

Revisión bibliográfica

## Propiedades y aplicaciones del Poli(óxido de etileno)

Emmanuel Bernal-Caraballo<sup>1</sup> , Edgar Catarí<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Laboratorio de Polímeros, Centro de Química “Dr. Gabriel Chuchani”, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Apartado 21827, Caracas 1020-A, Venezuela.

### Resumen

El poli(óxido de etileno) (POE), conocido también como poli(etilenglicol) (PEG), ha emergido como un polímero versátil, con una gran variedad de usos. En este sentido, el POE presenta una amplia gama de masas moleculares, permitiendo su adaptabilidad a distintas aplicaciones. Con su destacada biocompatibilidad, solubilidad en agua y baja reactividad, el POE ha despertado el interés científico y ha encontrado gran aplicabilidad en diversos campos, sobre todo en la biomedicina, donde se emplea en el desarrollo de nanoportadores específicos para células cancerosas y como componente clave en las vacunas basadas en ARNm, como las empleadas en la pandemia de COVID-19. El futuro del POE se presenta prometedor, con perspectivas científicas y económicas alentadoras. En este contexto, el presente artículo ofrece una revisión exhaustiva de las propiedades, esquemas de síntesis y aplicaciones más relevantes del POE, consolidando su importancia como un polímero fundamental en el campo de la biomedicina y sentando las bases para futuras investigaciones y avances tecnológicos.



**Recibido:** 23 de noviembre del 2022

**Aceptado:** 26 de enero del 2023

**Publicado:** 9 de junio del 2023

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

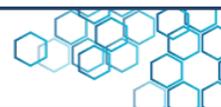
**DOI:**  
<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8355929>

**\*Autor para correspondencia:**

Edgar Catarí

**e-mail:** [ecatari@gmail.com](mailto:ecatari@gmail.com)

**Palabras clave:** Poli(óxido de etileno), óxido de etileno, biomedicina



Review

## Properties and applications of Poly(ethylene oxide)

Emmanuel Bernal-Caraballo<sup>1</sup> , Edgar Catarí<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Laboratorio de Polímeros, Centro de Química “Dr. Gabriel Chuchani”, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Apartado 21827, Caracas 1020-A, Venezuela.

### Abstract

The Poly(ethylene oxide) (POE), also known as poly(ethylene glycol) (PEG), has emerged as a versatile polymer with a wide variety of uses. In this sense, POE has a wide range of molecular masses, allowing its adaptability to different applications. With its outstanding biocompatibility, water solubility and low reactivity, POE has attracted scientific interest and has found great applicability in different fields, particularly in biomedicine, where it is used in the development of cancer cell-specific nanocarriers and as a key component in mRNA-based vaccines, such as those used in the COVID-19 pandemic. The future of POE looks promising, with encouraging scientific and economic prospects. In this context, this article provides a comprehensive review of the most relevant properties, synthesis schemes and applications of POE, consolidating its importance as a fundamental polymer in the field of biomedicine and laying the groundwork for future research and technological advances.

**Keywords:** Poly(ethylene oxide), ethylene oxide, biomedicine.



**Received:** November 23, 2022

**Accepted:** January 26, 2023

**Published:** June 9, 2023

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no conflicts of interest.

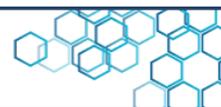
**DOI:**

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8355929>

**\*Corresponding author:**

Edgar Catarí

**e-mail:** [ecatari@gmail.com](mailto:ecatari@gmail.com)



## 1. Introducción

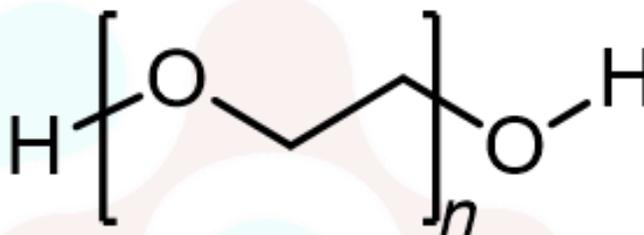
Es seguro señalar que los productos fabricados a partir de polímeros representan para la sociedad moderna, lo que fue el hierro y bronce para las civilizaciones de la antigüedad. Los materiales poliméricos constituyen, por si solos, una tecnología omnipresente en la sociedad moderna y su producción representa un aspecto importante de la industria química [1-3]. Estos compuestos están presentes en una gran variedad de aplicaciones, desde utensilios para el hogar, hasta válvulas para el corazón y recubrimientos de fármacos [4, 5].

El término polímero se deriva de las palabras griegas clásicas “poli” (“muchos”) y “meres” (“partes”). En este sentido, los polímeros pueden definirse como una macromolécula compuesta por la repetición de unidades químicas pequeñas y más simples (denominadas monómeros), unidas mediante enlaces covalentes, formando macromoléculas de alta masa molecular [6, 7].

Este tipo de compuestos químicos han estado en el mundo natural desde el inicio de la historia, algunos ejemplos son, la celulosa, el almidón y caucho natural [4, 8]. Este tipo de compuestos son indispensable para la vida, ya que son sustancias tan importantes como las proteínas, ácidos nucleicos y polisacáridos los cuales, también son polímeros [9]. En el siglo XIX, con el inicio de la química orgánica, se obtienen los primeros polímeros sintéticos [5]. La introducción de estos nuevos materiales fue una respuesta directa al crecimiento de la necesidad de productos manufacturados, durante el siglo pasado [10].

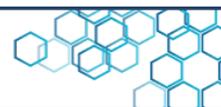
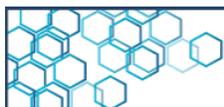
En las últimas décadas uno de los polímeros que más ha estado

involucrado en aplicaciones innovadoras y cuya demanda ha aumentado, es el poli(óxido de etileno), (POE) [11-14]. El POE es un termoplástico lineal de fórmula estructural  $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$ , como se muestra en la Figura 1, se suele obtener a partir de la polimerización del óxido de etileno (OE), sobresale por su naturaleza hidrofílica y biocompatibilidad [13].



**Figura 1.** Estructura química del poli(óxido de etileno)

Este polímero es semicristalino, inodoro e inerte, su número de registro de Chemical Abstracts Service (CAS) es 25322-68-3 [15]. En la bibliografía, el poli(óxido de etileno), (POE), también se denomina poli(etilenglicol), (PEG), poli(oxietileno), (POE) y polioxirano [15]. Por convención, se utiliza el término poli(etilenglicol) para hacer referencia a oligómeros y polímeros, con una masa molecular inferior a  $20.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Mientras que, el nombre poli(óxido de etileno), se utiliza para cadenas de masa molecular por encima de  $20.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  [16-18]. Las denominaciones poli(oxietileno) y polioxirano se han aplicado a polímeros de una amplia gama de masas moleculares [15].



## 2. Tipos de poli(óxido de etileno)

El POE se sintetiza y comercializa en una amplia gama de masas moleculares, que va desde  $200 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  hasta millones de  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  [19, 20]. De modo que, con base en la masa molecular de las cadenas de POE, se puede clasificar dicho polímero en determinadas categorías [21]. Además, como ocurre con todos los polímeros, diferentes masas moleculares y grados de polimerización conllevan a propiedades y aplicaciones diferentes [22]. En la Tabla 1, se identifican los tipos de POE de acuerdo a su masa molecular.

Tabla 1. Tipos de POE de acuerdo a la masa molecular

Nombre	Masa molecular ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	Método de síntesis
POE de baja masa molecular (PEG)	200 – 20.000	Polimerización aniónica o catiónica
POE de masa molecular intermedia	20.000 – 100.000	Polimerización aniónica / Polimerización aniónica coordinada
POE de alta masa molecular	>100.000	Polimerización aniónica coordinada

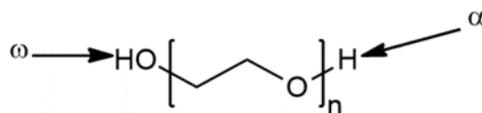
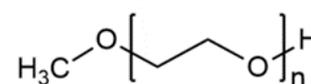
El POE de baja masa molecular, exhibe los cambios asociados al aumento de la masa molecular. Las cadenas de masa molecular entre 200 a  $600 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  son líquidos viscosos incoloros, por encima de  $1.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , son sólidos blandos cerosos y a partir de  $2.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , son sólidos cristalinos de color blanco [17, 19]. Este tipo de POE se

denomina comúnmente como PEG, poli(etilenglicol) [15]. Por encima de dicho valor, se denomina POE de masa molecular intermedia. Por lo general, se sintetiza utilizando polimerización aniónica, aniónica coordinada o empleando técnicas de activación por aluminio o bases orgánica [14, 23]. A partir de  $100.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , aplica el término POE de alta masa molecular, para nombrar a este polímero obtenido principalmente por polimerización aniónica coordinada [22].

Por otro lado, con base en los grupos funcionales presentes en los extremos ( $\alpha$  y  $\omega$ ) de la cadena, existen dos tipos de POE, bifuncional, si presenta dos extremos reactivos, y monofuncional, si tiene un solo extremo reactivo [24]. Dado las múltiples aplicaciones biomédicas que tiene el POE, en las que se suele funcionalizar los extremos de las cadenas, existen una amplia gama de grupos químicos que pueden actuar como extremos reactivos [25-27].

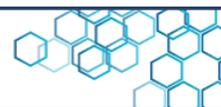
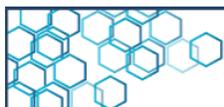
No obstante, a gran escala se produce un solo tipo de POE monofuncional y uno solo bifuncional, que sirven de base para la funcionalización del polímero, estos se muestran en la Figura 2 [25,28].

a) Hidroxi-POE

b)  $\alpha$ -metoxi POE o mPOE

**Figura 2.** Tipos de POE, de acuerdo a los grupos funcionales en sus extremos

El  $\alpha,\omega$ -dihidroxi POE (bifuncional), es la forma más común del polímero



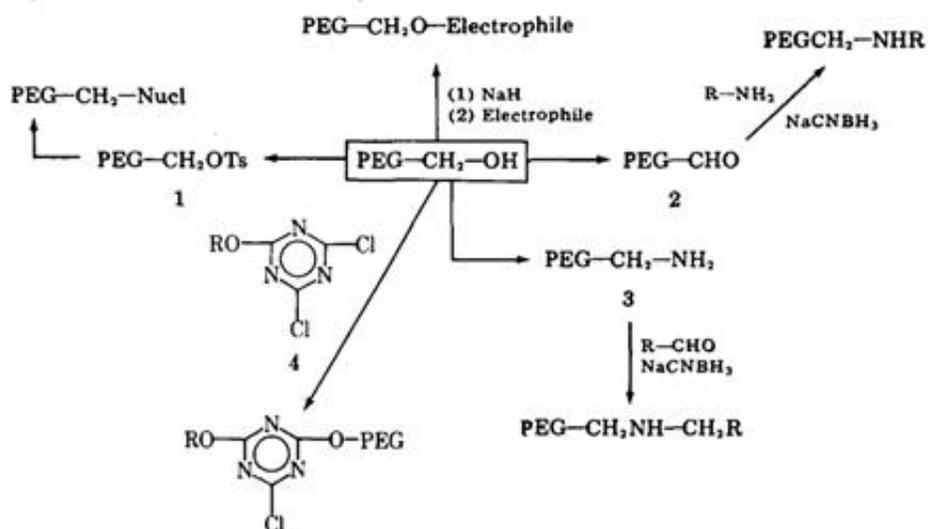
y exhibe la estructura química característica de este material [11]. Mientras que el  $\alpha$ -metoxi POE (monofuncional), descrito en la bibliografía como mPOE o mPEG, se utiliza a menudo para la preparación de polímeros conjugados, particularmente cuando es deseable unir múltiples del polímero a un sustrato [24]. La presencia de un solo grupo OH minimiza las posibilidades de reticulación y ramificaciones en síntesis de arquitecturas macromoleculares que involucran a los POE [29]. Por ende, algunos tipos de conjugados como derivados de proteínas, lípidos y superficies de biomateriales se preparan utilizando mPOE como materiales de partida [27-30].

Por sí solos, los polímeros funcionalizados constituyen un conjunto aparte en lo que respecta al POE. Desde un punto de vista químico, un polímero funcionalizado es una macromolécula con grupos funcionales de mayor polaridad o reactividad química que las cadenas poliméricas constituidas solo por hidrocarburos [31, 32]. La principal ventaja de la funcionalización de polímeros es que estos materiales servirían como bloques de construcción, para diseñar y producir polímeros con arquitecturas supramoleculares novedosas con propósitos específicos [33-35].

La mayoría de trabajos enfocados en la funcionalización de POE, están motivados por el deseo de alterar una o más propiedades del polímero, con el fin de adecuarlo para un uso en particular [25]. Esto último cobra relevancia en aplicaciones biomédicas, donde múltiples trabajos de investigación se han enfocado en la síntesis de nuevas estructuras funcionalizadas, con el fin de ampliar el alcance de las conjugaciones del POE con moléculas biológicamente activas y de biomateriales [24, 25, 36].

En esa línea de ideas, existen diversas rutas para obtener estos productos funcionalizados (derivados de POE). A continuación, se presentan algunos esquemas de funcionalización.

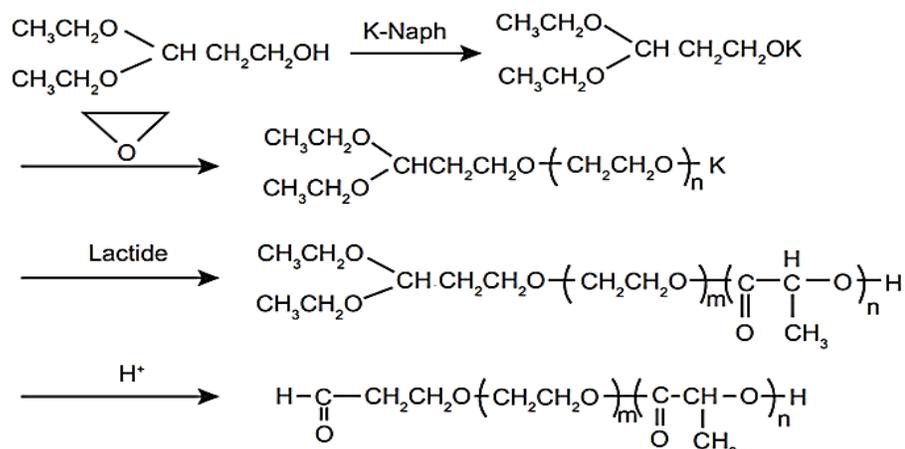
Harris *et al.* [37], partiendo del  $\alpha,\omega$ -dihidroxi POE, propuso la ruta de síntesis mostrada en la Figura 3, realizado mediante desplazamientos nucleofílicos con el alcóxido de POE (activado con NaH), aminación reductiva de POE-aldehído y POE-amina, y desplazamientos nucleofílicos en el derivado s-triazina, preparado a partir de tricloruro de s-triazina, para obtener un total de dieciocho derivados.



Scheme 1. Routes used for synthesis of PEG derivatives.

Figura 3. Ruta de síntesis desarrollada por Harri *et al.* [37]

Por su parte Xiao *et al.* [38], sintetizaron el copolímero de bloque polietilenglicol-ácido poliláctico (PEG-*b*-PLA) y sus nanopartículas derivadas, siguiendo el esquema de síntesis mostrado en la Figura 4.

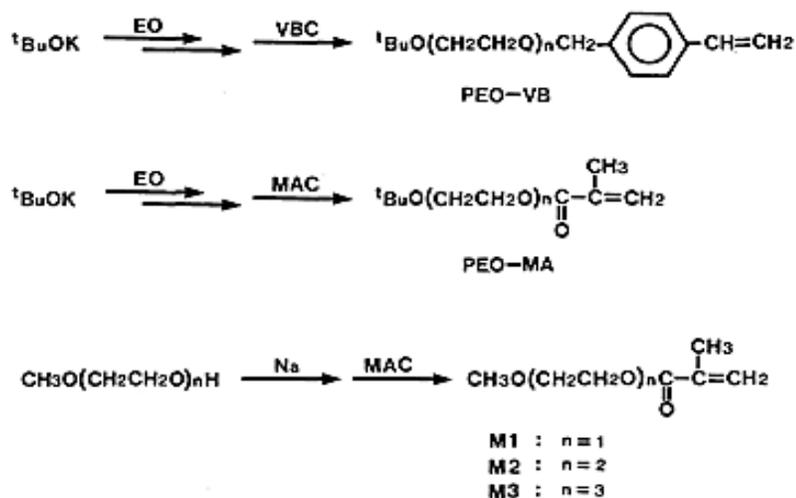


**Figura 4.** Esquema de polimerización del copolímero PEG-*b*-PLA [38]

La funcionalización se llevó a cabo a partir de la polimerización aniónica de OE y láctida, usando 3,3-dietoxipropóxido de potasio como iniciador. En este caso, se determinó que nanopartículas de este copolímero pueden optimizar las propiedades farmacocinéticas de ciertos medicamentos, aumentando el tiempo de circulación en la sangre y mejorando su biodisponibilidad. Además, las nanopartículas de PEG-*b*-PLA mostraron la capacidad de acumularse en ubicaciones objetivo, mejorando la eficacia del fármaco y reduciendo la toxicidad [39, 40].

Por otro lado, el POE ha sido ampliamente utilizado para la síntesis de macromonómeros, siendo utilizados como bloques de construcción para el ensamblaje de copolímeros en bloque y en la preparación de hidrogeles [41-44]. Un ejemplo, es el trabajo de Ito *et al.* [45], el cual obtuvo macromonómeros de POE siguiendo el esquema mostrado en

la Figura 5.

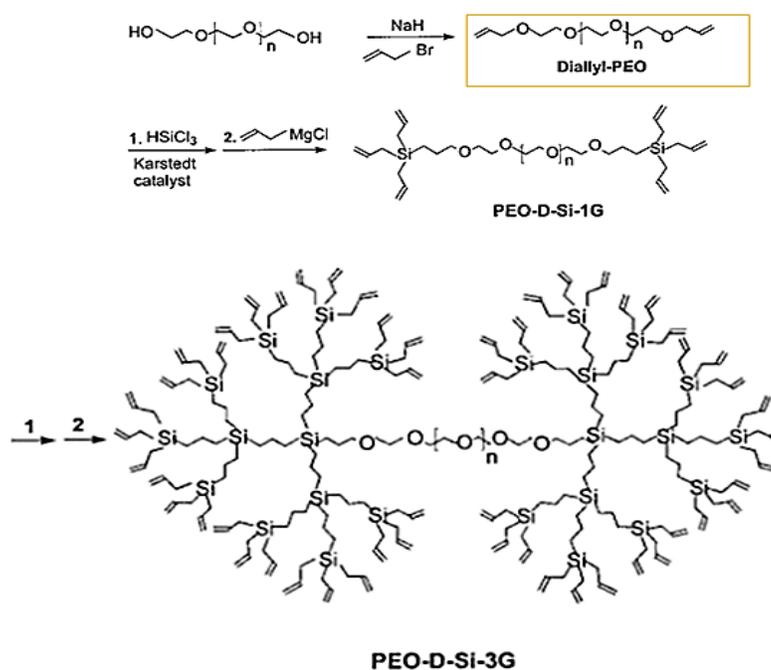


**Figura 5.** Esquema de polimerización de macromonómeros de VBC-POE y MAC-POE [45]

El proceso fue realizado mediante la polimerización aniónica del óxido de etileno, seguida de reacciones con cloruro de p-vinilbencilo (VBC) y cloruro de metacrililo (MAC), sintetizando macromonómeros monofuncionales de POE con extremos p-vinilbencilo y metacrililo. Adicionalmente, funcionalizaron oligómeros mPOE con MAC, utilizando sodio como activador. Los macromonómeros preparados se utilizaron para preparar copolímeros con poliestireno [45].

Chang y Kim [46], sintetizaron copolímeros anfifílicos dendríticos-lineales-dendríticos tribloque (POE-D-Si-3G) basados en el POE lineal con carbosillano. Esta macromolécula se obtuvo a partir de la funcionalización de  $\alpha,\omega$ -dihidroxi POE con bromuro de alilo, para

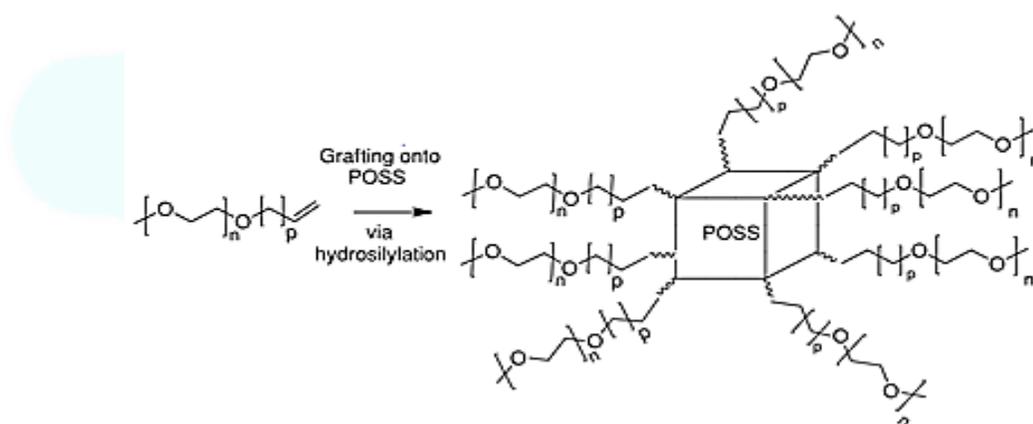
formar macromonómeros vinyl-POE. El compuesto resultante, reaccionó con el tricloruro silano, en presencia del catalizador de Kardstedt, para formar el dendrímero dibloque, seguido de la reacción con cloruro de magnesio de alilo para, finalmente, obtener el dendrímero tribloque, como se observa en la Figura 6. Los dendrímeros a base de POE son arquitecturas macromoleculares que han mostrado un creciente interés [47, 48].



**Figura 6.** Ruta de síntesis de dendrímeros dendríticos tribloque POE-D-Si-3G [46]

Pozza *et al.* [49], reportaron la síntesis de arquitecturas macromoleculares en forma de estrellas basadas en brazos de poli(óxido de etileno) funcionales y un centro de Poli-octahedral de

silsesquioxao (POSS), específicamente en octakis(hidrido-dimetilsiloxi)octasilsesquioxano. En primer lugar, se prepararon cadenas de  $\omega$ -alilo mPOE, a partir de mPOE utilizando bromuro de alilo y difenilmil potasio como activador. Seguidamente, estas cadenas de POE funcionalizado se acoplaron con el POSS vía hidrosililación en presencia de catalizador de Speier, tal como se muestra en la Figura 7. Los productos se caracterizaron por cromatografía de exclusión de tamaño, espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ , dispersión de luz y espectrometría de masas MALDI-TOF.

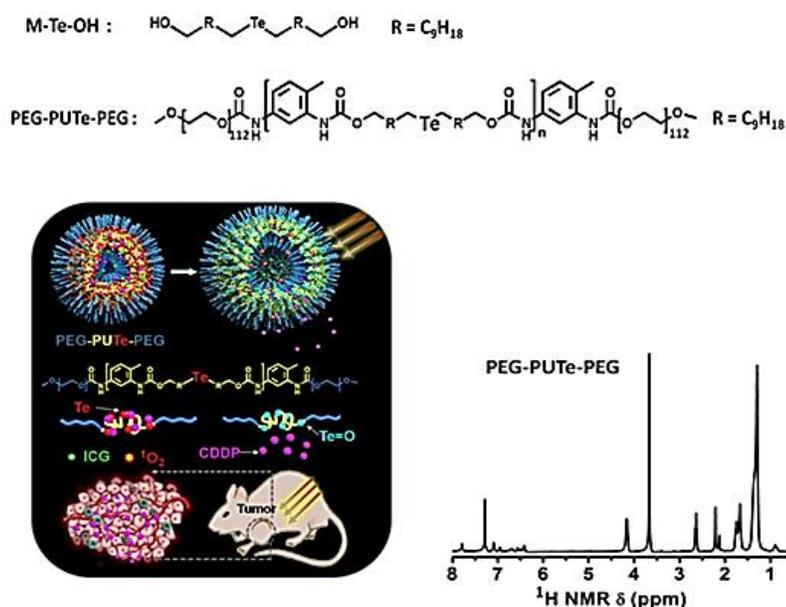


**Figura 7.** Representación esquemática de arquitecturas macromoleculares en forma de estrellas a partir de POE funcionalizado y POSS [49].

Li *et al.* [50], desarrollaron nanoportadores de cisplatino, a partir de copolímero de POE, poliuretano (PU) y Telurio (Te). Los nanoportadores demostraron alta eficiencia de encapsulación y liberación de fármacos, respondiendo a estímulos de luz infrarroja cercana basados en el enlace de coordinación entre el Cisplatino y el

Telurio del copolímero en bloque POE-PUTe-POE. El Cisplatino es un compuesto con actividad contra el cáncer, ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de varios tumores sólidos desde que fue aprobado por la FDA en 1978 [51, 52].

En la Figura 8, se detalla un resumen del trabajo de Li *et al.* [50], la estructura química del copolímero, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y una gráfica de la prueba realizada en ratas con tumores. La utilización de los nanoportadores logró mayor eficacia antitumoral y mostró efectos secundarios mínimos en comparación con el cisplatino solo, el enlace dativo entre este y el telurio, garantizó al copolímero una alta estabilidad en el plasma y un mayor tiempo de circulación, permitiendo alcanzar el sitio del tumor de una forma más eficiente.



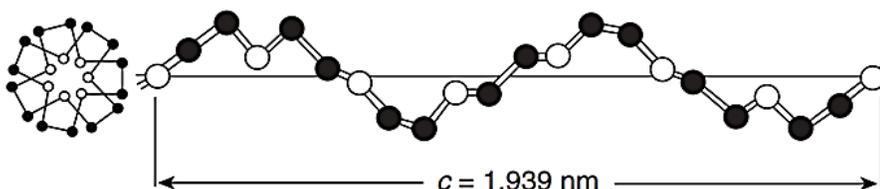
**Figura 8.** Nanoportadores de cisplatino (agente antitumoral) basados en copolímero de POE-PUTe-POE [50]

### 3. Propiedades del poli(óxido de etileno)

#### 3.1. Cristalinidad

El POE con masa molecular de  $1.10^5 - 1.10^7 \text{ g.mol}^{-1}$ , forma una estructura altamente ordenada, el mayor grado de cristalinidad (95 %) se obtiene con una masa molecular de  $6.000 \text{ g.mol}^{-1}$  [53].

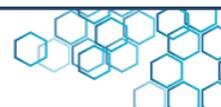
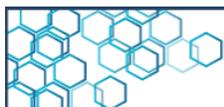
Las cadenas de POE de alto peso molecular son de estructura esferulítica [54, 55]. La conformación molecular de este polímero se observa en la Figura 9, determinada por difracción de rayos X, espectroscopia de IR y Raman.



**Figura 9.** Conformación molecular del POE [13]

#### 3.2. Temperatura de fusión

El POE con masa molecular mayor  $2.000 \text{ g.mol}^{-1}$ , es un sólido cristalino duro con puntos de fusión en el orden de los  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  [56]. Por debajo de



esta masa molecular, el POE es de aspecto ceroso e incluso líquido (entre 200 y 600  $\text{g.mol}^{-1}$ ) [18]. Además de la cristalinidad, el factor que tiene mayor relevancia en la temperatura de fusión del POE es la longitud de la cadena [23]. En la Tabla 2, se muestra el aumento del punto de fusión del polímero a medida que aumenta la masa molecular.

**Tabla 2.** Punto de fusión de diferentes tipos de POE

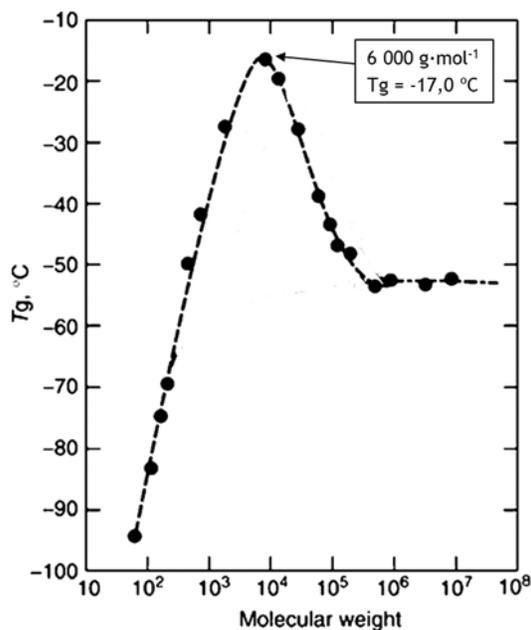
Tipo de POE ( $\text{g.mol}^{-1}$ )	Temperatura de fusión ( $^{\circ}\text{C}$ )	Referencia
POE 400	5,8	[57]
POE 600	20,7	[57]
POE 1.000	39	[57]
POE 1.500	48,7	[57]
POE 4.000	61,3	[57]
POE 6.000	62,1	[57]
POE 20.000	63,1	[57]
POE 600.000	68,29	[57]
POE 4.000.000	68,78	[57]

El punto de fusión del POE 100 % cristalino, de acuerdo a los cálculos y extrapolaciones, es de 76  $^{\circ}\text{C}$  [58].

### 3.3. Temperatura de transición vítrea

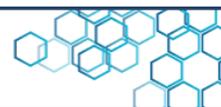
La temperatura de Transición Vítrea ( $T_g$ ), es aquella a la que un

polímero amorfo pasa de un estado duro a uno blando/flexible, o viceversa [59]. Tanto Read [53], como Faucher et al. [60], encontraron que la  $T_g$  no aumenta linealmente con la masa molecular como se esperaría, más bien, como se muestra en la Figura 10, alcanza un máximo en torno a  $6.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Este valor concuerda con el punto de mayor cristalinidad del polímero, más allá de este punto, el entrelazamiento de la cadena reduce la cristalinidad [13, 53].



**Figura 10.** Temperatura de Transición Vítrea ( $T_g$ ) en función de la masa molecular [53]

### 3.4. Solubilidad



La alta polaridad del POE permite que sea soluble en agua, una característica sobresaliente entre los polímeros estructurales similares [61]. Sin embargo, a temperaturas elevadas ( $> 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) la solubilidad disminuye. También, es soluble en varios solventes orgánicos, particularmente en hidrocarburos clorados y en éteres.

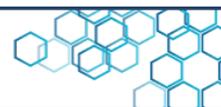
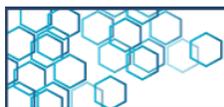
Por lo general, se utiliza en solventes como: tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano, tricloroetano, benceno, acetonitrilo, 2-propanol, dimetil formamida, entre otros [13, 23].

Cabe señalar, que las soluciones acuosas de POE de mayor masa molecular ( $> 10^6\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), se vuelven fibrosas a concentraciones de polímero inferiores al 1 % en peso. Para concentraciones del 20 % en peso, las soluciones se convierten en geles y, por encima de esta concentración, las soluciones tienen el aspecto de polímeros duros y plastificados con agua [13].

### 3.5. Conductividad eléctrica

Los poliéteres, en particular el poli(óxido de etileno) (PEO), han desempeñado un papel importante en el desarrollo de electrolitos poliméricos para baterías de litio. La afinidad del oxígeno del éter por los iones de este metal conduce a complejos de coordinación polimérica capaces de funcionar como sólidos conductores de litio [62, 63].

Binks y Sharpies [64], investigaron la conductancia específica del poli(óxido de etileno) de alto y bajo peso molecular, determinaron que



la conductividad era alta en relación a otros polímeros alquílicos. La mayoría de los polímeros orgánicos saturados presentan una baja conductividad y pueden tipificarse como aislantes. En la Tabla 3, se observa la conductividad específica del POE de varias masas moleculares, las cuales son alrededor de 9 órdenes de magnitud más altas que las de otros polímeros saturados [65].

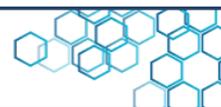
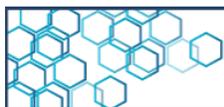
Tipo de POE	Conductividad específica ( $\text{ohm}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	Referencia
POE 5.000	0,7	[64]
POE 200.000	10	[64]
POE 600.000	0,8	[64]

**Tabla 3.** Conductividad eléctrica de diferentes tipos de POE

La conductividad en este polímero está, esencialmente, asociada con el transporte de iones a través de los oxígenos de la cadena, mediante movimientos segmentarios locales. Esto último, explica la diferencia en la conductividad de este polímero entre el estado líquido y semicristalino, causada por la reducción del contenido amorfo y la disminución en la movilidad de la cadena que acompaña a la cristalización del polímero [65, 66].

Los estudios relacionados con la dependencia de la temperatura de la conductividad indican que el polímero en el estado líquido tiene mayor conductividad que en el estado semicristalino normal a temperatura ambiente, debido a la movilidad de los segmentos y cadenas [65].

Los trabajos de Wright [67] y Armand [68], enfocados en la conductividad iónica de complejos de POE con sales de metales



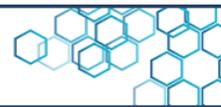
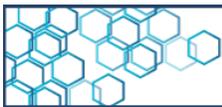
alcalinos, en especial el litio, fueron el inicio de una línea de investigación centrada en el POE como material de interés para el desarrollo de dispositivos electroquímicos.

### 3.6. Propiedades mecánicas

El POE de alta masa molecular puede ser moldeado, extruido o calandrado por medio de equipos de procesamiento termoplásticos convencionales [13]. Las películas de poli(óxido de etileno), pueden producirse mediante el proceso de extrusión de película. Estas películas de poli(óxido de etileno), tienden a orientarse bajo estrés, lo que resulta en una alta resistencia en la dirección de extracción [69, 70]. En la Tabla 4, se registran algunas propiedades mecánicas del POE, de dos masas moleculares diferentes, 600.000 g.mol<sup>-1</sup> y 4.000.000 g.mol<sup>-1</sup>.

**Tabla 4.** Algunas propiedades mecánicas de dos tipos de POE

Propiedad	POE 600.000	POE 4.000.000	Referencia
Módulo de Young (elasticidad longitudinal) (MPa)	70	231	[66]
Resistencia a la tracción (MPa)	0,7	9,4	[66]
Ruptura a la tensión (%)	1,7	6,2	[66]
Tenacidad (MPa)	0,75	37,5	[66]



El módulo de Young (70 MPa), la resistencia a la tracción (0,7 MPa) y la tenacidad (0,75 MPa), observados en el POE 600.000, mejoran significativamente con el aumento de la masa molecular. El POE 4.000.000 evidencia mayor resistencia a la tracción (9,4 MPa), módulo de Young (231,0 MPa) y resistencia a la ruptura (9,4 %).

#### 4. Aplicaciones

Por su baja toxicidad y alta biocompatibilidad, el POE es uno de los polímeros más utilizados en la biomedicina [24, 71-73]. En la actualidad un gran número de fármacos utilizan el POE como ingrediente activo o excipiente, en especial aquellos vinculados a la nanomedicina [74-76]. Mediante un proceso denominado PEGilización, las cadenas lineales del POE se unen covalentemente a biomoléculas o nanopartículas, para crear portadores de fármacos que proveen al medicamento mayor tiempo de vida media y menor respuesta inmunológica. Lo que genera una dosificación menos frecuente y una toxicidad menor, lo cual es una ventaja significativa para los pacientes [77-80].

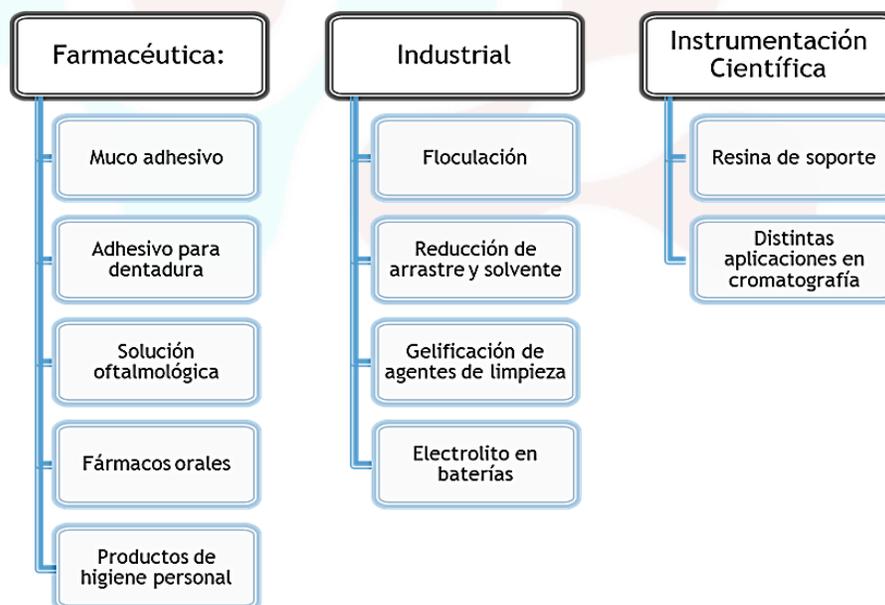
Abuchowski *et al.* [81], introdujeron el concepto de PEGilación para la administración de proteínas y medicamentos. El POE ha sido utilizado para la obtención de diversos conjugados con proteínas y otras biomoléculas para el tratamiento de diferentes enfermedades [24,74, 80-82].

Se han llegado a utilizar sistemas conjugados de nanotubos basados en POE, para el transporte de doxorrubicina, un medicamento antitumoral. Los autores de este estudio concluyeron que los

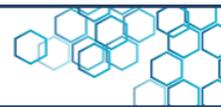
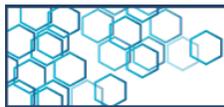
nanotubos PEGilados cargados con el fármaco disminuyeron la viabilidad de células cancerígenas y provocaba una disminución del tamaño del tumor cuando se inyectaba intratumoralmente y, en menor medida, cuando se hacía vía intravenosa [83].

Otros ejemplos exitosos, más recientes, son las vacunas COVID-19, Moderna (mRNA-1273) y Pfizer-BioNTech (BNT162b2), basadas en ARNm y administradas por nanopartículas lipídicas pegiladas que contiene POE [84-86]. Esto hace al POE uno de los polímeros más importantes en el campo de la biomedicina [74, 87]

Además de la PEGilación de biomoléculas, el POE y sus derivados también tienen aplicaciones versátiles como aditivos farmacéuticos, aplicaciones industriales y en técnicas de separación, como se indica en el esquema mostrado en la Figura 11.



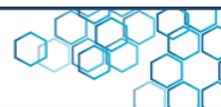
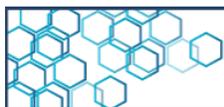
**Figura 11.** Principales aplicaciones comerciales del POE



Por ejemplo, el POE facilita la solubilización de fármacos hidrofóbicos, (PEG 200 a PEG 600), con aplicaciones como solubilizantes en agua, de líquidos orales y parenterales, además, se utilizan como agentes de suspensión y como estabilizadores de emulsión en combinación con otros estabilizadores [14, 19]. Los POE de alta masa molecular se han utilizado ampliamente para la microencapsulación (excipiente) de fármacos activos, la compresibilidad del polvo de POE se ha empleado en la preparación de tabletas por compresión directa, proporcionando un excelente aglutinante de tabletas [88, 89]. El POE facilita la solubilización y absorción del intestino al disminuir la polaridad del sistema, lo cual ha sido utilizado con éxito en sistemas de administración de fármacos insolubles en agua [90, 91].

Adicionalmente, la adición de POE proporciona una sensación sedosa a productos líquidos, al mismo tiempo que mejora la deposición de ingredientes activos en el cabello y la piel, además, actúa como un potenciador de espuma [92, 93]. Estas propiedades han sido de utilidad en la formulación de cremas, champús, detergentes y otras aplicaciones de cuidado personal [94].

El POE se adhiere muy bien a las mucosas del organismo, debido a su alto peso molecular, moléculas lineales y propiedades de hidratación rápida. Las propiedades mucoadhesivas se han utilizado en el diseño sistemas de administración de fármacos oculares y como líquido para lentes de contacto [95-97]. Por otra parte, la capacidad de formar geles, hace al POE ideal para producir un líquido espeso y amortiguador entre las dentaduras postizas y las encías, por lo que ha sido usado para optimizar las propiedades adhesivas de las dentaduras postizas [98]. Además, estos productos son utilizados en la fabricación de

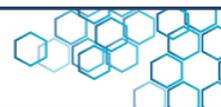
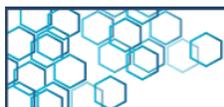


cosméticos, alimentos, lubricantes y laxantes [19].

La capacidad de este polímero de formar enlaces de hidrógeno con las capas superficiales de hidroxilo de sílice, caolinitas y otros óxidos minerales conduce a la adsorción del polímero en el sustrato [13]. Esta propiedad ha sido aprovechada en la industria para la utilización del POE como agente floculante, en especial en la fabricación de papel [99-103]. Incluso, se han realizado estudios para su uso en sistemas para la remoción de metales pesados [104].

Asimismo, se ha empezado utilizar en sistema de gelificación de limpiadores ácidos para usos industriales y en la disminución del arrastre de solventes [13]. En relación a esto último, la adición de 0,03 % de POE de alta masa molecular (más de  $4.000.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) a soluciones acuosas ha resultado en un aumento del 100 % en el caudal a presiones de bomba fijas [105]. Algunas patentes también sugieren el uso de esta propiedad en el transporte marítimo [106, 107].

La conductividad eléctrica del POE y su capacidad de interactuar con sales de litio para formar electrolitos poliméricos, ha despertado un creciente interés en el desarrollo conductores iónicos basados en este polímero [108-111]. El electrolito sólido de POE es un electrolito sólido con buenas propiedades mecánicas y buen rendimiento de contacto interfacial con electrodos [112, 113]. Por lo que, el POE se ha ganado un lugar como candidato prometedor para preparar baterías de iones de litio más delgadas, livianos y seguros adecuado para aplicaciones prácticas, como el desarrollo de baterías flexibles de capa delgada para aplicaciones que van desde teléfonos celulares hasta vehículos eléctricos [114-118].



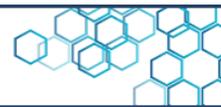
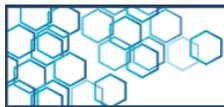
Por otro lado, el POE tiene aplicaciones en técnicas de separación y cuantificación de compuestos químicos, siendo utilizado como diluyentes, agentes precipitantes, solventes de extracción, fases estacionarias y modificadores de fase móvil [119-122]. También es empleado en cromatografía de gases, cromatografía de exclusión de tamaño, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía líquida de fase reversa, cromatografía de interacción hidrofóbica y electroforesis capilar [123-125].

En cromatografía de exclusión de tamaño, el tiempo de retención de ciertos iones y proteínas se puede aumentar, mejorando los coeficientes de distribución de los analitos [127,128]. Mientras en cromatografía de gases, se utilizan fases estacionarias basadas en POE para la separación de analitos polares [129, 130].

El POE ha tenido aplicaciones con éxito en electroforesis capilar como revestimiento para capilares de sílice fundidos para proteger los grupos silanol libres, que pueden causar la adsorción de proteínas a la pared, lo que se traduce en un ensanchamiento de la banda y resultados poco precisos [131, 132]. El recubrimiento de POE permite que proteínas estrechamente relacionadas sean separadas en un amplio rango de pH [122].

## 5. Producción

En la actualidad, sólo Japón y los Estados Unidos tienen instalaciones industriales relevantes para la producción del POE. En Japón, la producción de POE recae sobre las empresas Meisei Chemical Works



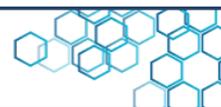
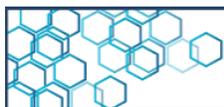
Ltd. y Sumitomo Seika Kagaky Co. Ltd, las cuales producen Alkox™ y PEO™. Mientras que, en los Estados Unidos, el mercado lo lidera Dow Chemical Company, empresa que produce POE bajo las marcas Polyox™ y Carbowax™ [13, 132].

En 1958, la Union Carbide Corporation introdujo los primeros polímeros de óxido de etileno altamente cristalinos y de alta masa molecular ( $> 100.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) con el nombre comercial Polyox™ [133]. En la década de los 60', esta misma empresa desarrollo Carbowax™ nombre comercial del POE de baja masa molecular [132, 134]. En 2001, la Dow Chemical Company adquirió Union Carbide y la producción de los dos productos mencionados [135].

El tamaño del mercado mundial de POE se estimó en 4.678,7 millones USD en 2022 y se espera que alcance la cantidad de 4.949,1 millones USD en 2023. El aumento de interés del POE en biomedicina, incide en que el mercado mundial de POE crezca a una tasa anual compuesta del 6,0 % en los próximos siete años, para alcanzar los 7.482,4 millones USD en 2030 [136].

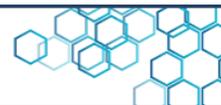
Desde lociones hasta vacunas contra el COVID-19, pasando por las baterías de litio, el POE está presente en un sin número de aplicaciones. Siendo aquellas relacionadas a nanotecnología y nanomedicina las más prometedoras del POE y que implican una fuerte inversión económica, [86, 137, 138].

Un claro ejemplo de esto, es que en la actualidad la investigación relacionada con el cáncer, está enfocada en el uso de nanoportadores del POE unidos a fármacos que permitan interacciones dirigidas directamente a las células cancerosas [139, 140]. Las perspectivas científicas y económicas para el POE son alentadoras, es cuestión de tiempo saber si el viento sigue soplando a favor de este polímero.

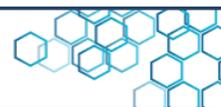
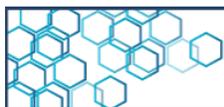


## Referencias

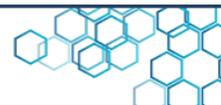
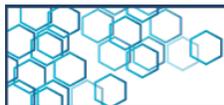
- [1] Rahman MR, Taib N-AAB, Bakri MKB, Taib SNL. Importance of sustainable polymers for modern society and development. *Advances in Sustainable Polymer Composites*. Elsevier; 2021. p. 1–35.
- [2] Riande E. Los polímeros y sus aplicaciones bajo una perspectiva científica e histórica. *Anales de Química de la RSEQ*; 2003, 2. p. 176–187.
- [3] Rasmussen SC. Revisiting the early history of synthetic polymers: Critiques and new insights. *Ambix*. 2018; p. 1–17. <http://dx.doi.org/10.1080/00026980.2018.1512775>.
- [4] Namazi H. Polymers in our daily life. *BioImpacts*. 2017;7(2):73–4. <http://dx.doi.org/10.15171/bi.2017.09>.
- [5] Percec V, Xiao Q. The legacy of Hermann Staudinger: Covalently linked macromolecules. *Chem*. 2020;6(11):2855–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chempr.2020.10.007>.
- [6] Naka K. Monomers, oligomers, polymers, and macromolecules (overview). *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 1–6.
- [7] Gilbert M. *Plastics Materials: Introduction and historical development*. Brydson's *Plastics Materials: Eighth Edition* 2017. P. 1–18, doi:10.1016/B978-0-323-35824-8.00001-3.
- [8] Lutz J-F, Börner HG. Modern trends in polymer bioconjugates design. *Prog. Polym. Sci*. 2008;33(1):1–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.07.005>.
- [9] Levison PR. ION EXCHANGE | Isolation of Biopolymers. *Encyclopedia of Analytical Science*. Elsevier; Second Edition; 2005. p. 481–484. doi:10.1016/B0-12-369397-7/00287-9.
- [10] Feldman D. Polymer history. *Des. Monomers Polym*. 2008;11(1):1–15. <http://dx.doi.org/10.1163/156855508x292383>



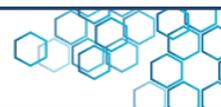
- [11] Bailey FE Jr, Koleske JV. Introduction. Poly (ethylene Oxide). Elsevier; 1976. p. 1-4.
- [12] Elias HG. Introduction. Macromolecules. Boston, MA: Springer US; 1977. p. 3-36, doi:10.1007/978-1-4615-7364-7\_1.
- [13] Back DM.; Schmitt RL. Ethylene Oxide Polymers. Encyclopedia of Polymer Science and Technology; Mark, H., Ed.; Wiley-Interscience, 2004; Vol. 9.
- [14] Shen H.; Wang G. Ethylene Oxide Polymers: Synthesis, Modification, Topology, and Applications. Encyclopedia of Polymer Science and Technology; Wiley, 2018. p. 1-44.
- [15] Harris JM. Introduction to biotechnical and biomedical applications of poly(ethylene glycol). Poly(Ethylene Glycol) Chemistry. Boston, MA: Springer US; 1992. p. 1-14. doi:10.1007/978-1-4899-0703-5\_1.
- [16] Dickerson TJ, Reed NN, Janda KD. Soluble polymers as catalyst and reagent platforms: Liquid-phase methodologies. Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2005. p. 241-76. doi:10.1002/3527601856.CH5.
- [17] Car A. Polyethylene Oxide. Encyclopedia of Membranes. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 1-2. doi:10.1007/978-3-642-40872-4\_480-2.
- [18] Sedlák M. Recent advances in chemistry and applications of substituted poly(ethylene glycol)s. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 2005;70(3):269-91. <http://dx.doi.org/10.1135/cccc20050269>.
- [19] D'souza AA, Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert. Opin. Drug. Deliv.* 2016;13(9):1257-75. <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2016.1182485>.



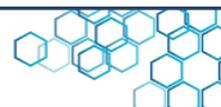
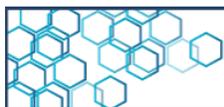
- [20] Dimitrov I, Tsvetanov CB. High-molecular-weight poly(ethylene oxide). *Polymer Science: A Comprehensive Reference*. Elsevier; 2012. p. 551-69, doi:10.1016/B978-0-444-53349-4.00100-X.
- [21] Tsvetanov CB, Dimitrov I, Doytcheva M, Petrova E, Dotcheva D, Stamenova R. Poly(ethylene oxide) Homologs: From Oligomers to Polymer Networks. *ACS Symposium Series*. Washington, DC: American Chemical Society; 1998. p. 236-54, doi:10.1021/bk-1998-0696.ch018.
- [22] Saunders KJ. Basic Concepts. *Organic. Polymer. Chemistry*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1988. p. 1-45. doi:10.1007/978-94-009-1195-6\_1.
- [23] Herzberger J, Niederer K, Pohlit H, Seiwert J, Worm M, Wurm FR, et al. Polymerization of ethylene oxide, propylene oxide, and other alkylene oxides: Synthesis, novel polymer architectures, and bioconjugation. *Chem. Rev.* 2016;116(4):2170-243. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00441>
- [24] Zalipsky S, Technology L, Court H, Park M, August CR. Functionalized Poly(Ethylene Glycol) for Preparation of Biologically Relevant Conjugates. 1995 p. 150-165.
- [25] Li J, Kao WJ. Synthesis of Polyethylene Glycol (PEG) Derivatives and PEGylated - Peptide Biopolymer Conjugates. *Biomacromolecules* 2003, 4, p. 1055-1067. doi:10.1021/bm034069l.
- [26] Thompson MS, Vadala TP, Vadala ML, Lin Y, Riffle JS. Synthesis and applications of heterobifunctional poly(ethylene oxide) oligomers. *Polymer (Guildf)*. 2008;49(2):345-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2007.10.029>
- [27] Hu S, Zhao J, Zhang G, Schlaad H. Macromolecular architectures through organocatalysis. *Prog. Polym. Sci.* 2017;74:34-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.07.002>



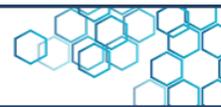
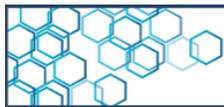
- [28] Bückmann AF, Morr M, Johansson G. Functionalization of Poly(Ethylene Glycol) and Monomethoxy-Poly(Ethylene Glycol). *Die Makromolekulare Chemie* 1981, 182, p. 1379–1384, doi:10.1002/MACP.1981.021820509.
- [29] Lapienis G, Penczek S. Preparation of monomethyl ethers of poly(ethylene glycol)s free of the poly(ethylene glycol). *J. Bioact. Compat. Polym.* 2001;16(3):206–20. <http://dx.doi.org/10.1106/v7g8-r36h-bx1r-647g>.
- [30] Raycraft BM, MacDonald JP, McIntosh JT, Shaver MP, Gillies ER. Post-polymerization functionalization of poly(ethylene oxide)-poly( $\beta$ -6-heptenolactone) diblock copolymers to tune properties and self-assembly. *Polym. Chem.* 2017;8(3):557–67. <http://dx.doi.org/10.1039/c6py01785a>
- [31] Martinelli M, Froimowicz P, Calderon M, Strumia YM. Materiales Poliméricos Funcionalizados. Parte I: Síntesis y Polimerización de Monómeros Funcionalizados. *Revista Iberoamericana de Polímeros* 2003, 4, p. 30–47.
- [32] Narendra C. *Functionalized Polymers.* 1995; ISBN 9780367420611.
- [33] Fink JK. *Functional Synthetic Polymers.* 2019; ISBN 9781119593126.
- [34] Bultema LA, Huang X, Brauer DD, Theato P. Polymer Functionalization. En: *Polymers and Polymeric Composites: A Reference Series.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 53–103.
- [35] Delfi M, Ghomi M, Zarrabi A, Mohammadinejad R, Taraghdari ZB, Ashrafizadeh M, et al. Functionalization of polymers and nanomaterials for biomedical applications: Antimicrobial platforms and drug carriers. *Prosthesis.*2020;2(2):117–39. <http://dx.doi.org/10.3390/prosthesis2020012>



- [36] Milton H, J, Zalipsky S. Introduction to Chemistry and Biological Applications of Poly (Ethylene Glycol); 1997.
- [37] Harris JM, Struck EC, Case MG, Paley MS, Yalpani M, Van Alstine JM, et al. Synthesis and characterization of poly(ethylene glycol) derivatives. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* 1984;22(2):341-52. <http://dx.doi.org/10.1002/pol.1984.170220207>
- [38] Xiao RZ, Zeng ZW, Zhou GL, Wang JJ, Li FZ, Wang AM. Recent advances in PEG-PLA block copolymer nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine.* 2010;5:1057-65. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S14912>.
- [39] Nguyen TT, Dung Nguyen TT, Vo TK, Tran N-M-A, Nguyen MK, Van Vo T, et al. Nanotechnology-based drug delivery for central nervous system disorders. *Biomed. Pharmacother.* 2021;143(112117):112117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112117>
- [40] Hwang D, Ramsey JD, Kabanov AV. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2020;156:80-118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2020.09.009>
- [41] Contreras, J.; Medina, D.; López-Carrasquero, F. Síntesis y Polimerización de Bismacromonómeros de Polietilenglicol. *Avances en Química.* 2014, 9, 107-114.
- [42] Wang DK, Varanasi S, Strounina E, Hill DJT, Symons AL, Whittaker AK, et al. Synthesis and characterization of a POSS-PEG macromonomer and POSS-PEG-PLA hydrogels for periodontal applications. *Biomacromolecules.* 2014;15(2):666-79. <http://dx.doi.org/10.1021/bm401728p>
- [43] Ederle Y, Isel F, Grutke S, Lutz PJ. Anionic polymerization and copolymerization of macromonomers: Kinetics, structure control. *Macromol. Symp.* 1998;132(1):197-206. <http://dx.doi.org/10.1002/masy.19981320119>.



- [44] Clapper JD, Skeie JM, Mullins RF, Guymon CA. Development and characterization of photopolymerizable biodegradable materials from PEG-PLA-PEG block macromonomers. *Polymer (Guildf)*. 2007;48(22):6554-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2007.08.023>
- [45] Ito K, Kawaguchi S. Poly(macromonomers): Homo- and Copolymerization. *Branched Polymers I*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999. p. 129-78.
- [46] Chang Y, Kwon YC, Lee SC, Kim C. Amphiphilic Linear PEO-Dendritic Carbosilane Block Copolymers. *Macromolecules*. 2000, 33, p. 4496-4500, doi:10.1021/ma9908853.
- [47] Chang Y, Kim C. Synthesis and photophysical characterization of amphiphilic dendritic-linear-dendritic block copolymers. *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* 2001;39(6):918-26. [http://dx.doi.org/10.1002/1099-0518\(20010315\)39:6<918::aid-pola1066>3.0.co;2-p](http://dx.doi.org/10.1002/1099-0518(20010315)39:6<918::aid-pola1066>3.0.co;2-p).
- [48] Namazi H, Adeli M. Synthesis of barbell-like triblock copolymers, dendritic triazine-block-poly(ethylene glycol)-block-dendritic triazine and investigation of their solution behaviors. *Polymer (Guildf)*. 2005;46(24):10788-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2005.09.020>
- [49] Pozza GM-E, Harris H, Barthel MJ, Vitz J, Schubert US, Lutz PJ. Macromonomers as well-defined building blocks in the synthesis of hybrid octafunctional star-shaped poly(ethylene oxide)s. *Macromol. Chem. Phys.* 2012;213(20):2181-91. <http://dx.doi.org/10.1002/macp.201200292>.
- [50] Li F, Li T, Cao W, Wang L, Xu H. Near-infrared light stimulative synergistic therapy nanoplatfoms based on the coordination of tellurium-containing block polymer and cisplatin for cancer treatment. *Biomaterials*. 2017;133:208-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.04.032>.



[51] Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2007;7(8):573–84. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2167>.

[52] Abu-Surrah AS, Kettunen M. Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin. *Curr. Med. Chem.* 2006;13(11):1337–57. <http://dx.doi.org/10.2174/092986706776872970>.

[53] Read B. Mechanical relaxation in some oxide polymers. *Polymer (Guildf).* 1962;3:529–42. [http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861\(62\)90100-3](http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861(62)90100-3).

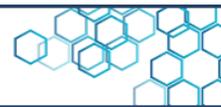
[54] Wang H, Keum JK, Hiltner A, Baer E. Confined crystallization of PEO in nanolayered films impacting structure and oxygen permeability. *Macromolecules.* 2009;42(18):7055–66. <http://dx.doi.org/10.1021/ma901379f>.

[55] Cheng SZD, Barley JS, Von Meerwall ED. Self-diffusion of poly(ethylene oxide) fractions and its influence on the crystalline texture. *J. Polym. Sci. B. Polym. Phys.* 1991;29(5):515–25. <http://dx.doi.org/10.1002/polb.1991.090290501>.

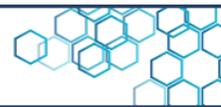
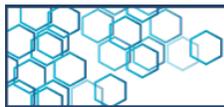
[56] Thomas A, Müller SS, Frey H. Beyond Poly(Ethylene Glycol): Linear polyglycerol as a multifunctional polyether for biomedical and pharmaceutical applications. *Biomacromolecules.* 2014, 15, 1935–1954.

[57] Paberit R, Rilby E, Göhl J, Swenson J, Refaa Z, Johansson P, et al. Cycling stability of poly(ethylene glycol) of six molecular weights: Influence of thermal conditions for energy applications. *Appl. Energy. Mater.* 2020;3(11):10578–89. <http://dx.doi.org/10.1021/acsaem.0c01621>.

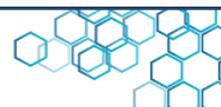
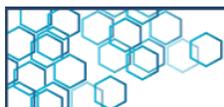
[58] Beech DR, Booth C. Thermodynamic melting point of poly(ethylene oxide). *J. Polym. Sci. B.* 1970;8(10):731–4. <http://dx.doi.org/10.1002/pol.1970.110081011>.



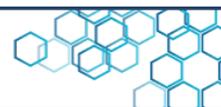
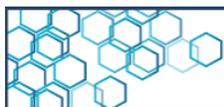
- [59] Qian Z, Cao Z, Galuska L, Zhang S, Xu J, Gu X. Glass transition phenomenon for conjugated polymers. *Macromol. Chem. Phys.* 2019;220(11):1900062. <http://dx.doi.org/10.1002/macp.201900062>.
- [60] Faucher JA, Koleske JV, Santee ER Jr, Stratta JJ, Wilson CW III. Glass transitions of ethylene oxide polymers. *J. Appl. Phys.* 1966;37(11):3962-4. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1707961>.
- [61] Pasut G, Veronese FM. State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research. *J. Control Release* 2012;161(2):461-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.10.037>.
- [62] Croce F, Appetecchi GB, Persi L, Scrosati B. Nanocomposite polymer electrolytes for lithium batteries. *Nature.* 1998;394(6692):456-8. <http://dx.doi.org/10.1038/28818>.
- [63] Song JY, Wang YY, Wan CC. Review of gel-type polymer electrolytes for lithium-ion batteries. *J. Power Sources.* 1999;77(2):183-97. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-7753\(98\)00193-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-7753(98)00193-1)
- [64] Binks AE, Sharples A. Electrical conduction in olefin oxide polymers. *J. Polym. Sci. A-2 Polym. Phys.* 1968;6(2):407-20. <http://dx.doi.org/10.1002/pol.1968.160060206>.
- [65] Bailey FE, Koleske JV. Properties Poly(Ethylene Oxide). In *Poly (ethylene Oxide)*; Elsevier, 1976: 105-149.
- [66] Moreno M, Quijada R, Santa Ana MA, Benavente E, Gomez-Romero P, González G. Electrical and mechanical properties of poly(ethylene oxide)/intercalated clay polymer electrolyte. *Electrochim Acta.* 2011;58:112-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2011.08.096>.
- [67] Wright PV. Electrical conductivity in ionic complexes of poly(ethylene oxide). *Br. Polym. J.* 1975;7(5):319-27. <http://dx.doi.org/10.1002/pi.4980070505>.



- [68] Armand M. Polymer solid electrolytes - an overview. *Solid State Ion.* 1983;9-10:745-54. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-2738\(83\)90083-8](http://dx.doi.org/10.1016/0167-2738(83)90083-8).
- [69] Kim BS, Porter RS. Uniaxial draw of poly(ethylene oxide) by solid-state extrusion. *Macromolecules.* 1985;18(6):1214-7. <http://dx.doi.org/10.1021/ma00148a029>.
- [70] Mitchell DJ, Porter RS. Characterization of poly(ethylene oxide) drawn by solid-state extrusion. *Macromolecules.* 1985;18(6):1218-21. <http://dx.doi.org/10.1021/ma00148a030>.
- [71] Schmitt B, Alexandre E, Boudjema K, Lutz PJ. Poly(Ethylene Oxide) Hydrogels as Semi-Permeable Membranes for an Artificial Pancreas. *Macromol. Biosci.* 2002,(2):341-351, [http://dx.doi.org/10.1002/1616-5195\(200209\)2:7<341::AID-MABI341>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1616-5195(200209)2:7<341::AID-MABI341>3.0.CO;2-4).
- [72] Zalipsky S, Harris JM. Introduction to Chemistry and Biological Applications of Poly(ethylene glycol). ACS Symposium Series. Washington, DC: American Chemical Society; 1997. p. 1-13.
- [73] Contreras J, Medina D, López-Carrasquero F. Síntesis y Polimerización de Bis-Macromonómeros de Poli(ε-Caprolactona). *Avances en Química.* 2016, (11): 77-85.
- [74] Jevševar S, Kunstelj M. Half-Life Extension through PEGylation. En: *Therapeutic Proteins.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012. p. 39-61. <http://dx.doi.org/10.1002/BIOT.200900218>.
- [75] Sharma PK, Reilly MJ, Bhatia SK, Sakhitab N, Archambault JD, Bhatia SR. Effect of pharmaceuticals on thermoreversible gelation of PEO-PPO-PEO copolymers. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2008;63(2):229-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.12.009>.



- [76] Bailon P, Won C-Y. PEG-modified biopharmaceuticals. *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2009;6(1):1-16. <http://dx.doi.org/10.1517/17425240802650568>
- [77] Mayolo-Deloisa KP, Rito-Palomares M. Proteínas PEGiladas: Producción, Purificación y Aplicaciones. *Rev. Mex. Ing. Quim.* 2010, (9): 17-27.
- [78] Pelegri-O'Day EM, Lin E-W, Maynard HD. Therapeutic protein-polymer conjugates: advancing beyond PEGylation. *J. Am. Chem. Soc.* 2014;136(41):14323-32. <http://dx.doi.org/10.1021/ja504390x>
- [79] Shi D, Beasock D, Fessler A, Szebeni J, Ljubimova JY, Afonin KA, et al. To PEGylate or not to PEGylate: Immunological properties of nanomedicine's most popular component, polyethylene glycol and its alternatives. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2022;180(114079):114079. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.114079>.
- [80] Molineux G. Pegylation: engineering improved pharmaceuticals for enhanced therapy. *Cancer Treat Rev.* 2002;28:13-6. [http://dx.doi.org/10.1016/s0305-7372\(02\)80004-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0305-7372(02)80004-4).
- [81] Abuchowski A, McCoy JR, Palczuk NC, van Es T, Davis FF. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase. *J. Biol. Chem.* 1977;252(11):3582-6. [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)40292-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258(17)40292-4).
- [82] Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2003;55(3):403-19. [http://dx.doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00226-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00226-0).
- [83] Newland B, Taplan C, Pette D, Friedrichs J, Steinhart M, Wang W, et al. Soft and flexible poly(ethylene glycol) nanotubes for local drug delivery. *Nanoscale.* 2018;10(18):8413-21. <http://dx.doi.org/10.1039/c8nr00603b>.
- [84] Sánchez-Cano C, Carril M. Recent developments in the design



of non-biofouling coatings for nanoparticles and surfaces. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(3):1007. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21031007>.

[85] Carreño JM, Singh G, Tcheou J, Srivastava K, Gleason C, Muramatsu H, et al. mRNA-1273 but not BNT162b2 induces antibodies against polyethylene glycol (PEG) contained in mRNA-based vaccine formulations. *bioRxiv.* 2022. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.04.15.22273914>.

[86] Gote V, Bolla PK, Kommineni N, Butreddy A, Nukala PK, Palakurthi SS, et al. A comprehensive review of mRNA vaccines. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24032700>.

[87] Veronese FM, Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug. Discov. Today.* 2005;10(21):1451-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03575-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03575-0).

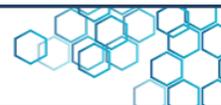
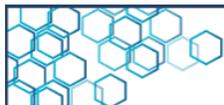
[88] Dimitrov M, Lambov N. Study of Verapamil hydrochloride release from compressed hydrophilic Polyox-Wsr tablets. *Int. J. Pharm.* 1999;189(1):105-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00242-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00242-2)

[89] Kim CJ. Drug release from compressed hydrophilic POLYOX-WSR tablets. *J. Pharm. Sci.* 1995;84(3):303-6. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600840308>.

[90] Kim H, Fassihi R. Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. *J. Pharm. Sci.* 1997;86(3):323-8. <http://dx.doi.org/10.1021/js960307p>.

[91] Apicella A, Cappello B, Del Nobile MA, La Rotonda MI, Mensitieri G, Nicolais L. Poly(Ethylene Oxide) (PEO) and Different Molecular Weight PEO Blends Monolithic Devices for Drug Release. *Biomaterials* 1993, 14, 83-90. [http://dx.doi.org/10.1016/0142-9612\(93\)90215-N](http://dx.doi.org/10.1016/0142-9612(93)90215-N).

[92] Stylianopoulos T, Poh M-Z, Insin N, Bawendi MG, Fukumura D, Munn LL, et al. Diffusion of particles in the extracellular matrix: the



effect of repulsive electrostatic interactions. *Biophys J.* 2010;99(5):1342-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2010.06.016>.

[93] DiPiro JT, Michael KA, Clark BA, Dickson P, Vallner JJ, Bowden TA Jr. Absorption of polyethylene glycol after administration of a PEG-electrolyte lavage solution. *Clin. Pharm.* 1986;5(2):153-5.

[94] D'Amelio FS, Mirhom YW, Dreyer AL. *Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide*; Aston Publishing group, UK, 2003.

[95] Bottenberg P, Cleymaet R, De Muynck C, Remon JP, Coomans D, Michotte Y, Slop D. Development and Testing of Bioadhesive, Fluoride-Containing Slow-Release Tablets for Oral Use. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 1991, (43): 457-464. <http://dx.doi.org/10.1111/J.2042-7158.1991.TB03514.X>.

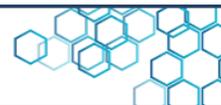
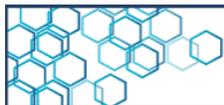
[96] Di Colo G, Burgalassi S, Chetoni P, Fiaschi MP, Zambito Y, Saettone MF. Relevance of polymer molecular weight to the in vitro/in vivo performances of ocular inserts based on poly(ethylene oxide). *Int. J. Pharm.* 2001;220(1-2):169-77. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00668-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00668-8).

[97] Dimitrova E, Bogdanova S, Minkov E, Manolova N, Raschkov I, Koleva M, et al. High-molecular weight polyoxyethylene as an additive in ophthalmic solutions. *Int. J. Pharm.* 1993;93(1-3):21-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173\(93\)90160-h](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173(93)90160-h).

[98] Rosenthal M, Cohen H. U.S. 2,978,812: Denture Fixatives 1961.

[99] Gaudreault R, van de Ven TGM, Whitehead MA. Mechanisms of flocculation with poly(ethylene oxide) and novel cofactors. *Colloids Surf A Physicochem Eng. Asp.* 2005;268(1-3):131-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2005.04.044>.

[100] Gibbs A, Pelton R, Cong R. The influence of dextran derivatives on polyethylene oxide and polyacrylamide-induced calcium carbonate flocculation and floc strength. *Colloids Surf A Physicochem Eng. Asp.*



1999;159(1):31-45. [http://dx.doi.org/10.1016/s0927-7757\(99\)00160-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0927-7757(99)00160-0)

[101] Stack KR, Dunn LA, Roberts NK. Study of the interaction between poly(ethylene oxide) and phenol-formaldehyde resin. *Colloids Surf.* 1991;61:205-18. [http://dx.doi.org/10.1016/0166-6622\(91\)80310-k](http://dx.doi.org/10.1016/0166-6622(91)80310-k).

[102] Barnes A, Coghill R, Thurley D. The Use of Retention Aids in Newsprint Manufacture. *APPITA.* 1989, 42: 373-375.

[103] Wu MR, Paris J, van de Ven TGM. Flocculation of papermaking fines by poly(ethylene oxide) and various cofactors: Effects of PEO entanglement, salt and fines properties. *Colloids Surf A Physicochem Eng. Asp.* 2007;303(3):211-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2007.03.054>.

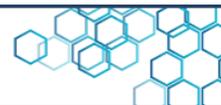
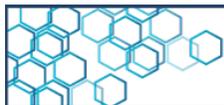
[104] Kara A, Uzun L, Beşirli N, Denizli A. Poly(Ethylene Glycol Dimethacrylate-n-Vinyl Imidazole) Beads for Heavy Metal Removal. *J. Hazard Mater.* 2004, 106: 93-99, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2003.08.016>.

[105] Cowan ME, Garner C, Hester RD, McCormick CL. Water-soluble polymers. LXXXIII. Correlation of experimentally determined drag reduction efficiency and extensional viscosity of high molecular weight polymers in dilute aqueous solution. *J. Appl. Polym. Sci.* 2001;82(5):1222-31. <http://dx.doi.org/10.1002/app.1956>.

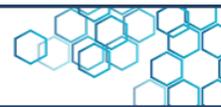
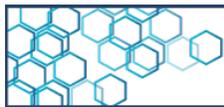
[106] Supcoe R, Evans A. US Department of Navy U.S. 5,521,242: High Concentration Slurry-Formulation and Application 1996.

[107] Supcoe R, Moran Jr F. US Department of Navy U.S. 5,488,076: Water Ablative Coating for Drag Reduction Applications 1996.

[108] Quartarone E. PEO-based composite polymer electrolytes. *Solid State Ion.* 1998;110(1-2):1-14. [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-2738\(98\)00114-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-2738(98)00114-3)



- [109] Sequeira CAC, Santos DMF. Introduction to polymer electrolyte materials. *Polymer Electrolytes*. 2010. p. 3–61. <http://dx.doi.org/10.1533/9781845699772.1.3>.
- [110] Xue Z, He D, Xie X. Poly(Ethylene Oxide)-Based Electrolytes for Lithium-Ion Batteries. *J. Mater Chem. A Mater*. 2015, 3, 19218–19253, <http://dx.doi.org/10.1039/C5TA03471J>.
- [111] Bruce PG, Vincent CA. Polymer Electrolytes. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*. 1993, 89, 3187–3203. <http://dx.doi.org/10.1039/FT9938903187>.
- [112] Stephan AM. Review on Gel Polymer Electrolytes for Lithium Batteries. *Eur. Polym. J.* 2006, 42, 21–42. <http://dx.doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2005.09.017>.
- [113] Liu Z, Wang J, Yue X, Xie Z, You H, Wang J, et al. A flexible Li<sub>2</sub>SnO<sub>3</sub>-coupled PEO-based single-ion conducting composite solid-state electrolyte for highly-stable Li metal batteries. *J. Alloys Compd.* 2022;911(165138):165138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jallcom.2022.165138>.
- [114] Lee J, Howell T, Rottmayer M, Boeckl J, Huang H. Free-standing PEO/LiTFSI/LAGP composite electrolyte membranes for applications to flexible solid-state lithium-based batteries. *J. Electrochem. Soc.* 2019;166(2):A416–22. <http://dx.doi.org/10.1149/2.1321902jes>.
- [115] Armand M, Bruce P, Forsyth M. Scrosati, B.; Wiczcerek, W. Polymer Electrolytes. In Ch. 1, Energy Materials; 2011: 1–31. ISBN 9780470977798.
- [116] Song J, Xu Y, Zhou Y, Wang P, Feng H, Yang J, et al. Incorporating 2D  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanosheets into the flexible PEO-based solid electrolyte for lithium metal batteries. *Electrochim Acta*. 2023;437(141504):141504. <http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2022.141504>.
- [117] Ajay Kumar P, Mallikarjun A, Mettu MR, Anand Kumar Sagar P,



Thirmal C, Jaipal Reddy M, Siva Kumar J. Investigation of Flexible Electrochemical Storage with Li<sup>+</sup>/PVdF-HFP/PEO Blend. *Polymer-Plastics Technology and Materials*. 2023, 1-18. <http://dx.doi.org/10.1080/25740881.2023.2204904>.

[118] Lv M, Luo C, Li J, Zhang Y, Zeng Q, Huang N, Wang S, Zheng Y, Liu W, Ye L. Quasi-Solid-State Flexible Zn-Air Batteries with a Hydrophilic-Treated Co@NCNTs Array Electrocatalyst and PEO-PANa Electrolyte. *ACS Mater Lett*. 2023, 5: 744-752. <http://dx.doi.org/10.1021/acsmaterialslett.2c01089>.

[119] Jandera P. Stationary and mobile phases in hydrophilic interaction chromatography: a review. *Anal Chim. Acta*. 2011;692(1-2):1-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2011.02.047>.

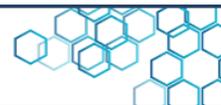
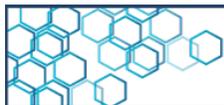
[120] Wallingford RA. Oligomeric separation of ionic and nonionic ethoxylated polymers by capillary gel electrophoresis. *Anal Chem*. 1996;68(15):2541-2548. <http://dx.doi.org/10.1021/ac951179c>.

[121] Šatínský D, Brabcová I, Maroušková A, Chocholouš P, Solich P. Green Chromatography Separation of Analytes of Greatly Differing Properties Using a Polyethylene Glycol Stationary Phase and a Low-Toxic Water-Based Mobile Phase. *Anal Bioanal Chem*. 2013, 405: 6105-6115. <http://dx.doi.org/10.1007/S00216-013-7003-1/METRICS>.

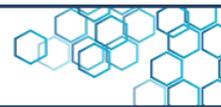
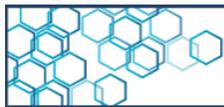
[122] Mansour FR, Zhou L, Danielson ND. Applications of poly(ethylene)glycol (PEG) in separation science. *Chromatographia*. 2015;78(23-24):1427-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s10337-015-2983-y>.

[123] Huang K, Han X, Zhang X, Armstrong DW. PEG-linked geminal dicationic ionic liquids as selective, high-stability gas chromatographic stationary phases. *Anal. Bioanal. Chem*. 2007;389(7-8):2265-75. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-007-1625-0>.

[124] Schulze M, Belder D. Poly(ethylene glycol)-coated microfluidic devices for chip electrophoresis. *Electrophoresis*. 2012;33(2):370-8. <http://dx.doi.org/10.1002/elps.201100401>.



- [125] Zeng C, Huang M, Zhao H, Zhou J, Li J. Solution and diffusion properties of cyclohexane, cyclohexanol, and cyclohexanone in poly(ethylene glycol) by inverse gas chromatography. *J. Appl. Polym. Sci.* 2012;123(1):124–34. <http://dx.doi.org/10.1002/app.34447>.
- [126] Mori S, Barth HG. *Size Exclusion Chromatography*. 1999. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-03910-6>.
- [127] Okada T. Secondary equilibrium size-exclusion chromatography of ions with polymeric mobile phase additives. *J. Chromatogr. A.* 1991;586(2):277–81. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9673\(91\)85133-z](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9673(91)85133-z)
- [128] Poole C. *Gas Chromatography*; 2nd ed.; Elsevier, 2021; ISBN 9780128206775.
- [129] Yancey JA. Liquid phases used in packed gas chromatographic columns. Part II. Use of liquid phases which are not polysiloxanes. *J. Chromatogr. Sci.* 1985;23(8):370–7. <http://dx.doi.org/10.1093/chromsci/23.8.370>.
- [130] Lux JA, Yin H, Schomburg G. Influence of polymer coating of capillary surfaces on migration behavior in micellar electrokinetic capillary chromatography. *J. High Resolut Chromatogr.* 1990;13(2):145–7. <http://dx.doi.org/10.1002/jhrc.1240130215>.
- [131] Bruin GJM, Chang JP, Kuhlman RH, Zegers K, Kraak JC, Poppe H. Capillary zone electrophoretic separations of proteins in polyethylene glycol-modified capillaries. *J. Chromatogr. A.* 1989;471:429–36 [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)94190-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9673(00)94190-6).
- [132] Bailey FE, Koleske JV. Polymerization of Ethylene Oxide. *Poly (ethylene Oxide)* 1976, 3: 13–28. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-073250-0.50007-6>.
- [133] Davidson R, Sittig M. *Handbook of Water-Soluble Gums and Resins*; McGraw-Hill, 1980. ISBN 0070154716.



[134] Hadju SI. A note on the history of Carbowax in cytology. *Acta Cytol.* 1983;27(2):204–6.

[135] Alderson S, Down JL, Maines CA, Williams RS, Young GS. Potential substitutes for discontinued poly(vinyl acetate) resins used in conservation. *J. Amer. Inst. Conserv.* 2019;58(3):158–79. <http://dx.doi.org/10.1080/01971360.2019.1589940>.

[136] Grand View Research Polyethylene Glycol Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Medical, Personal Care, Industrial, Others), By Region, And Segment Forecasts, 2023 - 2030; San Francisco, California, USA, 2023.

[137] Harris JM, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2003;2(3):214–21. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1033>

[138] Zhang Z, Zhang Y, Song S, Yin L, Sun D, Gu J. Recent advances in the bioanalytical methods of polyethylene glycols and PEGylated pharmaceuticals. *J. Sep. Sci.* 2020;43(9–10):1978–97. <http://dx.doi.org/10.1002/jssc.201901340>.

[139] Sanchez Armengol E, Unterweger A, Laffleur F. PEGylated drug delivery systems in the pharmaceutical field: past, present and future perspective. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2022;48(4):129–39. <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2022.2101062>.

[140] Akbari E, Mousazadeh H, Hanifehpour Y, Mostafavi E, Gorabi AM, Nejati K, et al. Co-loading of cisplatin and methotrexate in nanoparticle-based PCL-PEG system enhances lung cancer chemotherapy effects. *J. Cluster Sci.* 2022;33(4):1751–62. <http://dx.doi.org/10.1007/s10876-021-02101-9>.