



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE POLI (ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO)
ATRAVÉS DE POLICONDENSAÇÃO CATALISADA POR
RESINA DE TROCA IÔNICA CONTENDO ÓXIDO DE
ESTANHO COMO CO-CATALISADOR.**

Leonardo François de Oliveira

**Dissertação apresentada ao
Instituto de Química da
Universidade Federal de Goiás,
como exigência parcial para a
obtenção do título de Mestre em
Química.**

Orientador: Prof. Dr. Denilson Rabelo

**Goiânia
2008**

1. INTRODUÇÃO

Polímeros biodegradáveis e bioreabsorvíveis têm sido bastante usados como materiais para produção de suportes biomédicos (scaffolds), para encapsulamento de fármacos ou para a confecção de próteses. O termo *biodegradável* é usado para polímeros quando os mesmos sofrem degradação macromolecular *in vivo*, mas sem eliminar qualquer produto ou subproduto pelo organismo. Enquanto que o termo *bioreabsorvível* é usado quando o material polimérico sofre degradação e os subprodutos são reabsorvidos pela eliminação através de rotas metabólicas (BARBANTI *et al*, 2005).

Dentre os polímeros sintéticos biodegradáveis e bioreabsorvíveis com importância tecnológica destacam-se os poli(α -ésteres) ou poli(α -hidroxi ácidos carboxílicos) (BARBANTI *et al*, 2005). Esses polímeros constituem a classe mais estudada dos polímeros biodegradáveis, e podem ser obtidos principalmente por duas rotas sintéticas: policondensação e polimerização por abertura de anel. Os poli(α -ésteres) mais extensivamente estudados são o poli(ácido glicólico) ou PGA, o poli(ácido lático) ou PLA e o copolímero poli(ácido lático-co-ácido glicólico) ou PLGA conforme descrito por Nair e Laurencin (2007). O PGA pode ser considerado um dos primeiros polímeros biodegradáveis sintéticos investigados para aplicações biomédicas. Ele é altamente cristalino (com valores entre 45 – 55% de cristalinidade), exibindo excelentes propriedades mecânicas como uma alta tensão modular e baixa solubilidade em solventes orgânicos. Entretanto, sabe-se que o PGA sofre degradação por meio de hidrólise num tempo relativamente curto de 1 a 2 meses. Os produtos de sua degradação são excretados na urina ou

convertidos em dióxido de carbono e água via ciclo do ácido cítrico. Devido à sua alta taxa de degradação e baixa solubilidade, o PGA tem sua aplicação biomédica bastante limitada.

O PLA diferentemente do PGA, pode ser construído a partir de um monômero quiral que existe em duas formas opticamente ativas: L-ácido láctico ou D-ácido láctico. A polimerização desses dois monômeros isoladamente leva a formação de um polímero semi-cristalino, enquanto que a mistura racêmica resulta em um polímero totalmente amorfo. O poli(L-ácido láctico) ou PLLA apresenta uma cristalinidade em torno de 37% aproximadamente, sendo que o grau de cristalinidade depende do peso molecular e da rota de síntese. O PLLA tem capacidade para formação de fibras fortes ou peças com grande resistência mecânica tornando-o um excelente suporte biomédico. Devido ao seu caráter hidrofóbico, o tempo de degradação do PLLA é muito lento, podendo levar de 2 a 5 anos para polímeros com pesos moleculares muito altos (NAIR; LAURECIN, C. T.2007).

O PLGA é um copolímero biodegradável que ao sofrer hidrólise no organismo produz os monômeros originais, o ácido láctico e o ácido glicólico. Esses monômeros, sob condições fisiológicas normais, são produtos de rotas metabólicas, tal que exibem um nível muito baixo de toxicidade. Dependendo da proporção de monômeros utilizada, o PLGA pode ser utilizado na produção de uma grande variedade de dispositivos protéticos. Uma grande vantagem da utilização de um copolímero é a possibilidade de controle do tempo de degradação pela variação da razão entre os monômeros.

A via de síntese mais utilizada para o PLGA é através da polimerização por abertura de anel de ambos monômeros que pode produzir copolímeros de alto peso molecular, enquanto que por policondensação, em geral, os copolímeros obtidos apresentam peso molecular inferior a 5 kDa (PORJAZOSKA *et al*, 2004; MOTTA; DUEK, 2006; ANDREOPOULOS *et al*, 1999; LJUNGBERG; WESSLE, 2005; COHN; SALOMON, 2005; SWIFT, 1998; BENDIX, 1998).

Embora a polimerização por abertura de anel produza polímeros com maiores pesos moleculares, e seja o método mais utilizado, a síntese por policondensação direta dos monômeros se mostra como uma alternativa a ser melhorada, considerando que no primeiro método, os custos da produção e as dificuldades técnicas para obtenção de dímeros cíclicos com elevada pureza para polimerização elevam o preço dos polímeros sintetizados. Nevin (1981) desenvolveu um método de produção do PLGA por policondensação, utilizando como catalisador da reação uma resina de troca iônica fortemente ácida e obtendo copolímeros com pesos moleculares entre 6 e 35kDa, com temperaturas de reação de aproximadamente 180°C e tempos entre 48 e 96 horas. A principal vantagem desse método é a facilidade de separação do catalisador do polímero por filtração simples com a obtenção de produtos sem resíduos de catalisador que podem provocar degradação indesejável durante a estocagem e a aplicação. Moon *et al.* (2001) desenvolveram catalisadores à base de cloreto de estanho combinado com ácido p-tolueno sulfônico para síntese de PLLA por policondensação direta do ácido láctico obtendo massas moleculares acima de 40kDa em tempos relativamente curtos quando comparados com os resultados obtidos por Nevin (1981). Além disso Moon *et al.* (2000, 2003, 2004) utilizou a técnica de policondensação com relativo sucesso usando como catalisador octanato de estanho Sn(Oct)₂ co-catalisado com metais alcóxidos.

O objetivo do presente trabalho foi sintetizar o PLGA com peso molecular acima de 10 kDa através da reação de policondensação direta dos ácidos láctico e glicólico num tempo relativamente curto, usando como catalisador um copolímero estireno-divinilbenzeno sulfonado com estanho adsorvido. Esperava-se obter maior atividade catalítica com a facilidade de separação de um catalisador heterogêneo.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1. Polímeros Biodegradáveis

De acordo com Canevarolo Jr. (2006) a palavra polímero vem do grego *poli* (muitas) e *mero* (partes). Sendo assim, polímeros são macromoléculas compostas por muitas (dezenas de milhares) unidades de repetição ligadas chamadas meros. A matéria-prima para a produção de um polímero é o monômero, isto é, molécula que se liga para formar as cadeias poliméricas. Os polímeros podem ser classificados como: Homopolímeros (apenas um tipo de mero como constituinte) e Copolímeros (formada por mais de um tipo de mero). Os polímeros também são classificados como: Naturais (sintetizados pela própria natureza), Artificiais (modificados pelo homem) e os Sintéticos (sintetizados pelo homem).

Os materiais poliméricos sintéticos como fibras, plásticos e borrachas vem substituindo gradativamente as fibras naturais usadas tradicionalmente, tais como, celulose e borrachas naturais, afim de atender a grande demanda mundial (OKADA, 2002). Além desses exemplos, os materiais poliméricos são também aplicados em outros campos que incluem transportes, construção civil, aparelhos eletrônicos e medicina (OKADA, 2002). Apesar das vantagens de se utilizar polímeros sintéticos, sabe-se que muitos desses materiais levam um longo tempo para serem degradados e com isso acarretam vários problemas do ponto de vista ambiental. Mesmo com a reciclagem desses materiais, ainda não se conseguiu diminuir os impactos ambientais que eles provocam sem comprometer o conforto e o bem-estar. Assim, muitas pesquisas vêm sendo realizadas para obtenção de materiais poliméricos que sejam biodegradáveis e possam substituir polímeros não-biodegradáveis (OKADA, 2002).

A palavra biodegradação significa que o material sofrerá degradação não apenas pelas condições ambientais que pode variar desde alguns meses até um longo período de tempo, mas também pela ação de microorganismos (bactérias, fungos, algas e etc.). Neste caso, materiais poliméricos que sejam biodegradáveis, são definidos como polímeros que ao sofrer degradação geram como produtos dióxido de carbono e água, através da ação de microorganismos em ambientes naturais num tempo relativamente curto variando de alguns dias até alguns meses. Uma condição essencial é que esses polímeros, quando degradados, não gerem qualquer substância que seja nociva ao meio ambiente ou ao organismo no caso de aplicações na área médica (OKADA, 2002; BASTIOLI *et al*, 2005).

A biodegradação dos materiais poliméricos pode ser analisada pela perspectiva química através das equações da Figura 2.1. que representam processos aeróbicos e processos anaeróbicos, onde $C_{polímero}$ é o polímero ou um fragmento de qualquer processo de degradação. Para simplificar, considere o polímero sendo constituído apenas por carbono, oxigênio e hidrogênio.

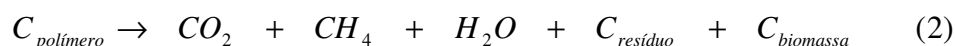
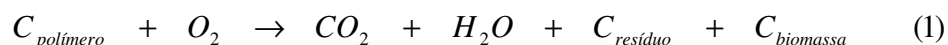


Figura 2. 1. Processos aeróbicos (1) e aneróbicos (2) de biodegradação de polímeros

2.2. Tipos e aplicação dos Polímeros biodegradáveis

Conforme Chandra e Rustgi (1998) os polímeros biodegradáveis podem ser naturais ou sintéticos. Em geral, os polímeros sintéticos podem oferecer algumas vantagens em relação aos naturais, pois podem ser obtidos numa quantidade maior e num tempo menor para atender as necessidades da população. Desse modo podemos classificar os polímeros biodegradáveis em três classes:

1- Polímeros Biodegradáveis Naturais: São polímeros formados na natureza, sua síntese geralmente acontece através de uma catálise enzimática, e o crescimento da cadeia ocorre durante os processos metabólicos que acontecem nas células. Os principais exemplos desses materiais são: os polissacarídeos como amido, celulose, quitina e quitosana e ácido algínico; polipeptídeos como gelatinas; poliésteres naturais (CHANDRA; RUSTGI, 1998; BASTIOLI *et al*, 2005; NAIR; LAURECIN, 2007).

2- Polímeros Biodegradáveis com estruturas de cadeias hidrolisáveis: São polímeros que possuem como principal característica a capacidade de sofrer degradação por hidrólise além dos processos de oxidação. Os principais exemplos dessa classe são: os poliésteres sintéticos como poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido lático) (PLA), o copolímero poli(ácido lático-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL) e outros (CHANDRA; RUSTGI, 1998; BASTIOLI *et al*, 2005; NAIR; LAURECIN, 2007).

3- Polímeros Biodegradáveis com estruturas de cadeia carbônica: são polímeros que não são tão suscetíveis a quebra da cadeia por hidrólise, desse modo, a degradação ocorre por processos de oxidação. Como exemplos podemos citar o poli(vinil álcool) (PVA), o poli(vinil acetato) (PVAC) e os poliacrilatos (CHANDRA; RUSTGI, 1998; BASTIOLI *et al*, 2005).

As aplicações de polímeros biodegradáveis têm recebido um foco especialmente em três áreas: Medicina, Agricultura e Embalagens. Na medicina, os polímeros biodegradáveis são utilizados na obtenção de próteses temporárias, implantes cirúrgicos, suportes para crescimento de tecidos e aplicações farmacológicas como liberação e distribuição controlada de drogas (CHANDRA; RUSTGI, 1998; LU; CHEN, 2004; MIDDLETON; TIPTON, 2000; GOMBOTZ; PETTIT, 1995; BARBANTI *et al*, 2005; SCHAFFAZICK *et al*, 2003). Na agricultura, são utilizados em substituição de polímeros não-biodegradáveis em estufas e para cobertura dos solos. Outra aplicação agrícola que tem crescido esta na liberação controlada de nutrientes e defensivos conforme as necessidades do solo e o tipo de plantio (CHANDRA; RUSTGI, 1998). Na área

de embalagens a preocupação se deve ao uso desenfreado de embalagens plásticas não biodegradáveis e o impacto negativo para o meio ambiente, gerando a necessidade de produção de polímeros biodegradáveis (CHANDRA; RUSTGI, 1998; SIRACUSA *et al*, 2008; PAUL *et al*, 2003;).

Dentre os polímeros biodegradáveis, a classe mais estudada são os baseados em poliésteres, os quais serão analisados detalhadamente nas próximas seções.

2.3. Poliésteres

A família dos poliésteres compreende todos os polímeros com o grupo funcional éster ($R^1-COO-R^2$) em sua estrutura polimérica. A química das unidades estruturais ligadas aos grupos ésteres podem variar bastante, fazendo dessa classe, um grupo que abrange desde matrizes biomédicas, fibras e materiais que resistem a vários tipos de temperatura. Historicamente, a primeira família de polímeros sintetizados por condensação foi a dos poliésteres investigados por Carothers a partir da década de 30 (OKADA, 2002; EDLUND; ALBERTSSON, 2003). A reação de esterificação é um processo termodinamicamente reversível, de modo que, teoricamente todos os poliésteres são potencialmente degradáveis na presença de água que causa a clivagem das ligações éster na cadeia principal. Contudo, na prática, a hidrofobicidade na estrutura dos poliésteres aromáticos efetivamente exclui a água nas proximidades das ligações éster e apenas os poliésteres alifáticos com segmentos suficientemente pequenos entre as ligações éster irão degradar sob uma escala de tempo observável. (NAIR; LAURENCIN, 2007). Os Poli(α -hidroxi-ácidos carboxílicos) são a primeira família de polímeros sintéticos biodegradáveis, pois são materiais termoplásticos que possuem ligações éster alifáticas hidroliticamente instáveis em sua estrutura e em sua degradação liberam monômeros não tóxicos (NAIR; LAURENCIN, 2007; BARBANTI *et al*, 2005).

2.4. Principais tipos de poliésteres biodegradáveis

Dentre os vários tipos de poliésteres biodegradáveis os mais estudados são o Poli(ácido glicólico) (PGA), Poli(ácido lático) (PLA) e o copolímero dos monômeros de ácido lático e glicólico, o Poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA).

2.4.1. Poli(ácido glicólico) (PGA)

O poli(ácido glicólico), PGA pode ser considerado de acordo com Nair, 2007, como um dos primeiros polímeros sintéticos biodegradáveis a serem investigados em aplicações biomédicas. Ele é um polímero altamente cristalino (45-55% cristalinidade) e portanto, apresenta um módulo de tensão muito alto e baixa solubilidade em solventes orgânicos. A transição vítrea varia de 35 a 40 °C e o ponto de fusão superior a 200 °C. (NAIR; LAURENCIN, 2007; HUH *et al*, 2003; BARBANTI *et al*, 2005; MIDDLETON; TIPTON, 2000;). Apesar de sua baixa solubilidade, este polímero tem sido fabricado em uma grande variedade de formas. Extrusão, injeção, moldagem por compressão, bem como, vazamento de solvente, são algumas das técnicas utilizadas para desenvolver estruturas para aplicações biomédicas (NAIR; LAURENCIN, 2007; BARBANTI *et al*, 2005; MIDDLETON; TIPTON, 2000;).

Devido à sua excelente capacidade de formar fibras resistentes, o PGA foi investigado inicialmente para o desenvolvimento suturas reabsorvíveis. A primeira sutura biodegradável sintética conhecida como DEXON®, foi aprovada nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) em 1969 (NAIR; LAURENCIN, 2007). Os materiais baseados neste tipo de polímero, têm sido extensivamente utilizados como matrizes de tecidos para regeneração, devido à sua excelente capacidade de se degradar (NAIR; LAURENCIN, 2007; BARBANTI *et al*, 2005; MIDDLETON; TIPTON, 2000;). No corpo, o PGA pode ser excretado na urina ou convertido em dióxido de carbono e água através do ciclo de ácido cítrico. A Figura 2.2. mostra a estrutura química de uma cadeia de PGA.

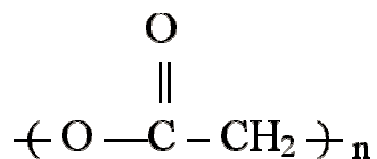


Figura 2.2. Estrutura química da cadeia polimérica do poli(ácido glicólico)

2.4.2. Poli(ácido lático) (PLA)

Diferente do ácido glicólico, o ácido lático é uma molécula quiral, podendo existir em duas formas opticamente ativas: L e D (MAURUS; KAEDING, 2004; NAIR; LAURENCIN, 2007; BARBANTI *et al*, 2005; MIDDLETON; TIPTON, 2000;). A polimerização destes monômeros leva à formação de polímeros semi-cristalinos. A polimerização da mistura racêmica (D, L)-ácido lático, no entanto, resulta na formação de polímeros amorfos. Dentre esses monômeros, L-ácido lático é o que ocorre naturalmente. O poli(L-ácido lático) (PLLA) é em geral cristalino, sendo que o grau de cristalinidade depende da massa molecular do polímero e parâmetros de transformação. O PLLA possui uma temperatura de transição vítrea de 55-65°C e uma temperatura de fusão de cerca de 170-183°C (GUPTA; KUMAR, 2007). A taxa de degradação é baixa quando comparada com o PGA, foi relatado que o PLLA pode demorar entre 2 e 5,6 anos para a total reabsorção in vivo. A taxa de degradação, no entanto, depende do grau de cristalinidade do polímero bem como a porosidade da matriz (HUH *et al*, 2003). Embora seja conhecida que a sua resistência começa a perder força em aproximadamente 6 meses quando começa a sofrer hidrólise, não ocorrem mudanças significativas na massa total que deve ocorrer durante um longo tempo. Devido à boa resistência à tração e o alto módulo de extensão (cerca de 4.8 GPa), o PLLA tem sido considerado um biomaterial ideal para aplicações como suportes destinados à fixação em dispositivos ortopédicos (MAURUS; KAEDING, 2004; NAIR; LAURENCIN, 2007; MIDDLETON; TIPTON, 2000). Alguns produtos ortopédicos comerciais à

base de PLLA são: o Phantom soft um fio de tecido mole para fixação de parafusos, Suturas como Phantom Anchor[®] (DePuy), Parafusos Full Thread Bio Interference[®] (Arthrex), BioScrews[®], Bio-Anchor[®], Meniscal Stingers[®] (Linvatec), e Clearfix Meniscal Dart[®] (Innovasive Devices) (NAIR; LAURENCIN, 2007).

O PLLA também pode formar fibras de alta resistência, em 1971 foi Aprovado pela FDA o desenvolvimento de uma sutura melhorada conhecida como DEXON[®] (NAIR; LAURENCIN, 2007). Devido à alta força das fibras, o PLLA, tem sido investigado como material de estruturas para substituição de dispositivos de ligamento ou complementos para substituir fibras não-degradáveis tais como Dacron. Uma outra forma de PLLA injetável (Sculptra[®]) foi recentemente aprovado pelo FDA para a restauração ou correção de perda de gordura facial ou lipoatrofia em pessoas com o vírus da imunodeficiência (NAIR; LAURENCIN, 2007). Considerando as necessidades das diferentes aplicações, vários co-polímeros de L-lactatos com glicolatos ou DL-lactatos encontram-se atualmente em investigação para o desenvolvimento de polímeros com melhor propriedade de modulação. Assim, copolímeros de poli (L-ácido láctico-co-DL-ácido láctico) estão sendo amplamente investigados como materiais para implantes bioreabsorvíveis (BENDIX, 1998).

O Poli (DL-ácido láctico) (PDLLA) é um polímero amorfo devido à distribuição aleatória de unidades monoméricas de L e D do ácido láctico. Eles possuem uma temperatura de transição vítrea entre 55-60 °C (MIDDLETON; TIPTON, 2000). Devido à natureza amorfa do polímero, quando comparado ao PLLA, o PDLLA perde a sua resistência dentro de 1-2 meses e quando hidrolisado sofre uma perda em massa dentro de 12-16 meses (NAIR; LAURENCIN, 2007). Sendo um polímero com uma taxa mais rápida degradação comparado ao poli (L-ácido láctico), é um candidato preferencial para administração de medicamentos e materiais para regeneração. A Figura 2.3. apresenta a estrutura química simplificada de uma cadeia polimérica de PLA.

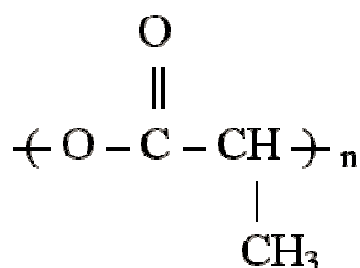


Figura 2.3. Estrutura química de uma cadeia polimérica de poli(ácido láctico)

2.4.3. Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA)

O Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), PLGA é um copolímero dos monômeros ácido láctico e ácido glicólico. Os copolímeros PLGA podem ser aplicados tanto em dispositivos médicos como na liberação controlada de medicamentos. É importante notar que não existe uma relação linear entre a composição do copolímero e as suas propriedades mecânicas e de degradação (NAIR; LAURENCIN, 2007; MOTTA; DUEK, 2006; MIDDLETON; TIPTON, 2000; BENDIX, 1998). A Figura 2.4. mostra a estrutura simplificada de uma cadeia de PLGA.

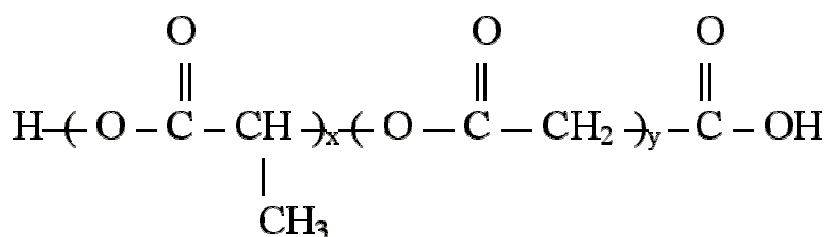


Figura 2.4. Estrutura química de uma cadeia polimérica de poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)

As propriedades desse copolímero são bastante influenciadas pela razão molar dos monômeros. Para a composição 50/50, o PLGA é um material hidroliticamente instável e mais suscetível à degradação entre 1 e 2 meses, enquanto que para as razões 75/25 e 85/15 a degradação varia nas faixa de 4-5 e 5-6 meses, respectivamente (NAIR; LAURENCIN, 2007). Produtos

comerciais com diferentes proporções dos monômeros têm sido desenvolvidos para uma ampla gama de aplicações biomédicas. PuraSorb[®]PLG é um copolímero semicristalino bioreabsorvível de L-ácido láctico e ácido glicólico com os monômeros na razão de 80L/20G. Um copolímero contendo 90 % de ácido glicólico (GA) e 10% de ácido L-láctico acid (LA) foi inicialmente utilizado para o desenvolvimento de suturas com multifilamento Vicryl[®]. Uma versão modificada dessa sutura, Vicryl Rapid[®], é irradiada para aumentar a taxa de degradação. PANACRYL[®] é outro material polimérico que está sendo desenvolvido comercialmente a partir do copolímero com uma maior razão LA/GA a fim de diminuir a taxa de degradação. Outros copolímeros têm sido desenvolvidos para a fabricação de suturas com monofilamento. Dentre estes podemos incluir o poli (ácido glicólico-co-trimetileno carbonato) e poli (ácido glicólico-co-caprolactona), contendo segmentos duros e moles ao longo da cadeia polimérica. Outras aplicações para o PLGA são em forma de malhas (Vicryl Mesh[®]), reforços de sutura, a substituição da pele por materiais sintéticos. A engenharia de tecidos para enxertos cutâneos usam o Vicryl Mesh[®] como suporte para estrutura (NAIR; LAURENCIN, 2007; UEDA; TABATA, 2003)

Demonstrou-se que o PLGA sofre hidrólise através da ligações éster e a taxa de degradação depende de uma série de parâmetros incluindo a razão LA/GA, a massa molecular, a forma e a estrutura da matriz polimérica. Várias formas de PLGA como, por exemplo, microesferas, microcápsulas, nanoesferas, nanocápsulas e nanofibras têm sido desenvolvidos para a liberação controlada de fármacos ou de proteínas (WAECKERLE-MEN; GROETTRUP, 2005; KUMAR *et al*, 2004; JAIN, 2000; OKASSA *et al*, 2005; JIANG *et al*, 2005; PORJAZOSKA *et al*, 2004).

Considerando a importância científica e tecnológica dos polímeros biodegradáveis, a síntese desses polímeros é um dos objetos de estudo do presente trabalho. Os poliésteres PGA, PLA e PLGA podem ser obtidos de duas rotas sintéticas principais: por policondensação direta dos monômeros ou por polimerização por abertura de anéis de dímeros cíclicos (GUPTA; KUMAR, 2007; DECHY-CABARET *et al*, 2004; CHEN *et al*, 2006; HYON *et al*, 1997; MOON *et al*, 2001; ALBERTSSON; VARMA, 2003; OKADA, 2002; TAKAHASHI *et al*, 2000). Nas próximas seções essas rotas sintéticas serão discutidas detalhadamente.

2.5. Polimerização por policondensação

A policondensação também conhecida por polimerização em etapas, consiste na condensação sucessiva de grupos funcionais reativos existentes nos materiais iniciais, aumentando o tamanho das moléculas até estas atingirem o tamanho de uma cadeia polimérica (BILLMEYER, 1984; ELIAS, 1997; ODIAN, 2004). A reação de um diácido com glicol (diálcool) gera como produto um éster e água como subproduto conforme a Figura 2.5. Em geral utiliza-se um catalisador ácido e o mecanismo de formação de cada ligação éster é o usualmente apresentado na literatura de Química Orgânica (CLAYDEN *et al*, 2001; McMURRAY, 2005).

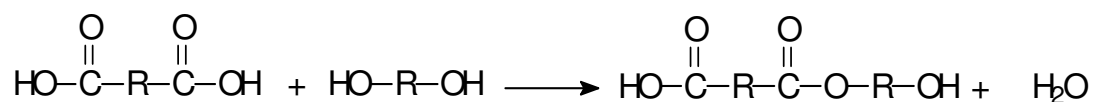


Figura 2.5. Reação de Polimerização por Policondensação

Esta reação de esterificação, quando repetida sucessivamente entre os grupos terminais, gera um poliéster. O mecanismo de policondensação apresenta as seguintes características:

a) Na condensação sucessiva de grupos funcionais são eliminadas moléculas de baixa massa molar, como subprodutos (H_2O , HCl , NH_3 , etc).

b) Os materiais iniciais vão reagindo entre si simultaneamente com o passar do tempo, sendo que já no início da polimerização, isto é, para graus de polimerização até dez, menos de 1% dos monômeros não reagiram. Isso acontece devido à mobilidade dos monômeros, que é muito maior que dos produtos formados do início da polimerização.

c) A massa molar aumenta com o tempo de reação, pois pequenos grupos reagem com outros grupos formando moléculas maiores que a seu tempo também reagirão para formar grandes estruturas, gerando a cadeia polimérica.

d) Como os grupos funcionais são reativos entre si, não há a necessidade da adição de iniciadores para começar a reação. Entretanto, catalisadores para acelerar o processo são, em geral, utilizados.

Os principais fatores que afetam a policondensação são:

1) Temperatura e tempo de reação - O aumento do tempo de reação permite obter polímeros com massas molares maiores. O aumento da temperatura inicialmente irá produzir uma taxa de reação maior devido ao fornecimento de mais energia ao sistema e, portanto, um número maior de reações vencerá a barreira imposta pela energia de ativação da reação. Por outro lado, mais no final da reação, com altas temperaturas o grau de polimerização tenderá a ser menor, pois o processo é exotérmico e o equilíbrio é deslocado no sentido dos reagentes (BILLMEYER, 1984; ELIAS, 1997; ODIAN, 2004; CANEVAROLO, 2006).

2) Catalisador, a presença do mesmo, reduz as barreiras de energia de ativação, facilitando a reação e, portanto, obtendo-se uma molécula de maior massa molar do que a formada em uma reação não catalisada, nas mesmas condições (Billmeyer, 1984; Elias, 1997; Odian, 2004; Canevarolo, 2006) .

3) Adição equimolar dos monômeros. Trabalhando-se em uma relação equimolar, isto é, com o mesmo número de moléculas de cada grupo funcional, a possibilidade de uma ponta da cadeia com um grupo funcional encontrar outra ponta de cadeia com o outro grupo funcional pode ser aproximada para 50%. Quando a relação não é equimolar, ou seja, há excesso de um dos componentes, a chance de duas extremidades diferentes se encontrarem diminui, reduzindo a velocidade da reação e a massa molar do polímero final (BILLMEYER, 1984; ELIAS, 1997; ODIAN, 2004; CANEVAROLO, 2006).

4) Funcionalidade dos componentes do sistema reacional. Para que haja uma polimerização, é necessário que a funcionalidade dos monômeros seja pelo menos ($f \geq 2$). A adição de uma substância reativa com um dos outros dois,

com funcionalidade $f = 1$ durante a polimerização, reduz a massa molar final. Pois, após sua reação não há a possibilidade de continuidade de reação e crescimento naquela extremidade da cadeia. Se a adição for suficientemente grande, poderá ocorrer o término da polimerização, pois todas as extremidades que reagiram com esta terceira substância estarão inativas. Por outro lado, a adição de um terceiro componente inicial com funcionalidade três ($f = 3$) propiciará o surgimento de ligações cruzadas com a formação de um polímero termorrígido (BILLMEYER, 1984; ELIAS, 1997; ODIAN, 2004; CANEVAROLO, 2006).

Segundo Gupta e Kumar (2007), poliésteres podem ser sintetizados na presença de um catalisador sob pressão reduzida. Em geral, o polímero obtido tem um baixo peso molecular, porque é difícil eliminar totalmente a água da mistura durante a reação. A retirada de água é portanto um fator importante no deslocamento do equilíbrio de uma policondensação para obtenção de polímeros com alta massa molecular.

Poliésteres com alta massa molecular podem ser sintetizados por policondensação, onde a água é eliminada azeotropicamente, isto é, com a adição de um solvente que forme mistura azeotrópica com a água. Ajioka *et al.* apud Gupta e Kumar (2007) sintetizaram PLA com alta massa molecular por policondensação utilizando um solvente azeotrópico adequado. É uma técnica de polimerização em solução que utiliza um catalisador com uma atividade catalítica elevada e um solvente com alta temperatura de ebulição. A água é removida pela destilação azeotrópica com o solvente que é seco antes de voltar à reação. Esta técnica de polimerização permite que a temperatura de reação seja próxima do ponto de fusão do polímero. Existem relatos que foram obtidos PLA com peso moleculares em torno de 3×10^5 Da (GUPTA; KUMAR, 2007). A principal desvantagem da policondensação com mistura azeotrópica é a toxicidade dos solventes e a dificuldade de obter polímeros com elevados graus de pureza.

2.6 Polimerização por abertura de anel (ROP)

De acordo com Canevarolo Jr (2006) nesta polimerização, parte-se de um dímero cíclico, que forma um anel e funciona como a unidade monomérica. Através da abertura deste anel tem-se a geração de uma bifuncionalidade que, ao reagir com outras unidades monoméricas, forma uma cadeia polimérica. Evidentemente, neste tipo de polimerização, não há a formação de subprodutos durante a reação. Os dímeros cíclicos são produzidos a partir da despolimerização de polímeros de baixa massa molecular obtidos por policondensação (GUPTA; KUMAR, 2007). A Figura 2.6. mostra as principais reações envolvidas para síntese de PGA por abertura de anel.

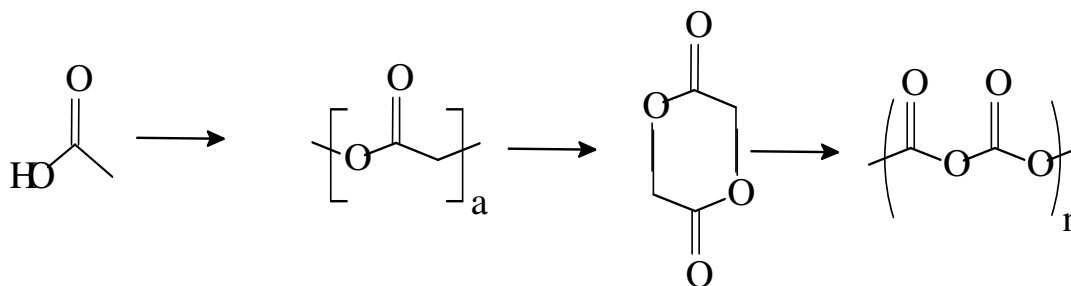


Figura 2.6. Reação de Polimerização do PGA por Abertura de Anel.

A síntese de polímeros por ROP é o método mais comumente estudado devido a possibilidade de variar as propriedades dos polímeros resultantes de forma mais controlada (GUPTA; KUMAR, 2007).

A polimerização por abertura de anéis pode ser realizada através de diferentes mecanismos: Polimerização Aniônica, Catiônica e Mecanismos de Coordenação-Inserção.

No mecanismo aniônico, a polimerização por abertura de anéis é iniciada quando um ânion nucleofílico ataca o grupo carbonílico das lactonas, por exemplo, o ácido láctico, resultando na clivagem de uma das ligações entre o carbono e o oxigênio formando uma estrutura aberta com oxigênio aniônico, que continua a se propagar (GUPTA; KUMAR, 2007;). A Figura 2.7. apresenta o esquema para polimerização aniônica por abertura de anel.

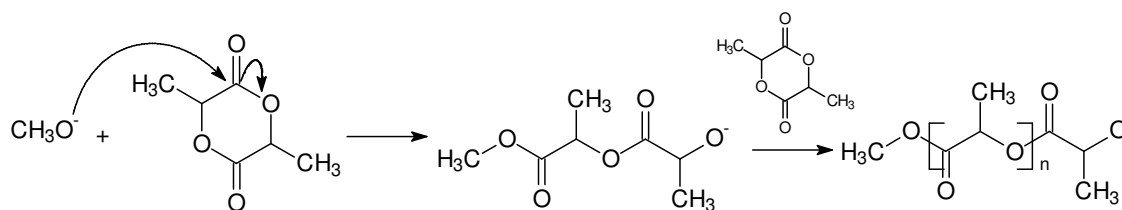


Figura 2.7. Mecanismo da polimerização aniônica por abertura de anel.

Os catalisadores têm atividade bastante elevada a altas temperaturas, porém podem resultar num polímero racêmico e gerar reações paralelas que podem prejudicar o processo de propagação da cadeia. Portanto, é muito difícil obtenção de polímeros com alto peso molecular a partir deste método. Exemplos de polimerização aniônica por abertura de anel de dilactato são os que usam como catalisadores alcóxidos de metais alcalinos (GUPTA; KUMAR, 2007; KARIKARI, 2006; DECHY-CABARET *et al*, 2004).

Para polimerizações catiônicas por abertura de anel ocorrem quando o oxigênio do grupo carbonílico da lactona sofre alquilação ou protonação pelo catalisador, tornando a ligação O-CH carregada positivamente a polimerização ocorre pela repetição dos ataques das espécies positivas formadas aos dímeros até que a inserção de monômeros adicionais seja finalizada pela presença de um composto nucleofílico monofuncional como a água, por exemplo (GUPTA; KUMAR, 2007; KARIKARI, 2006; DECHY-CABARET *et al*, 2004). A polimerização catiônica quando realizada à altas temperaturas pode levar a racemização quando um segundo monômero que tenha um centro quiral seja inserido na propagação da cadeia. Contudo, o efeito da racemização pode ser minimizado se a temperatura de reação estiver em torno de 50 °C, mas, a esta temperatura, a taxa de reação é muito lenta e o rendimento fica prejudicado de forma ROP catiônica é pouco utilizada na preparação de polímeros biodegradáveis (GUPTA; KUMAR, 2007; KARIKARI, 2006; DECHY-CABARET *et al*, 2004). A Figura 2.5. apresenta uma adaptação para o mecanismo de polimerização catiônica por abertura de anel. Os catalisadores

mais usados nas polimerizações catiônicas por abertura de anel são carbocátions, ácidos fortes, como trifluoreto de boro e de ácido trifluoroacético.

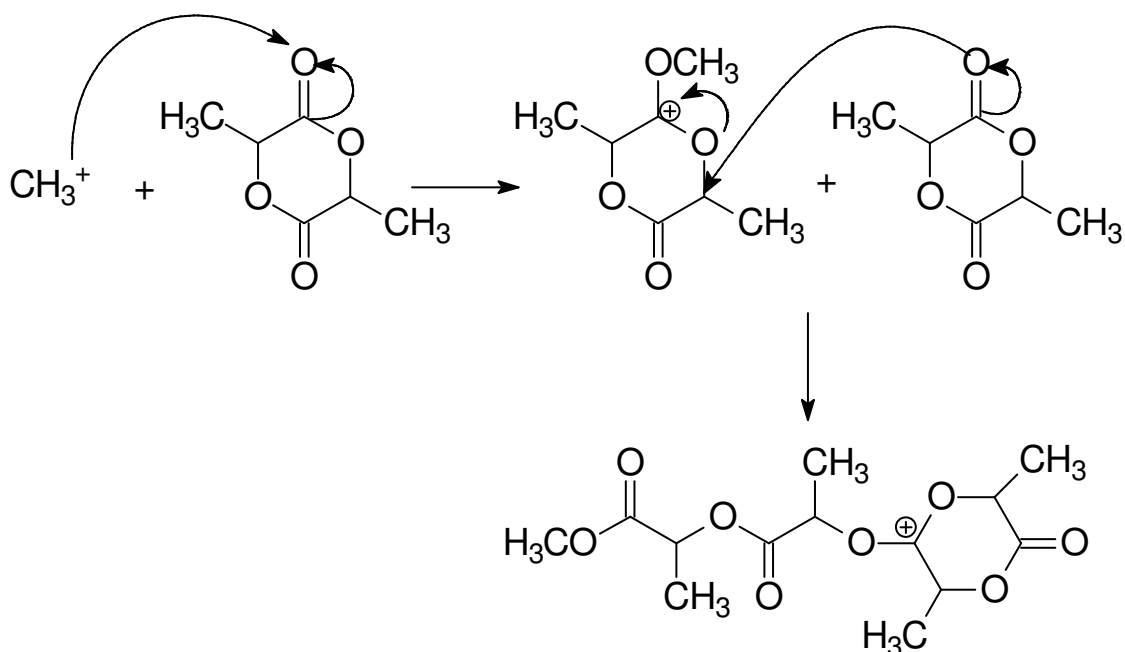


Figura 2.8. Mecanismo da polimerização catiônica por abertura de anel.

A polimerização por mecanismos de coordenação-inserção é o método mais estudado para obter materiais poliméricos biodegradáveis com alta massa molecular. Neste método, os catalisadores utilizados são os à base de alcóxidos de metais. Estes catalisadores podem conter metais com os orbitais p ou d livres, que conferem um ambiente favorável para troca de energia. Os metais Mg, Sn, Ti, Zr e Zn, apresentam um vínculo com o átomo de oxigênio, atuando como ácidos fracos de Lewis.

A primeira etapa dessa reação acontece quando o oxigênio do grupo éster do monômero é temporariamente coordenado com o metal do catalisador/iniciador. Esta coordenação aumenta o nucleofilicidade por parte do catalisador e eletrofilicidade do grupo carbonílico do éster.

Na segunda etapa, a ligação entre os grupos alcóxidos e o oxigênio do grupo carbonílico dos monômeros dos lactatos é quebrada e a cadeia de lactato produzida é ligada a ligação metal oxigênio do iniciador, a polimerização continua quando mais moléculas de lactatos sofrem abertura dos anéis e são inseridas entre as ligações do metal com o oxigênio adjacente, através de

algumas variantes, que permitem controlar os pesos moleculares, obtendo polímeros com altos peso moleculares. Um grande número de catalisadores têm sido estudados para esse processo de síntese por abertura do anel. Os efeitos sobre as propriedades como peso molecular, distribuição de peso molecular e de racemização depende do poliéster sintetizado. A Figura 2.6. apresenta um mecanismo para a polimerização por coordenação-inserção para obter polímeros com alto peso molecular.

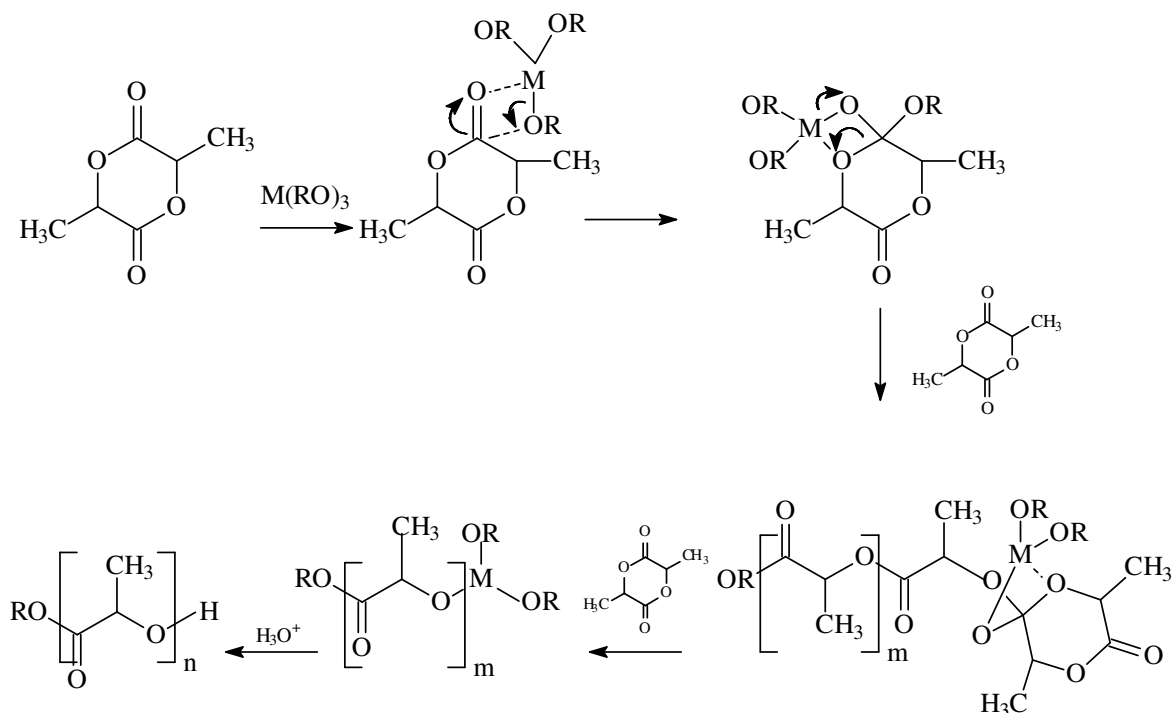


Figura 2.9. Mecanismo da polimerização por abertura de anel através de coordenação-inserção.

A síntese por abertura de anel (ROP) de poliésteres tornou-se o mais eficaz meio de polimerização para obter materiais com elevado peso molecular sejam eles homo e copolímeros. Segundo Albertsson e Varma (2003), a polimerização de poliésteres geralmente é realizada em solução (THF, dioxano, tolueno, etc), emulsão, ou dispersão. A temperatura da polimerização em massa é geralmente na faixa de 100-150 °C, enquanto que, em solução utiliza-se temperaturas mais baixas (0-25°C) para minimizar os efeitos colaterais indesejáveis.

As necessidades para o desenvolvimento de processos ecologicamente corretos e produtos com crescente capacidade em biotecnologia, culminou na

síntese de poliésteres in vitro por catálise enzimática. A Polimerização enzimática é um processo de síntese de polímeros que é baseado no uso de recursos renováveis como matéria-prima. Os catalisadores à base de materiais organometálicos utilizados para a ROP de dímeros cíclicos são baseadas em derivados de metais pesados, que são tóxicos na natureza. Os resíduos destes catalisadores têm de ser removidos para a utilização nas áreas biomédicas e farmacêuticas. As enzimas são catalisadores naturais atóxicos, portanto, um melhor candidato para ROP de poliésteres (ALBERTSSON; VARMA, 2003).

Enzimas como por exemplo, a Lipase são usadas como catalisadores para polimerizações têm várias vantagens sobre os métodos químicos convencionais, que podem incluir: Reações em condições mais amenas como temperatura, pressão, pH, e a ausência de solventes orgânicos; alta regioseletividade enantiomérica e a reciclagem do catalisador. Reações enzimáticas podem ser reversíveis e, portanto, selecionando as condições adequadas para poder controlar a reação de equilíbrio. A hidrólise de ésteres de ácidos graxos em uma solução aquosa pode ser catalisada pela lipase. Algumas lipases são estáveis em solventes orgânicos e podem ser utilizados como catalisadores para a esterificação e transesterificação (ALBERTSSON; VARMA, 2003). Entretanto, os polímeros produzidos por via enzimática in vitro geralmente possuem baixa massa molecular. Apenas em alguns casos como o poli (L-ácido láctico), poli (1,4-dioxano-2-ona) poliésteres com massa molecular $> 10^4$ puderam ser obtidos (ALBERTSSON; VARMA, 2003) .

As vantagens da ROP em relação a policondensação são: a reação pode ser realizada em condições mais amenas, com menos etapas e ausência de subprodutos (GUPTA; KUMAR, 2007; ALBERTSSON; VARMA, 2003). Em contrapartida a obtenção do monômero utilizado para a formação dos anéis, exige um gasto tanto na obtenção como na purificação, elevando consideravelmente, o custo do reagente de partida da reação.

2.7. Catalisadores

De acordo com Gupta e Kumar (2007), os catalisadores utilizados nas reações de polimerização podem ser ácidos e bases de Lewis, compostos

organometálicos e diferentes sais de metais. Contudo, compostos organometálicos são muito mais eficazes na síntese de polímeros com alto peso molecular, particularmente os alquilmetais e halogenetos metálicos, óxidos, carboxilatos e alcóxidos. Halogenetos metálicos, óxidos e carboxilatos de Lewis atuam como catalisadores ácidos e na síntese por ROP são efetivamente iniciados pelo grupo hidroxila contido em compostos como água ou ω -hidróxi ácidos.

Um grande número de catalisadores vêm sendo estudados para a obtenção de poliésteres biodegradáveis. Dentre esses catalisadores tem-se os à base de ferro como os alcóxidos de ferro (etóxido, n-propóxido, isopróxido, n-butóxido); os à base de estanho e zinco como $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, SnCl_4 , $\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_6)_4$ e lactato de zinco $[(n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}_2)\text{AlO}]_2\text{Zn}$. Compostos orgânicos com grupos éteres se mostraram muito eficazes para a síntese do PLA com elevada pureza óptica e peso molecular, e o efeito do grupo éter foi estudado sobre a síntese de PLA utilizando dibutilmagnésio ou cloreto de butilmagnésio. Verificou-se que PLA de peso molecular, na ordem dos 3×10^5 com pureza óptica quase completa foi obtido (LIU *et al*, 2007).

Quando cloreto de lítio é utilizado com etileno glicol (EG) usando α -glucopiranosida como iniciador, polímeros com altos pesos moleculares foram obtidos. Diferentes grupos de pesquisa trabalham sobre uma série de catalisadores, tais como oxietil metacrilato, trialcóxidos de alumínio, alcóxido cíclico de estanho, butil lítio e butilmagnésio, diisopropilamida de lítio (LDA), complexos de Cu, Zn, Co e Ni e base de Schiff, bis (trimetil triazacicloexano) triflato de praseodímio, ítrio, e ítrio tris-(isopropoxietóxido) tem sido estudados por serem muito reativos como iniciadores de polimerização de (D, L)-ácido láctico em diclorometano. Alcóxidos de alumínio reagem através do mecanismo de coordenação/inserção, e são utilizados para obter polímeros com pesos moleculares controláveis e com mínimo de racemização (ALBERTSSON; VARMA, 2003).

O catalisador mais comumente usado para a síntese de polímeros com alta massa molecular à base de polilactatos é o 2-etil-hexanoato de Sn(II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$). Este catalisador tem várias vantagens sobre os outros, como boa solubilidade em solventes orgânicos, estabilidade para polimerizações acima de 180°C. Além disso, foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration)

e, por isso, é tem sido cada vez maior o interesse na síntese de polímeros para embalagem de alimentos e aplicações biomédicas (DECHY-CABARET *et al*, 2004; COULEMBIER, 2006;).

Desde então, dois mecanismos principais foram propostos, o monômero ativado por um mecanismo de coordenação e o mecanismo de inserção foram propostos. Embora os caminhos de reação do $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ continuem a ser debatidos, todos os mecanismos propostos, são catalisados por $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ com um composto que contenha hidroxila. O complexo ativa o monômero na direção de ataque nucleofílico dos álcoois. Foram realizados estudos afim de explorar a viabilidade do trifluoro metano sulfonato estanoso(II), ($\text{Sn}(\text{OTf})_2$) como uma alternativa para $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. Os resultados revelaram que o primeiro apresentou maior atividade, quando comparados com o $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (KARIKARI, 2006; KOWALSKI *et al*, 2000).

A exploração de catalisadores não-tóxicos para os processos de polimerização vem recebendo uma atenção considerável. A utilização de sistemas não-tóxicos é importante devido ao aumento das preocupações biomédicas. Compostos de estanho, por exemplo, são particularmente nocivas para a saúde dos jovens. O desenvolvimento de catalisadores à base de ferro, magnésio e cálcio se apresentaram como alternativas adequadas. A polimerização com catalisadores à base de ferro como etóxido de ferro, n-propóxido de ferro, isopropóxido de ferro e n-butóxido férrico apresenta atividade no início da polimerização em massa de lactatos. Polimerizações por abertura de anel de poliésteres na presença de cálcio também foram analisadas. Em outro estudo, foi usado acetilacetato de cálcio como iniciador e catalisador para a síntese de poliglicolato com alta massa molar copolimerizado com ácido láctico (KARIKARI, 2006).

Embora o processo de polimerização por abertura de anel seja o mais utilizado para obtenção de poliésteres biodegradáveis de alta massa molecular, a síntese por policondensação vem recebendo um grande interesse devido ao seu baixo custo, além de que para o primeiro se necessita de dímeros com elevada pureza. Moon *et al*, (2003) desenvolveram sínteses por policondensação no sentido de obter polímeros com altos pesos moleculares usando catalisadores à base de estanho, SnCl_2 e $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ combinados com alcóxidos de metais ou ácidos protônicos como co-catalisadores. Nevin (1981)

também preparou copolímeros (PLGA) com pesos moleculares maiores que 5kDa por policondensação, utilizando como catalisadores resinas de troca iônica com características ácidas.

A principal vantagem do uso de resinas de troca iônica como catalisadores de policondensação é a facilidade de separação do produto final obtendo-se polímeros livres de resíduos catalíticos. Neste trabalho, foi investigado o uso de uma resina de troca iônica, contendo estanho adsorvido na síntese de PLGA por policondensação. Esperava-se que o uso de estanho suportado em um sólido polimérico aumentasse a atividade catalítica, mantendo-se a facilidade de separação de um catalisador heterogêneo.