AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**Estudo do Processo de Síntese dos dímeros lactídeo e glicolídeo para obtenção do
PLGA Poli (Ácido Lático-co-Ácido Glicólico) utilizados na Produção de Fontes
Radioativas.**

RAQUEL VALERIO DE SOUZA

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

**Orientador:
Prof. Dr. Carlos Alberto Zeituni**

**São Paulo
2017**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**Estudo do Processo de Síntese dos dímeros lactídeo e glicolídeo para obtenção do
PLGA Poli (Ácido Lático-co-Ácido Glicólico) utilizados na Produção de Fontes
Radioativas.**

RAQUEL VALERIO DE SOUZA

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

Orientador:
Prof. Dr. Carlos Alberto Zeituni

Versão Corrigida
Versão Original disponível no IPEN

São Paulo
2017

Dedico esse trabalho a um grande
companheiro, meu pai Ricardo.

Agradecimentos

Ao Dr. Carlos Alberto Zeituni, pela orientação, oportunidade e, principalmente, pela motivação quando me deparei com as dificuldades.

Ao Instituto de Pesquisas Energética e Nucleares pela oportunidade de realização desse trabalho.

À Dra. Maria Elisa Rostelato por toda ajuda, dicas e conselhos importantes.

À Dra. Maria Conceição Costa Pereira e Dr. Leonardo Gondim de Andrade e Silva pelos laboratórios concedidos e pelo empréstimo de materiais para execução dos experimentos.

Ao Dr. Reinaldo Giudici, do Departamento de Engenharia Química da Escola Politécnica, pela concessão do laboratório e pelas dicas e conselhos valiosos.

À Dra. Luci Diva Brocardo Machado pela assistência nas análises térmicas.

Ao M.Sc. Djalma Batista Dias pelo auxílio nas análises dos compostos obtidos e pelas conversas encorajadoras.

À Dra. Áurea Beatriz Cerqueira Geraldo e ao Eduardo de Moura por toda ajuda nas análises de Infravermelho.

À Dra. Solange Kazumi Sakata pela ajuda, conselhos e concessão do laboratório.

Ao M.Sc. Samir Luiz Somessari pela ajuda na solução de problemas nos laboratórios.

Aos Dr. Anselmo Feher e Dr. Osvaldo Luiz da Costa pelos conselhos estimulantes e desafiadores.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

Meu muito obrigada a todos os colegas do Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) que de uma forma ou de outra colaboraram com a execução desse trabalho.

Agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

O valor do homem é
determinado, em primeira linha,
pelo grau e pelo sentido em que
se libertou do seu ego.
(Albert Einstein)

ESTUDO DO PROCESSO DE SÍNTESE DOS DÍMEROS LACTÍDEO E GLICOLÍDEO PARA OBTENÇÃO DO PLGA POLI(ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) UTILIZADO NA PRODUÇÃO DE FONTES RADIOATIVAS

Raquel Valerio de Souza

RESUMO

Câncer é a segunda causa de morte no mundo e foi responsável por 8,8 milhões de mortes em 2015, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), essa doença é um problema de utilidade pública. Em valores absolutos, o câncer de próstata, neoplasia maligna mais comum entre os homens, é o sexto tipo mais comum no mundo. Dentre os tratamentos para câncer de próstata estão a cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Um dos principais tipos de radioterapia é a braquiterapia, realizada por meio de sementes radioativas de iodo-125, que são inseridas na próstata do paciente e liberam pequenas doses de radiação. Essas sementes podem ser introduzidas soltas ou em cordas poliméricas. Quando introduzidas soltas, de acordo com a literatura, essas sementes podem migrar para outros órgãos. Para evitar essa migração, usa-se as sementes em cordas poliméricas. As cordas poliméricas são constituídas pelo poli(ácido lático-co-ácido glicólico), PLGA. O PLGA pode ser obtido por meio de seus dímeros cíclicos: glicolídeo e lactídeo. Esses dímeros, por sua vez, podem ser produzidos a partir de seus respectivos monômeros, os ácidos glicólico e lático. O objetivo desse trabalho foi analisar e discutir as condições favoráveis à síntese dos dímeros glicolídeo e lactídeo, dentre elas, etapas do processo e valores de temperatura e pressão. Foram executados sete experimentos com diferentes temperaturas e pressões nas três etapas da síntese: desidratação do ácido, formação do pré-polímero e despolimerização do pré-polímero. Na etapa intermediária da síntese, foi obtido o PLA quando foram utilizadas temperaturas acima de 150°C. A etapa final mostrou que temperaturas abaixo de 200°C não formam os dímeros.

Palavras-chaves: Sementes de Iodo-125, PLGA, Lactídeo, Glicolídeo.

GLYCOLIDE AND LACTIDE SYNTHESIS PROCESS STUDY FOR PRODUCTION OF PLGA POLY(LACTIC ACID-CO-GLYCOLIC ACID) USED IN RADIOACTIVE SOURCES PRODUCTION

Raquel Valerio de Souza

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of world death and it was responsible for 8.8 million deaths in 2015, according to the World Health Organization (WHO). According to the National Cancer Institute (INCA), this disease is a public utility problem. In absolute values, prostate cancer, the most common cancer among men, is the sixth most common type in the world. Among prostate cancer treatments are surgery, chemotherapy and radiotherapy. One of the main radiotherapy types is brachytherapy, performed by iodine-125 radioactive seeds, which are inserted into the patient's prostate and release small radiation doses. These seeds can be introduced loose or such as stranded seeds. When introduced such as loose seeds, according to literature, these seeds can migrate to other organs. In order to avoid this migration, it is used stranded seeds. The stranded seeds are composed of PLGA, poly(lactic acid-co-glycolic acid). PLGA can be obtained by its cyclic dimers: glycolide and lactide. These dimers can be produced from their respective monomers, glycolic and lactic acids. The purpose of this study was to analyze and discuss the favorable conditions of the glycolide and lactide synthesis, such as process steps and temperature and pressure values. Seven experiments were performed at different temperatures and pressures in three synthesis steps: acid dehydration, prepolymer formation and depolymerization of prepolymer. In intermediary step, the PLA was obtained when temperatures were above 150°C. The final step showed that dimers are not formed at temperatures below 200°C.

Key words: Iodine-125 radioactive seeds, PLGA, Lactide, Glycolide.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Câncer de próstata.....	11
1.2 Tratamento do câncer de próstata.....	13
1.3 Sementes de iodo-125.....	14
1.4 Cordas poliméricas.....	17
2. OBJETIVOS.....	19
2.1 Gerais.....	19
2.2 Específicos.....	19
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
3.1 Biomateriais e polímeros sintéticos bioabsorvíveis.....	20
3.2 Poliésteres alifáticos e o copolímero PLGA.....	21
3.3 Policondensação.....	25
3.4 Polimerização por abertura de anel.....	26
3.5 Ácido láctico e síntese do lactídeo.....	26
3.6 Ácido glicólico e síntese do glicolídeo.....	30
3.7 Catalisador.....	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.1 Síntese do Glicolídeo.....	34
4.2 Síntese do Lactídeo.....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
5.1 Desidratação e policondensação dos ácidos.....	37
5.2 Despolimerização do oligômero e obtenção dos dímeros.....	39
6. CONCLUSÃO.....	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Câncer: um problema de saúde pública.....	10
Figura 2 – Número de casos novos no Brasil e tipos de cânceres mais incidentes em homens e mulheres.....	11
Figura 3 – Localização da próstata.....	12
Figura 4 – Casos diagnosticados de câncer de próstata em 2012.....	13
Figura 5 – Desenho esquemático da semente de iodo-125 utilizada no Brasil.....	15
Figura 6 – Comparação entre diferentes tipos de sementes de iodo-125.....	15
Figura 7 – Comparação da taxa de migração entre sementes soltas, mistas e em cordas poliméricas.....	16
Figura 8 – Total de sementes soltas e em cordas comercializadas no Brasil entre os anos de 2005 e 2011.....	17
Figura 9 – As duas formas de obtenção do PGA.....	22
Figura 10 – As duas formas de obtenção do PLA.....	23
Figura 11 – Hidrólise do PLGA.....	24
Figura 12 – Diagrama da reação de policondensação do ácido láctico para formação do PLA	26
Figura 13 – Diagrama da reação de policondensação do ácido glicólico para formação do PGA.....	26
Figura 14 – Diagrama estrutural dos isômeros ópticos do ácido láctico: ácido L-lático e ácido D-lático.....	27
Figura 15 – Isomeria óptica do lactídeo.....	27
Figura 16 – Diagrama do processo de síntese do lactídeo.....	28
Figura 17 – Reação de <i>back-biting</i> para formação do lactídeo.....	29
Figura 18 – Estrutura molecular do ácido glicólico.....	30
Figura 19 – Estrutura molecular do glicolídeo.....	31
Figura 20 – Reação de síntese do glicolídeo.....	31
Figura 21 – Diagrama para síntese do lactídeo e glicolídeo.....	33

1 INTRODUÇÃO

Neoplasia ou câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Uma característica que define o câncer é o crescimento descontrolado de células anormais que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, essas células tendem a ser muito agressivas, determinando a formação de tumores malignos. Quando se espalham por outras regiões do corpo é referida como metástase. As metástases são a principal causa de morte por câncer.^{1,2,3}

Com base no documento World Cancer Report 2014 da International Agency for Research on Cancer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), é inquestionável que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. A estimativa mundial realizada em 2012 pelo projeto Globocan/IARC apontou que, dos 14 milhões de casos novos estimados, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação se agrava: dos 8 milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nesses países.^{4,5}

Figura 1 – Câncer: um problema de saúde pública⁴

Embora não sejam comumente discutidas, as repercussões de ordem econômica e social do câncer são de grande monta. As implicações para os doentes, a família e a sociedade em geral são a dor, o sofrimento, a incapacidade e a morte. Representam milhões de anos de vida perdidos, vasta quantidade de recursos

destinados à detecção, diagnóstico e tratamento e, ainda, recursos econômicos perdidos anualmente pela redução do potencial de trabalho humano.⁶

A OMS fez uma projeção de 27 milhões de novos casos de câncer para 2030 em todo o mundo e 17 milhões de mortes.³

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram esperados 596.070 novos casos da doença para 2016 no Brasil. A mesma estimativa pode ser usada para 2017, de acordo com os últimos dados apresentados. Os cânceres mais incidentes na população brasileira são próstata e mama para homens e mulheres, respectivamente.⁴

Para 2016 : 596 mil casos novos no Brasil

Figura 2 – Número de casos novos no Brasil e tipos de cânceres mais incidentes em homens e mulheres.⁴

1.1 CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum entre os homens. Em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo.^{7,8,9}

A próstata é uma glândula do sistema reprodutor masculino que envolve parte da uretra (o tubo que esvazia a urina da bexiga), conforme mostra a FIG. 3. Possui o tamanho de uma noz e é responsável por produzir cerca de 50% dos fluidos do sêmen,

garantindo proteção e nutrientes fundamentais à sobrevivência dos espermatozoides.^{8,9,10}

Figura 3 – Localização da próstata⁸

Na fase inicial, o câncer de próstata não apresenta sintomas e sua evolução é silenciosa. A medida que o tumor cresce, alguns pacientes podem manifestar sintomas semelhantes aos do crescimento benigno da próstata, como dificuldade e urgência de urinar.^{7,9}

A causa precisa da doença ainda não é conhecida. Contudo, há fatores que aumentam sua incidência: intervenções ambientais, influências alimentares, tabagismo, hereditariedade e idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos.^{9,10,11,12,13}

Representando cerca de 10% do total de cânceres, sua taxa de incidência é seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. As mais altas taxas foram observadas na Austrália, Nova Zelândia, Europa Ocidental e América do Norte, conforme FIG. 4.⁵

Figura 4 – Casos diagnosticados de câncer de próstata em 2012.⁵

O número de casos diagnosticados vêm crescendo e esse aumento pode ser reflexo, em grande parte, das práticas de rastreamento pelo teste do Antígeno Prostático Específico (PSA). O PSA é uma proteína produzida por células da próstata e esse teste mede o nível de PSA no sangue de um homem. Em homens com câncer de próstata, esse nível é frequentemente elevado.⁵

No Brasil, essas taxas também subiram ao longo dos anos, possivelmente devido ao aumento da expectativa de vida, a melhoria e evolução dos métodos de diagnósticos, a qualidade dos sistemas de informação do país e o bom prognóstico em função da disseminação do rastreamento com PSA e toque retal. Para 2016, a estimativa é de 61.200 novos casos de câncer de próstata no país.^{4,9,11,14,15}

1.2 TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

O tratamento do câncer de próstata é selecionado de acordo com as características do tumor (tamanho, extensão, agressividade e fase) e saúde do paciente. Pode-se escolher um único tratamento ou combinações entre eles. Entre as opções estão a cirurgia (prostatectomia radical), a quimioterapia, a hormonioterapia e a radioterapia.^{6,9,12,15}

A prostatectomia radical consiste em uma cirurgia para retirada da glândula prostática e parte do tecido em torno dela. Apresenta altos índices de cura e é realizada na fase inicial da doença. Seus principais efeitos colaterais são incontinência urinária, que atinge 35% dos pacientes, e a impotência sexual, atingindo 65%.^{7,12,15}

A radioterapia usa raios ou partículas de alta energia para matar as células cancerosas. Os dois tipos principais de terapia de radiação são a teleterapia e a braquiterapia. A primeira é feita com feixe de radiação externo. Os feixes são focados sobre a glândula da próstata a partir de uma máquina fora do corpo. Seus efeitos colaterais são praticamente os mesmos de uma cirurgia, além de problemas intestinais e de bexiga, caso a radiação atinja esses tecidos.^{12,15}

A braquiterapia utiliza sementes radioativas, do tamanho de um grão de arroz, que são inseridas na próstata, ficando em contato com o tumor. Os efeitos colaterais desse tratamento são os mesmos da teleterapia, porém, sua ocorrência é menor: 85% dos homens que são potentes sexualmente antes do procedimento, entre os pacientes abaixo de 70 anos de idade, não apresentam alteração da atividade sexual e a incontinência urinária raramente acomete esses pacientes.^{12,15}

Atualmente, o elemento químico radioativo mais utilizado na braquiterapia prostática é o Iodo-125.¹⁰

1.3 SEMENTES DE IODO-125

As sementes de iodo-125 são compostas de uma cápsula de titânio de 0,8mm de diâmetro externo, 0,05mm de espessura de parede e 4,5mm de comprimento, conforme representado na FIG. 5. Podem ser introduzidas soltas, por meio de um aplicador especial; separadas, pré-carregadas em agulhas com espaçadores ou em cordas de polímeros bioabsorvíveis (FIG. 6). Essas sementes são deixadas na região da próstata do paciente que exige tratamento e liberam pequenas doses de radiação durante meses.^{12,15}

Figura 5 – Desenho esquemático da semente de iodo-125 utilizada no Brasil¹²

Figura 6 – Comparação entre diferentes tipos de sementes de iodo-125. Cada marca representa 1mm.¹⁶

As sementes em cordas poliméricas apresentam algumas vantagens como: minimizam o movimento das sementes, evitando migrações, e permitem um grau maior de segurança no implante e na devida dosimetria. Impedir as migrações é a principal vantagem de se usar polímero, uma vez que a introdução de sementes soltas dentro do corpo do paciente pode causar doenças e até a morte, caso essas sementes caiam na corrente sanguínea e migrem para outros órgãos e tecidos saudáveis. Há casos relatados em que as sementes migraram para o coração e os pulmões. Um exemplo de caso é de um homem de 66 anos que, de 124 sementes implantadas na próstata, duas haviam migrado para o coração e uma para o pulmão direito em apenas

dois meses. O paciente morreu de disritmia cardíaca aguda nove meses depois, provavelmente em consequência das sementes no coração.^{10,15,16}

Figura 7 – Comparação da taxa de migração entre sementes soltas, mistas e em cordas poliméricas¹⁷

Na FIG. 7, é possível observar que o número de pacientes que tiveram migração de sementes quando usadas sementes soltas no tratamento é muito maior (46,4%) do que o número de pacientes que usaram sementes em cordas poliméricas (1,4%). Dentre os 386 pacientes que utilizaram o tratamento com sementes soltas, 179 deles sofreram migração de sementes. Já para os 70 pacientes que utilizaram o tratamento com sementes em cordas poliméricas, apenas 1 teve migração de sementes.

Além da migração, deve-se destacar a preferência médica pelas sementes em cordas poliméricas, justamente por evitar a migração das sementes para órgãos saudáveis, de acordo com a FIG. 8, que mostra o número de sementes comercializadas no Brasil entre os anos 2008 e 2017.

Figura 8 – Total de sementes soltas e em cordas comercializadas no Brasil entre os anos de 2008 e 2017.¹⁸

1.4 CORDAS POLIMÉRICAS

As sementes de iodo-125 foram incorporadas, com espaçamento de 1 cm entre elas, em um material de sutura constituído por poliglactina ou poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) 910, o PLGA, um copolímero formado por 90% glicolídeo e 10% lactídeo.¹⁹

As suturas são classificadas de acordo com suas propriedades de degradação. Aquelas que sofrem degradação mais rápida, perdendo a força de tração dentro de 60 dias, são consideradas absorvíveis e aquelas que mantêm a resistência à tração por mais de 60 dias são as suturas não absorvíveis.^{20,21,22}

No processo de degradação, as suturas absorvíveis naturais são digeridas por enzimas corporais que atacam e quebram o fio de sutura. Já as suturas absorvíveis sintéticas são hidrolisadas, um processo pelo qual a água penetra gradualmente nos filamentos da sutura, causando a quebra da cadeia polimérica.²²

A palavra sutura descreve qualquer material em forma de fio usado para ligar vasos sanguíneos ou aproximar tecidos. Para as cordas poliméricas, esses fios se apresentam trançados, envolvendo as sementes de iodo-125.²²

Considerando que o PLGA é um polímero sintético bioabsorvível, seu processo de degradação dentro do organismo é completo entre 56 e 70 dias.^{21,22,23}

2 OBJETIVOS

Nesse capítulo serão apresentados os objetivos gerais e específicos para a realização desse trabalho.

2.1 GERAIS

Considerando que o IPEN já produz as sementes de iodo-125, esse estudo tem o objetivo de trazer viabilidade técnica para a obtenção dos dímeros, visando a produção das cordas poliméricas para o instituto bem como a nacionalização do produto, tornando-o acessível no país.

2.2 ESPECÍFICOS

Discutir as condições favoráveis, como temperatura e pressão, e debater sobre as etapas do processo de síntese dos dímeros glicolídeo e lactídeo para a obtenção do PLGA, matéria-prima das cordas poliméricas utilizadas em braquiterapia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Esse capítulo compreende o levantamento bibliográfico dos principais temas a serem abordados nesse trabalho, bem como os resultados de outras pesquisas sobre o mesmo assunto.

3.1 BIOMATERIAIS E POLÍMEROS SINTÉTICOS BIOABSORVÍVEIS

Há mais de 2 mil anos, os biomateriais são utilizados para tratamento de tecidos e partes do corpo humano danificadas. Apesar disso, somente após a Segunda Guerra Mundial, os materiais desenvolvidos para fins militares, como metais, cerâmicas e polímeros, começaram a ser usados por cirurgias.²⁴

Nos dias de hoje, os biomateriais são definidos como materiais destinados a interagir com sistemas biológicos para avaliar, tratar, melhorar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do corpo.^{24,25}

Por apresentarem excelentes condutividade elétrica e térmica e resistência mecânica e à corrosão, os metais, por exemplo, podem ser utilizados para substituição passiva de tecidos duros como implantes dentários, de quadril e de joelho, placas e pinos ósseos e dispositivos de fixação da espinha dorsal.²⁴

Os materiais cerâmicos, por sua vez, são inertes e resistentes à compressão, podendo ser empregados em implantes dentários e ortopédicos.²⁴

Já os polímeros, que podem ser encontrados na natureza (biopolímeros) ou sintéticos quando produzidos pelo homem, devido à sua possibilidade de tomar diversas formas, podem ser utilizados na constituição de instrumentos médicos descartáveis, próteses, implantes, curativos, *scaffolds* (suportes para crescimento celular), dispositivos extracorpóreos, agentes encapsulantes e sistemas de liberação controlada de fármacos.²⁴

Apesar dos biopolímeros apresentarem bioatividade, capacidade de interagir com receptores celulares via reconhecimento biológico e susceptibilidade à degradação de proteínas por enzimas, os polímeros sintéticos possuem vantagens como comportamento previsível e garantia de maior uniformidade na produção, além de serem biologicamente inertes.¹⁰

No campo da medicina, há sempre a necessidade de uso de novos materiais que tenham propriedades ideais e customização funcional. Os materiais empregados

podem ser classificados como permanentes ou temporários. Os materiais permanentes são compostos utilizados com o objetivo de substituir um tecido lesado por tempo indeterminado, como por exemplo, próteses, válvulas cardíacas, lentes intraoculares entre outros. Já os materiais temporários são usados em situações onde se necessita de um suporte que preencha apenas temporariamente a região lesada. Nesses casos, os polímeros bioabsorvíveis tem se destacado pois, em seu processo de degradação dentro do organismo, o polímero é quebrado em unidades menores por hidrólise simples e os produtos de sua decomposição podem ser eliminados do corpo por vias metabólicas, como a via do ciclo de ácido cítrico ou também chamada de Krebs ou diretamente por excreção renal.^{25,26,27,28}

Os polímeros utilizados como biomateriais devem apresentar biocompatibilidade, ou em outras palavras, capacidade de não despertar respostas inflamatórias ou tóxicas, reações alérgicas ou imunológicas e irritações nas estruturas biológicas que os cercam.²⁴

Outros fatores importantes que tornam os polímeros sintéticos bioabsorvíveis, materiais utilizados em aplicações biomédicas, são as propriedades mecânicas como dureza e elasticidade adequadas para a aplicação desejada, a facilidade de processamento, o custo, seu comportamento frente à esterilização e seu tempo de degradação no organismo.^{10,24}

Desenvolvimentos recentes no campo dos polímeros bioabsorvíveis têm chamado a atenção para o copolímero Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) como polímero sintético bioabsorvível pelo fato do processo de degradação por hidrólise, gerar produtos que são absorvidos pelo organismo, como o ácido láctico e o ácido glicólico.²⁹

3.2 POLIÉSTERES ALIFÁTICOS E O COPOLÍMERO PLGA

Os poliésteres são polímeros que possuem o grupo éster em sua cadeia principal.

Os poliésteres alifáticos, que não apresentam anéis aromáticos em sua cadeia, compõem um grupo de polímeros sintéticos não tóxicos e bioabsorvíveis que vem sendo estudado devido a sua diversidade e versatilidade sintética.^{30,31}

Suas ligações éster os tornam bioabsorvíveis, ou seja, em ambiente aquoso, esses polímeros sofrem degradação hidrolítica por meio da clivagem da ligação éster,

originando ácidos hidroxicarboxílicos atóxicos. Esses ácidos são metabolizados em dióxido de carbono e água por meio do ciclo de Krebs que consiste em uma sequência de reações químicas decorrentes nas células do organismo humano que promovem a respiração celular.^{30,31}

Dentre os poliésteres alifáticos, se destacam os poli(α -hidroxiácidos) ou também poli(hidroxiálcanoatos) – PHAs –, que são sintetizados a partir de hidroxiácidos, HO-R-COOH, como por exemplo, o poli(ácido glicólico), PGA, e o poli(ácido láctico), PLA.³⁰

O PGA é o poliéster alifático linear mais simples e um dos primeiros polímeros sintéticos investigados para aplicações biomédicas. É a primeira sutura bioabsorvível totalmente sintética desenvolvida por sua excelente propriedade de formação de fibras. Como essas fibras de PGA exibem excelentes propriedades mecânicas, seu principal uso é como materiais de suporte.^{29,30,31}

O PGA possui alta cristalinidade, variando entre 45 e 55%, apresenta baixa solubilidade em solventes orgânicos, ótima biocompatibilidade, temperatura de transição vítrea de 35 à 40°C e temperatura de fusão entre 220 e 225°C. É extensivamente utilizado como matriz de tecido para regeneração devido a sua excelente capacidade de se degradar.^{29,30,31,32}

Esse polímero pode ser obtido por policondensação direta de seu monômero, o ácido glicólico (ácido 2-hidroxietanóico), ou por polimerização de abertura de anel do seu dímero cíclico, o glicolídeo.^{29,30,33}

A FIG. 9 mostra a estrutura química do ácido glicólico, do glicolídeo (dímero cíclico do ácido glicólico) e do PGA.

Figura 9 – As duas formas de obtenção do PGA. adaptado de 8

O PLA é o poliéster alifático obtido por policondensação direta de seu monômero, o ácido láctico (ácido 2-hidroxipropanóico) que apresenta um metil como ramificação da cadeia, proporcionando a possibilidade de dois isômeros: dextrógiro (ácido D-lático) e o levógiro (ácido L-Lático), como mostra a FIG.10. A mistura racêmica dessas duas formas gera o L-D-ácido láctico que produz o PDLLA (poli(D-L-ácido láctico)). Dentre os isômeros, o L-ácido láctico é o que ocorre naturalmente. Tanto o PDLA quanto o PLLA são opticamente puros e semi-cristalinos. Já o PDLLA é um polímero opticamente inativo e amorfo devido à distribuição aleatória de suas unidades monoméricas. Sabe-se muito pouco sobre o PDLLA pois é de difícil obtenção.^{10,31,34,35,36}

FIGURA 10 – As duas formas de obtenção do PLA.

O PLLA ou poli (L-ácido láctico) apresenta grande biocompatibilidade, cristalinidade em torno de 37% aproximadamente, temperatura de transição vítrea entre 55 e 65°C e temperatura de fusão em torno de 175°C. Quando comparado ao PGA, o PLLA é mais resistente à hidrólise e sua taxa de degradação é baixa. O PLLA pode formar fibras de alta resistência devido ao seu excelente desempenho mecânico, sendo desenvolvido para suturas e suportes ortopédicos. Em contrapartida, por ser tão duro, apresenta alta fragilidade como desvantagem.^{10,30,31,32,33,35,36}

O PLA pode ser obtido também por meio da polimerização por abertura de anel de seu dímero cíclico, o lactídeo (FIG. 10), permitindo o controle das propriedades finais do PLA, ajustando as proporções de seus enantiômeros.³¹

Apesar dos homopolímeros (que possuem um tipo de monômero) como o PGA e o PLA apresentarem vantagens já mencionadas em suas aplicações, a síntese de compostos formados por mais de um tipo de monômero, os copolímeros, é muito útil pois permite uma grande versatilidade de propriedades e performance dos materiais que variam com a razão de cada monômero correspondente na molécula e a distribuição dos mesmos ao longo da cadeia.^{10,29,30,34,37,38}

O poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) ou PLGA é um copolímero que, ao sofrer hidrólise no organismo, produz seus monômeros originais: o ácido láctico e o ácido glicólico que são produtos de rotas metabólicas (FIG. 11).³⁰

Figura 11 – Hidrólise do PLGA, onde x representa o número de unidades do ácido láctico e o y o número de unidades do ácido glicólico.²³

Uma das propriedades que pode ser modificada na copolimerização do PLGA é o tempo de degradação obtido pela porcentagem dos ácidos láctico e glicólico em sua molécula. A cristalinidade do PLGA, que influencia diretamente as propriedades mecânicas, também controla o tempo de degradação do copolímero. PLGA de diferentes proporções foram comercialmente desenvolvidos. Uns mais amorfos e outros semicristalinos, concluindo que quando a proporção de ácido láctico aumenta, a taxa de degradação diminui. Para efeito de comparação, o tempo de degradação do PLLA no organismo pode levar mais que 36 meses e no caso do PLGA, esse tempo diminui, variando de 1 a 6 meses, implicando numa menor probabilidade de reações adversas.^{10,29,30,31,34}

A estrutura química do PLGA é mais suscetível à reação de hidrólise, já que em sua cadeia polimérica, existe o ácido glicólico que é menos resistente à hidrólise quando comparado ao PLLA. Apesar de suas fibras exibirem boas propriedades mecânicas, o PGA tem uma absorção mais rápida no organismo pois, em 4 semanas, existe uma perda de 100% de sua resistência original.²⁹

Além de um tempo de degradação intermediário entre o PGA e o PLA, o PLGA possui a vantagem da ausência de processos inflamatórios se comparados aos implantes metálicos.^{29,34}

O método mais utilizado para a obtenção do PLGA é a polimerização por abertura de anel quando são desejados polímeros de maior massa molar. Esse processo parte dos monômeros dos ácidos láctico e glicólico em forma de anel: o lactídeo e o glicolídeo.³¹

3.3 POLICONDENSAÇÃO

A policondensação ou polimerização por etapas consiste na condensação sucessiva de grupos funcionais reativos existentes nos reagentes. Nessa polimerização, ocorre a eliminação de moléculas de baixa massa molar, geralmente a água, como subproduto da reação. Essa reação de esterificação, acontecendo sucessivamente, milhares de vezes, leva à formação de um poliéster. Para que a polimerização ocorra, é necessário que as moléculas que estiverem reagindo sejam bifuncionais.^{39,40}

Na policondensação, a massa molar aumenta com o tempo de reação, pois pequenos grupos reagem com outros pequenos grupos formando moléculas maiores, gerando a cadeia polimérica. Além disso, esse tipo de polimerização não exige a adição de iniciadores pois os grupos funcionais são reativos entre si. Já a presença de um catalisador facilita a reação, reduzindo sua energia de ativação, gerando polímero de maior massa molar se comparado a um polímero obtido em reação sem catalisador.⁴⁰

A temperatura e o tempo de reação são fatores que afetam diretamente a reação. Por exemplo, o aumento do tempo permite obter polímeros com massas molares maiores. Já o aumento da temperatura por um longo período de tempo, tende a gerar polímeros de massas molares menores pois o processo é exotérmico e, portanto, deslocará o equilíbrio para o sentido dos reagentes.⁴⁰

Para a formação do PLA e PGA, a policondensação é a rota de síntese mais barata. A policondensação é normalmente realizada em massa, pela destilação da água condensada, sem ou com catalisador, enquanto a pressão e a temperatura são alteradas progressivamente. O PLA e o PGA produzidos através dessa rota apresentam baixa massa molar se comparados aos PLA e PGA produzidos por polimerização por

abertura de anel. A baixa massa molar é obtida pela dificuldade em eliminar totalmente a água da reação. As FIG. 12 e 13 mostram o diagrama de síntese do PLA e do PGA por policondensação.^{28,31,41}

Figura 12 – Diagrama da reação de policondensação do ácido láctico para formação do PLA.⁴¹

Figura 13 – Diagrama da reação de policondensação do ácido glicólico para formação do PGA.⁴²

3.4 POLIMERIZAÇÃO POR ABERTURA DE ANEL

Na polimerização por abertura de anel, parte-se de um monômero na forma de anel. Por meio da abertura desse anel, tem-se a geração de uma bifuncionalidade que, se reagir consigo mesma muitas vezes, formará uma cadeia polimérica. Evidentemente nesse tipo de polimerização, não há formação de subprodutos durante a reação.⁴⁰

Essa polimerização é a via de síntese mais utilizada para a obtenção do PLGA pois produzem polímeros de alta massa molar e, conseqüentemente, melhores propriedades mecânicas; enquanto que a policondensação produz polímeros de massa molar inferior a 5kDa com propriedades mecânicas não adequadas para a maioria das aplicações desejadas.^{30,41,43}

3.5 ÁCIDO LÁTICO E SÍNTESE DO LACTÍDEO

O ácido láctico, também conhecido como 2-hidroxiopropanóico, é um ácido orgânico amplamente distribuído na natureza, sendo produzido por animais, plantas e vários outros microrganismos. Possui enantiômeros dextrógiro (ácido D-lático) e

levógiro (ácido L-lático) conforme apresentado na FIG. 14.³⁸

Figura 14 – Diagrama estrutural dos isômeros ópticos do ácido lático: ácido L-lático e ácido D-lático.³⁸

O ácido lático é uma molécula bifuncional de ácido carboxílico e álcool, as quais permitem a conversão do ácido em poliéster por meio da reação de policondensação direta, produzindo polímeros preferencialmente de baixa massa molar. Para obtenção de um PLA de alta massa molar, é mais adequado utilizar como monômero de partida o lactídeo, dímero cíclico do ácido lático, que pode ser polimerizado por abertura de anel.^{31,38}

O lactídeo é um éster cíclico formado por duas moléculas de ácido lático e também chamado 3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona. Assim como o ácido lático e o PLA, o lactídeo também apresenta isomeria óptica, como mostra a FIG. 15. O L-lactídeo e o D-lactídeo apresentam temperatura de fusão de 97°C e o D-L-lactídeo, 52°C.³⁷

Figura 15 – Isomeria óptica do lactídeo.³⁸

O lactídeo é obtido por despolimerização, à pressão reduzida e sob aquecimento, a partir do PLA de baixa massa molar (oligômero) obtido por policondensação do ácido láctico.³⁷

A síntese do lactídeo consiste basicamente em três etapas: remoção de água, formação de um pré-polímero (de baixa massa molar) ou oligômero por policondensação do ácido láctico, seguida da despolimerização deste sob aquecimento e pressão reduzida.^{37,44,45,46} O diagrama do processo de síntese do lactídeo está representado na FIG. 16.

FIGURA 16 – Diagrama do processo de síntese do lactídeo.⁴⁴

A etapa de policondensação do ácido láctico, na literatura, é obtida com variação de temperatura de 150° a 180°C sob vácuo entre 1,33kPa e 13,33kPa.^{37,41,44,47,48,49}

A produção do lactídeo é uma reação de equilíbrio que segue a equação 1:

(1)

Onde AB_n e L representam, respectivamente, os oligômeros de PLA contendo n unidades de repetição e L-lactide.^{47,48}

A formação do lactídeo envolve reações de *back-biting* e *end-biting*. Essas reações produzem o anel do dímero, tornando-o um dímero cíclico. A reação de *back-biting* se refere às reações intra e intermoleculares entre o grupo hidroxila e a ligação éster da cadeia, produzindo um composto cíclico e um linear, conforme a FIG. 17. Nas reações de *end-biting* ocorre apenas o fechamento do anel da cadeia linear, formando um composto cíclico e água.^{37,44,50,51}

FIGURA 17 – Reação de *back-biting* para formação do lactídeo.³⁷

A etapa de despolimerização é realizada a alta temperatura e baixa pressão, por meio de uma reação de destruição térmica.^{37,47}

Segundo Baick *et al*⁴⁷, a despolimerização dos oligômeros de PLA pode ser efetuada em temperaturas entre 150° a 220°C a uma pressão de 250Pa. Casarano, R.³⁷, não menciona a pressão utilizada mas obteve o lactídeo a temperatura de 200°C. Conforme citado por Xavier, A.M.M. ^{apud} 44, Yoo *et al* obteve lactídeo entre as temperaturas de 200° a 240°C a uma pressão de 1,33 a 13,33 kPa e Noda e Okuyama, conseguiram a formação de lactídeo em temperaturas entre 190° e 245°C e pressão variando de 533 a 667 Pa. Ainda segundo Xavier A.M.M.⁴⁴, a despolimerização foi atingida a temperaturas entre 190° e 210°C a uma pressão de 667 Pa a 3,33 kPa. Ehsani *et al*⁵¹, também não cita a pressão usada na síntese do lactídeo, somente a faixa de temperatura de 195° a 210°C e conclui que a produção de lactídeo aumenta com a elevação da temperatura e diminuição da pressão.

Moon *et al*⁴⁸ também produziu lactídeo a 180°C e vácuo de 1,33 kPa, podendo observar que sob altas temperaturas e alto vácuo, a evaporação do lactídeo é favorecida devido a seu ponto de ebulição de 285,5°C.⁴³

De acordo com Carvalho, A.⁴¹, a formação de lactídeo é favorecida a temperaturas acima de 200°C, pois temperaturas abaixo desse valor inibem a obtenção de lactídeo, contribuindo para a formação do PLA.

Se a reação de despolimerização for realizada em sistema de batelada, ou seja, em lotes, deve-se retirar lactídeo produzido do sistema para deslocar o equilíbrio da reação para a direita, no sentido de produção do dímero. Além disso, ainda segundo Auras *et al*⁴⁵, a pressão de vapor do lactídeo se eleva com o aumento da temperatura e a força que impulsiona a evaporação do dímero é maior em pressões até 933 Pa.⁴⁵

3.6 ÁCIDO GLICÓLICO E SÍNTESE DO GLICOLÍDEO

Derivado da cana-de-açúcar, o ácido glicólico, também chamado de 2-hidroxi-ácido etanoico, é um ácido muito utilizado em cosméticos para pele.⁵² Assim como o ácido láctico, o ácido glicólico apresenta bifuncionalidade de ácido carboxílico e álcool em sua molécula, conforme mostra a FIG. 18.

Figura 18 – Estrutura molecular do ácido glicólico.

Essa bifuncionalidade permite que o ácido glicólico reaja por policondensação direta, formando PGA de baixa massa molar. Para obtenção de PGA de alta massa molar é preferível utilizar como monômero o glicolídeo (FIG. 19), dímero cíclico do ácido glicólico.

Figura 19 – Estrutura molecular do glicolídeo.

Na literatura, não há muitas informações a respeito da síntese do glicolídeo. A maioria delas se apresenta em patentes, porém, há muito tempo sabe-se que o ácido glicólico perde água facilmente em aquecimento para formar o glicolídeo e seus oligômeros condensados.⁵³

O glicolídeo existe em duas formas polimórficas: α -glicolídeo e β -glicolídeo. As duas formas se diferenciam pelo intervalo de temperatura de cristalização usado durante a purificação. O α -glicolídeo é termodinamicamente estável entre 42° e 82,5°C e apresenta um sistema cristalino ortorrômbico. Já o β -glicolídeo possui estabilidade até 42°C e seu sistema cristalino é monoclinico.⁵³

O processo de síntese do glicolídeo, ou 1,4-dioxano-2,5-diona, é semelhante ao processo de obtenção do lactídeo. Ou seja, o glicolídeo é obtido por pirólise do PGA de baixa massa molar que, por sua vez, é sintetizado por meio da desidratação térmica do ácido glicólico.⁵³

As FIG. 13 e 20 mostram, respectivamente, o diagrama de reação da policondensação do ácido glicólico para formação de oligômeros de PGA (ou PGA de baixa massa molar) e a reação de despolimerização do PGA para obtenção do glicolídeo.

FIGURA 20 – Reação de síntese do glicolídeo.⁴²

A policondensação do PGA, na literatura, é realizada a temperatura de 180°C sob vácuo de aproximadamente 2,93 kPa.⁴² Conforme mencionado no capítulo 3, não há muitos trabalhos sobre o processo de síntese do glicolídeo, no entanto, sabe-se que

a reação de despolimerização do PGA é mais complexa do que a reação do PLA pois o glicolídeo não apresenta temperatura de ebulição.⁵⁴

3.7 CATALISADOR

Na produção de sistemas para aplicações médicas, usa-se o 2-etil-hexanoato de estanho (II), abreviado como octanoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$), como catalisador da polimerização por diversos fatores. Os principais são: o octanoato de estanho é altamente eficiente e permite quase completa conversão, apresenta baixa toxicidade, baixo risco de racemização e é aprovado pela agência norte-americana FDA, equivalente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, brasileira.^{36,37,41,43}

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Como já mencionado no capítulo 3, a síntese dos dímeros lactídeo e glicolídeo consiste em três etapas:

- 1) Remoção de água ou desidratação do ácido;
- 2) Polimerização para formação de um pré-polímero de baixa massa molar (ou oligômero) por meio da policondensação do ácido;
- 3) Despolimerização do pré-polímero para obtenção do dímero.

Os ácidos láctico e glicólico utilizados nos experimentos possuem, respectivamente, grau de pureza de 85% e 70% em peso. Ambos foram adquiridos pela empresa Sigma Aldrich®¹, assim como o catalisador octanoato de estanho. Todos foram utilizados sem purificação.

Tanto para a síntese do lactídeo quanto para a síntese do glicolídeo foi utilizado o mesmo diagrama de vidrarias representado na FIG. 21.

Figura 21 – Diagrama para síntese do lactídeo e glicolídeo.

Um balão, referido como balão de reagente, foi inserido em um banho de óleo de silicone que recebeu aquecimento por meio de uma chapa. Ao balão de reagente

¹ ® Marca registrada da empresa Sigma Aldrich

foram acoplados um termopar e um medidor de vácuo que mediram a temperatura e pressão da reação em todas as fases da síntese; um termômetro que mediu a temperatura de vapor durante as etapas do processo e um condensador ligado, posteriormente, a um outro balão nomeado como balão de produto. Esse balão de produto foi conectado a uma bomba de vácuo da marca Edwards®² modelo E2M2, após um *trap* congelado.

Como os parâmetros a serem testados nos experimentos foram temperatura e pressão, a quantidade de reagente e o tempo de cada etapa da síntese do lactídeo e do glicolídeo se mantiveram os mesmos. A quantidade de catalisador utilizada também foi mantida em todos os testes, na proporção de 1:5000, conforme consta nas referências consultadas.

4.1 SÍNTESE DO GLICOLÍDEO

No balão de reagente, foram inseridos 100 mL de ácido glicólico para a fase inicial de remoção de água. A chapa de aquecimento foi ligada e a primeira temperatura usada nos experimentos foi 110°C. A bomba de vácuo também foi ligada e, a princípio, o medidor de vácuo estava conectado diretamente à bomba.

Nos primeiros experimentos do G01, percebeu-se que o medidor de vácuo estava desregulado e, portanto, não operava perfeitamente. Após regulá-lo, os mesmos experimentos foram repetidos, usando também outro vacuômetro, para conferir as medidas realizadas nos primeiros experimentos. Não há como ter certeza do valor, porém, para ter uma ideia, o medidor marcava vácuo em torno de 93kPa.

A bomba de vácuo também foi regulada para assegurar um melhor desempenho, atingindo vácuo de 76kPa nos experimentos consecutivos.

Posteriormente, para garantir maior controle de temperatura, o vacuômetro foi ligado ao balão de reagente. Após aproximadamente três horas, a etapa de remoção de água foi interrompida e uma quantidade de água foi retirada do balão de produto e, em alguns casos, do *trap* congelado.

Na segunda etapa, da policondensação do ácido, o octanoato de estanho foi usado na proporção já mencionada e a temperatura foi mantida em 110°C. Após três

² ® Marca registrada da empresa Edwards

horas, a etapa também foi interrompida para conferir o resultado. A água de subproduto da reação também foi retirada e somada a água da etapa de desidratação.

A terceira e última etapa consiste na despolimerização dos oligômeros para formação do glicolídeo. A temperatura da reação foi gradualmente elevada para 190°C, mantendo a mesma pressão, até que houvesse a formação de um produto que escoasse pelo condensador até o balão de produto. O condensador teve sua temperatura controlada em 85°C, por meio de uma fita de aquecimento, a fim de que o glicolídeo em estado gasoso no balão de reagente fosse arrastado pela bomba e se liquefizesse no condensador para ser coletado no balão de produto.

Outros experimentos foram executados, para todas as etapas, com temperaturas diferentes de 110°C e com vácuo de acordo com a limitação da bomba. Esses dados estão apresentados na TAB. 1.

Tabela 1 – Relação de temperaturas e pressões usadas nas etapas da síntese do glicolídeo.

Experimentos	Remoção de água / Policondensação			Despolimerização	
	Ácido Glicólico (mL)	Temperatura (°C)	Pressão (kPa)	Temperatura (°C)	Pressão (kPa)
G01	100	110	93	190	93
G02	100	110	76	190	76
G03	100	130	76	190	76

4.2 SÍNTESE DO LACTÍDEO

O mesmo processo para obtenção do glicolídeo foi utilizado para a síntese do lactídeo e as temperaturas e pressões utilizadas foram semelhantes.

No balão de reagente, foram inseridos 100 mL de ácido L-lático. Esse balão, imerso em um banho de óleo de silicone, foi aquecido por meio de uma chapa até que a temperatura de reação atingisse 110°C, a um vácuo de 76kPa. A água foi removida do balão de produto e também do *trap* congelado após cerca de 3 horas, na desidratação do ácido.

No segundo estágio, de polimerização, também foi utilizado o octanoato de estanho, na mesma proporção, e a reação durou aproximadamente 3 horas. A água da policondensação foi coletada e somada a água retirada na primeira etapa.

A despolimerização dos oligômeros foi realizada com aumento gradual de temperatura até o gotejamento do composto formado no balão de produto. A temperatura do condensador também foi controlada por meio da fita de aquecimento em 85°C, para que houvesse o desprendimento do lactídeo evaporado para o balão de produto. Os parâmetros utilizados em cada etapa da síntese do lactídeo estão apresentados na TAB. 2.

Tabela 2 – Relação de temperaturas e pressões usadas nas etapas da síntese do lactídeo.

Experimentos	Remoção de água / Policondensação			Despolimerização	
	Ácido Lático (mL)	Temperatura (°C)	Pressão (kPa)	Temperatura (°C)	Pressão (kPa)
L01	100	110	76	150	76
L02	100	110	76	170	76
L03	100	130	76	170	76
L04	100	150	76	180	76

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DESIDRATAÇÃO E POLICONDENSAÇÃO DO ÁCIDO

Os ácidos láctico e glicólico, ao serem aquecidos separadamente, sofrem uma reação chamada de esterificação, que se resume a reagir um ácido carboxílico com um álcool formando éster e água. Conforme já mencionado no capítulo 3, ambos os ácidos apresentam função mista, isto é, são constituídos por duas funções: um ácido e um álcool. Essas funções permitem que o ácido, tanto láctico quanto glicólico, seja reativo entre si, reagindo consigo mesmo numa reação de autoesterificação, o que permite a desidratação do ácido.

A remoção de água torna-se cada vez mais difícil no decorrer do tempo devido ao aumento da viscosidade da mistura no meio reacional. A adição de vácuo auxilia na retirada dessa água, porém, durante a policondensação, podem ocorrer outras reações como as de transesterificação, que consiste em reagir um éster e um álcool formando um novo éster e um novo álcool, o que dificulta a obtenção dos polímeros desejados.⁴¹

O estágio de remoção de água dos ácidos antes da polimerização é necessário pois a água controla a viscosidade da solução dos ácidos e minimiza a reação de autoesterificação durante o armazenamento dos mesmos.⁴⁷

Segundo a literatura, altas concentrações de grupos carboxila ao final da cadeia reduzem a eficiência do catalisador para ativar os locais de reação. Dessa forma, após a desidratação, o composto já apresenta acidez reduzida e pode receber a adição de um catalisador.⁴⁷

Após a remoção de água, pode-se notar que o ácido se torna mais viscoso e o catalisador é adicionado à reação, dando início à polimerização. Seguindo a literatura, a policondensação é um processo exotérmico, que libera calor, e não necessita de iniciador já que o reagente utilizado é bifuncional. Em compensação, esse tipo de reação exige a presença de um catalisador, para acelerar a velocidade da reação, que se dá de forma lenta.⁴⁰

Durante os experimentos, foi possível constatar que o processo era exotérmico pois a temperatura da reação aumentava rapidamente, dificultando o controle em mantê-la no intervalo desejado.

No decorrer da policondensação, a água, subproduto da reação, foi retirada e adicionada à água da etapa de desidratação do ácido.

As TAB. 3 e 4 mostram a quantidade de água retirada para o ácido láctico e o ácido glicólico.

Tabela 3 – Quantidades de água retirada na desidratação do ácido glicólico e cor do polímero obtido por policondensação.

	Remoção de água	Policondensação
Experimentos	Água retirada (mL)	Cor do produto obtido
G01	18	transparente
G02	20	esbranquiçado
G03	29	esbranquiçado

Tabela 4 – Quantidades de água retirada na desidratação do ácido láctico e cor do polímero obtido por policondensação.

	Remoção de água	Policondensação
Experimentos	Água retirada (mL)	Cor do produto obtido
L01	8	cinza claro
L02	9	cinza escuro
L03	15	cinza escuro
L04	20	amarelada

É possível perceber que a quantidade de água aumenta conforme a temperatura é elevada. Em contrapartida, o cheiro da água também se alterava. Há princípio, a água era transparente e inodora como nos experimentos G01, G02, L01 e L02. Conforme se aumentava a temperatura, nos experimentos G03, L03 e L04, a água retirada continuava transparente, porém, possuía um cheiro semelhante ao cheiro dos ácidos láctico e glicólico, o que nos mostra que o ácido estava volatilizando juntamente com a água evaporada, devido as suas temperaturas de ebulição próximas da água (122°C para o ácido láctico e 112°C para o ácido glicólico).^{55,56}

Nas TAB. 3 e 4, pode-se notar que a coloração do PLA e do PGA obtidos por policondensação variou em tons muito diferentes entre si. Apesar do PLA e do PGA serem comercializados em diferentes cores com a ajuda de aditivos, inclusive na cor

violeta para aplicação como cordas poliméricas e suturas, sabe-se que ambos os polímeros se apresentam originalmente na cor amarelada.^{45,57}

Nos experimentos do ácido glicólico e do ácido láctico, com exceção do L04, os polímeros obtidos apresentam cores bem distintas do amarelo. Possivelmente, pelo fato do ácido ter evaporado com a água, não houve a formação dos polímeros desejados. Os experimentos L04, pela alteração da cor, são os únicos que mostram a obtenção do PLA.

5.2 DESPOLIMERIZAÇÃO DO OLIGÔMERO E OBTENÇÃO DO DÍMERO

As TAB. 5 e 6 mostram a coloração dos produtos obtidos após a despolimerização.

Tabela 5 – Coloração dos produtos obtidos por meio da despolimerização do PGA.

Despolimerização	
Experimentos	Cor do produto obtido
G01	cinza escuro
G02	preto
G03	preto

Tabela 6 – Coloração dos produtos obtidos por meio da despolimerização do PLA.

Despolimerização	
Experimentos	Cor do produto obtido
L01	preto
L02	preto
L03	preto
L04	-

Exceto para os experimentos do G01 e L04, a cor dos produtos obtidos é preta, expressando a possível degradação dos mesmos.

De acordo com a literatura, a formação do lactídeo é favorecida em temperaturas acima de 200°C, temperatura na qual os experimentos não foram realizados.⁴¹

Conforme já mencionado no capítulo 3, não há muitos trabalhos sobre o processo de síntese dos dímeros do ácido láctico e, principalmente, do ácido glicólico.

No entanto, sabe-se que a reação de despolimerização do PGA é mais complexa do que a reação do PLA pois o glicolídeo não apresenta temperatura de ebulição.⁴³

6 CONCLUSÃO

O processo de síntese dos dímeros lactídeo e glicolídeo escolhido para ser efetuado nesse trabalho é realmente a rota de síntese mais utilizada para a obtenção dos dímeros. O tempo utilizado para cada etapa de reação da síntese foi de aproximadamente 3 horas e pode ter sido relativamente curto, quando pensamos em policondensação.

Ademais, a policondensação é um processo exotérmico e, assim como toda reação exotérmica, apresenta difícil controle principalmente para manter o intervalo de temperatura desejado.

A desidratação do ácido, apesar de ser uma etapa necessária, se mostra cada vez mais complicada no decorrer do tempo, pois a temperatura deve ser muito bem controlada para que o ácido, tanto láctico quanto glicólico, não evapore junto com a água, dificultando posteriormente a formação do polímero.

Nos experimentos L04, foi obtido o PLA, o que comprova que temperaturas abaixo de 150°C não formam o PLA.

A formação dos dímeros durante a despolimerização não teve resultados satisfatórios pois, possivelmente, os compostos sofreram degradação durante a reação.

As temperaturas utilizadas na despolimerização compreendem o intervalo de 150 a 180°C, ratificando que realmente não há formação dos dímeros para as temperaturas abaixo de 200°C.

Como indicação para trabalhos futuros, é possível sugerir uma pesquisa abrangendo a esterilização das sementes radioativas e, também, das cordas poliméricas.

Outro assunto que pode ser abordado é a utilização de gás inerte juntamente com o vácuo em todas as etapas dos experimentos realizados nesse trabalho.

Além disso, pode-se indicar a repetição dos experimentos com a utilização de temperaturas superiores a 200°C e vácuo até 933 kPa na etapa de despolimerização.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 INSTITUTO NACIONAL DE CANCER. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- 2 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- 3 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/cancer/en/>>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- 4 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2016/2017. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf>>. Acesso em: 09 jun. 2016.
- 5 INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Globocan Cancer Fact Sheets. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>>. Acesso em: 16 jun. 2017.
- 6 RICE, D.P., HODGSON, T.A.. Incidences sociales et economiques du cancer aux États-Unids d’Amerique. World Health Stat., 33 (1): 56-100, 1980.
- 7 INSTITUTO DE UROLOGIA DR. ANOAR SAMAD. Câncer de Próstata. Disponível em: <<http://www.institutodeurologia-as.com.br/patologias.html#CANCERDEPROSTATA>>. Acesso em 27 abr. 2015.
- 8 NATIONAL CANCER INSTITUTE. Prostate Cancer Screening. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/prostate/Patient/page2>>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- 9 INSTITUTO NACIONAL DE CANCER. Tipos de Câncer. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- 10 PELEIAS JR., F.S. Desenvolvimento da Metodologia para Síntese do Poli(Ácido Láctico-Co-Ácido Glicólico) para utilização na produção de Fontes Radioativas, 2013. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, São Paulo.
- 11 GOMES, R. *et al.* A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. Ciência & Saúde Coletiva, vol. 13, no.1, Jan./Fev. 2008.
- 12 ZEITUNI, C.A. Dosimetria de fontes de Iodo-125 aplicadas em Braquiterapia, 2008. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, São Paulo.

- 13 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Programa nacional do controle de câncer de próstata: documento de consenso. 2002.
- 14 LIMA, C.A. *et al.* Trends in prostate câncer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city. *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 59, no.1, Jan./Fev. 2013.
- 15 AMERICAN CANCER SOCIETY. Some general coments about prostate cancer treatment. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-treating-general-info>>. Acesso em 01 mai. 2015.
- 16 DAVIS, B. J. *et al.* Prostate Brachytherapy Seed Migration to the Right Ventricle Found at Autopsy Following Acute Cardiac Dysrhythmia. *The Journal of Urology*. v. 164, n. 5, p. 1661, 2000.
- 17 GOULET, C. C. *et al.* Comparison of Seed Migration to the Chest after Permanent Prostate Brachytherapy with Loose Seeds, Stranded Seeds, or Both. *International Journal of Radiation Oncology*. v. 66, n. 3, p. 391, 2006.
- 18 COSTA, O.L. *et al.* Brazilian demand for iodine-125 seeds in cancer treatment after a decade of medical procedures. *International Nuclear Atlantic Conference*. Minas Gerais. 2017.
- 19 BUTLER, W.M. *et al.* Quality Assurance Calibration of I125I Rapid Strand in a Sterile Environment. *International Journal of Radiation Oncology* v. 41, issue 1, p. 217-222. 1998.
- 20 BUTLER, W.M., MERRICK, G.S. I-125 Rapid Strand™ loading technique. *Radiation Oncology Investigations* v. 4, p. 48-49. 1996.
- 21 REUL, G.J. Use of Vycril (Polyglactin 910) Sutures in General Surgical and Cardiothoracic Procedures. *The American Journal of Surgery* v. 134, issue 2, p. 297-299. 1977.
- 22 ETHICON INC. JOHNSON &JOHNSON COMPANY. WOUND CLOSURE MANUAL. Disponível em: <http://www.uphs.upenn.edu/surgery/Education/facilities/measey/Wound_Closure_Manual.pdf>. Acesso em 16 ago. 2017.
- 23 SANTOS JR., A. R., WADA, M. L. F. Polímeros biorreabsorvíveis como substrato para cultura de células e engenharia tecidual. *Polímeros* v. 17, n. 4, Out./Dez. 2007.
- 24 SOUSA, H.C.; BRAGA, M.E.M.; SOSNIK, A. Biomateriais aplicados ao desenvolvimento de sistemas terapêuticos avançados. *Imprensa da Universidade de Coimbra*. Cap. 2. p. 67-110. 2015.

- 25 CATALANI, L. H. A Química dos polímeros a serviço da medicina. Ciclo de Conferências Ano Internacional da Química. Instituto de Química – USP. FAPESP, São Paulo, 2011.
- 26 AGHDAM, R.M. *et al.* Investigation the Effects of PGA on Physical and Mechanical Properties of Eletrospun PCL/PGA Blend Nanofibers. Journal of Applied Polymer Science. Oct. 2011.
- 27 SANTOS JR., A. R., WADA, M. L. F. Polímeros biorreabsorvíveis como substrato para cultura de células e engenharia tecidual. Polímeros v. 17, n. 4, Out./Dez. 2007.
- 28 ZAMIRI, P. *et al.* The biocompatibility of rapidly degrading polymeric stents in porcine carotid arteries. Journal Biomaterials. United States, 2010.
- 29 MOTTA, A.C., DUEK, E.A.R. Síntese, caracterização e degradação “in vitro” do poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico). v. 11, n. 13, Jul./Sept. 2006.
- 30 OLIVEIRA, L. F. Síntese de poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) através de policondensation catalisada por resina de troca iônica contendo óxido de estanho como co-catalisador, 2008. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás.
- 31 VROMAN, I.; TIGHZERT, L. Biodegradable Polymers. Materials Journal. v. 2, issue 2, p. 307-344. 2009.
- 32 SUZUKI, A., SHIMIZU, R. Biodegradable Poly(glycolic acid) Nanofiber Prepared by CO₂ Laser Supersonic Drawing. Journal Applied Polymer Science. Mar. 2011.
- 33 MOTTA, A. C. Síntese e Caracterização do Poli(L-ácido lático) – PLLA e Poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico) – PLGA e Estudo da degradação “in vitro”. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Campinas - UNICAMP, 2002.
- 34 MARQUES, D.R. Obtenção e Caracterização de Blendas Poliméricas de Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) e Poli (isopreno) para aplicação como biomaterial. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2011.
- 35 JIANMING, Z. *et al.* PLLA Mesophase and its phase transition behavior in the PLLA-PEG-PLLA Copolymer as revealed by infrared Spectroscopy. Macromolecules Article. Feb. 2010.
- 36 JAHNO, V.D. Síntese e Caracterização do Poli (L-ácido láctico) para uso como biomaterial. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2005.
- 37 CASARANO, R. Copolímeros biodegradáveis com potencial uso como biomateriais. Tese (Doutorado) Instituto de Química da Universidade de São Paulo. 2009.

- 38 SIMOES, M. S. Desenvolvimento e estudo *in vitro* de implante biorreabsorvível em poli (l-lactídeo) (plla) para artrodese de coluna lombar. Dissertação (Mestrado) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. 2007.
- 39 FERNANDES, F.A.N., LONA, L.M.F. Introdução à modelagem de sistemas de polimerização. Série Polímeros. 1.ed. São Carlos: Booklink, 2004.
- 40 CANEVAROLO JR., S. V. Ciência dos polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros. 2. ed. São Paulo: Artliber, 2006.
- 41 CARVALHO, A.C.M. Síntese e Caracterização do Poli(ácido láctico) para potencial uso em sistemas de liberação controlada de fármacos. 2013. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- 42 DALI, S.; LEFEBVRE, H.; GHARBI, R.; FRADET, A. Synthesis of Poly(glycolic acid) in Ionic Liquids Journal of Polymer Science, Part A, Polymer Chemistry, p. 3025-3035, 2011.
- 43 ERBETTA, C., VIEGAS, C.B., FREITAS, R.F.S.; SOUSA, R.G. Síntese e Caracterização Térmica e Química do Copolímero Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) Polímeros: Ciência e Tecnologia, v. 21, n. 5, p. 376-382, 2011.
- 44 XAVIER, A.M.M. Study of lactic acid polycondensation and lactide production. 2010. Dissertação (Mestrado) - Eidgenössische Technische Hochschule Zürich.
- 45 AURAS, R.; LIM, L.; SELKE, S.E.M.; TSUJI, H. Poly(Lactic Acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing and Application. Wiley Series on Polymer Engineering and Technology. 2010.
- 46 REN, J. Biodegradable Poly(lactic acid): Synthesis, Modification, Processing and Applications. Tsinghua University Press. Springer. 2010.
- 47 BAICK, I.H.; LUCIANI, C.V.; PARK, S.Y.; LIM, T.; CHOI, K.Y. Kinetics of Reversible Oligomerization of L-Lactic Acid with a $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /p-Toluenesulfonic Acid Catalyst Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 51, p. 16617-16625, 2012.
- 48 MOON, S.I.; LEE, C.W.; MIYAMOTO, M.; KIMURA, Y. Melt Polycondensation of L-Lactic Acid with Sn(II) Catalysts Activated by Various Proton Acids: A Direct Manufacturing Route to High Molecular Weight Poly(L-lactic acid) Journal of Polymer Science, Part A, v. 38, p. 1673-1679, 2000.
- 49 AJIOKA, M.; ENOMOTO, K.; SUZUKI, K.; YAMAGUCHI, A. Basic Properties of Polylactic Acid Produced by the Direct Condensation Polymerization of Lactic Acid Bull. Chem. Soc. Jpn., 68, p. 2125-2131, 1995.
- 50 GUPTA, A.P.; KUMAR, V. New emerging trends in synthesis biodegradable polymers – Polylactide: a critique European Polymer Journal, p. 4053-4074, 2007.

- 51 EHSANI, M.; KHODABAKHSHI, K.; ASGARI, M. Lactide Synthesis optimization: investigation of the temperature, catalyst and pressure effects e-Polymers, v. 14, ed. 5, 2014.
- 52 DRAELOS, Z.D. Cosmeceuticals Procedure in Cosmetic Dermatology Series. 3.ed. USA: Elsevier, 2015.
- 53 FRAZZA, E. J.; SCHMITT, E. E. A New Absorbable Suture. J. Biomed. Mater. Res. Symposium. v. 1. p. 43-58. 1971.
- 54 GLOBAL CHEMICAL NETWORK CHEMNET. Disponível em: <<http://www.chemnet.com/cas/pt/4511-42-6/L-Lactide%20S.html>>. Acesso em: 18 jul. 2017.
- 55 SIGMA ALDRICH – CATÁLOGO. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w261106?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 27 set. 2017.
- 56 SIGMA ALDRICH – CATÁLOGO. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/420581?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 27 set. 2017.
- 57 FAKIROV, S. Biodegradable Polyesters. New Zeland: Wiley-VCH, 2015.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone/Fax(0XX11) 3133-8908
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://www.ipen.br>

**O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento, associada
à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela
Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do
Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação.**