total, σ a pH= 4. (b) Diagrama de estabilidad para los cepillos de polielectrolitos mixtos en función de σ (con $\sigma_A = \sigma_B$) y pK_{as} para diferentes valores de pH. Condiciones de cálculo: $pK_{as} = -2$ [panel (a)], concentración de sal 0.1M, $N=30$, $^A pK_a = 5$, $^B pK_a = 9$. Sin asociación ion-polión.

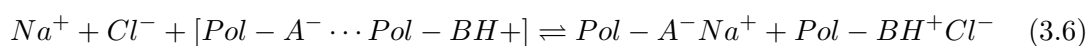
podrían deberse al uso de diferentes grados de polimerización y/o coberturas de superficie. Es posible que las condiciones del primer estudio se encuentren en el régimen de separación de microfasas, mientras que las del segundo no lo estén.

En la Figura 3.4 se analiza el efecto del pH en la estabilidad del cepillo homogéneo. Es preciso mencionar que bajo ciertas condiciones (por ejemplo, pH 4 y $N = 30$, ver Figura 3.4.A), la curva Π vs σ difiere del ejemplo mostrado para pH=7 en la Figura 3.3.A en el hecho de que la curva tiene dos valores críticos para los cuales $d\Pi/d\sigma = 0$ (es decir, forma un bucle de Van der Waals) en lugar de uno. En esos casos, se predice que ocurrirá una separación de microfasas entre los dos valores de σ_{crit} . Se puede ver el efecto del pH en el diagrama de morfología en la Figura 3.4(b). Como era de esperar a partir de las constantes ácido-base de cada tipo de segmento ($^A pK_a = 5$ y $^B pK_a = 9$), hay una simetría en el diagrama de morfologías con respecto a pH = 7. Las predicciones muestran que, la separación de microfasas es más efectiva a pH = 7, porque, como se ha demostrado anteriormente, en este pH se maximiza la fracción de segmentos asociados. El hecho de que el cepillo homogéneo sea más estable en condiciones asimétricas (pH 4

y 10) que en condiciones simétricas (pH 7) no implica que la asociación polión-polión tenga un efecto despreciable en la estructura del cepillo en el primer caso. En la Figura S3 del material suplementario del trabajo [3], se muestra que los pK_{as} afectan la morfología del cepillo para el pH 4, incluso cuando el cepillo homogéneo es la morfología estable.

En la Figura 3.4.B se muestra que, a pH bajo, el cepillo homogéneo se vuelve estable a bajos valores de σ (un comportamiento *reentrante*). Un comportamiento similar ha sido predicho previamente para cepillos de polielectrolitos débiles de un solo componente en un solvente pobre [12]. Es preciso enfatizar que el modelo no considera interacciones hidrofóbicas de corto alcance y, por lo tanto, la separación en microfase solo se puede atribuir a la formación de pares de iones polión-polión. Sin embargo, el origen del comportamiento reentrante observado para pH <5 en el sistema presente parece ser el mismo que el descrito para cepillos de un solo componente en un solvente pobre. A pH <5, la carga del polication es mayor que la del polianión. Bajo estas condiciones, las repulsiones electrostáticas entre policationes reducen su carga a través del mecanismo de regulación de carga [10, 12, 17]. La disminución de la superficie cubierta (σ) resulta en una disminución de las repulsiones polication-polication y, por lo tanto, en un aumento en la fracción de segmentos cargados. Este aumento en la fracción de segmentos de polication ionizados aumenta la solubilidad de la capa, estabilizando el cepillo homogéneo y dando lugar al comportamiento reentrante.

En la Figura 3.5, se analiza el papel de la concentración de sal (c_{sal}) en la morfología del cepillo. Para valores muy pequeños de la constante de asociación ión-polión, $K_{as-ion} = 10^{-5}$ (el mismo valor se utilizó para el poliácido y la polibase), no se forman pares ión-polión (es decir, la misma situación que en las Figuras 3.1-3.3). La Figura 3.5.A se muestra que, en este caso, la formación de agregados laterales es insensible a la concentración de sal hasta una concentración de 0.1M, y para $c_{sal} = 1M$, la fase homogénea se desestabiliza ligeramente. Este resultado no concuerda con las observaciones experimentales del efecto de la sal sobre los complejos polielectrolitos, [18-23], que muestran que la adición de sal conduce a la ruptura de los complejos polielectrolitos en solución y a las capas polielectrolitos en las superficies. La desestabilización de los complejos polielectrolitos por la sal se atribuye, en general, a la interrupción de los pares polión-polión por la formación de pares ión-polión,



Por lo tanto, se espera que aumentar la concentración de sal estabilice la fase homogénea en lugar de desestabilizarla (como predice la teoría para $K_{as-ion} = 10^{-5}$ en la Figura

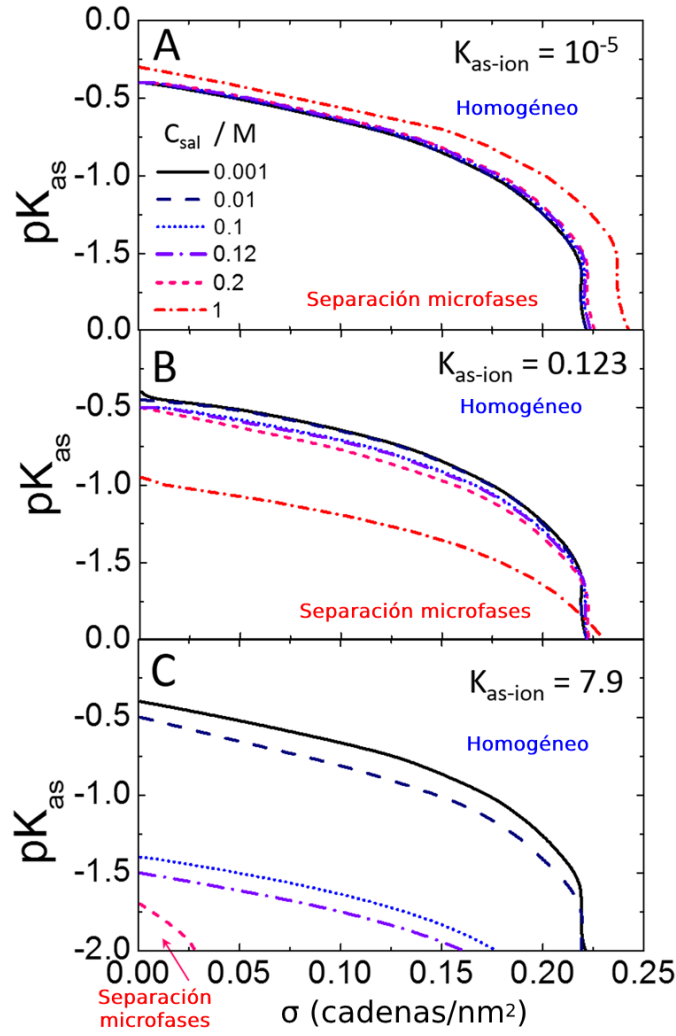


Figura 3.5: Efecto de la concentración de sal en los diagramas de estabilidad del cepillo mixto de poliácido/polibase en función de σ (para $\sigma_A = \sigma_B$) y pK_{as} para diferentes valores de la constante de asociación ión-poliión: $^AK_{as-ion} = ^BK_{as-ion} = 10^{-5}$ [(a), la asociación ión-poliión no ocurre bajo esta condición], $^AK_{as-ion} = ^BK_{as-ion} = 0.123$ (b), y $^AK_{as-ion} = ^BK_{as-ion} = 7.9$ (c). En (c), la curva para $c_{sal} = 1M$ no se muestra porque el cepillo homogéneo es estable en toda la región de pK_{as} - σ estudiada. Condiciones de cálculo: $pH = 7$, $N_A = N_B = 30$, $^ApK_a = 5$ y $^BpK_a = 9$.

3.5.A). La tendencia correcta se puede recuperar en la teoría aumentando el valor de la constante de asociación ión-poliión, K_{as-ion} . Por ejemplo, las Figuras 3.5.B y 3.5.C muestran que, para valores de K_{as-ion} mayores, la adición de sal conduce a la desestabilización de la fase homogénea.

Es preciso mencionar que la elección de K_{as-ion} no tiene un efecto cualitativo en los diagramas de fase donde la concentración de sal está fija (resultados en las figuras 3.1- 3.3), aunque cambia los resultados cuantitativamente (es decir, aumentar K_{as-ion} conduce a un aumento en el valor de K_{as} requerido para la separación de fases). En resumen, los resultados en la Figura 3.5 muestran que el efecto de la fuerza iónica solo es capturado

correctamente mediante el formalismo de formación de pares iónicos cuando se considera explícitamente la formación de pares iónicos entre iones de sal y cargas de polión.

En este punto, es importante discutir dos aspectos de la teoría. En primer lugar, se ha omitido la posibilidad de formación de pares iónicos entre los iones de sal en solución (por ejemplo, $\text{Na}^+ + \text{Cl}^- \rightleftharpoons [\text{NaCl}]$). La constante de asociación para este proceso se ha estimado en 0.6M^{-1} . La fracción de iones asociados será de aproximadamente el 5 % en una solución de 0.1M, pero aumentará a aproximadamente el 30 % en una solución de 1M; por lo tanto, este efecto solo será relevante en soluciones muy salinas. En ese caso, su efecto tiende a disminuir la concentración real de iones de sal libres, desplazando así el equilibrio químico en la Ec. 3.6 hacia la izquierda. Por simplicidad, se omite la asociación entre iones libres en este estudio, pero su inclusión puede ser eventualmente necesaria para reproducir cuantitativamente medidas experimentales. Esta observación lleva a un segundo punto importante: la elección de los valores de las constantes de asociación de pares iónicos, K_{as} (asociación polión-polión) y K_{as-ion} (asociación ion-polión). En este capítulo, se decide explorar los valores de estas constantes para estudiar su efecto cualitativo en un sistema modelo. Para hacer predicciones cuantitativas en un sistema específico, estas constantes deberían obtenerse mediante el ajuste de los datos experimentales [7] o estimarse mediante otros métodos teóricos, como simulaciones de dinámica molecular [24, 25].

Se han reportado los valores de las constantes de asociación polión-polión e ion-polión obtenidos mediante el ajuste del diagrama de fases de los coacervatos de polielectrolitos por Salehi y Larson [7]. Sin embargo, es importante destacar que la teoría presentada por Salehi y Larson [7] se desarrolló para polielectrolitos en solución e incluye contribuciones que no se consideraron, como las interacciones hidrofóbicas y las actividades iónicas de Debye-Hückel. Por lo tanto, aunque se puede comparar el orden de magnitud de los valores en ese trabajo con los valores obtenidos aquí, no se pueden comparar los valores exactos como entrada directa para la teoría. En el sistema poli(ácido acrílico) / poli(dialildimetilamonio), Salehi y Larson reportaron $pK_{as} = -2.9$ (datos en la Tabla 2 de [7], notar que el valor reportado de K_{ip}^∞ se dividió por 55.56 para convertirlo al estado de referencia molar) y $K_{as-ion} = 77-194$ ($pK_{as-ion} = -1.89 -2.29$). Es importante destacar que estos valores son aproximadamente una unidad de pK más negativos que los valores explorados en la Figura 3.5.C.

3.3. Comparación entre los modelos 1D y 3D

Para verificar la validez de utilizar el modelo 1D en conjunto con la Ec. 3.4 para estimar la curva espinodal de la separación de microfases, realizamos cálculos utilizando el modelo 3D, el cual permite inhomogeneidades en las tres direcciones espaciales. El modelo 1D asume homogeneidad en los planos paralelos al sustrato, por lo que las posiciones de los puntos de anclaje son irrelevantes. En cambio, en el modelo 3D, es necesario definir explícitamente las posiciones de anclaje. Para todos los cálculos de esta sección, utilizamos un arreglo cuadrado de puntos de anclaje. Para cada posición de anclaje, se coloca una cadena de polianión y otra de polication (experimentalmente, esta disposición se puede obtener mediante iniciadores de polimerización con forma de Y como se ve en las referencias [26, 27]). Ambos poliones se representan con la misma longitud de cadena ($N = 30$) y se utilizó un $\text{pH} = 7$, lo que produjo propiedades simétricas para el poliácido y la polibase. Estas condiciones producen un sistema altamente simétrico, lo que facilita en gran medida la convergencia de los cálculos del modelo 3D. Sin embargo, en casos menos simétricos que involucran otros valores de pH , longitudes de cadena desiguales o arreglos de puntos de anclaje diferentes, no se logró la convergencia. A pesar de esto, la falta de convergencia es de naturaleza numérica y no es un problema intrínseco de la teoría.

Las Figuras 3.6.A y 3.6.B muestran la morfología del sistema predicha por el modelo 3D para el caso homogéneo ($pK_{as} = -1$) y un sistema en separación microfases (constante de asociación polión-polión $pK_{as} = -2$), respectivamente. En ambos casos, $\sigma = 0.125 \text{ nm}^{-2}$. El caso de la separación de microfases muestra agregados similares en forma y tamaño a los obtenidos en trabajos previos para cepillos de polímero único en condiciones de solvente pobre [10, 13]. Este resultado sugiere que el tamaño de los agregados es probablemente controlado por la densidad de superficie y la longitud de la cadena (que son similares en el presente estudio y en trabajos previos para cepillos en solvente pobre), más que por el mecanismo de agregación. Nótese que, en el presente caso, cada agregado contiene tanto cadenas policationicas como polianiónicas.

La Figura 3.6.C muestra una comparación de los diagramas de morfología predichos en el plano pK_{as} vs σ por el modelo 1D (línea sólida negra) y el modelo 3D (símbolos). Se debe mencionar que, bajo ciertas condiciones, se pueden converger tanto las morfologías homogéneas como las agregadas, pero en esos casos, siempre se observa que el sistema en separación de microfases tiene menor energía libre (en el material suplementario del trabajo [3] se muestra la comparación de la energía libre). En general, la curva de estabilidad predicha por el modelo 1D se encuentra en buen acuerdo con las predicciones del modelo 3D, aunque tiende a sobreestimar la estabilidad de la región separada en

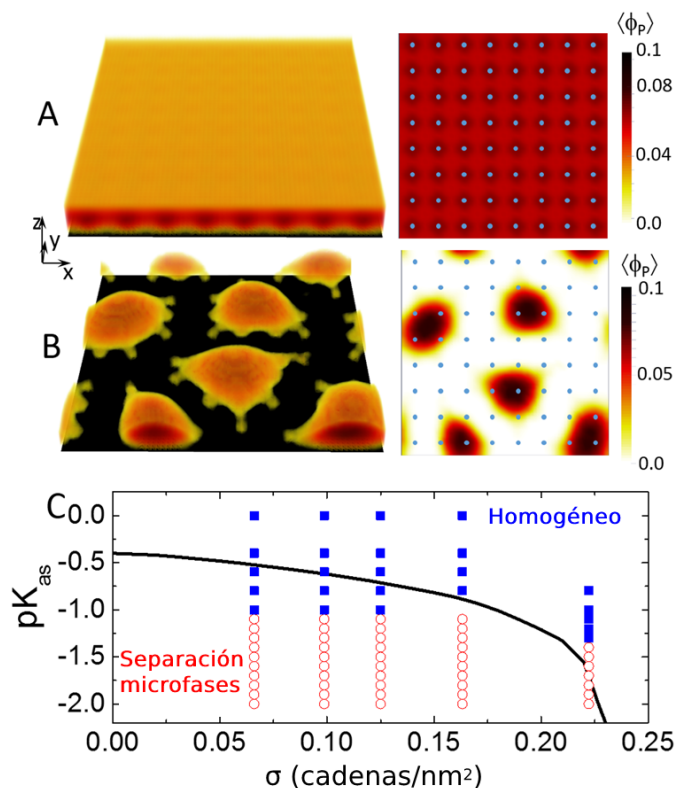


Figura 3.6: [(a) y (b)] Cepillos homogéneos [panel (a)] y separación de microfases [panel (b)], obtenidos usando el modelo 3D para mezcla de cepillos de polielectrolitos. Los paneles de la derecha muestran un mapa de color de la fracción total de volumen de polímero (suma de la fracción de volumen de los segmentos tipo-A y tipo-B) en un corte a lo largo del plano normal a la superficie. Los puntos azules indican la posición de los puntos unidos a la superficie. Los puntos azules indican la posición de los puntos de anclaje, cada uno de los cuales tiene una cadena de polianión y una cadena de polication de la misma longitud. Los paneles de la izquierda muestran una representación tridimensional de las morfologías. En el panel (c), se presenta un diagrama de morfología que compara las predicciones del modelo 1D (línea negra) y el modelo 3D (cuadrados sólidos azules para el cepillo homogéneo y cuadrados vacíos rojos para los agregados) en función de la densidad total de anclaje, σ , y la constante de asociación polión-polión, pK_{as} .

microfases para coberturas superficiales bajas ($\sigma < 0.2 \text{ nm}^{-2}$) y a subestimarlos para coberturas altas, $\sigma > 0.2 \text{ nm}^{-2}$.

3.4. Consideraciones generales

A modo de resumen del capítulo, se pueden mencionar las consideraciones generales obtenidas. Se desarrolló una teoría molecular para estudiar mezclas de poliácidos y polibases en interfaces, y se utilizó para modelar cepillos de polielectrolitos mixtos. Para superar la conocida limitación de las teorías de campo medio en el tratamiento de la complejación de polielectrolitos, se incluyó explícitamente en la teoría la formación de

pares iónicos entre las cargas de los poliiones. Es importante destacar que la inclusión de pares iónicos poliión-poliión en la teoría permite la formación de agregados laterales (separación de fases microscópicas). Estos agregados pueden explicar las ondulaciones observadas por experimentos recientes de AFM [14].

También se demostró la importancia de considerar la formación de pares iónicos entre las cargas de los poliiones y los iones de sal en solución para capturar adecuadamente la ruptura de los enlaces iónicos poliión-poliión con un aumento en la fuerza iónica.

Se pudo realizar un análisis en el efecto del pH, la concentración de sal, la longitud de la cadena y la cobertura de superficie en la separación de fases microscópicas de los cepillos mixtos. La formación de agregados laterales se favorece cuando ambos poliiones están altamente cargados, lo que en el caso del presente estudio ocurre a pH 7. Aumentar la densidad de los segmentos de polielectrolito, ya sea aumentando la longitud de la cadena o la cobertura de la superficie, resulta en la mayoría de los casos en la estabilización del cepillo homogéneo. Sin embargo, en pH bajos ($\text{pH} < 5$) y altos ($\text{pH} > 9$), el cepillo mixto exhibe una estabilidad reentrante: el cepillo homogéneo se estabiliza a valores bajos de cobertura de superficie.

En resumen, se ve demostrada la utilidad de incluir la formación de pares de iones poliión-poliión a través de un formalismo de reacciones. Esta estrategia será la utilizada en los consiguientes capítulos para abordar otros sistemas de interés donde las interacciones de policationes y polianiones son dominantes.

Referencias

- [1] N.P. Shusharina y P. Linse. «Oppositely charged polyelectrolytes grafted onto planar surface: Mean-field lattice theory». *Eur. Phys. J. E.* 6 (2001), págs. 147-155.
- [2] X. Zhao y G. Zhang. «A theoretical investigation on the pH-induced switching of mixed polyelectrolyte brushes». *Chinese Journal of Polymer Science* 32 (2014), págs. 568-576.
- [3] Debais G. y M. Tagliazucchi. «Microphase separation and aggregate selfassembly in brushes of oppositely charged polyelectrolytes triggered by ion pairing». *The Journal Chemical Physics* 153 (2020).
- [4] P Pincus. «Colloid stabilization with grafted polyelectrolytes». *Macromolecules.* (1991).
- [5] R. Chollakup et al. «Phase Behavior and Coacervation of Aqueous Poly(acrylic acid)-Poly(allylamine) Solutions». *Macromolecules* (2010).
- [6] Qifeng Wang y Joseph B. Schlenoff. «The Polyelectrolyte Complex Coacervate Continuum». *Macromolecules* (2014).
- [7] A. Salehi y R. G. Larson. «A Molecular Thermodynamic Model of Complexation in Mixtures of Oppositely Charged Polyelectrolytes with Explicit Account of Charge Association/Dissociation». *Macromolecules* 49.24 (2016).
- [8] A. Kudlay, A. V. Ermoshkin y M. O. de la Cruz. «Complexation of Oppositely Charged Polyelectrolytes: Effect of Ion Pair Formation». *Macromolecules* (2004).
- [9] M. A. Carignano e I. Szleifer. «Structure and thermodynamics of grafted three-arm branched polymer layers». *Macromolecules* (1994).
- [10] M. Tagliazucchi, M. Olvera de la Cruz e I. Szleifer. «Self-organization of grafted polyelectrolyte layers via the coupling of chemical equilibrium and physical interactions». *Proc Natl Acad Sci* 107.12 (2010).
- [11] J. G. Eberhart. «Transformations between Extensive and Intensive Versions of Thermodynamic Relationships». *Jour. Chem. Ed.* (2010).
- [12] P. Gong, J. Genzer e I. Szleifer. «Phase Behavior and Charge Regulation of Weak Polyelectrolyte Grafted Layers». *Phys. Rev. Lett.* 98 (2007).
- [13] Tagliazucchi M. et al. «Self-organized Polyelectrolyte End-grafted Layers under Nanoconfinement». *ACS Nano* (2014).
- [14] A. Drechsler et al. «pH and Salt Response of Mixed Brushes Made of Oppositely Charged Polyelectrolytes Studied by in Situ AFM Force Measurements and Imaging». *Langmuir* (2018).

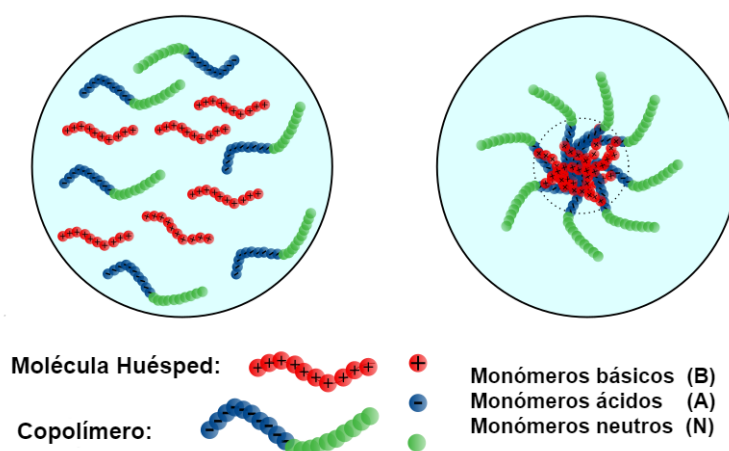
- [15] J. Yu et al. «Multivalent ions induce lateral structural inhomogeneities in polyelectrolyte brushes». *Science Advances* (2017).
- [16] M. Motornov1 et al. «Switchable selectivity for gating ion transport with mixed polyelectrolyte brushes: approaching 'smart' drug delivery systems». *Nanotechnology* (2009).
- [17] B. W. Ninham y V.A. Parsegian. «Electrostatic potential between surfaces bearing ionizable groups in ionic equilibrium with physiologic saline solution». *Journal of Theoretical Biology* (1971).
- [18] R. Chollakup et al. «Phase Behavior and Coacervation of Aqueous Poly(acrylic acid)-Poly(allylamine) Solutions». *Macromolecules* 2518 (2010), págs. 2518-2528.
- [19] C. E. Sing y S. L. Perry. «Recent progress in the science of complex coacervation». *Soft Matter* (2020).
- [20] E. Spruijt, M. A. Cohen Stuart y J. van der Gucht. «Dynamic Force Spectroscopy of Oppositely Charged Polyelectrolyte Brushes». *Macromolecules* (2010).
- [21] J. Heuvingh, M. Zappa y A. Fery. «Salt Softening of Polyelectrolyte Multilayer Capsules». *Langmuir* (2005).
- [22] S. T. Dubas y J. B. Schlenoff. «Swelling and Smoothing of Polyelectrolyte Multilayers by Salt». *Langmuir* 17 (2001).
- [23] A. Salehi y R. G. Larson. «A Molecular Thermodynamic Model of Complexation in Mixtures of Oppositely Charged Polyelectrolytes with Explicit Account of Charge Association/Dissociation». *Macromolecules* (2016).
- [24] R. Nap, S. Park e I. Szleifer. «On the stability of nanoparticles coated with polyelectrolytes in high salinity solutions». *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 52.24 (2014).
- [25] C. J. Fennell et al. «Ion Pairing in Molecular Simulations of Aqueous Alkali Halide Solutions». *Journal Chem Phys* (2009).
- [26] B. Zhao y T. He. «Synthesis of Well Defined Mixed Poly(methyl methacrylate)/Polystyrene Brushes from an Asymmetric Difunctional Initiator Terminated Self Assembled Monolayer». *Macromolecules* (2003).
- [27] D. Li, X. Sheng y B. Zhao. «Environmentally Responsive Hairy Nanoparticles Mixed Homopolymer Brushes on Silica Nanoparticles Synthesized by Living Radical Polymerization Techniques». *Macromolecules* (2004).

Capítulo 4

Autoensamblado y desensamblado de micelas de coacervatos

Síntesis del Capítulo

A continuación se presenta el desarrollo del proceso de autoensamblado de micelas de coacervatos. Las micelas de coacervato generadas a partir de dos moléculas son nanoestructuras con núcleo de complejos de polielectrolitos (C3Ms por sus siglas en inglés, *complex coacervate core micelles*). Las C3Ms generadas son resultado del autoensamblado de: copolímeros en bloque (A_xN_y) compuesto por segmentos neutros (N) y segmentos cargados negativamente (A), y homopolímeros *huésped* (B_z) que contienen segmentos cargados positivamente (B). En este capítulo se presenta la predicción de la estructura interna y la respuesta a estímulos de las C3Ms. Se observó buena concordancia entre los resultados experimentales presentados en la literatura y las predicciones de la teoría molecular para las relaciones de escala que relacionan las dimensiones de la micela (número de agregación y tamaños de la micela y el núcleo) con las longitudes de los diferentes bloques de los polímeros. MOLT se utilizó para estudiar el desensamblado de las micelas cuando el pH de la solución se aleja del valor que garantiza la estequiometría de carga del núcleo. Este estudio revela que se pueden obtener transiciones de desensamblado muy pronunciadas ajustando la longitud o arquitectura de las componentes que forman las micelas, lo que sugiere posibles rutas para diseñar C3Ms capaces de liberar sus componentes a valores de pH muy precisos.



4.1. Introducción

El desarrollo de micelas de coacervatos resulta atractivo por su aplicación en la liberación de medicamentos en la industria farmaceutica. Por lo tanto, está en continuo desarrollo tanto en términos de optimización como de eficiencia. Desde el aspecto teórico y de modelado, despierta interés la optimización en el diseño y poder capturar la respuestas de las C3Ms en función del entorno. Obtener información precisa y poder predecir los comportamientos permite personalizar las funcionalidades de las C3Ms. En este trabajo, las C3Ms están formadas por la unión de un copolímero en bloque y un homopolímero cargado de manera opuesta. Este diseño permite que la formación de micelas de coacervatos sea inducida por la formación de pares iónicos entre el copolímero y la molécula. Esto difiere de las micelas tradicionales que poseen un núcleo hidrofóbico basado en hidrocarburos, mientras que el núcleo en los C3Ms se forma mediante la formación de complejos de dos polielectrolitos hidrofílicos de carga opuesta. Por lo tanto, a diferencia de las micelas tradicionales, tanto el núcleo como la corona están hidratados, lo que convierte a estas nanoestructuras en plataformas ideales para capturar y transportar moléculas hidrofílicas.

En este contexto, se buscó predecir la formación de micelas de coacervatos inducidos por la formación de pares iónicos. A su vez, se pretendió capturar los efectos de la arquitectura (longitud de las cadenas cargadas o neutras) en el autoensamblado (radio del núcleo, espesor de la corona, tamaño de micela). Por otra parte, se analizó el desensamblado de las micelas inducido por el pH y cuán suave o abrupto es el mismo según el diseño del copolímero y la molécula. Por último, se desarrolló un análisis del efecto en la micela de coacervato y su desensamblado cuando se tiene un copolímero en dibloque o en tribloque.

4.2. Resultados

Las micelas de coacervatos son estructuras que se forman mediante el autoensamblado de dos tipos de moléculas (ver representación al comienzo del capítulo o en Figura 1.1): un copolímero en bloque (A_xN_y) compuesto por segmentos neutros (N) y segmentos cargados negativamente (A), y homopolímeros *huésped* (B_z) que contienen segmentos cargados positivamente (B). Este sistema fue elegido para estudiar su desensamblado en soluciones ácidas. Sin embargo, como se discute en la Sección 4.3, las predicciones relacionadas con la estructura interna y el comportamiento de escalado de las C3Ms se pueden generalizar fácilmente a sistemas con una distribución de carga invertida, es decir, un copolímero cargado positivamente y un huésped cargado negativamente,

como el sistema ADN/PEO-poli(L-lisina) [1]. La formación de las C3Ms está impulsada por la asociación iónica entre grupos cargados opuestamente en los polielectrolitos, es decir, BH^+ y A^- . Este proceso es favorable desde el punto de vista entrópico, ya que libera los pequeños contraiones que compensan la carga de los polielectrolitos antes del autoensamblado. Es importante destacar que no se incluye ninguna atracción adicional a corta distancia en la teoría. Esto es para mostrar que la formación de pares iónicos polielectrolito/polielectrolito son suficientes para explicar la formación de las C3Ms.

Para estudiar la formación de C3Ms, primero se debe determinar el número de agregación más estable (moléculas por micela) bajo una condición experimental dada. Estudios previos en la literatura [2] han demostrado que las C3Ms se forman bajo condiciones casi estequiométricas de carga, o con pequeñas desviaciones debido a la presencia de sal. Para obtener condiciones estequiométricas en el sistema, se eligen bloques cargados de igual longitud en el copolímero en bloque (x) y las moléculas huésped (z), fijando la relación entre estas dos moléculas en el agregado a uno ($N_{copol} = N_{guest}$). Además, dado que tanto el copolímero como las moléculas huésped son polielectrolitos débiles, se fija el pH de la solución a un valor donde la carga promedio de los segmentos ácidos y básicos sean iguales. Esta condición se cumple a $pH = (pK_a + pK_b)/2 = 7$. Bajo estas condiciones estequiométricas (y altamente simétricas), se utiliza la teoría descrita para calcular la energía libre semi-gran canónico $\beta\Omega$ en función del número total de polímeros (copolímeros y huéspedes), N_{pol} . La Figura 4.1 ilustra un ejemplo de la energía libre del sistema en función de N_{pol} . El mínimo indica el número de agregación, N_{pol} , que optimiza la formación de la C3M. En este punto se compararon distintas geometrías para establecer cuál es la más estable. En base a trabajos previos por Zaldivar et al. [3], se analizaron las estructuras perfectamente esféricas (micelas), cilíndricas (fibras), planas (lamelas). El modelo desarrollado para establecer estas estructuras surge de desarrollar estructuras con perfecta geometría según el caso. En este punto, a partir de la comparación de las energías libres se observó que la estructura más estable es la micela (ver apéndice del trabajo [4]).

La subfigura de la Fig. 4.1 muestra los perfiles de las fracciones de volumen de los diferentes tipos de segmentos incluidos en el sistema. El núcleo de la C3M está formado por las especies cargadas (A^- y BH^+), mientras que el exterior de la corona está compuesto por las especies neutras, es decir, los segmentos hidrofílicos del copolímero (N). Se pueden observar algunas diferencias entre las predicciones de las estructuras C3M con las micelas tradicionales con núcleos hidrofóbicos de hidrocarburos estudiados en trabajos anteriores [3, 5]. En primer lugar, la fracción de volumen del hidrocarburo en el núcleo de las micelas tradicionales es cercana a 1, mientras que la de los componentes $A + B$ en las C3Ms es aproximadamente 0.3. Además, en las C3M, los perfiles de densidad en el núcleo muestran un máximo alrededor de 3 nm. Se atribuye ambas diferencias al hecho

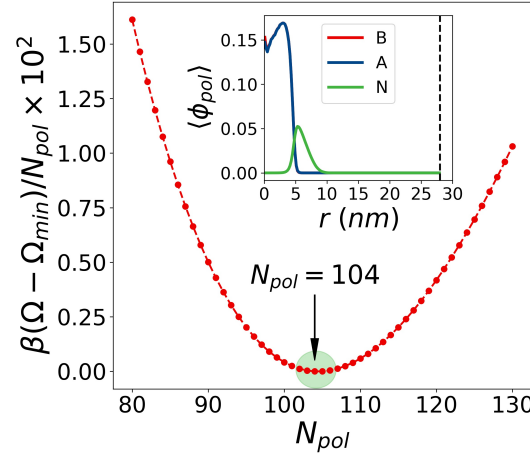


Figura 4.1: Energía libre del sistema semi-gran canónico en función del número total de copolímero y molécula huésped ($N_{pol} = N_{copol} + N_{huesped}$, con $N_{copol} = N_{huesped}$). El mínimo en el gráfico indica el número de agregación (N_{pol}) de la C3M más estable. La subfigura muestra los perfiles de las fracciones de volumen correspondientes para los distintos tipos de segmentos (A, B y N) en el sistema (los perfiles de los segmentos A y B se solapan).

de que el núcleo en las C3M es hidrofílico (a diferencia de los núcleos hidrofóbicos de las micelas tradicionales) y, por lo tanto, está parcialmente hidratado.

4.2.1. Comparación experimental

Tirrell et al. [6] han demostrado que existe una tendencia universal en cuanto a las propiedades estructurales de las C3Ms (el radio normalizado de la micela, radio del núcleo y el espesor de la corona) que escalan con las longitudes de los bloques A, B y N. Estas tendencias se conocen como comportamiento de escalado, *scaling behavior*, en donde escalan de forma exponencial y el exponente se ajusta de acuerdo a los resultados obtenidos. En la Figura 4.2, se analizan las tendencias del modelo propuesto, y se comparan los coeficientes de escala resultantes de la teoría con aquellos obtenidos por Tirrell et al. [6] experimentalmente. En la tabla 4.1 se presenta la comparación de los parámetros de escala obtenidos experimentalmente y por la teoría. Una conclusión principal del trabajo de Tirrell [6] es que modificar el largo de la molécula huésped (z) tiene un bajo impacto en el tamaño del agregado. Las predicciones para diferentes valores de z (fijando la longitud del bloque cargado del copolímero, x) llevan a la misma conclusión [6]. Por lo tanto, en los siguientes cálculos, se decidió fijar z manteniéndolo igual a x . En las Figuras 4.2.A y 4.2.B se muestra que el incremento en la longitud del bloque neutro (y) para longitud de segmentos cargados fijos (x y z) conlleva a un decrecimiento del número de agregación y del radio del núcleo de las C3Ms. Los parámetros de escala obtenidos (exponentes) ajustando los resultados obtenidos (-0,59 y -0,22 para el número de agregación y el radio del núcleo respectivamente) se encuentran en buen acuerdo con

Tabla 4.1: Parámetros de escala experimental reportados para C3Ms y por los resultados teóricos obtenidos por MOLT.

	Experimental[6]	MOLT
$N_{pol} = N_{neutral}^X$	$-0,74 \pm 0,31$	-0,59
$R_H = N_{neutral}^X$	$0,17 \pm 0,06$	0,10
$R_{nucleo} = N_{neutral}^X$	$-0,17 \pm 0,04$	-0,22
$R_{nucleo} = N_{cargado}^X$	$0,73 \pm 0,11$	0,88

$(-0,74 \pm 0,31)$ y $(-0,17 \pm 0,04)$ reportados por Tirrell et al. [6]. El bloque hidrofílico neutro en la corona de la C3M interactúa principalmente a través de repulsiones estéricas. Cualitativamente, explicamos la reducción del número de agregación con el incremento del largo del bloque neutro en la siguiente forma. Aumentar la longitud conduce a un incremento en la repulsión total entre los copolímeros del bloque. La micela responde a este aumento en las interacciones repulsivas reduciendo su número de agregación, lo que también disminuye el radio del núcleo de la micela. La Figura 4.2.C muestra las predicciones del efecto de incrementar x (número de segmentos A en el bloque de copolímero) en el radio del núcleo, R_{nucleo} (fijando y). Hay una correlación positiva con un coeficiente de escala de 0,88, lo cual concuerda bien con el valor experimental de $(0,73 \pm 0,11)$ [6]. El valor del coeficiente de escala proporciona información sobre la calidad del solvente en el núcleo. Por ejemplo, se esperaría un coeficiente de escala de 0,33 en condiciones de solvente deficiente. Los coeficientes de escala en el rango de 0,73 a 0,88 se acercan al valor de 0.6 esperado para un polímero en condiciones de buen solvente, lo cual concuerda con la predicción de un núcleo C3M hidratado. Finalmente, la Figura 4.2.D muestra que el radio de la micela se incrementa al aumentar el largo del bloque neutro, y , con un coeficiente de escala de 0,1. Nuevamente, este coeficiente se encuentra cerca del rango determinado experimentalmente, $(0,17 \pm 0,06)$ [6]. El incremento del tamaño de la micela con y resulta de la combinación de dos efectos contrapuestos. Por un lado, el radio del núcleo (R_{nucleo}) decrece cuando aumenta y , como se ve en la Figura 4.2.A. Por otro lado, el espesor de la corona se aumenta con el aumento de y . El segundo efecto domina la escena, resultando en un ligero incremento del tamaño de la C3M al aumentar la longitud del bloque neutro.

4.2.2. Desensamblado de C3Ms inducido por pH

Las micelas de coacervato son candidatos prometedores para la administración de medicamentos debido a su arquitectura molecular ajustable y sus propiedades sensibles a estímulos. Estas características les permiten dirigirse a tejidos específicos, encapsular fármacos hidrofóbicos o hidrofílicos y desencadenar y controlar su liberación mediante

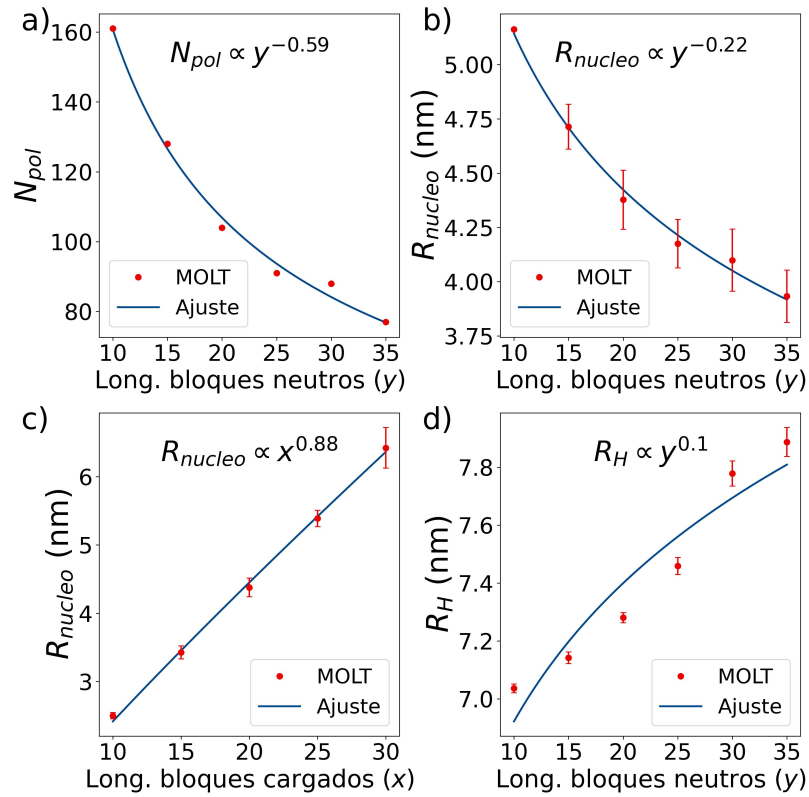


Figura 4.2: Efecto de la longitud de los grupos cargados (x) y del bloque neutro (y) del copolímero en las propiedades (radio de núcleo, R_{nucleo} ; número de agregación total, N_{pol} y radio total de la C3M, R_H) para una C3M con estructura $A_xN_y + B_x$. Los puntos rojos sólidos indican las predicciones de la teoría molecular, las barras de error se calcularon como la desviación estándar obtenida utilizando tres conjuntos diferentes de conformaciones de polímeros como entradas para la teoría. Las líneas azules sólidas indican el mejor ajuste utilizando una ley de potencia, como se indica en cada panel. Parámetros de cálculo: pH = 7, $x = 20$ (paneles a, b y d), $y = 20$ (panel c). Consultar la Tabla 4.1 para la comparación de los exponentes de escala reportados en esta Figura y los calculados por Tyrrel et al.[6].

estímulos externos. Uno de los estímulos más estudiados utilizados para inducir la liberación de fármacos activos en C3Ms es el pH del medio circundante [7-10]. En esta sección, se muestra que la teoría molecular captura la liberación inducida por el pH de moléculas huésped de las C3Ms. En la Figura 4.3, se observan los perfiles de fracción de volumen a lo largo de la dirección radial para los diferentes tipos de segmentos que componen las C3Ms para tres valores de pH diferentes. A pH = 7 Figura 4.3.A, la fracción de monómeros cargados de A^- y BH^+ son muy cercanos a 1. En estas condiciones, la micela autoensamblada es estable y los perfiles de fracción de volumen tanto para los segmentos del tipo A como del tipo B son muy similares, formando un núcleo estequiométrico y electroneutro. Como era de esperar, los monómeros neutros N forman una corona expuesta al solvente. En la subfigura 4.3.A, se observa que las fracciones de volumen fuera de la C3M ($r > 11$ nm) son insignificantes, es decir, todas las moléculas forman parte de la micela.

Hacemos foco ahora en el efecto de cambiar el pH de la solución, manteniendo fijo el número total de copolímeros (N_{copol}) y huésped ($N_{huésped}$) en la caja de cálculo. A pH = 3.5 (Figura 4.3.B), en el núcleo son diferentes las fracciones de volumen de los segmentos de tipo A y B. Esta organización se debe al hecho de que a pH = 3.5 el grado de ionización de los monómeros ácidos ($pK_a = 5$) es menor que el de los monómeros básicos. En estas condiciones, hay una fracción no despreciable de segmentos ácidos protonados en el sistema. Para garantizar la estequiometría 1:1 de los pares iónicos AB, la concentración local total de segmentos de tipo A debe ser, por lo tanto, mayor que la de segmentos de tipo B, como se muestra en los perfiles de fracción de volumen de la Figura 4.3.B. Dado que el número total de segmentos A y B en el sistema es el mismo, esta organización molecular requiere que las C3M expulsen algunas moléculas huésped del agregado. Esta predicción se confirma en la subfigura de la Figura 4.3.B, que muestra una concentración no despreciable de moléculas huésped libres en la solución fuera de la C3M ($r > 11$ nm) a pH 3,5. El número relativo de moléculas huésped libres $N_{huésped}^{Libre}/N_{huésped}^{Total}$ es 0,33 para este sistema, observese que las fracciones de volumen a grandes r contribuyen con más segmentos que las de pequeños r debido al elemento de volumen en coordenadas esféricas, $d\mathbf{r} = 4\pi r^2 dr$).

En la Figura 4.3.C, se observa el sistema a pH = 3. La C3M autoensamblada es inestable en estas condiciones porque casi todos los segmentos A están protonados, lo que impide la formación del núcleo de la C3M. La distribución de todos los tipos de monómeros es homogénea y muy pequeña ($\langle\phi_i\rangle < 10^{-3}$) dentro de la caja de cálculo (los cambios en el perfil de fracción de volumen observados en $r = 0$ y 28 nm son un efecto de una estadística deficiente cerca del origen y un artefacto producido por el tamaño finito de la caja de cálculo, respectivamente).

4.2.3. Efecto de la arquitectura molecular en el desensamblado micelar inducido por pH

La Figura 4.4 muestra la dependencia con el pH de la fracción de moléculas huésped que están libres en la solución, es decir, $N_{huésped}^{Libre}/N_{huésped}^{Total}$. En todos los casos, se utiliza una relación de 1:1 entre copolímeros y molécula huésped y fijándose el número de agregación a los valores óptimos encontrados para pH 7 para cada arquitectura (utilizando el protocolo descrito para la Figura 4.1).

En la Figura 4.4.A, se explora el efecto de cambiar la longitud del bloque cargado (x) para una longitud fija del bloque neutro (y). En todos los casos, la fracción de moléculas huésped libre en solución, $N_{huésped}^{Libre}/N_{huésped}^{Total} \approx 0$ para pH > 6, lo que indica que todas las moléculas huésped están atrapadas dentro de unas C3Ms estables. Este resultado

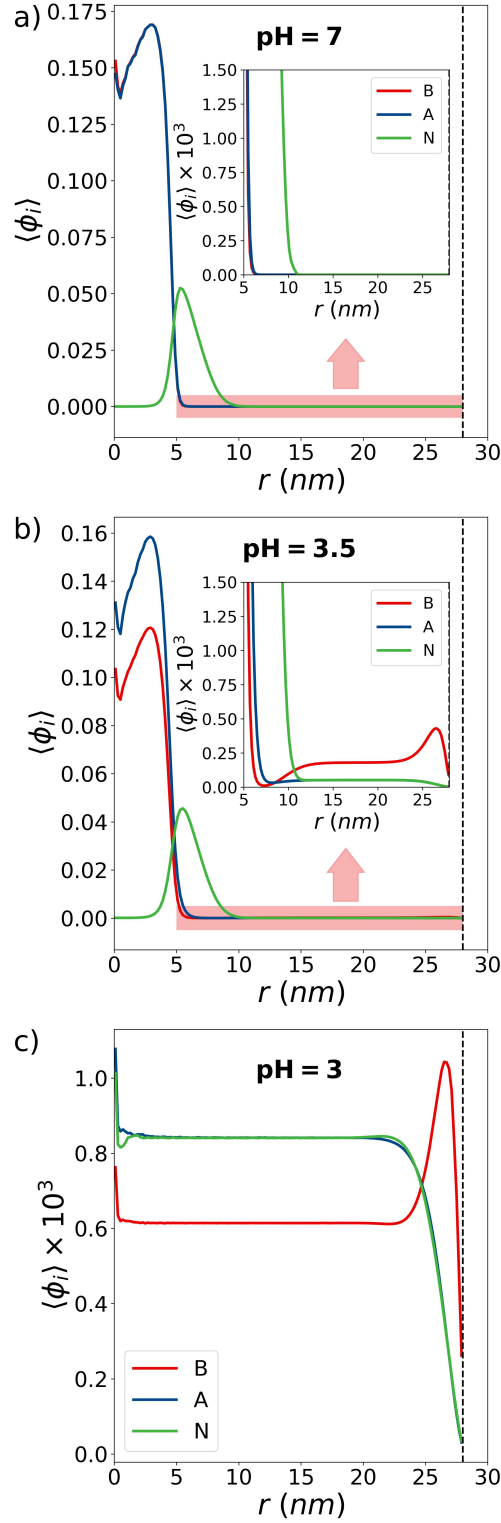


Figura 4.3: Fracción de volumen $\langle \phi_i \rangle$ para los diferentes tipos de segmentos de C3Ms compuestas de un copolímero $A_{20}N_{20}$ y una molécula huésped B_{20} bajo diferentes condiciones de pH. El copolímero y la molécula huésped están presentes en una estequiometría 1:1 y su número total se fijó en el valor óptimo encontrado para pH 7, $N_{pol} = 104$. La línea vertical punteada indica el tamaño de la caja de cálculo. Los cambios en la concentración cerca de esta línea en el recuadro del panel b y en el panel c son un artefacto debido al tamaño finito del sistema (observar que estos paneles utilizan una escala más pequeña que los demás en la Figura).

se espera porque la fracción de segmentos A protonados será pequeña para $\text{pH} > \text{p}K_a$, y por lo tanto, el núcleo de la micela está formado por un número estequiométrico de segmentos A y B. Reducir el pH resulta en la descomposición de la micela según el mecanismo descrito en la sección anterior.

La Figura 4.4.A muestra que la estabilidad de las micelas aumenta al aumentar la longitud del bloque cargado en el copolímero. La estructura de las C3Ms resulta del equilibrio entre las interacciones entrópicas repulsivas entre los bloques neutros del copolímero y las interacciones atractivas por la formación de pares iónicos de los segmentos cargados en el núcleo. Por lo tanto, aumentar la longitud del bloque cargado estabiliza las C3Ms frente a cambios en el pH. Una predicción interesante de la Figura 4.4.A es que la descomposición inducida por el pH es más abrupta (es decir, ocurre en un rango más estrecho de pH) para bloques cargados cortos (pequeño x) que para bloques largos. Se le atribuye este efecto al hecho de que las C3Ms son intrínsecamente menos estables para bloques cortos que para bloques largos, por lo tanto, un pequeño cambio en el pH de la solución conduce a una transición abrupta de descomposición. El rango de pH en el que ocurre la transición de descomposición es de notable importancia para el diseño de sistemas de administración de fármacos con propiedades de liberación ajustables. En estos sistemas, las transiciones de descomposición abruptas suelen ser deseables para lograr la liberación en regiones con un pH local ligeramente diferente al de su entorno. En otras palabras, la descomposición de la micela a un pH preciso ayuda a evitar la liberación no específica, mejorando así la selectividad del tratamiento.

En la Figura 4.4.B se muestra que modificaciones en la longitud de la cola hidrofílica neutra (en los sistemas donde el número de monómeros cargados se mantiene fijo) prácticamente no presentan efectos en el desensamblado por pH. Mientras que el pH de la solución afecta directamente las interacciones atractivas de tipo par iónico en el sistema, dada la presencia de equilibrios químicos acoplados, no tiene un impacto directo en la intensidad de las repulsiones estéricas entre los grupos neutros en la corona. Esta diferencia entre los dos tipos de interacciones explica la insensibilidad ante cambios en la longitud del bloque neutro respecto al desensamblado por pH.

Finalmente, en la Figura 4.4.C se muestra la combinación de los efectos producidos al modificar la cantidad de monómeros cargados y neutros en la C3Ms ($A_xN_y + B_x$) en el desensamblado por pH. Se observa que no hay grandes diferencias entre este caso y el mostrado en la Figura 4.4a. Este resultado es razonable y refuerza la idea de que la longitud de los segmentos cargados tiene mayor influencia en el autoensamblado que la de los segmentos neutros.

Hasta este punto, se exploraron distintas estructuras del copolímero, siempre considerando un copolímero en dibloque (DBC), A_xN_y . Por otro lado, copolímeros de tribloque

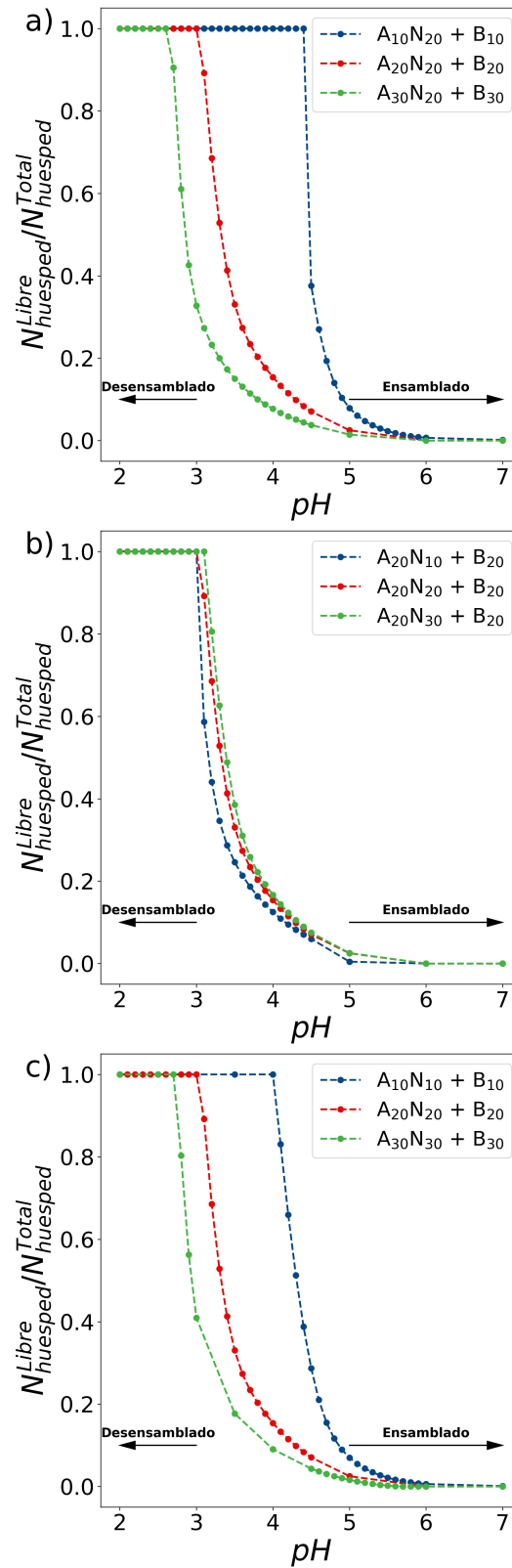


Figura 4.4: Fracción de las moléculas huésped libres (fuera de la C3M) en función del pH para diferentes arquitecturas del copolímero y de la molécula huésped: a) variando la longitud del bloque cargado con el bloque neutro fijo, b) variando la longitud del bloque neutro fijando la longitud del bloque cargado, c) variando la longitud de ambos bloques (cargado y neutro).

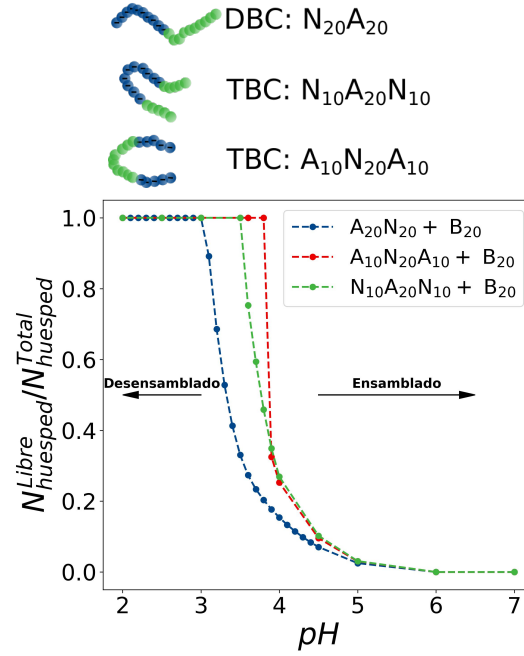
(TBC) pueden formar micelas estables con prometedores comportamientos para el encapsulamiento [11]. Por lo tanto, hay un particular interés en entender cómo afectan en la eficiencia el diseño de las arquitecturas de los copolímeros. En la Figura 4.5, se compara el desensamblado inducido por pH de tres copolímeros con el mismo número total de segmentos cargados y neutros, pero con diferentes arquitecturas: una DBC, $N_{20}A_{20}$, una TBC, $N_{10}A_{20}N_{10}$ y otra TBC $A_{10}N_{20}A_{10}$. En todos los casos, la molécula huésped usada para la formación de C3M fue B_{20} .

En la Tabla 4.2 se presenta la información estructural de los tres sistemas. Tabla 4.2 muestra que el número de agregación N_{pol} (a pH 7) del DBC es significativamente más grande que en los casos de TBCs. Esta observación se encuentra en buen acuerdo con resultados experimentales [12]. Para entender este efecto es importante notar que la TBCs deben doblarse con forma de herradura para encapsular la molécula, dejando los monómeros neutros en la corona y los grupos cargados en el núcleo (ver Figura 4.5). En contraste, la arquitectura de dibloque permite conformaciones para el copolímero más estiradas. Por lo tanto, la estructura TBC incurre en una penalidad en la entropía conformacional disminuyendo el tamaño de la micela. Más aún, la TBC $N_{10}A_{20}N_{10}$ tiene un número de agregación más pequeño que la $A_{10}N_{20}A_{10}$. Esta predicción se puede pensar en términos de las conformaciones moleculares de la cadena de TBC dentro de la C3M. En el caso de la $N_{10}A_{20}N_{10}$, los bloques neutros se encuentran localizados en la cola del copolímero, por lo tanto tiene una mayor flexibilidad, lo que da lugar a repulsiones entrópicas más fuertes dentro de la corona (notar también que hay dos colas neutras por TBC y no una como en el caso de DBC). Por otro lado, en $A_{10}N_{20}A_{10}$ el bloque neutro es más rígido, lo cual reduce las repulsiones entrópicas en la corona. Por lo tanto, $A_{10}N_{20}A_{10}$ conllevan a micelas de mayor tamaño y número de agregación que $N_{10}A_{20}N_{10}$. La tendencia en el radio de la micela (R_H) y en el núcleo R_{nucleo} en la Tabla 4.2 se puede analizar directamente a partir de lo que sucede con N_{pol} . Por otro lado, el espesor de la corona h_{corona} , es más largo en el caso de DBC que en el de TBC. Esto se debe a que DBC tiene un número de agregación más grande y el bloque neutro es más largo que en el caso de TBC.

En la Figura 4.5 se compara el efecto del pH en la liberación de la molécula huésped para el DBC y los TBC. El pH de desensamblado es mayor y la transición es más abrupta para TBC que para DBC, lo que indica que la desestabilización es más selectiva en el caso de la TBC. Este comportamiento se puede entender a partir del decrecimiento del N_{pol} en las TBCs, lo cual implica un decrecimiento en el número de grupos cargados en el núcleo de la C3M. Por lo tanto, el TBC favorece la desestabilización de los complejos huésped/copolímero en el núcleo de la micela.

Tabla 4.2: Parámetros estructurales C3Ms compuestos por copolímero de dibloque (DBC) y tribloque (TBC).

TBC y DBC	N_{pol}	R_{nucleo} [nm]	R_h [nm]	h_{corona} [nm]
A ₂₀ N ₂₀	105	4.46	7.25	2.79
A ₁₀ N ₂₀ A ₁₀	49	3.52	5.18	1.66
N ₁₀ A ₂₀ N ₁₀	36	3.01	4.89	1.88

**Figura 4.5:** Fracción de la molécula huésped fuera de la C3M en función del pH para arquitecturas de dibloque y tribloque.

4.3. Consideraciones generales

En resumen, mediante la teoría molecular se pudo describir la formación de C3Ms, sus propiedades estructurales y su desensamblado en respuesta al pH. Se observa que hay concordancia entre las predicciones de la teoría molecular y las mediciones experimentales en cuanto a los coeficientes de escalado para la dependencia de los números de agregación, radio de micela y radio del núcleo con respecto a la longitud de los bloques de las cadenas neutras y cargadas. La longitud del bloque neutro en el copolímero tiene un efecto más interesante en las propiedades de la micela. El aumento del bloque neutro da lugar a un decrecimiento en el radio del núcleo, pero incrementa el espesor de la corona. La combinación de estos efectos que tienen sentidos opuestos resultan en un ligero aumento del radio de la micela.

Después de comparar las predicciones frente a los comportamientos universales encontrados en sistemas experimentales en la literatura, se centró el estudio en el efecto del pH de la solución en la estabilidad de la micela y la liberación de la molécula huésped.

En la teoría molecular desarrollada, la molécula huésped tiene segmentos de cargas positivas y el copolímero posee un bloque poliácido (con $pK_a = 5$). A bajo pH, la protonación de este bloque da lugar a la desestabilización de la micela y la liberación de la molécula huésped en la solución bulk para mantener la estequiometría de las interacciones de ionización en el núcleo de la micela. La arquitectura del bloque del copolímero juega un rol clave para el control del proceso de autoensamblado. Sí bien alterar el número de segmentos neutros por molécula no afecta significativamente el proceso de desensamblado, modificar el bloque de segmentos cargados tiene un profundo impacto. Específicamente, aumentar el número de segmentos cargados por bloque disminuye el pH del proceso de desensamblado y amplía el rango de pH de la transición. Reemplazar el copolímero dibloque por un copolímero tribloque de la misma composición produce el mismo efecto.

Típicamente, las moléculas huésped utilizadas en las micelas coacervatos de copolímeros con carga opuesta (C3Ms) involucran electrolitos biológicos (como el ADN o el ARN) que deben ser liberados en respuesta a cambios sutiles de pH u otros estímulos. Aunque aquí se presenta un modelo genérico considerando una molécula huésped cargada positivamente, los resultados pueden extrapolarse cualitativamente a macroaniones cargados negativamente formando complejos con copolímeros cargados positivamente. En tal caso, todos los efectos relacionados con el pH de la solución se invertirán: la liberación de la molécula huésped ocurrirá a un pH alto (donde el copolímero polibásico está desprotonado) y los cambios estructurales que aumentaron el pH de desensamblado en este capítulo (es decir, el uso de bloques cargados más cortos) lo disminuirán para una molécula huésped negativa y un copolímero cargado positivamente. De esta manera, se proporcionan nuevas perspectivas sobre cómo la arquitectura molecular del copolímero puede utilizarse para ajustar el pH de desensamblado y, lo que es más importante, la amplitud de la transición. Esta comprensión fundamental es crucial para el diseño de C3Ms capaces de responder con precisión a cambios sutiles en el pH de la solución, como los que ocurren en entornos biológicos.

4.4. Cálculo del radio del núcleo y la micela a partir de los perfiles de fracción de volumen de los segmentos

Se usan los perfiles de fracción de volumen de cada tipo de segmento, $\langle\phi_A(r)\rangle$, $\langle\phi_B(r)\rangle$ y $\langle\phi_N(r)\rangle$, para calcular el radio del núcleo y el radio total de los C3Ms a partir de MOLT. En el caso del radio del núcleo, R_{nucleo} , primero se suman las fracciones de volumen de los segmentos cargados para obtener el perfil de fracción de volumen del núcleo, $\langle\phi_{nucleo}(r)\rangle = \langle\phi_A(r)\rangle + \langle\phi_B(r)\rangle$. Luego, se obtiene R_{nucleo} a partir de la superficie divisoria equimolar utilizando una definición que se utiliza típicamente en simulaciones de dinámica molecular para determinar los radios de las gotas [13]. Más específicamente, R_{nucleo} se calcula de la siguiente manera:

$$R_{nucleo} = \left[\frac{1}{\langle\phi_{nucleo}\rangle_{r < R_{nucleo}} - \langle\phi_{nucleo}\rangle_{r > R_{nucleo}}} \int_0^{+\infty} r^3 \frac{d\langle\phi_{nucleo}(r)\rangle}{dr} dr \right]^{1/3} \quad (4.1)$$

La derivada e integral en la Ecuación 4.1 se evaluaron numéricamente en todo el espacio de cálculo. El radio total de las micelas, R_H , se obtuvo a partir de la distribución de los monómeros neutrales $\langle\phi_N(r)\rangle$. Una vez más, utilizamos la superficie equimolar en R_H , definida por la Ecuación 4.1

Referencias

- [1] Keiji Itaka et al. «Polyion complex micelles from plasmid DNA and poly (ethylene glycol)–poly (l-lysine) block copolymer as serum-tolerable polyplex system: physicochemical properties of micelles relevant to gene transfection efficiency». *Biomaterials* 24.24 (2003), págs. 4495-4506.
- [2] Ilja K Voets, Arie De Keizer y Martien A Cohen Stuart. «Complex coacervate core micelles». *Adv. Colloid Interface Sci.* 147 (2009), págs. 300-318.
- [3] Gervasio Zaldivar et al. «Self-assembled nanostructures of peptide amphiphiles: charge regulation by size regulation». *The Journal of Physical Chemistry C* 123.28 (2019), págs. 17606-17615.
- [4] G. Debais et al. «Theoretical treatment of complex coacervate core micelles: structure and pH-induced disassembly». *Soft Matter* 39 (2023).

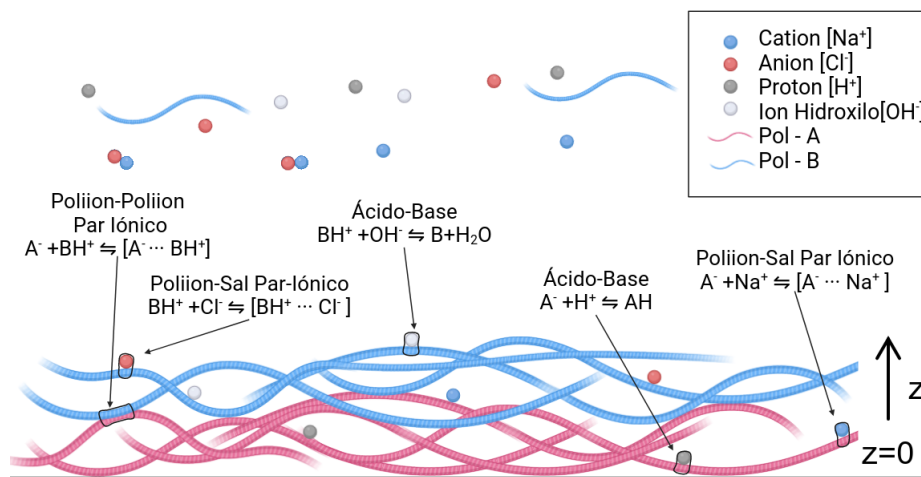
- [5] Gervasio Zaldivar, Martin Conda-Sheridan y Mario Tagliazucchi. «Molecular basis for the morphological transitions of surfactant wormlike micelles triggered by encapsulated nonpolar molecules». *Langmuir* 37.10 (2021), págs. 3093-3103.
- [6] Alexander E Marras et al. «Advances in the structural design of polyelectrolyte complex micelles». *J. Phys. Chem. B* 125.26 (2021), págs. 7076-7089.
- [7] Hande E Cingil, Nicky CH Meertens e Ilja K Voets. «Temporally programmed disassembly and reassembly of C3Ms». *Small* 14.46 (2018), pág. 1802089.
- [8] Natassa Pippa et al. «Lysozyme complexes with thermo-and pH-responsive PNIPAM-b-PAA block copolymer». *J. Nanoparticle Res.* 19 (2017), págs. 1-11.
- [9] Jinbing Xie et al. «Dual-sensitive nanomicelles enhancing systemic delivery of therapeutically active antibodies specifically into the brain». *ACS nano* 14.6 (2020), págs. 6729-6742.
- [10] Thiruganesh Ramasamy et al. «pH sensitive polyelectrolyte complex micelles for highly effective combination chemotherapy». *J. Mater. Chem. B* 2.37 (2014), págs. 6324-6333.
- [11] Jian Qiana y Cory Berkland. «pH-sensitive triblock copolymers for efficient siRNA encapsulation and delivery». *Polym. Chem.* 18 (2015), págs. 3472-3479.
- [12] Jian Qian y Cory Berkland. «pH-sensitive triblock copolymers for efficient siRNA encapsulation and delivery». *Polymer Chemistry* 6.18 (2015), págs. 3472-3479.
- [13] SM Thompson et al. «A molecular dynamics study of liquid drops». *J. Chem. Phys.* 81 (1984), págs. 530-542.

Capítulo 5

**Tratamiento teórico unificado de
PEs en solución y
autoensamblado capa por capa.**

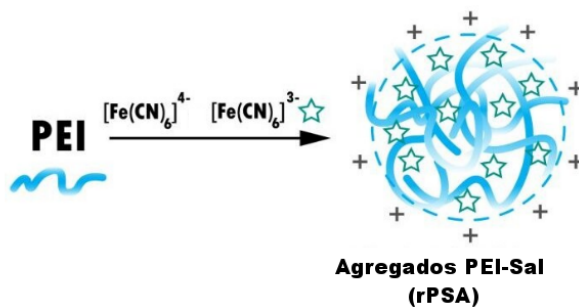
Síntesis del capítulo

Los coacervatos de polielectrolitos, obtenidos mediante la mezcla de soluciones de polianiones y policationes, y las películas de multicapa, generadas mediante la adsorción secuencial de polielectrolitos en una superficie, son dos tipos de materiales blandos estrechamente relacionados. En este capítulo se presenta un tratamiento teórico unificador de los complejos de polielectrolitos en solución y las películas delgadas autoensambladas capa por capa, utilizando una misma teoría molecular. Se demuestra que la teoría molecular predice tanto los diagramas de fases de las mezclas de polielectrolitos en solución como la formación de películas delgadas capa por capa en buen acuerdo con la evidencia experimental encontrada en la literatura. En el caso de las películas delgadas, la teoría captura correctamente los efectos del pH de la solución y la fuerza iónica en la masa de las películas adsorbidas, así como la posibilidad de adsorción capa por capa sin una inversión completa de la carga en pH extremos. A su vez, se utiliza la teoría molecular para analizar la *curva universal* para el efecto de la concentración de sal en la adsorción capa por capa propuesta por Salehi et al. [1] sobre bases experimentales. En conclusión, estos resultados teóricos confirman la validez de la curva, reafirmando así la importancia práctica de describir los coacervatos de polielectrolitos y las películas capa por capa dentro de un marco teórico unificado.



A su vez, se presenta el comportamiento de fases de un coacervato líquido formado por ferricianuro ($\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$) y polietilenimina (PEI). En contraste con los típicos pares de polianiones/policationes en coacervatos, el caso de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ /PEI es altamente asimétrico dado que el PEI tiene aproximadamente 170 cargas por molécula, mientras que el $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ tiene 3. En este contexto, se ajustan dos diagramas de fases con el modelo teórico en un caso más general que el caso simétrico. En primer lugar, se presenta el diagrama de estabilidad del coacervato en el plano de la concentración de PEI versus la

concentración de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$, para un valor fijo de concentración de sal (NaCl). El segundo diagrama considera el plano dado por la concentración de PEI en función de la concentración de sal monovalente agregada para un valor fijo de la relación $\text{PEI}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$. Resulta interesante destacar que estos diagramas tienen formas similares a aquellos en los que existe simetría entre el polianión y el polication, lo que sugiere que el caso de los coacervatos formados por iones multivalentes puede considerarse como un caso particular de la formación de coacervatos de polielectrolitos.



5.1. Introducción

Aunque la formación de complejos de polielectrolitos está detrás de la preparación de coaceervatos de PEs en solución y de la adsorción capa por capa, los trabajos teóricos y de simulación en estos temas han abordado caminos separados. Es natural pensar que, dado el carácter en común entre los dos procesos de autoensamblado, resulta interesante un estudio teórico unificador de la formación de complejos de PEs en solución y en películas delgadas capa por capa. El método capa por capa aprovecha la formación de complejos de PE para construir películas delgadas mediante la adsorción alternada de PEs de carga opuesta. Tanto el espesor total de la película, como su evolución con el número de capas adsorbidas, dependen en gran medida de las condiciones de la solución, como el pH y la fuerza iónica, y de las características de los polielectrolitos en cuestión, como el grado de polimerización y sus propiedades químicas. Algunas observaciones clave pueden parecer contraintuitivas, como aumentar la fuerza iónica (condición que desestabiliza los complejos de PE) inicialmente conduce a un aumento en el espesor de la película. El estudio de la formación de coaceervatos de PE y la adsorción capa por capa ha avanzado individualmente y se han realizado muy pocos intentos para lograr imágenes unificadas de ambos fenómenos. En un interesante paso en esta dirección, Salehi y sus colegas propusieron una *curva universal* para el efecto de la fuerza iónica en la adsorción capa por capa [1]. Como fue mencionado, nuestro modelo plantea la posibilidad de incluir de forma explícita interacciones entre polielectrolitos y entre polielectrolitos con iones de sal que resultan ser pertinentes en los sistemas abordados. Estas interacciones se incluyeron vía el formalismo de reacciones químicas y, conjunto a la metodología desarrollada en el Capítulo 2, obtuvimos información acerca de los procesos de autoensamblado. Es preciso mencionar que se hizo uso de aproximaciones de simetría y consideraciones específicas en el caso del autoensamblado capa por capa que sirvieron para describir de una forma más precisa el proceso de autoensamblado (ver Capítulo 2). A lo largo de este capítulo, en primer lugar se ajustan los diagramas de fases de las mezclas de PE en solución y luego, utilizando el conjunto resultante de parámetros de ajuste, se predice con éxito el crecimiento de las capas múltiples de PE. La teoría predice tendencias experimentales importantes: (i) los efectos no monótonos del pH y la concentración de sal en la masa de las películas adsorbidas, (ii) la reversión de la carga superficial al agregar una capa en la mayoría de las condiciones experimentales, y (iii) la posibilidad de una adsorción exitosa incluso en ausencia de una reversión completa de la carga en valores extremos de pH. Para demostrar la importancia de describir la formación de coaceervatos de PE y la adsorción capa por capa dentro del mismo marco teórico, también se revisa y confirma teóricamente la *curva universal* para el efecto de la concentración de sal en el crecimiento capa por capa previamente propuesta por Salehi, Larson y sus colaboradores basándose en fundamentos experimentales.

Luego, se ha estudiado el comportamiento de polielectrolitos con carga opuesta partiendo de la premisa de tener simetría en cuanto a la longitud y concentración de los polímeros. Es decir, la cantidad de segmentos de ambos polielectrolitos se consideraron iguales. La gran cantidad de estudios experimentales realizados en sistemas simétricos exige un desarrollo teórico adecuado y la descripción precisa de estos fenómenos amplía el rango de sistemas que pueden ser abordados por la teoría molecular. En este contexto, surge el desafío de desarrollar un modelo teórico que describa la formación de coacervatos con componentes altamente asimétricos, el cual conlleva un grado de mayor complejidad. La elección de dicho sistema surge naturalmente luego del desarrollo del caso simétrico, en donde se investiga la formación de coacervatos y el diagrama binodal. En trabajos recientes, se mostró que los polielectrolitos pueden formar coacervatos no sólo interactuando con otro polielectrolito, sino que también interactuando con iones multicargados de bajo peso molecular (iones multivalentes) [2, 3]. Esta clase de complejos entre polielectrolitos y iones multivalentes y los coacervatos tradicionales entre policationes y polianiones han evolucionado históricamente como campos distintos de investigación [3-5]. Sin embargo, los complejos de polielectrolitos con iones multivalentes pueden ser pensados como un caso particular de coacervatos de polielectrolitos, donde uno de los polielectrolitos es reemplazado por un polión de *cadena corta*. Mientras que el caso simétrico (polielectrolitos de carga opuesta con misma longitud de cadena, grado de ionización y concentración) está ampliamente investigado y sus diagramas de fases están bien caracterizados [6-8], el entendimiento acerca del caso asimétrico ha quedado rezagado.

En el caso simétrico, es razonable considerar que ambas fases (la diluida y la concentrada) tendrán polianiones y policationes en relación estequiométrica. Esta consideración permite la descripción del diagrama de fases en términos de sólo dos grados de libertad: 1) la concentración total de polímero. 2) la concentración de sal (iones monovalentes). Por lo que, conociendo estas variables, se puede construir el diagrama de fases. Es importante notar que grandes asimetrías en la longitud de la cadena o en la carga por molécula darán como resultado una distribución asimétrica de los macroiones dentro de las dos fases, incluso si ambos macroiones se mezclaron en una proporción estequiométrica. Una contribución importante al estudio de coacervatos complejos asimétricos fue realizada por Zhen-Gang Wang y sus colaboradores, quienes investigaron tanto la asimetría de concentración como la de carga utilizando simulaciones por computadora y una teoría de estado líquido [9, 10].

Los coacervatos asimétricos formados a partir de polielectrolitos y iones multivalentes son sistemas atractivos para una variedad de aplicaciones. Coloides de poliaminas-fosfatos se han propuesto como nanoportadores en liberación de medicamentos [3, 11]. Se han descrito coacervatos basados en biomacromoléculas cargadas (mayormente, polilisínas,

poliargininas y ácidos nucleicos) y una amplia variedad de iones multivalentes activos (como APT y otros metabolitos), lo que abre una vía al diseño de agregados coloidales bioactivos [12]. De esta forma, se han reportado una serie de coacervatos con la capacidad de formarse y de disolverse aplicando estímulos externos [4, 13, 14], para cargar medicamentos [11], e incluso sirviendo de nanoreactores para reacciones de relevancia biológica [12, 15].

Teniendo en cuenta que el proceso de formación de coacervatos (asimétrica) localiza un ion multivalente soluble dentro de una nueva fase líquida mediante la interacción con un polielectrolito, la formación del coacervato puede utilizarse como técnica para concentrar un ion multivalente específico y secuestrarlo selectivamente. En el caso de que el ion multivalente sea redox-activo, este enfoque permite crear coacervatos electroactivos. Por ejemplo, recientemente Herrera et al. demostraron que el ferricianuro ($z = -3$) y el ferrocianuro ($z = -4$) interactúan con PEI ramificada para formar gotas de coacervatos capaces de disolverse (o producirse) selectivamente mediante múltiples estímulos, como el pH, la fuerza iónica y los agentes redox [16]. Del mismo modo, Spruijt y colaboradores combinaron ferricianuro y ferrocianuro con diferentes péptidos catiónicos para formar gotas de coacervatos con capacidad para localizar espacialmente reacciones químicas dentro de los coacervatos [17]. Además de estos dos ejemplos, los ejemplos en la literatura de coacervatos líquidos formados por polielectrolitos con iones multivalentes redox son escasos, y sus propiedades electroquímicas y físico-químicas permanecen principalmente inexploradas. Es por ello que existe una motivación extra para el estudio de estos sistemas.

5.2. Diagrama de fases binodal

5.2.1. Diagrama de fases. Caso simétrico

En primer lugar, se muestra el diagrama de fases binodal para mezclas de polielectrolitos en solución para el caso simétrico. En la Figura 5.1 se presentan diagramas binodales en el plano de concentración total de polímero en función de la concentración de sal agregada. Los símbolos muestran los resultados experimentales de Spruijt et al. para la mezcla de ácido poliacrílico/polimetacrilato de N,N-dimetilaminoetilo (PAA/PDMAEMA) [18] (Figura 5.1.A) y de Li et al. para la mezcla de poli(lisina)/poli(ácido glutámico) [7] (Figura 5.1 .B). En ambos casos, cada conjunto de símbolos corresponde a una longitud de cadena de PE diferente. Las predicciones realizadas por el modelo teórico se muestran en líneas sólidas. Los parámetros de ajuste de la teoría son las constantes de equilibrio de las reacciones químicas que forman pares iónicos (K_{as} para la asociación polión-polión

y K_{as-ion} para ión-poliión), el volumen molecular de los monómeros de PE (v_p) y la fuerza de las interacciones de Van der Waals (ϵ). Es importante mencionar que, aunque se usó v_p como parámetro de ajuste, su valor se limitó al rango razonable entre 0,1-0,2 nm³. En los ajustes de la Figura 5.1, se usó $v_p = 0,15$ nm³ para los monómeros en PAA y PDMAEMA y $v_p = 0,2$ nm³ para los monómeros de ácido glutámico y lisina (de mayor volumen) en poli(lisina) y poli(ácido glutámico). Existen diferentes combinaciones de los cuatro parámetros de ajuste (K_{as} , K_{as-ion} , ϵ y v_p) que pueden ajustar los resultados. Las combinaciones con $\epsilon = 0$ (sin interacciones de Van der Waals, ver apéndice) pudieron predecir con éxito el diagrama de fases pero no el crecimiento capa por capa, por lo que finalmente se establecieron valores de ϵ en el rango de 0,5 - 1 $k_B T$ /segmento. Siguiendo estas consideraciones, se obtuvieron los valores de todos los parámetros de ajuste que se enumeran en la Figura 5.1. El valor de K_{as-ion} (1,2 [M⁻¹]) es ligeramente mayor que el obtenido previamente por simulaciones de dinámica molecular de 0,123 [M⁻¹] para pares carboxilato-Na⁺[19]. Sin embargo, es importante mencionar que los valores de K_{as} y K_{as-ion} obtenidos a partir del ajuste de datos experimentales con la teoría pueden depender en cierta medida de las aproximaciones utilizadas en su formulación; por lo tanto, conviene restringir el uso de estas constantes al mismo marco teórico.

5.2.2. Diagrama de fases. Caso asimétrico

La hipótesis planteada acerca de considerar el sistema PEI/Fe(CN)₆³⁻ como un caso altamente asimétrico de los bien conocidos coacervatos polianión/polication, se ve sustentada por la evidencia experimental desarrollada por Coria et al. [20]. Desde este punto de vista, es natural modelar el sistema con las mismas herramientas desarrolladas para los coacervatos de polielectrolitos. Con dicho análisis se puede arrojar información relevante sobre cómo la fuerte asimetría del sistema se manifiesta en su comportamiento de fase. Para abordar este aspecto, en el Capítulo 2, se desarrolló formalismo para la formación de pares iónicos entre los polielectrolitos y los iones multivalentes. Este enfoque se basa en una descripción de las asociaciones vía equilibrios químicos, como se expone en detalle en el Capítulo 2. Con este enfoque se ajustan los diagramas de fases con la penalidad de introducir parámetros de ajuste, las constantes de equilibrio, que están ausentes en otros modelos de coacervatos.

La construcción del diagrama de fases binodal requiere encontrar dos fases con composiciones diferentes que tengan los mismos potenciales químicos para todas las especies y la misma presión termodinámica. Dentro del modelo, las expresiones para los potenciales químicos y la presión termodinámica se obtienen a través de las derivadas de la función de energía libre aproximada del sistema (ver Capítulo 2). Este conjunto de expresiones constituye un conjunto de ecuaciones no lineales acopladas que no se pueden resolver

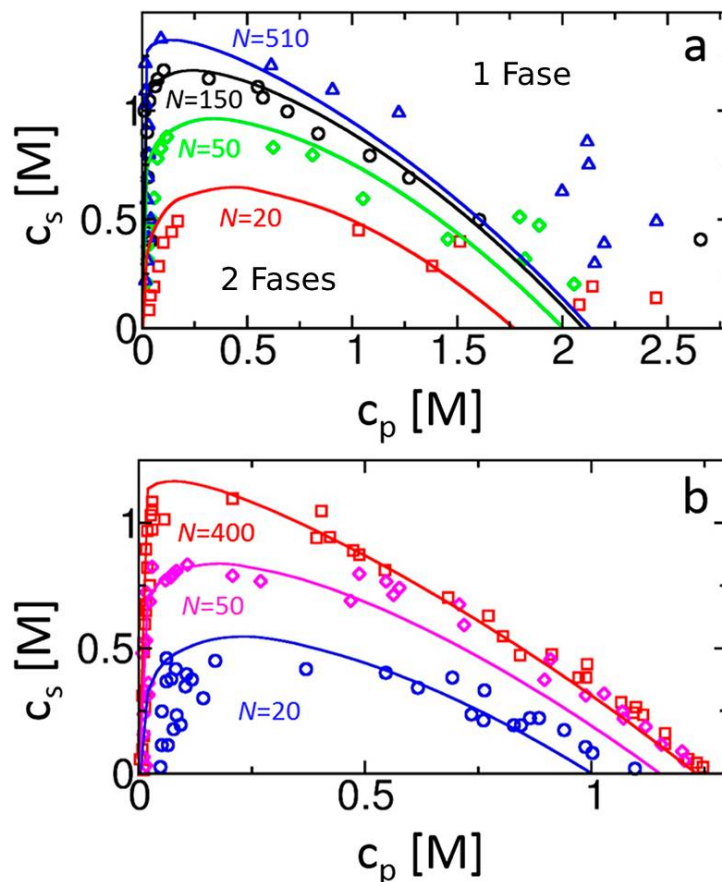


Figura 5.1: Diagramas de fase para PAA/PDMAEMA (a) y poli(lisina)/poli(ácido glutámico) (b) en función de la concentración molar total de polímero (c_p , expresada en términos del monómero) y sal (c_s). Los puntos experimentales corresponden a mediciones de Spruijt et al.[18] (a) y Li et al.[7] (b), tener en cuenta que este trabajo informó fracciones volumétricas, que se transformaron en concentraciones molares utilizando las densidades informadas en el documento) para diferentes longitudes de cadena, N (ambos PEs tienen la misma longitud). Las líneas muestran las predicciones del modelo para los parámetros de ajuste: (a) $K_{as} = 3,55$ [M⁻¹], $K_{as-ion} = 1,20$ [M⁻¹], $\epsilon = 0,58$ $k_B T$, $v_p = 0,15$ nm³; (b) $K_{as} = 5,62$ [M⁻¹], $K_{as-ion} = 1,20$ [M⁻¹], $\epsilon = 1,02$ $k_B T$ $v_p = 0,2$ nm³. Condición de cálculo: pH = 7.

analíticamente. Para ajustar el diagrama de fases experimental desarrollado, se fija la concentración de sal agregada en una de las fases (fase mayoritaria). Luego, se explora la concentración de uno de los macroiones en esa fase (por ejemplo, PEI). Para cada concentración del macroion, se propone la resolución numérica del conjunto de ecuaciones acopladas mencionadas anteriormente. En caso de éxito, este procedimiento proporciona la composición de la fase coexistente, la diferencia de potenciales electrostáticos entre ambas fases (diferencia de potencial de Donnan) y la diferencia de presiones osmóticas entre ambas fases, así como la concentración del otro macroion en la fase reportada en el diagrama (lo que permite ubicar un punto en el diagrama). La incapacidad de converger las ecuaciones analíticas indica que no puede ocurrir una coexistencia de fases para la concentración elegida como variable independiente.

El diagrama de fases predicho por el modelo depende de los siguientes parámetros de entrada: i) el número de cargas por macroión (fijado en 3 en el caso de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$) y por el polication, ii) los valores de las constantes de equilibrio para las reacciones de formación de pares ión-macroión y macroión-macroión, y iii) la concentración de sal monovalente agregada (que se fija en el valor experimental). El número de cargas por molécula de PEI se fijó en 170, estimado a partir de su grado de polimerización ($n = 570$) y su fracción de protonación ($f = 0.3$ [21]). Las constantes de equilibrio se trataron como parámetros de ajuste. Las Figuras 5.2.A y 5.2.B muestran que el modelo puede ajustar simultáneamente todos los datos experimentales disponibles para el sistema $\text{PEI}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$. Los parámetros que mejor ajustaron fueron $K_{as} = 0.12 \text{ [M}^{-1}\text{]}$ (constante de equilibrio para la asociación macroión-macroión y $K_{as-ion} = 1.23 \text{ [M}^{-1}\text{]}$ (constantes de equilibrio para la asociación macroión-ión monovalente). Este ajuste se realizó sin la necesidad de incluir las interacciones de Van der Waals, es decir $\epsilon = 0$. Los parámetros de ajuste tienen el mismo orden de magnitud que los obtenidos al ajustar coacervatos de polielectrolito-polielectrolito, lo cual refuerza nuestra conclusión de que el sistema $\text{PEI}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ puede ser descrito como un caso particular (altamente asimétrico) del caso más general de polianión/polication. Cabe destacar que en la Figura 5.2.A, se traza el diagrama utilizando concentraciones de carga (en lugar de concentraciones de monómero para PEI) para enfatizar la desviación de la estequiometría de carga 1:1.

En la Figura 5.2.C, se utilizan los parámetros de ajuste obtenidos de las Figuras 5.2.A - 5.2.B para obtener una mejor comprensión de los diagramas de fase. La curva 170-3 en la Figura 5.2.C indica un macrocación con 170 cargas/molécula y un macroanión con 3 cargas/molécula, es decir, el caso $\text{PEI}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$. Como se muestra anteriormente, esta curva es altamente asimétrica con respecto a la línea de estequiometría de carga ($y/x = 1$). Por otro lado, los sistemas de carga simétrica (23-23, 14-14 y 6-6) producen diagramas de fase simétricos. Se observa que hay una fuerte estabilización de la región de separada en fases al aumentar el número de cargas por macroión. Finalmente, cabe destacar que (para un valor fijo de las constantes de equilibrio), la región de dos fases para el caso 170-3 es mucho más pequeña que la del 23-23, lo que indica que se espera que los coacervatos formados por iones multivalentes pequeños y polielectrolitos sean menos estables que los coacervatos formados por dos polielectrolitos (siempre que las interacciones en ambos casos y el peso molecular de los polielectrolitos sean similares). Este resultado puede explicarse considerando el balance entre la contribución a la energía libre a partir de la formación de pares iónicos y la penalización en la entropía translacional resultante de la creación de dos fases líquidas de composición diferente. Para un número dado de cargas involucradas en la formación de complejos, esta penalización entrópica disminuye al aumentar el número de cargas por molécula. Por lo tanto, aumentar las cargas por macroión estabiliza la formación del coacervato. Este argumento también explica por

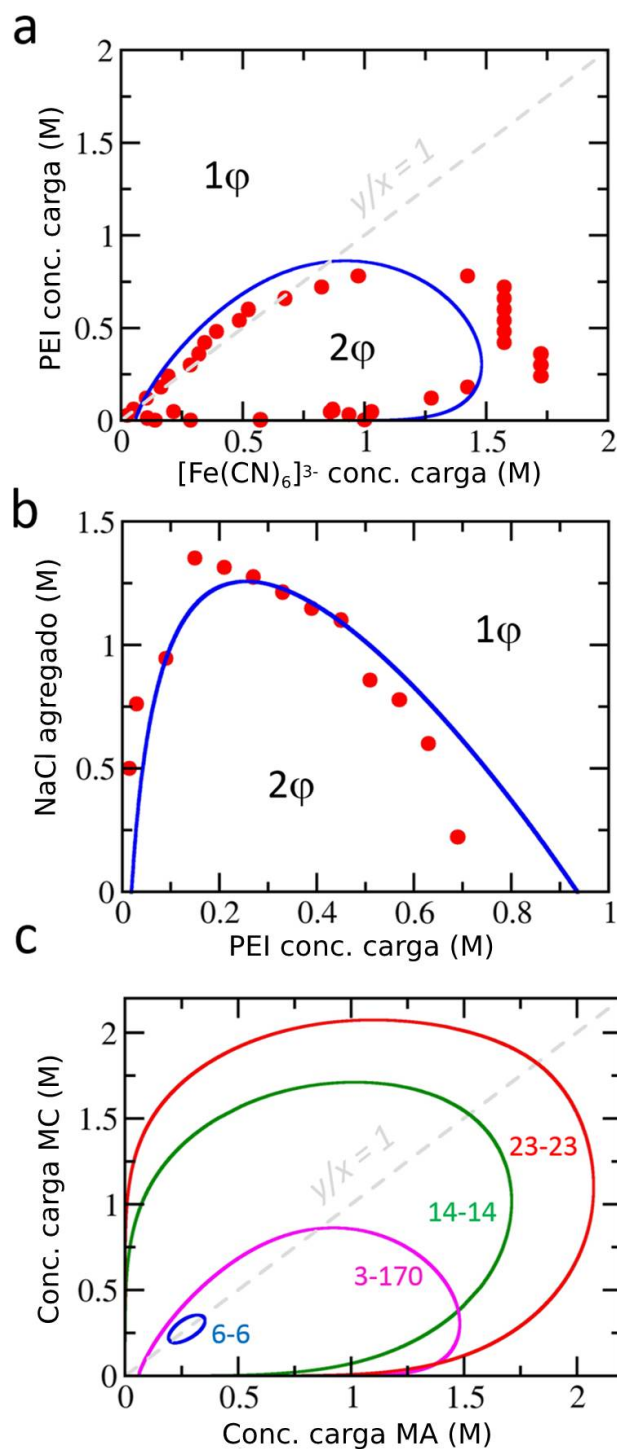


Figura 5.2: a), b) Comparación entre resultados experimentales, medidas realizadas por Coria et al. [20] (puntos rojos) y predicciones teóricas (líneas azules) para el diagrama de fases del sistema PEI/Fe(CN)₆³⁻ en el plano dado por a) la concentración de carga de los macroiones para sal agregada fija 0.5M NaCl, y b) la concentración de la sal agregada NaCl en función de la concentración de carga de PEI para ratio molar PEI:Fe(CN)₆³⁻=6. c) Predicción teórica del diagrama de fases en las mismas condiciones del sistema del panel a), pero con pares de macroiones con diferentes cargas por molécula. Donde las etiquetas indican la carga del macroanión y del macrocatión, por ejemplo, 3-170 indica un macroanión de 3 cargas y un macrocatión de 170 cargas.

qué, en el caso de coacervatos asimétricos, la mayoría de la región binodal en las Figuras 5.2a y 5.2c está por debajo de la línea de estequiometría de carga 1:1. En otras palabras, los coacervatos de $\text{PEI}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ son más estables cuando el número total de cargas de PEI en el sistema es menor que el de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$. Cuando la composición inicial del sistema no es estequiométrica, la mayor parte de la penalización de la entropía translacional al formarse el coacervato proviene de la partición del macroión con defecto estequiométrico (es decir, el reactivo limitante para la formación del coacervato), ya que esa especie será la que muestre la mayor diferencia de composición entre las fases diluida y de coacervato. Por lo tanto, en el caso en que la especie limitante sea PEI (que tiene ~ 170 cargas por molécula y, por lo tanto, produce solo una pequeña penalización entrópica), la formación del coacervato es más estable que en el caso en que la especie limitante sea $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (que tiene ~ 3 cargas por molécula y, por lo tanto, produce una gran penalización entrópica).

5.3. Adsorción capa por capa

En la Sección 5.2, se demostró que la teoría puede describir correctamente la formación de complejos de PEs en solución. En este contexto, se utiliza el mismo conjunto de parámetros obtenidos del ajuste de los diagramas de fase experimentales, para modelar la adsorción capa por capa sobre una superficie. En este orden, se emplea el conjunto de parámetros obtenidos a partir de los datos de Spruijt et al. (Figura 5.1.A) [18]. La concentración del polielectrolito adsorbido a la superficie se mantendrá fija en 0,02 M (en unidades de monómero), valor utilizado en experimentos en el campo de estudio [22]. La teoría molecular hace uso explícito de las conformaciones de las cadenas (las cuales se generan por un método de MC, ver Capítulo 2), la cual restringe la longitud de cadenas a cadenas cortas. Por ese medio, para ambos polielectrolitos, la longitud de cadena usada es $N=75$, la cual está en el límite inferior de aquellas usadas en el autoensamblado capa por capa (~ 100 -10000 monómeros/cadena).

En un análisis estructural, la Figura 5.3.A muestra la fracción volumétrica del PE adsorbido en cada paso del autoensamblado en función de la distancia a la superficie para películas capa por capa depositadas a diferentes pHs y una concentración constante de sal añadida de 5 mM. La primera observación importante es que la teoría, parametrizada mediante el comportamiento de fases de mezclas de PE en solución, puede predecir con éxito el crecimiento de las películas capa por capa. Si bien nuestras predicciones son cualitativamente correctas, hay algunas diferencias cuantitativas entre las predicciones y las mediciones experimentales. Los perfiles de fracción volumétrica en la Figura 5.3.A muestran una interpenetración más fuerte que la observada en los experimentos [23], y

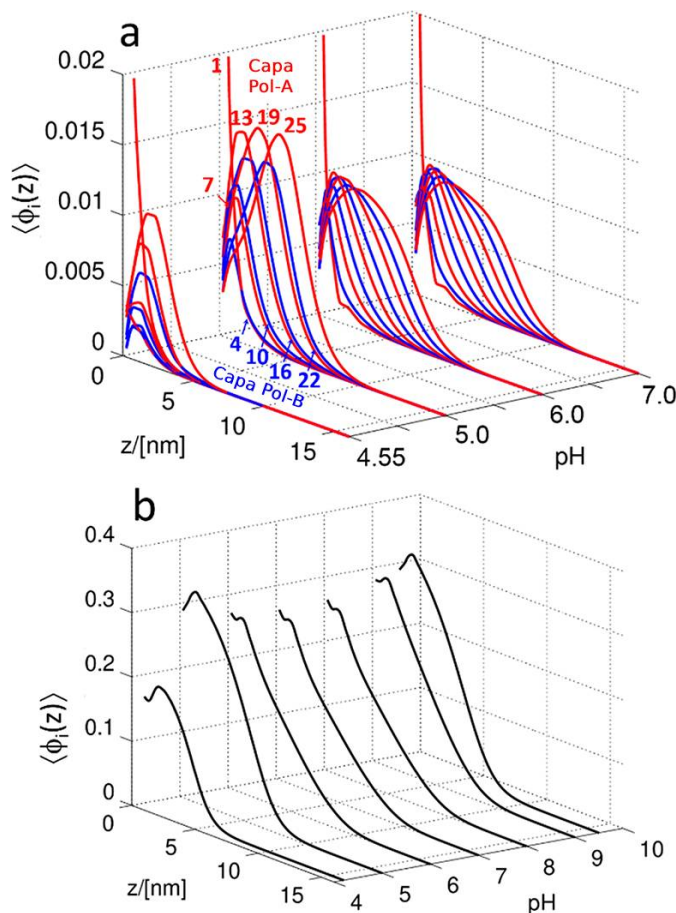


Figura 5.3: Fracciones de volumen de Pol-A (líneas rojas) y Pol-B (líneas azules) en función de la distancia a la superficie de adsorción a diferentes pHs. Cada curva corresponde a una capa diferente, pero se muestra solo una de cada tres capas (el número de capas se indica junto a cada curva). (b) Fracción de volumen total de PEs (suma de todas las capas adsorbidas) en función de la distancia a la superficie de adsorción a diferentes pHs para una película de 25 capas. Parámetros de cálculo: concentración de sal añadida = 5 mM, longitud de cadena $N = 75$; $K_{as} = 3,55 \text{ [M}^{-1}\text{]}$; $K_{as-ion} = 1,20 \text{ [M}^{-1}\text{]}$; $\epsilon = 0,58 k_B T$; $v_p = 0,15 \text{ nm}^3$; $^A pK_a = 4,8$ y $^B pK_a = 9,8$.

la fracción volumétrica total de PE dentro de las películas (Figura 5.3.B) es aproximadamente la mitad de la experimental. El uso de cadenas cortas en los cálculos puede contribuir a estas discrepancias, pero una consideración importante que puede ser el motivo de esta diferencia es que la interpenetración podría aumentar artificialmente en el modelo debido al hecho de que no se permite la reorganización del PE después de cada etapa de adsorción (es decir, las capas de PEs están congeladas en el paso siguiente). Hay que tener en cuenta que, en los experimentos, las cadenas colgantes de PE en la capa superior pueden colapsar al agregar una capa posterior del polión de carga opuesta. Este mecanismo no opera en el modelo desarrollado, lo que puede favorecer la interpenetración.

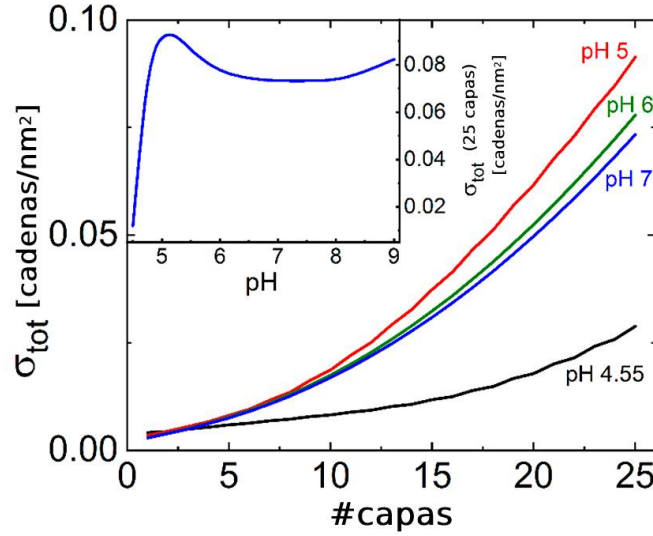


Figura 5.4: El cubrimiento superficial total de las cadenas de PE (σ_{tot}) en función del número de capas adsorbidas para diferentes pHs de adsorción. En la subfigura, se muestra σ_{tot} para 25 capas adsorbidas en función del pH. Se usaron las mismas condiciones de cálculo que en la Figura 5.3.

5.4. Efecto del pH en la adsorción capa por capa

Hacemos foco ahora en el efecto del pH de adsorción. La Figura 5.3.A sólo muestra datos para $\text{pH} < 7$ porque el sistema es aproximadamente simétrico alrededor de ese pH. La Figura 5.3 muestra que las fracciones volumétricas de capas de PE son mayores a $\text{pH} = 5$. Este resultado se confirma en la Figura 5.4, que muestra la densidad total superficial de cadenas adsorbidas en función del número de pasos de adsorción. De hecho, la subfigura de la Figura 5.4 (que muestra la densidad total superficial adsorbida de cadenas de PEs frente al pH para una película de 25 capas) muestra que la cantidad total de PE adsorbido tiene dos máximos: a $\text{pH} \sim 5$ y 9 . Estos máximos corresponden a condiciones en las que el poliacido y la polibase están parcialmente cargados, respectivamente. La presencia de los dos máximos también fue observada en el trabajo clásico de Shiratori y Rubner, quienes estudiaron experimentalmente el efecto del pH en el espesor de película de PAA/PAH [24]. El efecto del pH en el espesor de película observado en el experimento es más dramático que el predicho en las Figuras 5.3 y 5.4. La reducción de la longitud de cadena de $N = 75$ a $N = 20$ disminuye la magnitud del efecto predicho (ver Figura S4 del trabajo [25]), por lo que se puede atribuir la diferencia cuantitativa entre la teoría y el experimento al uso de cadenas más cortas que las experimentales [24]. El efecto de la longitud de cadena está en línea con el mecanismo propuesto para el efecto del pH en el espesor de película. A $\text{pH} \sim 7$, ambos PEs están completamente cargados, por lo que adoptan conformaciones en forma de varilla en solución que se colocan planas sobre la superficie y dan lugar a películas delgadas. A $\text{pH} 5$ y 9 , uno de los PEs está parcialmente cargado, por lo que adopta una conformación enrollada que da lugar a

películas gruesas. Sin embargo, el valor usado en nuestros cálculos de N es pequeño, lo que significa que las diferencias en tamaño entre las cadenas enroscadas y desenroscadas no son significativas, lo que explica la discrepancia en la magnitud del efecto del pH entre la teoría y la experimentación. Los resultados en las Figuras 5.3 y 5.4 muestran que a pH bajo ($\text{pH} \sim 4,5$), donde el políácido está principalmente protonado, la cantidad total de PE adsorbido comienza a disminuir. En este caso, hay una competencia entre la reacción ácido-base (protonación del políácido) y la asociación de formación de pares iónicos. En otras palabras, los grupos ácidos protonados, presentes a un pH bajo, no están disponibles para formar pares iónicos con los grupos positivos de la polibase. Esto se muestra en el apéndice del trabajo de referencia [25], donde se muestra la fracción de monómeros asociados a $\text{pH} < 5$, tanto para pares iónicos poliión-poliión como ión-poliión, y esta fracción disminuye debido al aumento de la fracción de grupos ácidos protonados no cargados.

5.5. Inversión de carga durante la adsorción capa por capa

La Figura 5.5 muestra el perfil de potencial electrostático para diferentes condiciones de pH y número de capas adsorbidas. A $\text{pH} = 7$, hay una evidente alternancia entre potenciales positivos y negativos para las películas cubiertas con Pol-B y Pol-A, respectivamente, un fenómeno comúnmente conocido como inversión de carga [26]. Los máximos (para las multicapas cubiertas con Pol-B) y los mínimos (para las películas cubiertas con Pol-A) de los perfiles de potencial electrostático se desplazan hacia valores mayores de z a medida que aumenta el número de capas. Este resultado concuerda con la descripción aceptada de la estructura de las películas capa por capa, en la que el interior de la película es eléctricamente neutro, y la carga en exceso se encuentra principalmente en la interfaz película/solución [26].

A medida que disminuye el pH en la adsorción, la Figura 5.5 muestra que la magnitud del mínimo del potencial electrostático para las películas cubiertas con Pol-A comienza a disminuir. A $\text{pH} = 4.55$, el potencial electrostático es positivo para ambas capas (películas terminadas tanto en Pol-B como en Pol-A). Sin embargo, las Figuras 5.3 y 5.4 muestran que el crecimiento de la película aún ocurre a este pH (aunque a una tasa más lenta que a pH 5). Este resultado indica que la inversión completa de carga no es necesaria para el crecimiento de las multicapas. Es importante señalar que existen estudios experimentales en los que no se observa inversión de carga [27-30]. Por ejemplo, Richter et al. [30] estudiaron el potencial de flujo durante la adsorción de películas capa por capa de poli(L-lisina)/poli(L-ácido glutámico). Para pH neutro (7.4), el potencial de superficie oscilaba entre valores negativos y positivos; sin embargo, para $\text{pH} = 4.4$ el

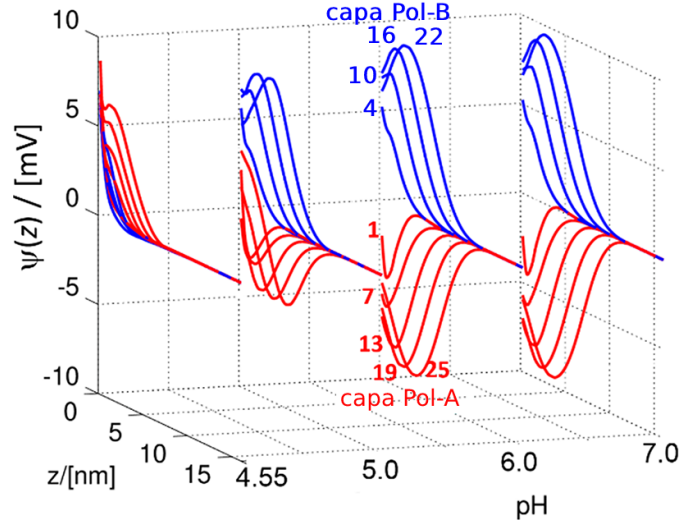
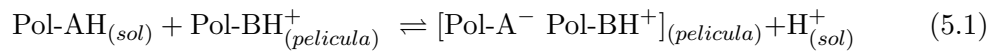


Figura 5.5: Perfiles de potencial electrostático predichos durante la adsorción de Pol-A (líneas rojas) y Pol-B (líneas azules) en diferentes pH de adsorción y número de capas adsorbidas. Solo se muestra una capa de cada tres (el número de capas se indica junto a cada curva). Se utilizaron las mismas condiciones de cálculo que en la Figura 5.3.

potencial siempre era positivo, y para pH básico (10.4) el potencial siempre era negativo. Estas observaciones experimentales indican que la inversión de carga no es requisito para un crecimiento exitoso de las multicapas y concuerda notablemente bien con las predicciones de la teoría para pH 4.55.

La adsorción capa por capa en ausencia de inversión de carga puede explicarse en términos de los equilibrios químicos considerados por la teoría. A pH 4.55, la adsorción de Pol-A sobre una película cubierta con Pol-B no invierte la carga de la superficie porque Pol-A está fuertemente protonado (no cargado) a ese pH. Sin embargo, en el siguiente paso de adsorción, Pol-B aún puede adsorberse en las multicapas cubiertas con Pol-A porque la formación de pares iónicos polielectrolito-polielectrolito puede desplazar los equilibrios ácido-base de los grupos ácidos, es decir:



Este mecanismo de regulación de carga se puede corroborar en la información suplementaria en la Ref. [25] donde se muestra que la fracción promedio de grupos A^- cargados en Pol-A a $\text{pH} = {}^A pK_a = 4.8$ es de aproximadamente 0.37 en lugar del valor de 0.5 esperado para especies libres de A^-/HA en solución. También coincide cualitativamente con mediciones experimentales que han demostrado que el pK_a de PAA dentro de películas capa por capa es menor que el de PAA libre en solución [31]. Esto refuerza la afirmación de que la electrostática de largo alcance no es suficiente para describir el crecimiento del film, sino que se necesita la formación de pares de iones y la contribución entrópica de la

liberación de contraiones. No obstante, la adsorción de Pol-B sobre una película multicapa cargada positivamente sigue siendo penalizada electrostáticamente, lo que explica por qué la cantidad de cadenas adsorbidas disminuye rápidamente al disminuir el pH por debajo de 5 (ver Figura 5.4).

5.6. Efecto de la fuerza iónica

Además del pH de la solución, hay otra variable que ejerce una fuerte influencia en el proceso de adsorción capa por capa: la fuerza iónica de las soluciones del ensamblado. La Figura 5.6.A muestra los perfiles de fracción de volumen para diferentes números de capas adsorbidas y distintas fuerzas iónicas con un pH fijo de 7.

Por otro lado, la Figura 5.6.B presenta un resumen de estos resultados en forma de gráficos que muestran el número total de cadenas adsorbidas en función del paso de adsorción. Además, la subfigura en Fig.5.6.B indica cómo este parámetro varía en relación con la concentración de sal para un número fijo de capas adsorbidas. Es importante destacar que la cantidad de PEs adsorbidos alcanza un valor máximo en torno a una concentración de sal de $c_{sal} = 0,25$ M (ver subfigura en Fig. 5.6.B). Se han observado máximos similares en el espesor de la película en función de la concentración de sal (en el rango de $c_{sal} = 0,1-0,3$ M) en muchas películas capa por capa que contienen el mismo polianión utilizado para parametrizar el modelo, PAA[1, 32].

El aumento inicial en la cantidad de PE depositado con la concentración de sal mostrado en la Figura 5.6 puede parecer desconcertante debido al papel de la sal en la disociación de los enlaces polión-polión. Se ha argumentado que una gran concentración de sal favorece las conformaciones enrolladas en solución, lo que a su vez produce películas gruesas. Sin embargo, como se discutió anteriormente, este mecanismo no es probable que sea dominante en los cálculos debido a que las cadenas PE son cortas. El origen del máximo puede ser rastreado a la competencia entre las interacciones electrostáticas de largo alcance y la formación de pares iónicos. A baja concentración de sal y $\text{pH} = 7$, la carga de un PE sólo puede ser compensada mediante la formación de complejos con el polión de carga opuesta. Además, el apantallamiento de las cargas del PE por la sal es muy ineficiente a baja fuerza iónica. En estas condiciones, una pequeña sobrecompensación de la carga de la película resulta en una inversión grande y repentina del potencial electrostático.

Notar que los potenciales electrostáticos de las películas depositadas a $c_{sal} = 5$ mM muestran las oscilaciones más fuertes con el número de capas en la Figura 5.7, aunque la masa de PE depositada en esas condiciones es la más pequeña de todas (ver Figura 5.6).

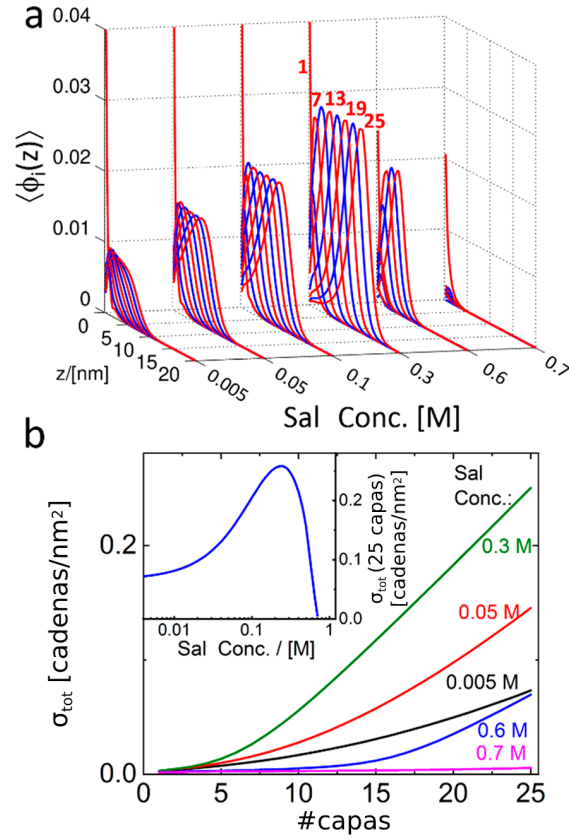


Figura 5.6: (a) Fracciones de volumen de Pol-A (líneas rojas) y Pol-B (líneas azules) en función de la distancia desde la superficie para la adsorción capa por capa a diferentes concentraciones de sal. Cada curva corresponde a una capa diferente. Solo se muestra una capa de cada tres (el número de capas se indica junto a cada curva). (b) El cubrimiento superficial total de las cadenas de PE (σ_{tot}) en función del número de capas adsorbidas para diferentes concentraciones de sal añadida. En la subfigura: σ_{tot} para 25 capas adsorbidas en función de la concentración de sal añadida. Se utilizaron las mismas condiciones de cálculo que en la Figura 5.3 y pH = 7.

La inversión fuerte y repentina del potencial electrostático dificulta la adsorción posterior de PE, y por lo tanto, el crecimiento capa por capa es ineficiente a baja fuerza iónica. Es preciso hacer hincapié en que el éxito de la teoría para capturar el aumento inicial de la masa depositada con la concentración de sal se debe a la competencia de las atracciones electrostáticas de corto alcance (modeladas como equilibrios de asociación iónica) y las repulsiones electrostáticas de largo alcance. Por lo tanto, ambas contribuciones son necesarias para describir correctamente la adsorción capa por capa.

A medida que la fuerza iónica se acerca a su valor óptimo (~ 0.25 M, ver la Figura 5.6.B), la sal apantalla la carga de los PEs y la reduce aún más mediante la formación de pares iónicos de polión-ion. Cuando la fuerza iónica se incrementa más allá de 0.25 M, la formación de pares de polión-polión se ve inhibida por la presencia de pares polión-ion. Las cadenas de polielectrolito son débilmente adsorbidas y pueden ser removidas

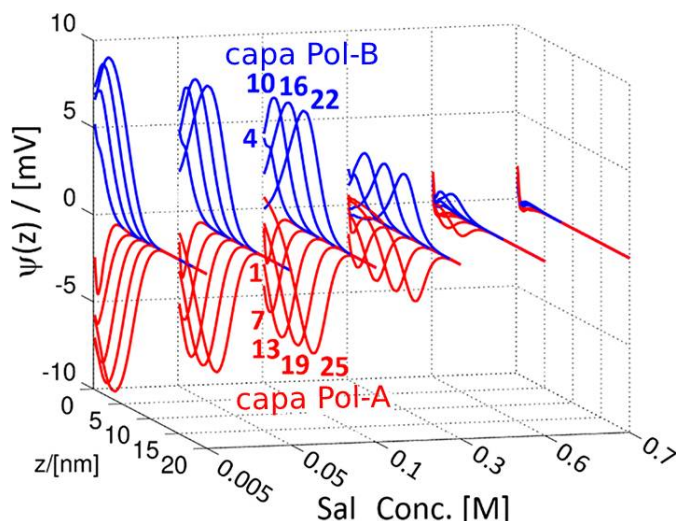


Figura 5.7: Perfiles de potencial electrostático para la adsorción de Pol-A (líneas rojas) y Pol-B (líneas azules) a diferentes concentraciones de sal y número de capas adsorbidas. Solo se muestra una capa de cada tres (el número de capas se indica junto a cada curva). Se utilizaron las mismas condiciones de cálculo que en la Figura 5.3 y $\text{pH} = 7$

durante el paso de lavado, y por lo tanto, la masa de polielectrolito adsorbido en cada paso disminuye rápidamente con el aumento de la concentración de sal.

La concentración de sal es muy importante para determinar el mecanismo de crecimiento de la película [1]. El espesor de las películas capa por capa puede crecer lineal o exponencialmente con el número de pasos de adsorción. El crecimiento exponencial ha sido explicado considerando que las cadenas de polielectrolito difunden en la película; durante la adsorción de la capa siguiente, estas cadenas difunden fuera de la película y forman un complejo con el polión de carga opuesta en la interfaz solución/película.

Salehi et al. [1] observaron que el mecanismo de crecimiento cambia de lineal a exponencial y luego de vuelta a lineal con el aumento de la concentración de sal. En el presente caso, observamos una transición de crecimiento lineal a uno superlineal a ~ 0.4 M. Esta transición ocurre a una concentración de sal más alta que la reportada por Salehi et al. [1] y el modelo teórico propuesto no predice el segundo régimen lineal. Estas discrepancias probablemente se originan en la aproximación utilizada de congelar los perfiles de densidad de las capas adsorbidas previamente. En otras palabras, en el modelo propuesto se permite la difusión de cadenas de polielectrolito en la película (es decir, no imponemos una pared dura como algunos modelos previos [33] [34]), y por lo tanto, puede predecir el crecimiento no lineal hasta cierto punto. Sin embargo, la congelación de los perfiles de densidad después de cada paso de adsorción impide que las cadenas de polielectrolito adsorbidas en un paso difundan en el siguiente, y por lo tanto, el modelo no captura cuantitativamente el efecto de la concentración de sal en el mecanismo de crecimiento exponencial discutido anteriormente.

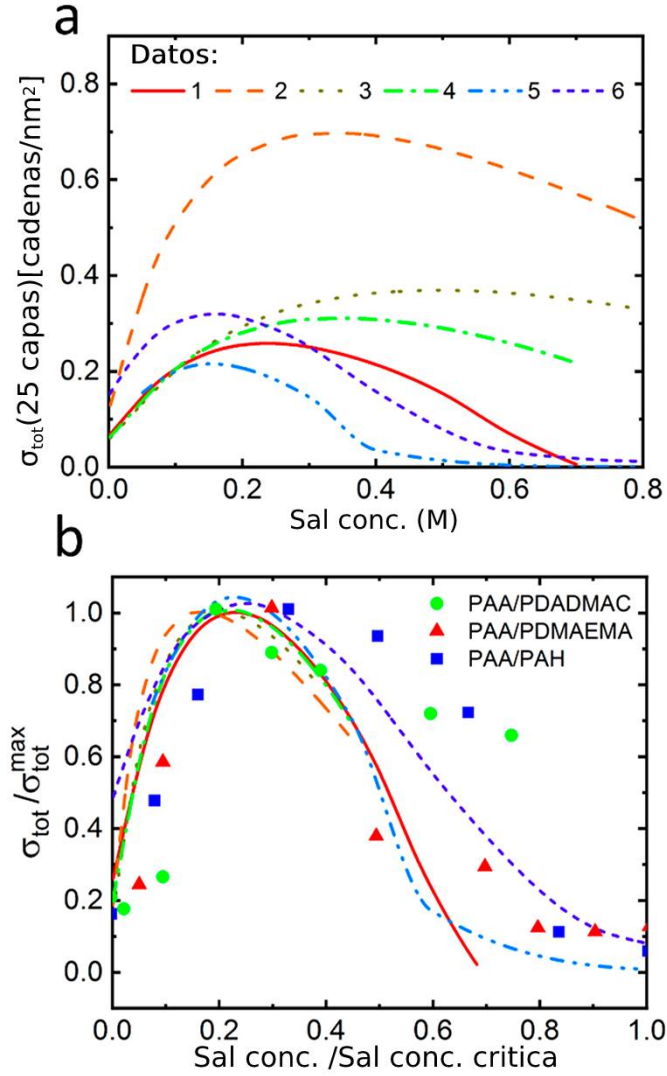


Figura 5.8: (a) El cubrimiento superficial total de las cadenas de PE para una película de 25 capas en función de la concentración de sal agregada (el mismo gráfico que en la subfigura de la Figura 5.6 b) para conjuntos de datos que utilizan diferentes parámetros de cálculo. $K_{as} = 3,55 \text{ [M}^{-1}\text{]}$ (conjuntos 1, 3-6) o $8,91 \text{ [M}^{-1}\text{]}$ (conjunto 2); $K_{as-ion} = 1,20 \text{ [M}^{-1}\text{]}$ (conjuntos 1, 2, 6), $0,48 \text{ [M}^{-1}\text{]}$ (conjunto 3), $0,76 \text{ [M}^{-1}\text{]}$ (conjunto 4) o $1,91 \text{ [M}^{-1}\text{]}$ (conjunto 5), $N = 75$ (conjuntos 1-5) o 20 (conjunto 6). Los otros parámetros de cálculo fueron como en la Figura 5.3 y $\text{pH} = 7$. (b) Curva universal obtenida al normalizar la cantidad de PE depositado es cada curva en el panel (a) por su máximo y dividiendo la concentración de sal agregada por la concentración crítica obtenida a partir de los diagramas de fase predichos para cada conjunto de parámetros. Los símbolos muestran los datos experimentales de Salehi et al.[35] y las líneas muestran las predicciones de la teoría para los mismos conjuntos de datos mostrados en (a).

5.7. Curva universal para el efecto de la concentración de sal en la adsorción de capa por capa.

La principal ventaja de tener una teoría unificada para la formación de complejos de PEs en solución y películas multicapas reside en explorar las conexiones entre estos dos

fenómenos. Como ejemplo, en esta sección se estudia la curva universal para el efecto de la concentración de sal en el crecimiento capa por capa, previamente sugerida por Salehi et al. [1]. Estos autores midieron, para tres pares de PEs diferentes, tanto la concentración crítica de sal a partir de diagramas de fase en solución (c_{sal}^{crit} , es decir, la concentración máxima de sal de la curva binodal por encima de la cual los coacervatos de PEs no pueden existir; véase la Figura 5.1) y la masa de PEs depositada en películas capa por capa en función de la concentración de sal. Observaron que la concentración de sal que exhibía el crecimiento de capa por capa más rápido aumentaba con el aumento de c_{sal}^{crit} . Aún más interesante, al normalizar la masa de PE depositada en películas capa por capa y dividir la concentración de sal por c_{sal}^{crit} , Salehi et al. pudieron superponer sus tres conjuntos de datos experimentales, colapsando sus datos en una única curva universal.

Para validar teóricamente el concepto de la curva universal, se realizaron cálculos MOLT para los diagramas de fase en solución y la adsorción capa por capa utilizando diferentes combinaciones de K_{as} , K_{as-ion} y N (véase la Figura 5.8.A). Luego, se realizó la normalización propuesta por Salehi et al., que colapsa el conjunto de datos en una sola curva (véase la Figura 5.8.B). Además, los puntos experimentales anteriores de Salehi et al. se encontraban en la misma curva. Estos resultados respaldan fuertemente la idea de que esta curva es universal e independiente de la elección específica del par de PE.

5.8. Consideraciones Generales

En el presente capítulo se presentó una teoría molecular para describir tanto los diagramas de fase de mezclas de PEs en solución como su adsorción capa por capa. La teoría describe la formación de pares de iones responsables de la formación de coacervatos de PEs mediante el uso de reacciones de equilibrio químico. Este concepto ya fue explorado en la literatura [35-38], pero en este trabajo se utiliza por primera vez para modelar la adsorción capa por capa. El formalismo de equilibrio es muy intuitivo y conceptualmente simple, aunque requiere parametrizar los valores de las constantes de equilibrio. Se obtuvieron las constantes de equilibrio para la asociación polión-polión e ion-polión ajustando los diagramas de fase experimentales para mezclas de PEs en solución y luego se utilizó estas parametrizaciones para modelar la adsorción de películas multicapa. Mientras que el formalismo de equilibrio químico se utilizó en trabajos anteriores para ajustar el diagrama de fase de coacervados en solución [35, 39], este es el primer trabajo en el que se utilizan las constantes de asociación obtenidas para modelar un fenómeno diferente (aunque relacionado): la adsorción capa por capa. Describir tanto la formación de coacervatos de PEs como la adsorción capa por capa dentro del mismo marco teórico

es importante para establecer conexiones entre ambos fenómenos. Se demostró que las predicciones de la teoría molecular siguen con precisión la curva universal propuesta anteriormente por Salehi, Larson y sus colaboradores para el efecto de la sal en la adsorción capa por capa, confirmando así su validez. Esta curva universal es útil porque permite estimar la concentración óptima de sal para el autoensamblado capa por capa a partir del comportamiento de una mezcla de PEs en solución.

Las predicciones para la formación de películas capa por capa capturaron simultáneamente muchas tendencias interesantes observadas previamente en experimentos. Por ejemplo, la teoría molecular predijo correctamente los efectos de la concentración de sal y el pH de la solución en la adsorción de películas capa por capa, mientras que trabajos teóricos anteriores en el campo abordaron uno u otro [33, 34, 40, 41].

A su vez, hemos descrito la formación de coacervatos de PEI y $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$, caracterizando su diagrama de fases. Los complejos polielectrolito/ion multivalente pueden considerarse un tipo específico (altamente asimétrico) del complejo polielectrolito/polielectrolito y, por lo tanto, pueden abordarse y analizarse eficazmente en el marco de los complejos polianión/policación. Las siguientes observaciones para el PEI y el $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ apoyan esta hipótesis: (i) los diagramas de fases del sistema PEI/ $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (Figura 5.2) tienen el mismo comportamiento cualitativo que los de los sistemas polianión/policación, y (ii) pudimos modelar los diagramas mencionados utilizando el mismo formalismo teórico empleado previamente para modelar coacervatos polielectrolito/polielectrolito y obtuvimos constantes de asociación química de un orden de magnitud similar para ambos casos. Estas observaciones sustentan la hipótesis de que la formación de coacervato de los complejos de polielectrolitos con iones multivalentes son un caso particular de los complejos de polielectrolitos/polielectrolitos.

5.9. Apéndice

Diagrama de fases binodal. $\epsilon = 0,0k_B T$ (sin interacción VdW)

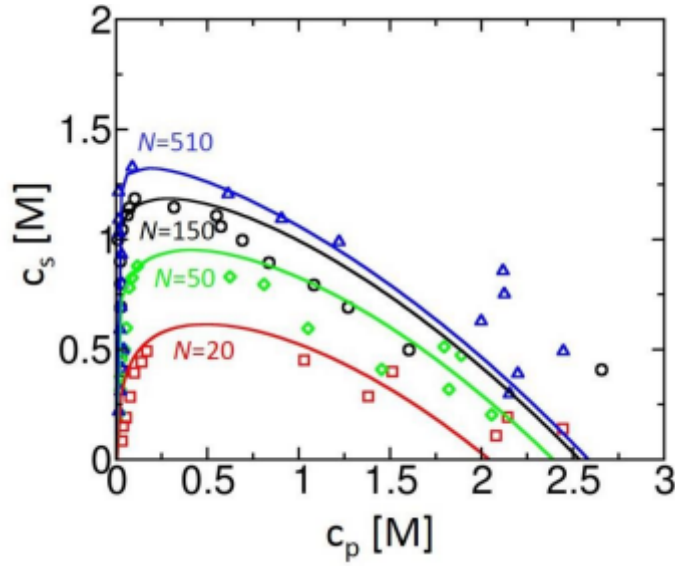


Figura 5.9: Diagrama de fases para PAA/PDMAEMA en función de la concentración molar total de polímero (c_p , expresada en términos de monómeros) y sal (c_{sal}). Puntos experimentales corresponden a las medidas de Spruijt et.al.[18] para diferentes longitudes de cadena (N , ambos PEs con mismo grado de polimerización). Líneas sólidas muestran las predicciones del modelo, usando parámetros de ajustes: $K_{as}=2,66[M^{-1}]$, $K_{as-ion}=1,0[M^{-1}]$, $\epsilon=0.0 k_B T$, $v_p = 0.1 \text{ nm}^3$. Este set de parámetros fallan a la hora de predecir el crecimiento capa por capa.

Referencias

- [1] Salehi A. et al. «Relationship between Polyelectrolyte Bulk Complexation and Kinetics of Their Layer-by-Layer Assembly». *Macromolecules* 48.2 (2015), págs. 400-409.
- [2] Herrera S. E. et al. «Polyelectrolyte-Multivalent Molecule Complexes: Physicochemical Properties and Applications». *Soft Matter* 19.11 (2023).
- [3] Lapitsky Yakov. «Ionically crosslinked polyelectrolyte nanocarriers: Recent advances and open problems». *Current Opinion in Colloid and Interface Science* 19 (2014).
- [4] Herrera S. E. et al. «Polyamine Colloids Cross-Linked with Phosphate Ions: Towards Understanding the Solution Phase Behavior.» *Chem Phys* 20.8 (2019).
- [5] Hoopes B. C. y McClure W. R. «Studies on the Selectivity of DNA Precipitation by Spermine.» *Nucleic Acids Res.* 9 (1981), 5493–5504.
- [6] C. E. Sing y S. L. Perry. «Recent progress in the science of complex coacervation». *Soft Matter* (2020).
- [7] Li L. et al. «Phase Behavior and Salt Partitioning in Polyelectrolyte Complex Coacervates». *Macromolecules* 51.8 (2018), págs. 2988-2995.
- [8] Perry S. L. et al. «The Effect of Salt on the Complex Coacervation of Vinyl Polyelectrolytes.» *Polymers* 6 (2014), págs. 1756-1772.
- [9] Chen S., Zhang P. y Wang Z.-G. «Complexation between Oppositely Charged Polyelectrolytes in Dilute Solution: Effects of Charge Asymmetry.» *Macromolecules* 55.10 (2022).
- [10] Zhang P. et al. «Polyelectrolyte Complex Coacervation: Effects of Concentration Asymmetry.» *J. Chem. Phys.* 149.16 (2018).
- [11] Agazzi M. L. et al. «Insulin Delivery from Glucose-Responsive, Self-Assembled, Polyamine Nanoparticles: Smart “Sense-and-Treat” Nanocarriers Made Easy.» *J. Chem. Eur.* 26.11 (2020).
- [12] Smokers I. B. A. et al. «Complex Coacervation and Compartmentalized Conversion of Prebiotically Relevant Metabolites». *Chem. Systems* 4.4 (2022).
- [13] Herrera S. E. et al. «Multitasking Polyamine/Ferrioxalate Nano-Sized Assemblies: Thermo-, Photo-, and Redox-Responsive Soft Materials Made Easy.» *Chem. Commun.* 55.97 (2019), págs. 14653-14656.
- [14] Agazzi M. L. et al. «Self Assembled Peptide Dendrigrft Supraparticles with Potential Application in PH/EnzymeTriggered Multistage Drug Release.» *Colloids Surf. B Biointerfaces* 190 (2020).

- [15] Yewdall N. Amy et al. «Coacervates as models of membraneless organelles». *Current Opinion in Colloid and Interface Science* 52 (2021).
- [16] Herrera S. E. et al. «Redox-Active Polyamine-Salt Aggregates as Multistimuli-Responsive Soft Nanoparticles.» *Phys. Chem.* 22.14 (2020), págs. 7440-7450.
- [17] Wang J. et al. «Selective Amide Bond Formation in RedoxActive Coacervate Protocells.» *ChemRxiv* (2021).
- [18] Spruijt E. et al. «Binodal Compositions of Polyelectrolyte Complexes». *Macromolecules* 43.15 (2010), págs. 6476-6484.
- [19] Nap R. J., Park S. H. y Szleifer I. «On the Stability of Nanoparticles Coated with Polyelectrolytes in High Salinity Solutions». *J. Polym. Sci. Part B:Polym. Phys.* 52.24 (2014).
- [20] L. L. Coria-Oriundo et al. «Phase Behavior and Electrochemical Properties of Highly Asymmetric Redox Coacervates». *The Journal of Physical Chemistry B* 127 (2023).
- [21] Koper Ger J. M. y Borkovec Michal. «Proton binding by linear, branched, and hyperbranched polyelectrolytes». *Polymer* 51 (2010).
- [22] Dubas S. T. y Schlenoff J. B. «Factors Controlling the Growth of Polyelectrolyte Multilayers». *Macromolecules* 32.24 (1999).
- [23] Decher y G. Fuzzy. «Nanoassemblies: Toward Layered Polymeric Multicomposites». *SCience* 277.5330 (1997).
- [24] Shiratori S. S. y Rubner M. F. «PH-Dependent Thickness Behavior of Sequentially Adsorbed Layers of Weak Polyelectrolytes.» *Macromolecules* 33.11 (2000).
- [25] Debais G. y M. Tagliazucchi. «Two Sides of the Same Coin: A Unified Theoretical Treatment of Polyelectrolyte Complexation in Solution and Layer-by-Layer Films». *Macromolecules* 55 (2022).
- [26] Decher G. y Schlenoff J. B. «Multilayer Thin Films: Sequential Assembly of Nanocomposite Materials» (2006).
- [27] Riegler H. y Essler F. «Intrinsic or Extrinsic Charge Compensation? Quantitative Charge Analysis of PAH/PSS Multilayers». *Langmuir* 18.17 (2002).
- [28] Adusumilli M. y Bruening M. L. «Variation of Ion-Exchange Capacity, ζ Potential, and Ion-Transport Selectivities with the Number of Layers in a Multilayer Polyelectrolyte Film.» *Langmuir* 25 (2009), págs. 7478-7485.
- [29] Reurink D. M. et al. «Annealing of Polyelectrolyte Multilayers for Control over Ion Permeation.» *Adv. Mater.* 5.20 (2018).

- [30] Richert L. et al. «pH Dependent Growth of Poly (L-Lysine)/Poly (L-Glutamic) Acid Multilayer Films and Their Cell Adhesion Properties.» *Surf. Sci.* 570 (2004), págs. 13-29.
- [31] J. Choi y M. F. Rubner. «Influence of the Degree of Ionization on Weak Polyelectrolyte Multilayer Assembly». *Macromolecules* 38.1 (2005).
- [32] Dubas S. T. y Schlenoff J. B. «Polyelectrolyte Multilayers Containing a Weak Polyacid: Construction and Deconstruction.» *Macromolecules* 34.11 (2001).
- [33] Shafir A. y Andelman D. «Polyelectrolyte Multilayer Formation: Electrostatics and Short-Range Interactions.» *Eur. Phys. J. E* 19.2 (2006).
- [34] Park S. Y., Rubner M. F. y Mayes A. M. «Free Energy Model for Layer-by-Layer Processing of Polyelectrolyte Multilayer Films.» *Langmuir* 18.24 (2002).
- [35] Salehi A. y Larson R. G. «A Molecular Thermodynamic Model of Complexation in Mixtures of Oppositely Charged Polyelectrolytes with Explicit Account of Charge Association/Dissociation.» *Macromolecules* 49.24 (2016), págs. 9706-9719.
- [36] Schlenoff J. B., Ly H. y Li M. «Charge and Mass Balance in Polyelectrolyte Multilayers». *J. Am. Chem. Soc.* 120.30 (1998).
- [37] Farhat T. R. y Schlenoff J. B. «Doping-Controlled Ion Diffusion in Polyelectrolyte Multilayers: Mass Transport in Reluctant Exchangers.» *J. Am. Chem. Soc.* 125.15 (2003).
- [38] Jaber J. A. y Schlenoff J. B. «Mechanical Properties of Reversibly Cross-Linked Ultrathin Polyelectrolyte Complexes.» *J. Am. Chem. Soc.* 128.9 (2006).
- [39] Lou J. et al. «Tunable Coacervation of Well-Defined Homologous Polyanions and Polycations by Local Polarity.» *ACS Cent. Sci.* 5.3 (2019).
- [40] Castelnovo M. y Joanny J. F. «Formation of Polyelectrolyte Multilayers.» *Langmuir* 16.19 (2000), págs. 7524-7532.
- [41] Wang Q. «Internal Structure and Charge Compensation of Polyelectrolyte Multilayers: A Numerical Study.» *Soft Matter* 5.2 (2009), págs. 413-424.

Capítulo 6

Conclusiones y perspectivas a futuro

6.1. Conclusión

En este capítulo se discuten los principales objetivos y resultados desarrollados en la presente tesis. Desde un enfoque integral, la tesis se centra en el desarrollo de diversas metodologías para analizar procesos de autoensamblado de materia blanda. Dentro del campo de la materia blanda, se abordan procesos que involucran la presencia de polielectrolitos. Estos polímeros, caracterizados por poseer cargas, exhiben comportamientos interesantes en cuanto a su estructura y morfología. El aporte principal de la tesis radica en abordar una de las limitaciones de las teorías de campo medio relacionadas con las correlaciones ion-ion. Para superar esta limitación, se incluyen explícitamente las interacciones entre polielectrolitos de carga opuesta y polielectrolitos con iones monovalentes.

En el Capítulo 2, se desarrolló la descripción teórica de los sistemas tratados. Tanto la metodología teórica, como el detalle molecular, se describen a lo largo del capítulo 2, poniendo especial énfasis en el estudio de cepillos de polielectrolitos. La metodología que se basa en el desarrollo de la teoría molecular (MOLT), herramienta teórica/computacional para el estudio de sistemas de materia blanda. De esta forma, se plantearon los criterios que sirven de fundamentos para estudiar los procesos de autoensamblado. Además, se destacan las principales diferencias y características metodológicas para la formación de micelas de coacervatos (Capítulo 4), polielectrolitos en solución y el autoensamblado capa por capa (Capítulo 5).

En el Capítulo 3, se llevó a cabo un análisis sistemático para el estudio de cepillos de polielectrolitos. Es decir, se examinó la estructura y la termodinámica de polielectrolitos con carga opuesta unidos a una superficie. Este análisis surge de estudios experimentales que proporcionan información sobre la morfología de estos sistemas y la posibilidad de formar agregados [1]. Lo que observamos dentro de nuestro marco teórico es la formación de agregados inducidos por la creación de pares iónicos. Es decir, se puede explicar cómo los cepillos de polielectrolitos separan en microfases basadas en la interacción entre los grupos cargados. En este contexto, se pudo notar el efecto al modificar la longitud de las cadenas, el pH, la concentración de sal y el cubrimiento superficial. En cuanto al análisis cualitativo, se identificaron características que favorecen o desfavorecen la estabilización de la fase homogénea. A su vez, se puede destacar que en nuestro modelo, para capturar de forma correcta el efecto de aumentar la fuerza iónica, es preciso incluir de forma explícita la interacción ion-polielectrolito. Este trabajo se relaciona con trabajos previos de la literatura, en donde se predice la separación de microfases pero inducido por la calidad de solvente. Dado que el fenómeno se debe exclusivamente a la formación de complejos de PEs, en el caso tratado en esta tesis, la separación en microfases se da incluso en buen solvente.

En el Capítulo 4, se examinó la formación de micelas de coacervatos (C3Ms) a partir de la interacción de pares iónicos. El objetivo de este estudio se centra en analizar el ensamblado y desensamblado de micelas de coacervatos para un copolímero y una molécula con cargas opuestas. Un punto central es observar la respuesta en pH de la micela de coacervato que conduce al desensamblado y liberación de la molécula. Bajo esta consideración, se analizó este proceso en distintas circunstancias, destacándose la importancia de los bloques cargados. Es decir, a medida que se aumenta el tamaño de los bloques cargados, la micela se vuelve más resistente a desensamblarse. Por otro lado, modificar el bloque neutro presenta un efecto menor en la estabilización de la micela. Dada la importancia de la estructura en el proceso de autoensamblado, se analizó la estabilidad de la micela de coacervato al modificar la arquitectura del copolímero. En este punto, se comparó tanto la estructura como el proceso de desensamblado cuando el copolímero tiene una arquitectura de dibloque o tribloque. Esta alteración en la estructura arrojó conclusiones diferentes respecto a la formación de C3Ms. Por un lado, el diseño del copolímero en tribloque captura una menor cantidad de moléculas huésped en comparación con las de dibloque. Aunque, por otro lado, el desensamblado ocurre a valores más altos de pH y con una tendencia más abrupta. Esto proporciona una perspectiva sobre la influencia de la arquitectura y diseño de los polímeros y copolímeros en las C3Ms.

Luego, en el Capítulo 5, se analizó el desarrollo de una misma teoría para examinar el diagrama de fases de polielectrolitos en solución y la formación de películas delgadas mediante la adsorción capa por capa. Es natural pensar que la naturaleza de ambos fenómenos está vinculada con la asociación entre los polielectrolitos y, por lo tanto, nuestro objetivo fue no sólo describir ambos procesos, sino también explorar si es posible, con la misma teoría (y las mismas constantes de asociación), describir ambos procesos de autoensamblado. Bajo este contexto, logramos ajustar las curvas del diagrama de fases para la formación de coacervatos en solución [2-4], y utilizamos un conjunto de constantes de asociación obtenidas para modelar la adsorción capa por capa. El proceso de autoensamblado capa por capa y la respuesta frente al pH y la concentración de sal resultaron en tendencias y comportamientos cualitativos comparables con los resultados experimentales [5, 6]. La habilidad del modelo teórico para describir ambos fenómenos sustenta la idea de que ambos procesos de autoensamblado tienen una misma naturaleza. Además, pudimos corroborar las predicciones de la teoría con la *curva universal* propuesta por Salehi et al. [3] con respecto al efecto de la fuerza iónica en la adsorción capa por capa. Esta curva sirve para estimar la concentración de sal que optimiza el autoensamblado capa por capa en una mezcla de polielectrolitos. Una predicción intrigante es la posibilidad de crecimiento de películas multicapa sin una inversión completa de la carga, observada experimentalmente [7-10], pero no predicha teóricamente antes de este trabajo. A pesar del éxito de la teoría para capturar cualitativamente el crecimiento

capa por capa y algunas tendencias experimentales, ciertas predicciones todavía difieren cuantitativamente de los experimentos, lo que sugiere la posibilidad de mejoras. Entre las posibles causas, se pueden mencionar las longitudes de cadena cortas utilizadas en la teoría y la falta de relajación de capas adsorbidas previamente.

A su vez, en el Capítulo 5, también se analizó la formación de coacervatos de PEI y $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$, caracterizando su diagrama de fases, como parte de un trabajo más extenso y en colaboración con desarrollos experimentales de L. Coria et al. [4]. Nuestra hipótesis fue la de modelar estos sistemas de igual forma que si fueran polielectrolitos con la distinción de considerar $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ como una cadena corta. Esta hipótesis surge de la similitud de los diagramas experimentales PEI/ $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ respecto a los coacervatos de polielectrolito. Los diagramas de fases tienen un comportamiento similar, y pudimos modelarlos exitosamente con nuestro formalismo teórico. Creemos que estas observaciones proporcionan un apoyo crítico a nuestra afirmación de que los complejos polielectrolito/multivalente-ión son una subclase específica de complejos polielectrolito/-polielectrolito.

6.2. Perspectivas

Es sabido que los procesos de autoensamblado surgen de un juego de interacciones atractivas y repulsivas para la formación de estructuras supramoleculares. El principal objetivo de esta tesis fue el de capturar correlaciones ion-ion para superar un problema conocido de las teorías basadas en aproximaciones de campo medio. Estas interacciones fueron modeladas centralmente para incorporar las interacciones entre los polielectrolitos entre sí y entre polielectrolitos y iones monovalentes. Una discusión subyacente en nuestro estudio y en el modelo desarrollado es que nuestra modelización depende de la elección de las constantes de asociación. Es decir, es necesario establecer como una entrada del modelo los valores de estas constantes que determinan el grado de asociación. En este punto, surge la pregunta de si existe alguna metodología o enfoque que permita reducir la arbitrariedad al establecer estos valores. Szleifer et al. [11], a través de simulaciones, estimaron valores para la constante de asociación polímero-ion, como se mencionó en el Capítulo 3. Sin embargo, es importante mencionar que, si bien se pueden estimar de esta manera los valores de las constantes para casos específicos, sería aventurado considerarlos luego como valores universales. Una propuesta interesante surge del Capítulo 5, donde se ajustaron diagramas de fases experimentales utilizando las constantes de asociación como parámetros de ajuste. En dicho análisis, observamos que los diagramas para diferentes pares de polielectrolitos presentan ciertas diferencias cuantitativas, pero desde el punto de vista cualitativo, las curvas son similares. En este punto, nuestros

parámetros de ajuste se encontraron en el mismo orden de magnitud. Es razonable suponer que sistemas con polímeros diferentes, y por ende con identidades químicas distintas, mostrarán variaciones en las constantes de asociación, que en última instancia reflejan la afinidad entre los polielectrolitos. Si bien el origen de la interacción es electrostática y, por ende, depende de las cargas, la identidad química de cada polielectrolito también desempeña un papel crucial. Bajo este contexto, análisis sistemáticos de los diagramas de fase, modificando los pares de polielectrolitos, pueden proporcionar una estimación útil sobre la posibilidad de establecer un rango en el cual converjan los valores de estas constantes. Es decir, realizar los diagramas de fases, ajustarlos vía nuestra metodología teórica, obteniendo así los diferentes parámetros de ajuste. Este trabajo se puede realizar en conjunto con desarrollos experimentales con el fin de poder caracterizar de forma precisa estos sistemas.

Al mismo tiempo, en el contexto de la formación de coacervatos quedan pendientes análisis sistemáticos sobre la formación de coacervatos de polielectrolitos y entrecruzadores. El trabajo colaborativo con Coria et al. [4] plantea preguntas intrigantes acerca de la formación de coacervatos en sistemas asimétricos. En este punto, un análisis más exhaustivo puede brindar información acerca de la composición de cada fase, respuestas a estímulos como variaciones de pH, comprensión de cómo los coacervatos se ven afectados por la estructura de los polímeros y los entrecruzadores, y estudios relacionados con sistemas complejos de múltiples componentes. Hasta el momento, el estudio se ha limitado a trabajar con un solo tipo de polielectrolito y un solo tipo de entrecruzador. Sería beneficioso desarrollar modelos que consideren la presencia de múltiples tipos de polielectrolitos y/o entrecruzadores. Este análisis puede resultar útil para modelar la encapsulación vía coacervatos.

Una extensión del trabajo presentado en el capítulo 4 se relaciona con el desarrollo de moléculas anfifílicas autoensambladas para investigar su actividad antimicrobiana a nivel supramolecular. Notar que los péptido antimicrobianos poseen múltiples cargas positivas que interactúan con membranas bacterianas negativas. Por lo tanto, la formación de pares iónicos estudiada en esta tesis puede ser útil para estudiar dicha interacción. En un estudio realizado por Conda-Sheridan et al. [12], se examinó experimentalmente la actividad antimicrobiana de péptidos anfifílicos catiónicos. En el diseño de estos péptidos se presentan variaciones en cuanto a su hidrofobicidad y a la región catiónica, y en perspectivas de futuro los autores plantean la idea de llevar a cabo estudios más apropiados para lograr el equilibrio adecuado entre las cargas y la hidrofobicidad, con el fin de obtener una actividad antimicrobiana más eficaz.

Al igual que se han estudiado los procesos de autoensamblado con polielectrolitos, se puede ampliar su aplicación para investigar, por ejemplo, las proteínas que contienen

regiones ionizables en su estructura, las cuales tienen la capacidad de formar enlaces con cargas opuestas. Desde esta perspectiva, es posible modelar este tipo de interacciones utilizando estrategias similares a las planteadas en la presente tesis. El estudio de las proteínas tiene aplicaciones concretas en términos de encapsulación y liberación dependiendo del entorno. Este proceso puede ser estudiado de manera integral mediante una combinación de trabajos experimentales y descripciones teóricas que permitan optimizarlo. Recientemente, Solveyra et al. han proporcionado una descripción teórica intrigante sobre la adsorción de proteínas en superficie [13]. La convergencia entre el trabajo realizado por Solveyra et al. y las metodologías teóricas propuestas en esta tesis podría dar lugar al estudio de fenómenos intrigantes.

Otros sistemas relevantes involucran nanopartículas modificadas con polímeros [14, 15]. En este punto, en un estudio realizado por Travesset et al. [14], muestran la formación de agregados de nanocristales inducidos por la formación de enlaces de hidrógeno. Con algunas modificaciones, la interacción entre un poli(aceptor) y un poli(donor) de H puede describirse con el mismo formalismo que la interacciones entre polión de carga opuesta. En este trabajo, se analiza el autoensamblado utilizando un modelo de grano grueso. La inclusión de este sistema dentro de nuestro marco teórico sería beneficiosa para comparar metodologías. Al caracterizar nuestro modelo de manera comparativa con los estudios experimentales y de simulación realizados por Travesset, no solo ampliaríamos el alcance de sistemas abordados por nuestra teoría, sino que también nos brindaría la oportunidad de realizar análisis que son más adecuados para la teoría molecular, como estudios sistemáticos de pH, fuerza iónica, entre otros.

6.3. Síntesis

Haciendo una síntesis y concluyendo, en la presente tesis se abordó el estudio de procesos de autoensamblado desde una perspectiva teórica/computacional. Se analizaron distintas estrategias y metodologías para modelar los autoensamblados, teniendo en cuenta las características específicas de cada proceso. Durante el proceso de modelado, surgieron interrogantes fundamentales acerca de la química y física detrás de los autoensamblados. Nuestro enfoque tuvo como interés particular entender el papel de diferentes interacciones de polielectrolitos. Este enfoque nos permitió explorar el papel protagónico de las interacciones en la estructura y morfología de los autoensamblados. En este contexto, resulta natural analizar la respuesta del autoensamblado ante diferentes estímulos, como el pH, la fuerza iónica y la estructura de los polielectrolitos, entre otros, y su influencia en el ensamblado/desensamblado. El trabajo realizado forma parte de estudios integrales en sistemas de materia blanda. En los casos en que fue posible, se contrastaron los

modelos con desarrollos experimentales, encontrando una buena concordancia. Además, se colaboró con el grupo experimental de materiales blandos, analizando un mismo sistema desde diferentes enfoques. Con el objetivo de obtener una visión integral de los distintos sistemas de materia blanda, es vital combinar en forma sinérgica los modelos teóricos con la perspectiva experimental. Se espera que los modelos y las metodologías desarrolladas sirvan como punto de partida para nuevos estudios en este campo.

Referencias

- [1] A. Drechsler et al. «pH and Salt Response of Mixed Brushes Made of Oppositely Charged Polyelectrolytes Studied by in Situ AFM Force Measurements and Imaging». *Langmuir* (2018).
- [2] Lou J. et al. «Tunable Coacervation of Well-Defined Homologous Polyanions and Polycations by Local Polarity.» *ACS Cent. Sci.* 5.3 (2019).
- [3] Salehi A. y Larson R. G. «A Molecular Thermodynamic Model of Complexation in Mixtures of Oppositely Charged Polyelectrolytes with Explicit Account of Charge Association/Dissociation.» *Macromolecules* 49.24 (2016), págs. 9706-9719.
- [4] L. L. Coria-Oriundo et al. «Phase Behavior and Electrochemical Properties of Highly Asymmetric Redox Coacervates». *The Journal of Physical Chemistry B* 127 (2023).
- [5] Castelnovo M. y Joanny J. F. «Formation of Polyelectrolyte Multilayers.» *Langmuir* 16.19 (2000), págs. 7524-7532.
- [6] Park S. Y., Rubner M. F. y Mayes A. M. «Free Energy Model for Layer-by-Layer Processing of Polyelectrolyte Multilayer Films.» *Langmuir* 18.24 (2002).
- [7] Richert L. et al. «pH Dependent Growth of Poly (L-Lysine)/Poly (L-Glutamic) Acid Multilayer Films and Their Cell Adhesion Properties.» *Surf. Sci.* 570 (2004), págs. 13-29.
- [8] Adusumilli M. y Bruening M. L. «Variation of Ion-Exchange Capacity, ζ Potential, and Ion-Transport Selectivities with the Number of Layers in a Multilayer Polyelectrolyte Film.» *Langmuir* 25 (2009), págs. 7478-7485.
- [9] Reurink D. M. et al. «Annealing of Polyelectrolyte Multilayers for Control over Ion Permeation.» *Adv. Mater.* 5.20 (2018).
- [10] Riegler H. y Essler F. «Intrinsic or Extrinsic Charge Compensation? Quantitative Charge Analysis of PAH/PSS Multilayers». *Langmuir* 18.17 (2002).

- [11] R. Nap, S. Park e I. Szleifer. «On the stability of nanoparticles coated with polyelectrolytes in high salinity solutions». *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 52.24 (2014).
- [12] N. Rodrigues de Almeida et al. «Design, Synthesis, and Nanostructure-Dependent Antibacterial Activity of Cationic Peptide Amphiphiles». *ACS Appl. Mater. Interfaces* (2019).
- [13] E. G. Solveyra, D. H. Thompson e I. Szleifer. «Proteins Adsorbing onto Surface-Modified Nanoparticles: Effect of Surface Curvature, pH, and the Interplay of Polymers and Proteins Acid–Base Equilibrium». *Polymers* (2022).
- [14] N. Horsta et al. «Superlattice assembly by interpolymer complexation». *Soft Matter* (2019).
- [15] D. W. Yee et al. «Reversible Diffusionless Phase Transitions in 3D Nanoparticle Superlattices». *J. Am. Chem. Soc.* (2023).

Publicaciones

- Liliana Maldonado, Gabriel Debais, Federico Davia, Lucila P Méndez De Leo, Mario Tagliazucchi. Interpolymer complexes of poly (sulfonic acid) s and poly (ethylene oxide): an unexpected association. *Soft Matter* **2019**. 15 (45): *9318-9324*
- Gabriel Debais, Mario Tagliazucchi. Microphase separation and aggregate self-assembly in brushes of oppositely charged polyelectrolytes triggered by ion pairing. *The Journal of Chemical Physics* **2020**. 153 (14)
- Gabriel Debais, Mario Tagliazucchi. Two Sides of the Same Coin: A Unified Theoretical Treatment of Polyelectrolyte Complexation in Solution and Layer-by-Layer Films. *Macromolecules* **2022**. 55 (12): *5263-5275*
- Gervasio Zaldivar, Yamila A Perez Sirkin, Gabriel Debais, Maria Fiora, Leandro L Missoni, Estefania Gonzalez Solveyra, Mario Tagliazucchi. Molecular Theory: A Tool for Predicting the Outcome of Self-Assembly of Polymers, Nanoparticles, Amphiphiles, and Other Soft Materials. *ACS omega* **2022**. 7 (43): *38109-38121*
- Gabriel Debais, Leandro L Missoni, Yamila A Perez Sirkin, Mario Tagliazucchi. Theoretical treatment of complex coacervate core micelles: structure and pH-induced disassembly. *Soft Matter* **2023**. 19 (39): *7602-7612*
- Lucy L Coria-Oriundo, Gabriel Debais, Eugenia Apuzzo, Santiago E Herrera, Marcelo Ceolín, Omar Azzaroni, Fernando Battaglini, Mario Tagliazucchi. Phase Behavior and Electrochemical Properties of Highly Asymmetric Redox Coacervates. *The Journal of Physical Chemistry B* **2023**. 127 (35): *7636-7647*