



POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS: NOVAS PERSPECTIVAS PARA AS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SOARES, Amanda Queiroz¹; OLIVEIRA, Leonardo François²; RABELO, Denilson³; SOUZA, Aparecido Ribeiro⁴.

Palavras-chave: PLA, PLGA, Esterificação

1. INTRODUÇÃO

Os biomateriais poliméricos e seus compósitos podem ser classificados como bioestáveis, totalmente biodegradáveis ou parcialmente biodegradáveis. Os polímeros bioestáveis são praticamente inertes, causam uma resposta mínima por parte do tecido e mantêm suas propriedades durante anos. Os implantes totalmente absorvíveis são hidroliticamente instáveis e possuem características de biodegradação tais que os tornam capazes de serem totalmente eliminados pelo metabolismo corpóreo até certo tempo após o implante. Os polímeros parcialmente absorvíveis também são hidroliticamente instáveis, mas como não conseguem ser totalmente metabolizados pelo organismo e eliminados deste, não dispensam a necessidade da segunda cirurgia que retira o implante após a cicatrização do tecido. Até 1960, polímeros hidroliticamente instáveis eram considerados uma descoberta desastrosa, entretanto, com o avanço das pesquisas, esse materiais passaram a despertar o interesse nas áreas médicas e farmacêuticas especialmente devido à possibilidade de serem utilizados em implantes temporários (suturas, grampos, nano-reservatórios para drogas etc). O Poli (ácido láctico) (PLA) e o Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) são poliésteres relativamente hidrofóbicos, instáveis em condições úmida e biodegradáveis a subprodutos atóxicos (ácido láctico, ácido glicólico, dióxido de carbono e água) e produzidos a partir de recursos renováveis e facilmente. Os polímeros derivados dos ácidos láctico e glicólico têm recebido muita atenção nas pesquisas de polímeros biodegradáveis alternativos, sendo que já obtiveram aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) para a utilização como sistemas de liberação de drogas, existindo diversos estudos demonstrando sua baixa toxicidade. Os objetivos deste trabalho foram produzir partículas de copolímero estireno-divinilbenzeno sulfonado para servir de catalisador para a síntese de polímeros à base de ácido láctico. Realizar a síntese e purificação do poli (ácido láctico) (PLA) e de seu copolímero poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA). Caracterizar o material sintetizado por viscometria e espectroscopia na região do infravermelho. Avaliar a importância da esterificação prévia dos monômeros para as sínteses do PLA e PLGA.

2. METODOLOGIA

2.1 – Síntese do Copolímero Estireno-Divinilbenzeno (Sty-DVB)

O copolímero à base de estireno e divinilbenzeno foi sintetizado através de polimerização em suspensão aquosa e purificado em um sistema água/etanol O

copolímero Sty-DVB foi sulfonado na presença de ácido sulfúrico concentrado e de dicloroetano.

2.2 - Sínteses dos Polímeros à base de Ácido Láctico

Os monômeros foram previamente destilados. O poli(ácido láctico) sem esterificação prévia dos monômeros (PLA-s/est) foi sintetizado através de policondensação, assim como todos os outros polímeros deste trabalho. Após a destilação dos monômeros, adicionou-se 0,9g do catalisador Sty-DVB sulfonado e 30 mL de hexano; o sistema foi mantido em refluxo por 61 horas a 110°C, sob agitação. A síntese do poli(ácido láctico) com esterificação prévia dos monômeros (PLA-s/est) foi realizada em duas etapas, sendo a primeira a esterificação dos monômeros e a segunda a polimerização propriamente dita; após a destilação dos monômeros, adicionou-se 60,0 mL de etanol, 0,9g do catalisador Sty-DVB sulfonado e 30 mL de hexano; o sistema foi mantido em refluxo por 73 horas a 110°C, sob agitação. O poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) sem esterificação prévia dos monômeros (PLGA-s/est) foi realizada de acordo com a síntese do PLA-s/est; o tempo total de reação foi de 73 horas. O poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) com esterificação prévia dos monômeros (PLGA-c/est) foi realizada de acordo com a síntese do PLA-c/est; o tempo total de reação foi de 60 horas. Os polímeros foram purificados em um sistema diclorometano/água.

2.3 – Identificação dos polímeros por espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Para obtenção dos espectros na região do infravermelho utilizou-se um Espectrômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) –Bomem Michelson MB-Series Hartmann & Braun. As amostras foram secas e dispersas em KBr, e trituradas até completa pulverização. Depois cada uma das amostras foi prensada em forma de pastilha. Os espectros foram registrados na região de 4000 a 400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} .

2.4 – Identificação dos polímeros por viscometria

Para determinações de viscosidade intrínseca, η_{inh} , foi utilizado um viscosímetro AVS-350 acoplado ao banho termostatizado CT 52, ambos da marca Schott, e capilar modelo Cannon-Fenske, número 520 03/25. Os tempos de escoamento foram determinados tanto para as soluções como para o solvente puro.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O catalisador utilizado na síntese destes polímeros à base de ácido láctico é uma matriz polimérica do tipo macroporosa, cuja estrutura foi modificada por reação de sulfonação com ácido sulfúrico concentrado, resultando em uma resina de troca iônica de caráter ácido. Esse catalisador heterogêneo facilita a sua retirada do sistema sem deixar resíduos, eliminando-se os riscos de toxicidade. Este tipo de catalisador difere muito dos outros trabalhos descritos na literatura, que utilizam ácidos e metais pesados como catalisador. As condições de síntese variaram basicamente na presença ou ausência da esterificação prévia dos monômeros. Na síntese dos polímeros com esterificação prévia dos monômeros, PLA-c/est e PLGA-c/est, os precursores ácidos láctico e glicólico foram previamente esterificados com etanol produzindo lactato e glicolato de etila, respectivamente. Em seguida, iniciou-se a reação de policondensação. O etanol produzido durante a reação foi destilado juntamente com o hexano e retirado do sistema. A condensação desses ésteres tem

como subproduto o etanol, que pode ser facilmente retirado da reação devido ao seu menor ponto de ebulição em relação à água. De acordo com Nevin, o peso molecular estimado para os PLGA's sintetizados neste trabalho é por volta de 6.000 Daltons. Embora seja mais fácil retirar etanol do sistema do que a água, a esterificação dos monômeros não foi eficaz na elevação do peso molecular destes polímeros.

As absorções características dos polímeros obtidos neste trabalho são três fortes bandas devidas a vibrações do grupo CCOOC. Ou seja, a banda devida ao estiramento do C=O em 1751 cm^{-1} , a banda devida ao estiramento assimétrico do CO em 1195 cm^{-1} e em 1110 cm^{-1} ao estiramento simétrico COC (Figura 3). A presença da deformação axial do éster comprova as ligações características destes poliésteres em todos os polímeros, comprovando as ligações características destes polímeros.

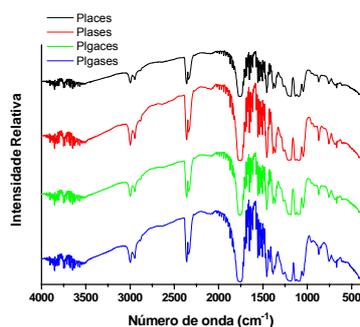


Figura 3. Espectros de absorção na região do infravermelho para os polímeros a base de ácido láctico

4. CONCLUSÃO

O desenvolvimento de polímeros biodegradáveis pode ser citado atualmente como um dos pontos de maior interesse às ciências farmacêuticas relacionada ao estudo dos polímeros. É conhecida a importância das resinas de troca iônica como catalisadores e, principalmente neste caso, são de grande valia devido à fácil retirada do meio reacional, evitando contaminantes e possíveis efeitos tóxicos. A esterificação prévia dos monômeros, embora auxilie na retirada do etanol para deslocar o equilíbrio para a formação dos produtos, não é fundamental para elevar o peso molecular dos polímeros formados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, M M M.- Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. Monografia LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP <http://lqes.iqm.unicamp.br>, 2003.

CUNHA JÚNIOR, A S; FIALHO, S L; REGO, M G B; CARDILLO, J A; SIQUEIRA, R C; JORGE, R. Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular. Arq. Bras. Oftalmol. Vol 66, n. 6, 2003.

DUTKIEWICZ, S; GROCHOWSKA-ŁAPIENIS, D; TOMASZEWSKI, W. Fibres & textiles. Vol. 11, No. 4 (43), 2003.

DRUMOND, W S; WANG, S H; MOTHÉ, C G. Polímeros. 14, 2004.

HASLAM, J; WILLIS, H A. Identification and Analysis of Plastics. London Iliffe Books Ltd, 1965

HYON, S H; JAMSHIDI, K; IKADA, Y. Biomaterials, 16, p. 1503-1508, 1997.

MARTIN, O; AVÉROUS, L. Polymer, 42, p. 6209, 2001.

NAKANISHI, K; SOLOMON, P H. Infrared Absorption Spectroscopy. 2ª Ed., 1977

NEVIN, R S. Polymerization process and product. Patente Americana: US 4 273 920, 16.06, 1981.

SCHUGENS, C H; GRANDFILS, C; JEROME, R; TEYSSIE, P H; DELREE, P; MARTIN, D; MALGRANGE, B; MOONEN, G. Journ. of Biomed. Mat. Res. 29, p.1349 (1995).

SILVERSTEIN, R M; BASSLER, G C; MORRIL, T C. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 5ª Ed., Rio de Janeiro – RJ, Editora Guanabara Koogan S. A., 1994.

TSUJI, H; IKADA, Y J. Appl. Polym. Sci., 67, p.405, 1998.

¹ Bolsista de iniciação científica. Instituto de Química - LQS - Laboratório Química de Superfície, amandaqueiroz@yahoo.com.br

² Aluno de iniciação científica. Instituto de Química - LQS - Laboratório Química de Superfície, amandaqueiroz@yahoo.com.br

³ Co-Orientador/Instituto de Química/UFG, denilson@quimica.ufg.br

⁴ Orientador/Instituto de Química/UFG, ardsouza@quimica.ufg.br