

11º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS

16 a 20 de Outubro de 2011
Campos do Jordão - SP



Microesferas aspergidas de poli(ácido láctico) obtidos com compostos de cálcio

Raquel P. Gonçalves^{1*}, Paulo H. de Souza Picciani¹, Marcos L. Dias¹

1 – Instituto de Macromoléculas - Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Cidade Universitária, Rio de Janeiro – RJ. raquelpires@ima.ufrj.br

Resumo: Neste trabalho foram sintetizados PLLA e PDLA utilizando como iniciador o metóxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OMe})_2$). Este composto apresenta considerável atividade na polimerização em massa de L-lactídeo (LLA) e D-lactídeo (DLA) produzindo polímeros com massa molar média (M_w) de até 22300 g/mol e microestrutura contendo quantidade significativa de estereoesmos, como revelado por ^{13}C RMN. Foram também preparados copolímeros em bloco, contendo blocos de L- e D-ácido láctico, utilizando o método de adição seqüencial de LLA e DLA na tentativa de obtenção de estereocomplexos. Análises de microscopia eletrônica de varredura (SEM) revelaram que os polímeros obtidos com os catalisadores de cálcio foram produzidos na forma de microesferas com diâmetros da ordem de 5 μm através da técnica de *electrospray*.

Palavras-chave: PLLA, PDLA, copolímero, iniciadores de cálcio, microesferas.

Sprayed microspheres of poly(lactic acid) obtained with calcium compounds

Abstract: In this work PLLA and PDLA were synthesized using calcium methoxide ($\text{Ca}(\text{OMe})_2$) as initiator. This compound shows good activity in the bulk polymerization of L-lactide (LLA) and D-lactide (DLA) producing polymers with average molecular weight up to 22,300 g/mol, but with microstructure containing a significant amount of estereoesmos, as revealed by ^{13}C NMR. Block copolymers containing blocks of L- and D-lactic acid were also prepared, using the method of sequential addition of LLA and DLA in an attempt to obtain stereocomplexes. Analyses of scanning electron microscopy (SEM) revealed that the polymers obtained with catalysts of calcium produced PLA microspheres with diameters of around 5 μm via *electrospray* technique.

Keywords: PLLA, PDLA, copolymer, calcium initiators, microspheres.

Introdução

Durante os últimos anos, os polímeros biodegradáveis, biocompatíveis e bioabsorvíveis têm recebido grande atenção de diversas áreas, principalmente biomédica e farmacêutica. Entre eles, os polilactídeos (PLAs) se apresentam como uma classe útil e atrativa de poliésteres biodegradáveis, que certamente desempenharão no futuro papel ainda mais importante na área biomédica [1-3]. Um método de sintetizar PLAs é a polimerização de lactídeos via abertura de anel (ROP) utilizando complexos metálicos como iniciadores. O mais utilizado tem sido o octoato de estanho, mas por apresentar elemento metálico com potencial citotoxicidade, seu uso em polilactídeos para uso biomédico tende a ser limitado, uma vez que a remoção completa do catalisador dificilmente ocorre e assim, seu emprego é questionado por diversos grupos. Uma alternativa para esses polímeros destinados à aplicação biomédica é o uso de catalisadores não-tóxicos à base de compostos de

magnésio e cálcio, que apesar de ter menor atividade catalítica para a polimerização por abertura de anel, são biocompatíveis [4].

Quando comparada com outros polímeros, o poli(L-ácido láctico) (PLLA) tem sua aplicação limitada devido à sua baixa estabilidade térmica. Uma nova abordagem para superar esta desvantagem é a preparação de materiais contendo estereocomplexos entre PLLA e poli(D-ácido láctico) (PDLA). Assim, a mistura de PLLA e PDLA é um material mais cristalino, com melhor estabilidade térmica e ampla faixa de propriedades, dependendo da massa molar e da proporção entre cada polímero. Esses materiais podem ampliar ainda mais o campo de aplicação destes polímeros, como filmes, fibras, microesferas e hidrogéis [1,2,5].

Recentemente a aplicação de esferas poliméricas com tamanho micro e nanométricos têm recebido grande atenção. A técnica de *electrospray* é um método possível para obtenção dessas esferas. A técnica baseia-se na aplicação de uma força eletrostática sobre o polímero no estado fluido para conduzir à formação das esferas. Este processo é influenciado por variáveis como propriedades da solução (concentração, condutividade elétrica, tensão superficial, massa molar do polímero); variáveis do equipamento (tensão e geometria) e parâmetros ambientais (umidade e temperatura) [6,7,8].

Neste trabalho são apresentados os resultados relacionados à obtenção de microesferas de copolímeros de PLA preparados pela polimerização de L-lactídeo (LLA) e D-lactídeo (DLA) por abertura de anel utilizando metóxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OMe})_2$) como catalisador.

Experimental

Síntese de PLAs: Os homopolímeros PLLA e PDLA e o copolímero em bloco PLLA-PDLA foram preparados por polimerização em massa via abertura de anel com o catalisador $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ (Sigma-Aldrich). Os copolímeros em bloco foram obtidos pela adição seqüencial dos monômeros L-lactídeo e D-lactídeo (Purac) durante a polimerização, que foi realizada em frascos schlenk e atmosfera inerte, nas razões molares monômero/catalisador de 100 e 10000. Ao final da reação, o polímero foi dissolvido em clorofórmio (CHCl_3), precipitado em etanol e seco primeiramente em temperatura ambiente por 24 horas e depois em estufa a 60°C por 24 horas. Os homopolímeros e os estereocomplexos foram caracterizados em cromatografo GPC Waters, equipado com detector de índice de refração, utilizando THF como eluente e TGA (TA Instruments).

Electrospraying: Soluções dos polímeros com diferentes concentrações foram previamente preparadas usando clorofórmio como solvente. Foram então utilizadas em um sistema de eletrofiação/eletroaspersão com fonte de tensão Glassman High Voltage, USA e bomba de seringa. Tensões entre 20 e 30 kV foram aplicadas, sendo as esferas coletadas em uma placa aterrada recoberta com folha de alumínio, colocada a uma distância de 15 cm da agulha. As microesferas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura – MEV (JEOL, Japão).

Resultados e Discussão

Em estudo prévio realizado por Dias e Palermo [9,10] sobre a polimerização de LLA com $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ foi mostrado que a reação de polimerização iniciada com este composto de cálcio apresenta um comportamento de polimerização viva ou controlada, indicado pela relação linear entre conversão e massa molar com o tempo de reação. Assim, em uma polimerização de lactídeo com o iniciador, a adição de mais monômero após o consumo total de uma primeira carga de monômero introduzida no sistema reacional ocasionaria a continuação da polimerização. Essa continuidade na polimerização proporcionaria o aumento na massa molar do polímero. Considerando essa característica viva da polimerização de lactídeos com $\text{Ca}(\text{OMe})_2$, foi investigada a possibilidade de obtenção de copolímeros em bloco, que contivessem blocos de PLLA e PDLA. Tal copolímero pode gerar, no estado sólido, estereocomplexos [5,6,11].

Assim, sínteses objetivando a obtenção de copolímeros em bloco foram realizadas fazendo a adição sequencial dos dois tipos de lactídeos, isto é, primeiramente o DLA e em seguida o LLA, utilizando-se o dobro do tempo reacional empregado nas reações de homopolimerização. Os resultados de conversão e massa molar obtidos nestes experimentos de tentativa de copolimerização, assim como as condições reacionais estão resumidos na Tabela 1. Os resultados de massa molar sugerem que L-lactídeo adicionado como segunda carga de monômero foi incorporado à cadeia de PDLA produzida na primeira etapa do processo de polimerização, gerando blocos distintos PDLA-PLLA. Outra evidência da formação do copolímero em bloco é mostrada pela análise da curva de GPC (Figura 1), que apresentou formato monomodal. Caso tivesse ocorrido uma nova polimerização do monômero do tipo L-, poderia também ser observada curva monomodal, entretanto, o material apresentaria menor massa molar. Ao dobrar a carga de monômero e o tempo reacional, poderia ser esperado que a massa molar também seria dobrada. Em algumas das reações de copolimerização realizadas, os copolímeros obtidos não apresentaram o dobro da massa molar. Os resultados podem ser explicados considerando-se que, durante a

introdução da segunda carga de monômero, apesar de a manipulação ter ocorrido sob atmosfera inerte, pode ter ocorrido pequena contaminação por umidade. Esse contaminante pode ter provocado certo grau de transferência de cadeia, reduzindo a massa molar do produto final.

Tabela 1. Reações de polimerização em massa de LLA e DLA com $\text{Ca}(\text{OMe})_2$

Reação	PLA	LA/Ca	t (min)	N (%)	M_w	M_n	M_w/M_n
1	PLLA	100	300	66,3	16900	7600	2,2
2	PDLA	100	300	81,5	14900	7600	1,9
3	PDLA-PLLA	100	580	52,3	22300	13700	1,6
4	PLLA	10000	1440	39,8	5300	3600	1,7
5	PDLA-PLLA	10000	2880	59,6	19600	11500	1,7

Observou-se através da análise de ^{13}C -NMR a presença dos três sinais característicos dos grupos $\text{C}=\text{O}$, CH e CH_3 em 169,6; 68,9 e 16,6 ppm, respectivamente. A Figura 1B apresenta de forma ampliada a região de carbonila do espectro. A figura mostra que, conforme observado para os homopolímeros preparados com $\text{Ca}(\text{OMe})_2$, o polímero obtido pela polimerização com adição sequencial de monômeros também apresenta grande quantidade de erros na cadeia, provavelmente ocasionados por reações de racemização. Os sinais laterais estão relacionados com a presença de grandes quantidades de díades DL ou LD, provavelmente originada de processos de racemização induzidos pelas altas temperaturas da polimerização em massa e possivelmente pelo átomo de cálcio. Como resultado desses processos de racemização, o polímero formado apresenta menor estereorregularidade.

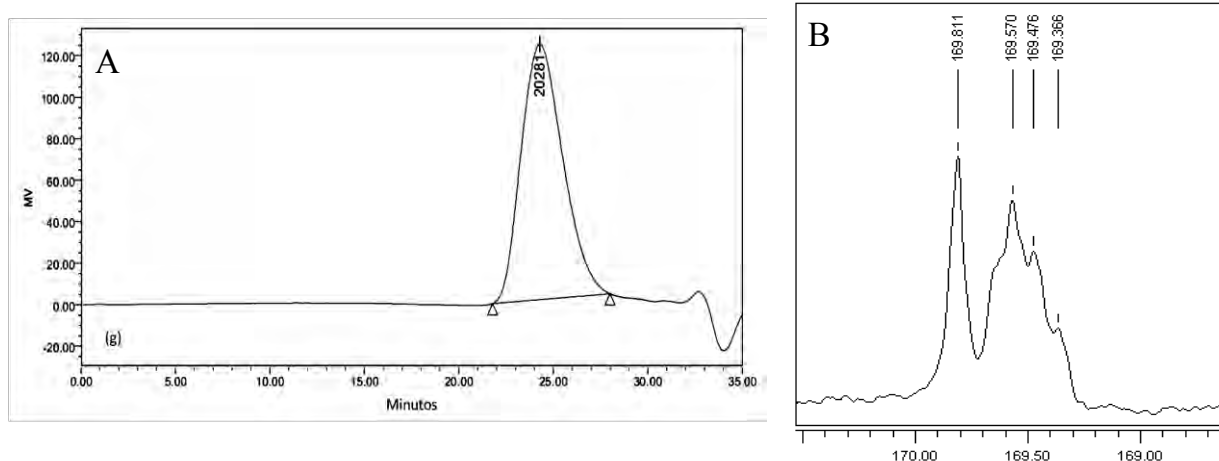


Fig. 1. Curva de GPC (A) e ampliação da região de carbonila do espectro de ^{13}C NMR (B) do polímero obtido na Reação 3

O percentual de tétrades mmm, que está relacionada à quantidade de sequências isotáticas pelo encadeamento de unidades D- ou L- , determinado pela integração das áreas dos picos, resultou em %mmm= 41,1%.

Durante o *electrospraying*, de modo a limitar o universo amostral, algumas condições foram mantidas constantes enquanto outras foram variadas para a obtenção das esferas. Verificou-se que a tensão superficial da solução e a força do campo elétrico aplicado desempenham um papel importante na estabilidade do jato. Isso justifica a observação de que nos experimentos realizados, em determinadas soluções, o fluxo do jato rompe em pequenas partículas que são depositadas no coletor.

De acordo com os resultados obtidos nas polimerizações com $\text{Ca}(\text{OMe})_2$, os valores de massa molar obtidos não foram elevados e mesmo em concentrações de 50%, a utilização dos polímeros de menor massa molar não permitiu a obtenção de soluções suficientemente viscosas. A partir desses resultados, escolheu-se os polímeros de maior massa molar para serem eletroaspergidos. As micrografias eletrônicas ilustradas na Figura 2 indicam que foram obtidas microesferas com diâmetros de aproximadamente 3 μm . Essas microesferas tem potencial aplicação biomédica, já que são de PLA's polimerizados com um catalisador biocompatível.

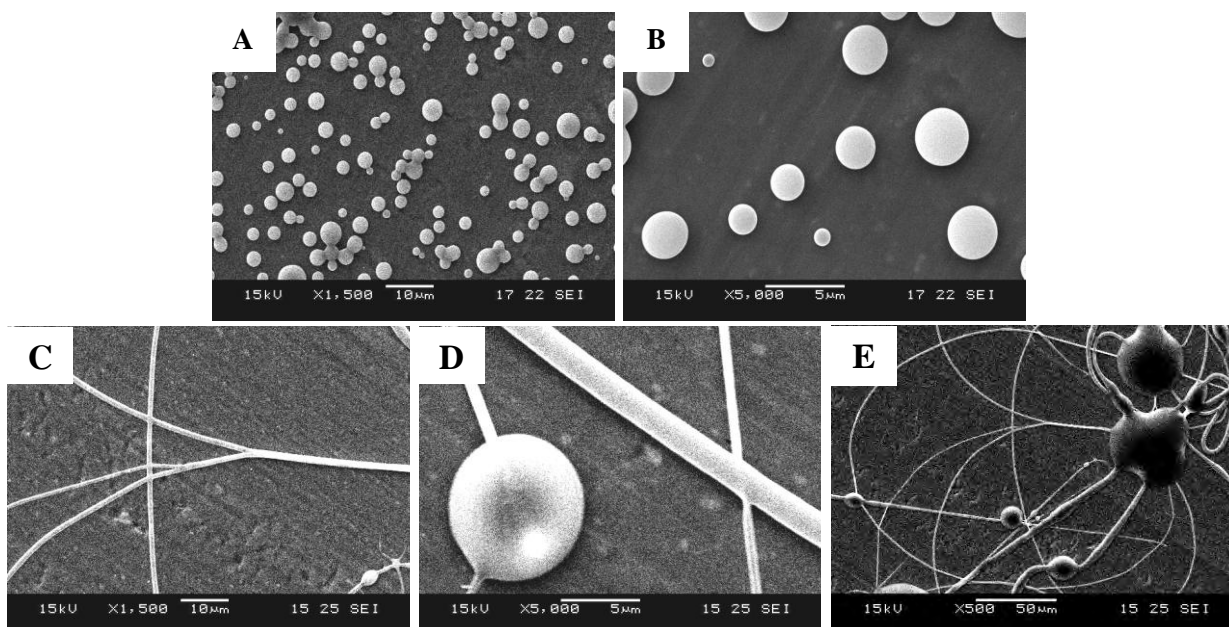


Fig. 2. Imagens de SEM de copolímeros em bloco PDLA-PLLA obtidos com catalisador de Ca eletrofiados: vazão= 0,5 mL/h, concentração= 50% (p/v), tensões= A e B = 20kV e C,D e E= 30kV

Nesta solução de polímero de baixa massa molar, a aplicação da tensão promoveu a formação dessas gotas, devido ao rompimento do jato. Foi observado que com o aumento da tensão aplicada na solução de copolímero com concentração de 50% (m/v) ocorreu a formação fibras com diâmetros de cerca de 2 μm , mas ainda com a presença dos grânulos. Como ilustrado na Fig. 2, grânulos interligados por fibras foram gerados com o aumento da tensão.

Conclusões

O composto $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ apresenta significativa atividade na polimerização de lactídeos em massa por abertura de anel. Porém, os PLAs obtidos com este iniciador apresentam microestrutura contendo alto teor de estereorros. Os experimentos realizados mostraram que a tensão aplicada e a viscosidade da solução, que por sua vez está relacionada à massa molar do polímero (PLA) obtido, são os principais fatores que afetam a morfologia das esferas. Os PLAs sintetizados com $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ produziram microesferas a menor tensão (20kV) e microfibras ligadas a partículas disformes em maiores tensões (30kV).

Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida durante a realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. H. R. KRICHELDORF, *Chemosphere*, 2001, 43,1,49.
2. S.H. BARBANTI; C.A. ZAVAGLIA; E.R. DUEK; *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 2005,15.
3. Z. Y. ZHONG, *et al. Polymer Bulletin*, 2001, 46, 1, 51.
4. X. XU, *et al. Journal of Organometallic Chemistry*, 2010, 695, 8,1155.
5. D. BRIZZOLARA, *et al. Macromolecules*, 1996, 29, 1,191.
6. D.R. CHEN, D. Y. H. PUI, , S. L. KAUFMAN; *J. Aerosol Sci.*,1995, 26,6,963.
7. J.DOSHI; D. H. RENEKER; *Journal of Electrostatics*, 1995, 35, 2-3,151.
8. J.TAO; S.SHIVKUMAR; *Materials Letters*, 2007, 61,11-12, 2325.
9. L.C.M. PALERMO, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.
10. M.L. DIAS, L.C. PALERMO, A.C. SILVINO, *Macromol. Symp.* 2011, 299/300, 156.
11. H.TSUJI, *Macromolecular Bioscience*, 2005, 5, 7, 569.