

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
UNIFAL-MG

Valdomiro Vagner de Souza

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
COPOLÍMERO CANDIDATO À
INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Alfenas/MG

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Valdomiro Vagner de Souza

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
COPOLÍMERO CANDIDATO À
INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Controle de Qualidade Físico-Químico e Microbiológico de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Dr. Antônio Carlos Doriguetto

Co-orientador: Dr. Fábio Herbst Florenzano.

Alfenas/MG

2009

Souza, Valdomiro Vagner.

Síntese e caracterização de copolímero candidato a incorporação e liberação controlada de fármacos / Valdomiro Vagner de Souza.-Alfenas, 2008.

89 f. : il.-

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Federal de Alfenas.

Bibliografia.

1. Materiais biomédicos. 2. Polimerização. 3. Copolímeros. I. Título.

CDD: 615.1

Valdomiro Vagner de Souza

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
COPOLÍMERO CANDIDATO À
INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE FÁRMACOS**

A Banca examinadora abaixo-assinada, aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Controle de Qualidade Físico-Químico e Microbiológico de Fármacos e

Aprovada em:

Prof^o.

Instituição:

Assinatura:

Prof^o.

Instituição:

Assinatura:

Prof^o.

Instituição:

Assinatura:

Dedico aos meus pais João Aparecido de Souza e Ana Silvéria da Costa e Souza, incansáveis pessoas que com humildade e perseverança ensinaram-me a sempre seguir em frente e nunca desistir de meus ideais.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, principalmente aos professores Dr. Mário José Politi, Dr. Hernan Chaimovick Guralnik e Dra. Iolanda Mídea Cuccovia, pelo apoio.

Ao Departamento de Fármacos e Medicamentos da Universidade Estadual de Araraquara (UNESP), principalmente a professora Maria Palmira Daflon Gremião.

Ao professor Dr. Antônio Carlos Doriguetto, pela confiança e atenção prestadas, paciência e orientação e, sobretudo, pela inspiração ao seguimento do caminho científico.

A Tulane University, a pessoa do professor Wayne Reed.

Aos amigos Roberto Zogbi, Rudy Bonfílio, e Pythagoras de Alencar Olivotti pelo apoio e amizade.

Ao professor Dr. Fábio Herbst Florenzano, exemplo de pesquisador, cientista e excepcional ser humano, pelo apoio, paciência e ensinamentos. Pela grande contribuição que deu a minha formação e pela oportunidade de participar em alguns de seus projetos. Não poderia deixar de externar nesse momento, minha gratidão, estima e admiração.

A todos que involuntariamente foram omitidos, minha gratidão.

“Se pude ver mais longe foi porque subi em ombros de gigantes.” (Issac Newton)

RESUMO

Nas últimas décadas, muito interesse tem sido dado aos materiais poliméricos anfifílicos pela sua capacidade de formação de partículas micelares em diversos solventes, inclusive aquosos, podendo ser usados como sistema para entrega e liberação controlada de fármacos e diversas outras aplicações. O presente estudo tem como objetivos principais a síntese e caracterização de um copolímero em bloco, anfifílico, para a formação de partículas poliméricas para a incorporação de fármacos. A síntese do copolímero foi realizada utilizando-se a técnica RAFT (Reversible Addition Fragmentation Transfer), que é um sistema de polimerização radicalar controlada que possibilita a síntese de polímeros, com considerável controle do peso molecular e baixa polidispersão das cadeias, além de facilitar a obtenção de copolímeros do tipo dibloco. A vantagem da RAFT está baseada nos agentes de transferência de cadeia, que permitem à polimerização radicalar seguir como uma polimerização por condensação, ou seja, todas as cadeias crescendo ao mesmo tempo. A caracterização do material foi feita usando-se, principalmente, SEC multidetecção, RMN, espectrofotometria de UV/VIS e microscopia óptica. Os resultados da caracterização demonstram êxito na síntese e obtenção do copolímero, sendo obtido um copolímero anfifílico, solúvel em água e respondente ao pH. A dissolução desse material em água levou à formação de partículas da ordem de nanômetros, com potencial aplicação para a incorporação de fármacos. Também foram obtidos outros copolímeros anfifílicos, podendo vir a ser úteis em outras aplicações, tais como estabilização de emulsões e/ou em sistemas transdérmicos de liberação controlada. Os resultados obtidos demonstram também a vantagem da técnica RAFT sobre a chamada polimerização radicalar livre, no que diz respeito ao controle da polimerização e à baixa polidispersão das cadeias, fazendo dessa técnica uma fonte importante de materiais para essa aplicação em particular.

Palavras chave: Materiais biomédicos, Polimerização, Copolímeros

ABSTRACT

In the last decades, a great appeal has been given to amphiphilic polymeric materials for their property of self-assembly in micelles when in selective solvents. They can be used, for instance, as systems for drug delivery and several other applications. The present study aims at the synthesis and characterization of amphiphilic block copolymers, for the formation of polymer particles as potential drug delivery systems. The copolymers were synthesized by the RAFT technique (Reversible Addition Fragmentation Transfer), which is a variant of controlled radical polymerization. The RAFT is based on agents of chain transfer, which allow all the chains to grow at the same time during the polymerization, by this means the polydispersity is kept very low, as in a stepwise type polymerization. Additionally, the homopolymers made by RAFT can be easily elongated with different monomers, forming well-defined copolymers. The polymeric material characterization was made mainly by SEC multi-detection, NMR, spectroscopy of UV/VIS, and optical microscopy. The results of the characterization show the synthesis was successful in obtaining the copolymer, being selected an amphiphilic copolymer, soluble in water and responsive to pH. The dissolution of the polymer in water results in nanosized particles with potential application as drug deliverer. Other amphiphilic copolymers were obtained and they could become useful for other applications, such as stabilization of emulsions and transdermic drug delivery, to mention few. The results also demonstrate the advantage of RAFT technique on the so called free radical polymerization, in what concerns the control of polymerization and low polydispersity of the chains.

Keywords: Biomedical materials, Polymerization, copolymers

SUMÁRIO

RESUMO	I
ABSTRACT	II
1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAIS E MÉTODOS	10
2.1. TÉCNICA RAFT	10
2.2. SÍNTESE DO DITIOBENZOATO DE CUMILA (DTBC)	10
2.3. SÍNTESE DE HOMOPOLÍMEROS POR POLIMERIZAÇÃO RADICALAR LIVRE	11
2.3.1. <i>Síntese de Poliestireno</i>	11
2.4. SÍNTESE DE HOMOPOLÍMEROS POR POLIMERIZAÇÃO RADICALAR CONTROLADA	12
2.4.1. <i>Síntese de poliestireno via RAFT</i>	12
2.4.2. <i>Síntese de poli(metacrilato de metila) via RAFT</i>	12
2.5. SÍNTESE DE COPOLÍMEROS POR POLIMERIZAÇÃO RADICALAR CONTROLADA	13
2.5.1. <i>Síntese de poli(estireno)-co-(metacrilato de 2-hidroxietila)</i>	13
2.5.2. <i>Síntese de poli(metacrilato de metila-co-metacrilato de dimetilamino etila)</i>	14
2.5.3. <i>Síntese de Poli(Metacrilato de metila)-co-(metacrilato de 2-hidroxietila)</i>	14
2.6. CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS POLIMÉRICOS	15
2.6.1. <i>Testes de respondência dos materiais em água em função do pH</i>	15
2.6.2. <i>Análises de espalhamento de luz dinâmico</i>	15
2.6.3. <i>Análises de microscopia de luz polarizada</i>	15
2.6.4. <i>Testes de solubilidade em função do pH</i>	16
2.6.6. <i>Análises por cromatografia por permeação em gel multidetecção (GPC multidetecção)</i>	17
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
3.1. DTBC	18
3.2. CROMATOGRAFIA POR PERMEÇÃO EM GEL ACOPLADA A ESPALHAMENTO DE LUZ (GPC/LS)	19
3.3. SÍNTESE DE HOMOPOLÍMEROS POR POLIMERIZAÇÃO RADICALAR CONTROLADA	21
3.3.1. <i>Síntese de Poli(metacrilato de metila) via RAFT</i>	21
3.4. SÍNTESE DE COPOLÍMEROS POR POLIMERIZAÇÃO RADICALAR CONTROLADA	21
3.4.1. <i>Síntese de Poli(estireno)-co-(metacrilato de 2-hidroxietila)</i>	21
3.4.2. SÍNTESE DE POLI(METACRILATO DE METILA-CO-METACRILATO DE DIMETILAMINOETILA) VIA RAFT	22
3.4.3. <i>Síntese de poli(metacrilato de metila)-co-(metacrilato de 2-hidroxietila)</i>	27
3.5. TESTES DE SOLUBILIDADE	28
3.7. ANÁLISES DE ESPALHAMENTO DE LUZ DINÂMICO	29
3.8. TESTES DE MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA	30
3.9. TESTES DE SOLUBILIDADE EM FUNÇÃO DO PH	33
4. CONCLUSÕES	36
5. PERSPECTIVAS	37
6. BIBLIOGRAFIA	38

1. INTRODUÇÃO

Chama-se polímero uma molécula de alto peso molecular formada por unidades repetitivas, as quais são conhecidas por monômeros. Os polímeros são amplamente usados, para diversas finalidades, devido às suas diversas propriedades e características.¹

Os polímeros também podem ser constituídos de diferentes unidades de repetição, sendo formados por mais de um monômero, dos quais podem ser distribuídos de diferentes formas nas cadeias poliméricas, resultando nos chamados copolímeros. De acordo com as características de distribuição destas unidades, pode-se obter polímeros com estruturas moleculares e propriedade ainda mais diferentes.¹

Usando-se monômeros particulares, alguns polímeros podem ter sua estrutura e, por conseguinte, suas propriedades, moduladas por agentes externos, isto é, podem responder a pH, temperatura e/ou campo elétrico e magnético.^{2,3,4}

Existem copolímeros com as mais variadas morfologias sendo os polímeros em “bloco” bastante estudados quanto às suas utilidades e técnicas de síntese. Copolímeros em bloco são entidades macromoleculares que possuem extensões constituídas de monômeros distintos, que podem, inclusive, possuir diferentes características físicas e químicas. Em resumo, cada bloco polimérico pode possuir características de solubilidade diferentes, estando isso, intimamente relacionado ao tipo de monômero que o constitui. Os (co)polímeros, quando contêm dois monômeros distintos (AB), podem possuir arquiteturas próprias, sendo lineares, “dibloco” (AB), “tribloco” (ABA) e grafitizados, entre outras (FIGURA 1).⁵

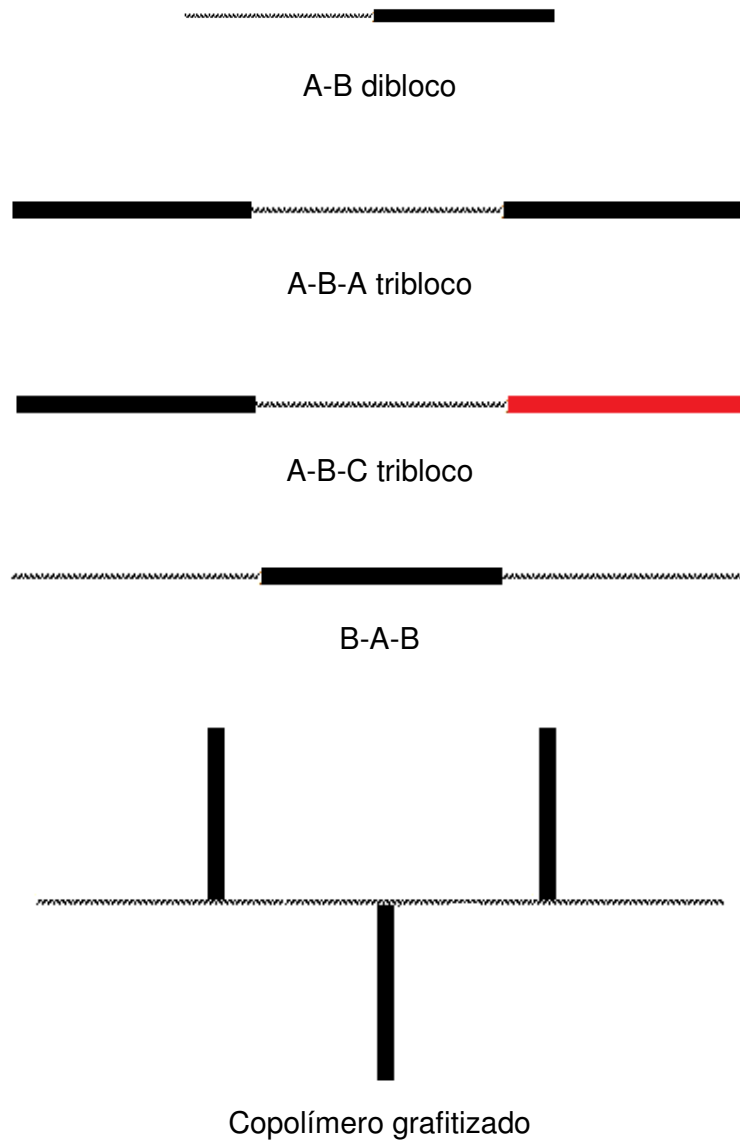


Figura 1 - Arquiteturas poliméricas.⁵

Os copolímeros em bloco anfifílicos podem ser úteis em diversas aplicações, tais como: (i) incorporação de substâncias tóxicas ou poluidoras, visando sua remoção de, por exemplo, rios, mares, lagos, mananciais, etc; (ii) estabilização de emulsões farmacêuticas, com possível utilização farmacotécnica; (iii) e incorporação de fármacos, podendo inclusive, proporcionar a liberação controlada de fármacos, aumentando a meia vida do mesmo no organismo e/ou permitindo a sua liberação em tecidos alvo, sendo isto de grande importância do ponto de vista

farmacocinético.^{6,7,8,9} Esta possibilidade de utilização está inserida no ramo da nanotecnologia, alicerçada por sistemas poliméricos particulados de considerável estabilidade.^{10,11}

Sistemas capazes de serem usados para incorporação de fármacos podem ser obtidos adicionando-se um copolímero anfifílico em solução aquosa, onde o bloco hidrofóbico tende a se organizar no interior da partícula formada. De mesmo modo, controlando-se a degradação dos copolímeros, controla-se a liberação do fármaco em tempo, quantidade e situação ideais.^{12,13}

Entretanto, a solubilidade de materiais poliméricos em água está intimamente ligada às características dos blocos que o constituem, isto é, quanto maior o tamanho dos blocos hidrofílicos, maior a solubilidade dos materiais neste solvente. Entretanto, o tamanho das cadeias também tende a influenciar diretamente neste quesito, sendo que, deve-se buscar a obtenção de blocos com cadeias de pesos moleculares ideais, tanto para a solubilidade quanto para a formação adequada de partículas em solução. Na prática, isso não constitui etapa relativamente simples, sendo, portanto, necessários testes que correlacionem o tamanho dos blocos com a solubilidade dos materiais.¹⁴

Os resultados de um trabalho realizado por KIM e KANG et al. (2005) também demonstram a possibilidade de utilização de um sistema polimérico biocompatível de poli(etileno glicol)/poli(D,L-lactídio) na entrega de agentes terapêuticos.¹⁵

Existem diversos métodos de formação de partículas em solução, entretanto, no que diz respeito a copolímeros anfifílicos, a formação dessas partículas pode ocorrer automaticamente após a dissolução do material polimérico em solução.^{15,16,17}

Existe um produto de uso comercial chamado Doxurubicin (Adriamycin®) que consiste num fármaco quimioterápico antineoplásico incorporado em partículas poliméricas em solução, exemplificando a aplicação potencial de sistemas poliméricos biocompatíveis em sistemas de entrega de fármacos.¹⁸

Sistemas poliméricos “inteligentes”, que respondem a estímulos externos, tais como pH e temperatura, já foram desenvolvidos com relativo sucesso. Tais sistemas podem liberar um fármaco incorporado em situações desejadas, caracterizando-se como um transportador de fármacos de baixa toxicidade.^{19,20}

Saad e Minko et al. (2008) demonstraram a potencial aplicação de diferentes sistemas nanoparticulados poliméricos biocompatíveis na entrega controlada de agentes terapêuticos. Testes *in vivo* apresentaram excelentes resultados, demonstrando a eficiência das partículas poliméricas no direcionamento de substâncias de interesse farmacológico.²¹

A versatilidade de utilização desses materiais pode vir a solucionar vários problemas resultantes do uso de matéria-prima não renováveis. Alguns polímeros, tais como o Poli(ácido láctico) (PLA) e o Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), já são usados em biomateriais, estando este primeiro aprovado pelo FDA (sigla em inglês para *Food and Drug Administration*), órgão responsável pela regulamentação de medicamentos nos EUA.²²

Outros exemplos de materiais com potencial aplicações tecnológicas são o polímero hidrofílico: Poli(*N*-(2-hidroxipropil) metacrilamida) ou (PHPMA), e o copolímero anfifílico em bloco de poli(etileno glicol) metoxilado / poli(D,L-lactídio), que possuem forte possibilidade de aplicação em sistemas para entrega de agentes antineoplásicos.²³

Alguns polímeros também possuem potencial utilização no manejo do solo, podendo contribuir para a retenção de umidade, o que propiciaria vantagens consideráveis em solos de localidades que sofrem com a falta de chuva.²⁴

Para a síntese de polímeros a técnica utilizada é de considerável importância. Dentre as técnicas de polimerização, pode-se citar a técnica de Polimerização Radicalar Livre (PRL), que possui o inconveniente do não controle total das reações, onde as cadeias “nascem”, “crescem” e “terminam” instantaneamente. Este processo de terminação é irreversível e, como ocorre de forma prematura, pode gerar cadeias com massas moleculares diversas (alta polidispersidade), ocasionando um produto polimérico não compatível com os anteriormente idealizados.²⁵ Entretanto, o que justifica a ampla utilização da PRL ainda nos dias de hoje é o fato de ser uma técnica bastante simples, de baixo custo, em relação às técnicas mais modernas.

A técnica de Polimerização Radicalar Controlada (PRC) foi desenvolvida nos últimos dez anos e é de grande valia para a síntese de diversos polímeros. A PRC proporciona o controle do crescimento das cadeias, sendo isso importante para que se consigam cadeias poliméricas de tamanho uniforme (baixa polidispersão). O controle da reação se deve ao fato de haver um equilíbrio entre as cadeias já

formadas e as cadeias em estado não reativo (dormentes). Isso possibilita o crescimento das cadeias numa velocidade menor, fazendo com que a polimerização ocorra por etapas, permitindo, portanto, a obtenção de polímeros com características peculiares e de diversas morfologias.²⁵ A PRC possui algumas variações, tais como a NMP (sigla em inglês para *Nitroxide Mediated Polymerization*), ATRP (sigla em inglês para *Atom Transfer Radical Polymerization*) e RAFT (sigla em inglês para *Reversible Addition-Fragmentation Transfer*).²⁵

Na técnica de ATRP utiliza-se um metal de transição que catalisa um processo reversível e gera a espécie reativa ou radical.²⁵ Com esta técnica também pode-se controlar o crescimento das cadeias diminuindo a polidispersidade.

Na técnica de NMP os produtos em fase de dormência reagem liberando a cadeia ativa e a reação de polimerização é continuada. Estes produtos dormentes são gerados pela reação das cadeias radiculares com um grupo específico e apropriado. O grupo nitróxido mais comum é o chamado N-óxido de 2,2,6,6 tetrametilpiperidina, conhecido popularmente por TEMPO.²⁵

A técnica RAFT consiste num sistema por meio do qual pode-se obter polímeros com as mais diversas morfologias utilizando-se um agente de transferência de cadeia. Resumidamente, como se pode observar na Figura 2, ocorre a iniciação convencional seguida por reação do macro-radical com um agente de transferência de cadeia (ATC) (agente controlador), ocasionando a produção de um novo radical e um derivado não radicalar, com o agente controlador (ATC) na extremidade. O novo radical também sofre propagação tornando-se um macro radical que pode reagir com os derivados contendo o grupo de transferência de cadeia. O resultado também é a diminuição do processo de “terminação”.^{25,26}

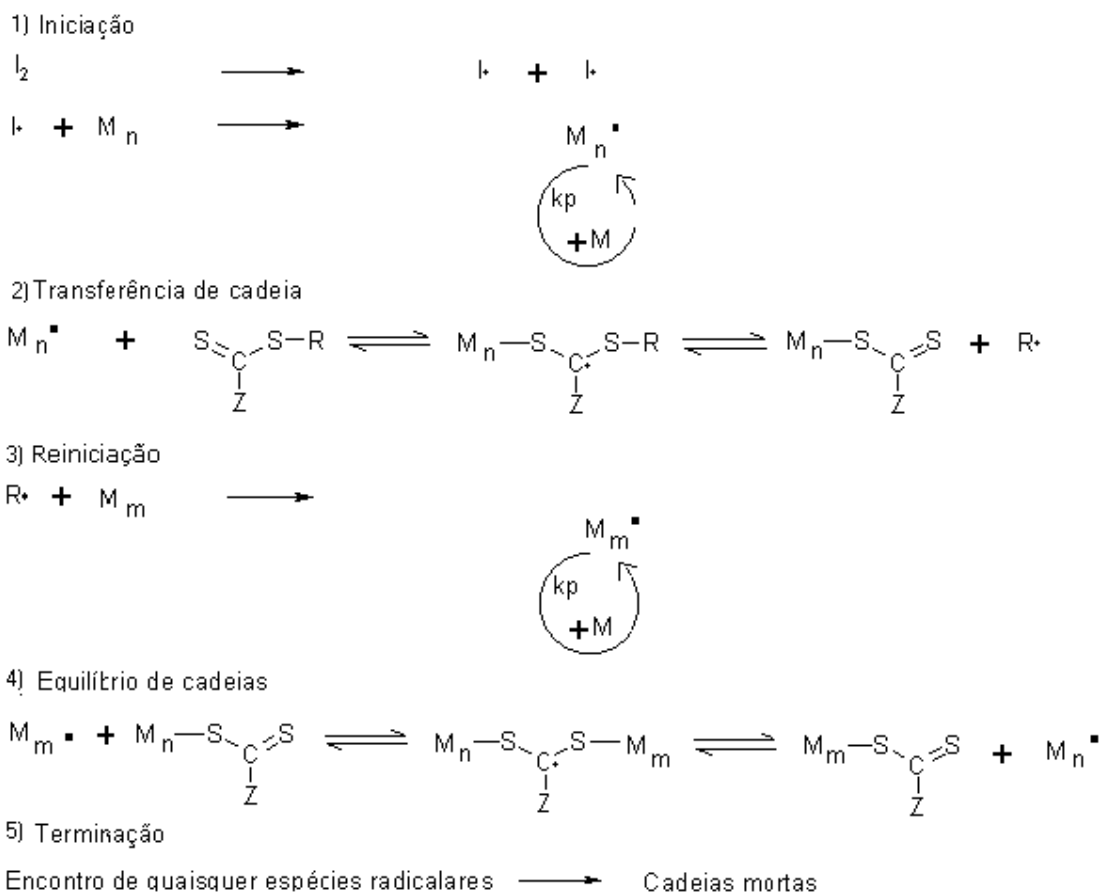


Figura 2 – Esquema da técnica RAFT onde I: iniciador, M: monômero.^{25,26}

Diversas informações quanto à síntese de materiais poliméricos via RAFT e a sua aplicabilidade em sistemas para a entrega controlada de fármacos podem ser encontradas no trabalho de STENZEL (2008).²⁷ A técnica RAFT é uma importante ferramenta para a obtenção de copolímeros anfifílicos, capazes de formarem estruturas específicas, passíveis de incorporarem substâncias terapêuticas, constituindo, portanto, novas alternativas de terapia.²⁷

Para análise do sucesso da síntese dos (co)polímeros idealizados, é necessário que os mesmos sejam caracterizados por técnicas analíticas adequadas, que forneçam informações, principalmente, sobre a polidispersão, isto é, correlação da uniformidade do peso molecular das cadeias. A caracterização dos polímeros pode ser feita por várias técnicas físicas e químicas, tais como as baseadas em ressonância magnética nuclear, espectroscopia de infravermelho, espectrofotometria de ultravioleta e visível (sendo esta última de grande importância para análise de solubilidade dos copolímeros em solução aquosa), cromatografia por permeação em

gel (GPC), índice de refração, técnicas de microscopia e espalhamento de luz, sendo esta última, importante para o fornecimento de informações sobre a massa molar média, possuindo como vantagens a sua não-invasividade e precisão. As principais técnicas utilizadas nesse trabalho são resumidamente descritas a seguir.

A técnica de Ressonância Magnética Nuclear caracteriza-se por um método de identificação qualitativa de moléculas. Basicamente, isso se deve ao fato de os núcleos (^1H e ^{13}C) possuírem dipolos magnéticos, que se orientam na presença de um campo magnético externo. Considerando, entre outras coisas, que o ambiente químico, isto é, a vizinhança do átomo em questão pode influenciar os efeitos de ressonância, pode-se então, obter informações importantes para a confirmação e/ou descoberta de uma estrutura molecular.

A técnica de Cromatografia de Permeação em Gel acoplada a detectores de espalhamento de luz e índice de refração, conhecida como GPC multidetecção (sigla em inglês para *Gel Permeation Chromatography*). É a técnica de escolha usual para a análise e caracterização de macromoléculas, especialmente polímeros. Resumidamente, se baseia no fato da luz espalhada e/ou refratada ser diretamente proporcional ao tamanho das cadeias poliméricas.

No início do século Rayleigh, Debye, Zimm²⁸ e outros chegaram à equação fundamental do espalhamento de luz que pode ser escrita da seguinte forma:

$$\frac{Kc}{I} = \frac{1}{M_w} \cdot \frac{16\pi^2 \overline{R_g^2}}{3\lambda^2} \text{sen}^2\left(\frac{\theta}{2}\right) + 2A_2c + 3A_3c^2 \dots$$

Onde:

- c é a concentração do soluto (partículas espalhadoras);
- I é a razão entre intensidade de luz espalhada pelo soluto e a luz espalhada por um padrão (usualmente tolueno);
- M_w é a massa molar média das partículas (ponderada pela massa);
- $\overline{R_g^2}$ é o raio de giração médio das partículas;
- A_2 , A_3 são coeficientes da expansão virial;
- $K = \frac{4\pi^2 n^2 (dn/dc)^2}{N_A \lambda^4}$

sendo:

- n o índice de refração do meio;
- dn/dc é a variação específica do índice de refração com a concentração de soluto (partículas espalhadoras);
- N_A é o número de Avogadro e,
- λ é o comprimento da luz incidente.

Uma solução espalha luz obedecendo a equação fundamental porque ocorrem pequenas flutuações na concentração de partículas no seu interior. Se isto não ocorresse, haveria interferência destrutiva total da luz espalhada, como ocorre em um pedaço de vidro atravessado pela luz.

Em qualquer concentração de soluto, o espalhamento depende dos coeficientes viriais que quantificam a influência inter-partícula. Porém, quando a concentração do soluto espalhador for $2A_2cM_w < 1$, as contribuições dos coeficientes viriais de ordem superior a 2 podem ser desprezadas e a equação assume a sua forma mais comum:

$$\frac{Kc}{I} = \frac{1}{M_w} \cdot \frac{16\pi^2 \overline{R_g^2}}{3\lambda^2} \text{sen}^2\left(\frac{\theta}{2}\right) + 2A_2c$$

Esta equação é aplicável para regimes de massa molar e concentrações usualmente empregadas na análise de polímeros em solução. Ela permite a determinação da massa molar média das partículas assim como a magnitude da interação inter-particular (dois corpos), seja pela exclusão de volume como pelo potencial atrativo ou repulsivo. Além disso, pode-se determinar também o raio de giração médio das partículas se essas apresentarem raio de giração maior que $\lambda/2\theta$ (em geral).

As técnicas de microscopia óptica baseiam-se na observação direta da estrutura morfológica de determinada entidade. A microscopia produz uma imagem ampliada do objeto analisado, onde se pode obter informações de sua estrutura.

A luz possui uma velocidade específica que pode variar com a estrutura química e a densidade dos materiais. Nos materiais isotrópicos, a luz tende a propagar-se à velocidade constante, independentemente da direção de propagação e plano de polarização. Em contrapartida, os materiais anisotrópicos, tais como

polímeros, tendem a modificar a velocidade de propagação da luz, permitindo assim, sua observação e caracterização com o microscópio óptico de luz polarizada.

A microscopia de luz polarizada é indispensável para a observação de partículas poliméricas, principalmente no que diz respeito a sua forma e dimensão. Pode-se também estabelecer uma relação entre os processos e características estruturais de partículas poliméricas, devendo, portanto, ser utilizada para a observação do sucesso da formação das partículas. Aliando-se os resultados de espalhamento de luz dinâmico com as imagens obtidas pela técnica de microscopia óptica, pode-se então obter resultados confiáveis sobre os processos de formação dos agregados poliméricos.

Existe ainda uma técnica de monitoramento de reações que constitui importante ferramenta analítica. A ACOMP (sigla em inglês para *Automatic Continuous On-line Monitoring of Polymerization Reactions*) proporciona a possibilidade de se tomar medidas corretivas durante a reação, de modo a obter exatamente o polímero desejado.²⁹ Portanto, alterando-se as proporções de monômero, iniciador e controlador, pode-se desviar a reação, de modo a se obter como produto final, um polímero com as características idealizadas inicialmente.

Este trabalho teve como objetivos gerais a correlação entre as variações nos mecanismos de síntese com as características poliméricas obtidas e o estudo das propriedades e peculiaridades dos sistemas poliméricos sintetizados em resposta a vários solventes e estímulos externos. Os objetivos específicos foram sintetizar e caracterizar um novo copolímero do tipo di-bloco anfifílico para a formação de partículas poliméricas respondentes ao pH, candidatas à incorporação de fármacos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Técnica RAFT

A técnica RAFT necessita, para sua realização, de 1) um agente de transferência de cadeia, 2) um iniciador radicalar, sendo comumente usado AIBN (sigla em inglês para azodiisobutyronitril) ou peróxido de benzoíla, e 3) monômeros. O agente de transferência de cadeia comumente usado é o ditiobenzoato de cumila (DTBC), um produto não comercial, sendo necessária, portanto, sua síntese, conforme procedimento descrito a seguir.

2.2. Síntese do Ditiobenzoato de Cumila (DTBC)

O Ditiobenzoato de Cumila (DTBC), principal agente de transferência de cadeia da técnica RAFT, foi sintetizado de forma adaptada, em duas etapas.³⁰

Inicialmente produziu-se o ácido ditiobenzóico (ADTB), usando-se para isso um reagente de Grignard comercial (cloreto de difenilmagnésio em THF, Sigma-Aldrich) e dissulfeto de carbono, (Sigma-Aldrich) (Figura 3).

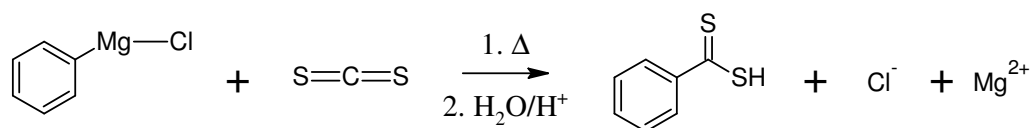


Figura 3 – Esquema da síntese do ácido ditiobenzóico (ADTB).

Numa reação típica, 55 mL dissulfeto de carbono seco (0,9123 moles) foram adicionados vagarosamente a 20 mL de uma solução 2 mols.L⁻¹ em THF de cloreto de difenilmagnésio (0,036 moles). Após a adição a reação prosseguiu por 45 minutos sob refluxo. Após a reação o excesso de CS₂ foi removido por evaporação e adicionou-se HCl numa concentração de 1 mol.L⁻¹. O ácido diobenzóico foi extraído com éter, tendo sua pureza sido comprovada por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se como fase estacionária uma mistura de hexano (85%) e clorofórmio (15%). O rendimento global foi de 88,9 % (4,98 g de ADTB, 0,032 moles)

O DTBC foi então sintetizado por uma reação de adição, usando o ADTB e o α -metil-estireno (Merck, 99%), como mostrado na Figura 4.

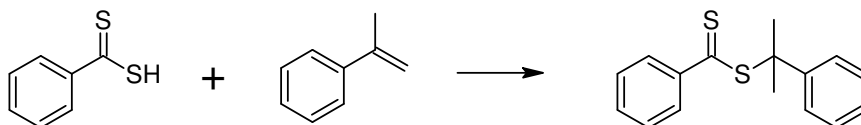


Figura 4 – Esquema da síntese do ditiobenzoato de cumila (DTBC).

Num experimento típico ³⁰, 1,7 mL de alfa-metil-estireno (0,013 moles) e 2,314 g de ADTB (0,015 moles) foram adicionados, na ausência de oxigênio, a 70 mL de clorofórmio. A mistura foi mantida sob aquecimento a 55 °C por cinco horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando a mesma proporção de solventes utilizada na análise qualitativa de ADTB (vide síntese do ATDB, acima). O rendimento foi de 38,0%, após a purificação completa (1,0827 g de DTBC, 0,0040 moles).

2.3. Síntese de Homopolímeros por Polimerização Radicalar Livre

2.3.1. Síntese de Poliestireno

Para comparação com os polímeros de estireno obtidos por polimerização controlada foram sintetizados polímeros de estireno por polimerização radicalar livre.

Tipicamente, o procedimento usado foi o seguinte: a 120 mL de estireno PA, livre de estabilizador e de oxigênio dissolvido, foram adicionados 6,60 g de peróxido de benzoíla. O estabilizador foi removido por um método simples de lavagem, utilizando funil de separação, com NaOH a 1 mol.L⁻¹. O novo método foi desenvolvido visando dar maior agilidade e simplicidade na remoção de agente estabilizador, podendo inclusive, ser usado como uma alternativa tecnológica mais eficiente em relação a tempo e custo. Posteriormente, a reação prosseguiu, por aproximadamente 40 minutos, sem aquecimento externo.

2.4. Síntese de Homopolímeros por Polimerização Radicalar Controlada

2.4.1. Síntese de poliestireno via RAFT

De posse do agente controlador DTBC, foi possível sintetizar duas partidas de poliestirenomacroCTAs, isto é, dois blocos iniciais de estireno possuindo o grupo cumila (CTA: agente de transferência de cadeia), principal agente da técnica RAFT.

O procedimento para uma dessas sínteses foi: 105,7 mL de estireno livre de estabilizador (1,01 moles), onde o agente estabilizador foi removido utilizando-se método como anteriormente descrito (vide seção 2.3.1), 0,0390 g de peróxido de benzoíla ($1,8 \times 10^{-4}$ moles) e 0,1736 g de DTBC ($6,37 \times 10^{-4}$ moles) foram misturados e tiveram o oxigênio dissolvido removido por borbulhamento de N_2 . A mistura foi mantida sob aquecimento a $80^\circ C$ por 5 horas. Após isso, a mistura reacional foi vertida em metanol PA, dando origem a um precipitado de cor salmão, que foi lavado várias vezes com metanol e seco.

Com a razão monômero/controlador definida (aproximadamente 1.500), a massa molar média do produto em 100% de conversão seria 150.000 (Poliestireno₁).

O procedimento acima foi repetido com uma razão monômero/controlador de aproximadamente 750, o que projeta um valor de massa molar média de 75.000 em 100% de conversão (Poliestireno₂).

2.4.2. Síntese de poli(metacrilato de metila) via RAFT

Em um balão de três bocas de 250 mL, selado, foram adicionadas quantidades distintas 1) do monômero metacrilato de metila (MMA), 2) de DTBC, usado como agente de transferência de cadeia, e 3) peróxido de benzoíla, usado como iniciador radicalar, dissolvido em THF. Todas as sínteses foram realizadas em atmosfera de N_2 , aquecimento e agitação. Todos os parâmetros de síntese encontram-se na Tabela 1. As purificações foram realizadas por precipitações repetidas em metanol.

Tabela 1 - Parâmetros de síntese dos macroCTAs de poli(MMA)

Amostra	$M_n \times 10^{-3}$	m MMA (g)	DTBC (mmols)	BPO (mmols)	Razão molar [DTBC/BPO]	T (°C)	t (min)
PMMA(1)	25	50	2,02	0,50	4,04	82	50
PMMA(2)	12	30	4,44	1,11	4,00	60	72
PMMA(3)	9	48,1	5,51	1,37	4,02	70	310
PMMA(4)	7,5	50	6,90	1,73	3,98	80	100
PMMA(5)	10	94,3	0,36	0,12	3,00	70	210
PMMA(6)	9,5	22,6	2,44	0,49	4,98	66	240

(1) Peso molecular idealizado em 100 % de conversão.

2.5. Síntese de Copolímeros por Polimerização Radicalar Controlada

2.5.1. Síntese de poli(estireno)-co-(metacrilato de 2-hidroxietila)

Uma partida de poliestireno preparada via RAFT foi submetido à nova polimerização com um monômero hidrofílico, o metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA). Calculou-se a razão monômero/controlador usando-se a proporção do grupo ditiobenzoato residual no poliestireno de partida. Esse valor foi determinado em aproximadamente 460, o que geraria, teoricamente, uma massa molar de 60000 g/mol no bloco hidrofílico em 100% de conversão.

O procedimento realizado é descrito a seguir: Os 8,072 g do poliestireno previamente obtido por PRC foi dissolvido em 100mL de THF, adicionando-se 16 mL de metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA, 0,132 mols) e 0,0253 g de peróxido de benzoíla ($1,04 \times 10^{-4}$ mols). Após a mistura ter sido purgada com N_2 , foi aquecida em refluxo por 345 minutos. Um precipitado alaranjado foi obtido quando a mistura foi vertida em metanol.

2.5.2. Síntese de poli(metacrilato de metila-*co*-metacrilato de dimetilamino etila)

Com os macrosCTAs poliMMAmacroCTA₁, poliMMAmacroCTA₂, poliMMAmacroCTA₃, poliMMAmacroCTA₄, poliMMAmacroCTA₅ e poliMMAmacroCTA₆, sintetizados conforme procedimento mostrado anteriormente, sintetizou-se copolímeros em bloco de poli(metacrilato de metila-*co*-metacrilato de dimetilamino etila), chamado abreviadamente de poli(MMA-*co*-DMAEMA).

Para as sínteses dos copolímeros de poli(MMA-*co*-DMAEMA) foram adicionados em um balão de três bocas de 250 mL, selado, sob atmosfera de N₂, quantidades distintas de poli(MMA), anteriormente preparado, metacrilato de N,N dimetilaminoetila (DMAEMA) e peróxido de benzoíla. Após o término da reação os produtos obtidos foram precipitados em hexano. Os parâmetros de síntese dos blocos de poli(DMAEMA) encontram-se sumariados na Tabela 2.

Tabela 2 - Parâmetros de síntese dos blocos de poli(DMAEMA)

Amostra	Massa DMAEMA(g)	Massa PMMA* (g)	M _n x 10 ⁻³	BPO (mmols)	T (°C)	t (min)
PDMAEMA(1)	84,0	10,1	75	0,28	89	240
PDMAEMA(2)	108	5,0	75	0,32	60	72
PDMAEMA(3)	122	4,28	75	1,37	70	310
PDMAEMA(4)	47,0	1,26	75	0,22	75	480
PDMAEMA(5)	47,5	1,10	75	0,12	75	210
PDMAEMA(6)	55,9	0,673	75	0,22	70	480

(1) Peso molecular idealizado em 100 % de conversão.

2.5.3. Síntese de Poli(Metacrilato de metila)-*co*-(metacrilato de 2-hidroxietila)

Para a síntese do copolímero de Poli(MMA)-*co*-(HEMA), misturou-se em um balão de três bocas de 150 mL, selado, contendo 50 mL de THF sob atmosfera de N₂ e agitação, 0,5 g MMAmacroCTA₁, sintetizado conforme descrito anteriormente, 15,133 g (0,1162 mols) de HEMA (monômero) e 0,011 g (0,0454 mmols) de peróxido de benzoíla. A reação procedeu-se por 330 minutos sob atmosfera de N₂ e temperatura média aproximada de 63 °C. Observou-se precipitação imediata do produto polimérico ao final da polimerização.

2.6. Caracterização dos Produtos Poliméricos

2.6.1. Testes de respondência dos materiais em água em função do pH

Foram realizados testes de solubilidade com os copolímeros de poli(MMA-co-DMAEMA) sintetizados afim de selecionar o material de maior respondência a mudanças de pH. Para isso, foram adicionados 5 mL de uma solução aquosa do copolímero, numa concentração de 5 mg.mL⁻¹ em tubos de ensaio contendo 5 mL de HCl (1 mol.L⁻¹) e 5 mL de NaOH (1 mol.L⁻¹), seguido de 30 minutos de agitação.

2.6.2. Análises de espalhamento de luz dinâmico

O copolímero de poli(MMA-co-DMAEMA)₄ em solução aquosa foi submetido à análise de espalhamento de luz dinâmico afim de verificar o diâmetro efetivo das partículas poliméricas formadas. Esse copolímero foi escolhido por apresentar os melhores resultados por análises de GPC multidetecção e solubilidade em água. As análises de espalhamento de luz dinâmico foram feitas no laboratório da professora Iolanda Midea Cuccovia e do professor Hernan Chaimovich Guralnik, do Instituto de Química da USP em São Paulo. Os experimentos foram feitos utilizando-se um equipamento Brookhaven Instruments (ZetaPALS Particle Sizing Software Version 2.34).

2.6.3. Análises de microscopia de luz polarizada

Foram realizadas análises de microscopia óptica com os copolímeros de poli(MMA-co-DMAEMA)₄ e poli(MMA-co-DMAEMA)₆. Esses materiais foram selecionados para essas análises por se apresentarem solúveis em água, possuindo, desta forma, características que possibilitariam a formação de partículas poliméricas quando da sua dissolução nesse solvente. As análises foram realizadas no Departamento de Fármacos e Medicamentos, da Universidade Estadual de Araraquara (UNESP), em regime de colaboração. Para as análises foi utilizado um microscópio Jenamed 2 – Carl Zeiss.

2.6.4. Testes de solubilidade em função do pH

Para análise da solubilidade em água, em função do pH, do copolímero de poli(MMA-co-DMAEMA) selecionado, utilizou-se um espectrofotômetro de UV/VIS, de duplo feixe, SHIMADZU UV-2401 PC. Os experimentos foram feitos, à temperatura do ambiente, utilizando uma faixa de varredura espectral de comprimento de onda de 200 a 800 nm.

Para isso, preparou-se uma solução a 1 g.L^{-1} de poli(MMA-co-DMAEMA)₄ em solução aquosa (pH 7). Considerando que partículas maiores em solução tendem a espalhar a luz (efeito Tyndall) levando a valores inverídicos de absorbância, para a análise da solubilidade do copolímero em água considerou-se a porcentagem de transmitância (%T) como fator referencial. As porcentagens de transmitância foram obtidas analisando-se a amostra de poli(MMA-co-DMAEMA)₄ em diferentes valores de pH. O pH da solução de copolímero foi acertado utilizando-se NaOH a 1 mol.L^{-1} e HCl a 1 mol.L^{-1} . Os Valores de pH utilizados foram de 1 em 1 unidade, abrangendo uma faixa de 1 a 12.

2.6.5. RMN

Para as análises de espectroscopia de RMN utilizou-se um equipamento VARIAN INOVA DPX300 (Bruker). As amostras de poli(DMAEMA-co-MMA) foram dissolvidas em clorofórmio deuterado na concentração de 1 mg/mL e analisadas em seguida. Foram feitas simulações de espectroscopia de RMN de ^1H utilizando-se o programa ChemSketch Window, da ACD labs, para comparação com os resultados dos experimentos.

2.6.6. Análises por cromatografia por permeação em gel multidetecção (GPC multidetecção)

As análises por GPC multi-detecção foram feitas utilizando tetrahidrofurano como solvente e coluna GSM-700 7E (Shodex). Os detectores usados foram os de espalhamento de luz (LS) e/ou índice de refração (IR). Os experimentos foram realizados no laboratório de Foto-Física, do Instituto de Química da USP – SP.

Os resultados de GPC foram analisados utilizando-se o software *newlight* de autoria do Prof. Wayne F. Reed da Universidade de Tulane – EUA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. DTBC

Salvo melhor juízo, a síntese do agente de transferência de cadeia DTBC foi realizada pela primeira vez no Brasil. A obtenção do DTBC e sua pureza foram confirmadas pelos espectros de ressonância de próton e carbono (Figuras 5 e 6). O espectro de RMN de ^1H apresentou picos característicos na região dos aromáticos (7 a 8 ppm) e um pico em 2 ppm, característico das metilas presentes na molécula. O espectro de RMN de ^{13}C apresentou picos de 125 a 130 ppm, referentes aos anéis aromáticos e um pico em aproximadamente 225 ppm, referente ao carbono do grupo tiocarbonila.

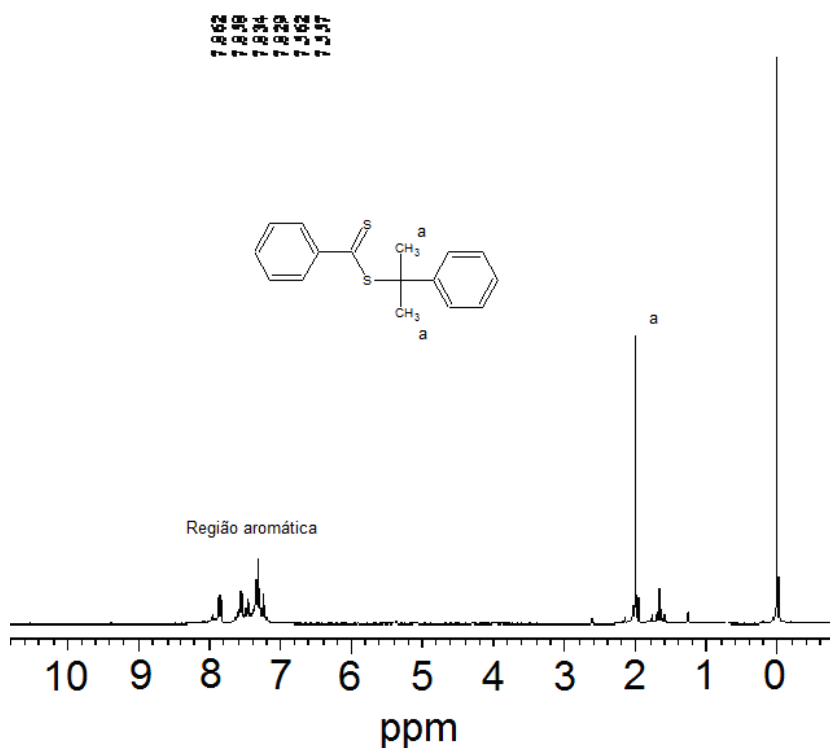


Figura 5 - Espectro de ressonância magnética de ^1H do produto da síntese do DTBC.

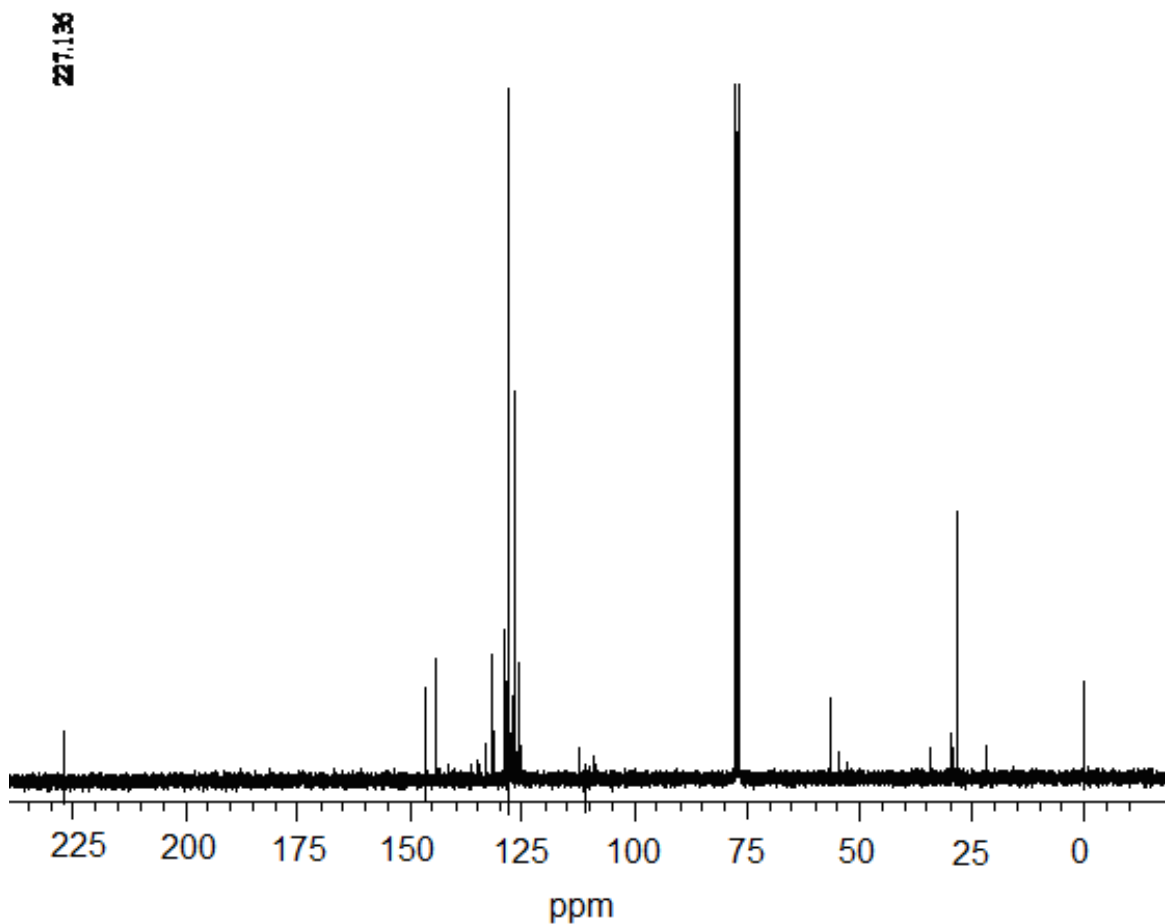


Figura 6 - Espectro de ressonância magnética de ^{13}C do produto da síntese do DTBC.

3.2. Cromatografia por Permeação em Gel acoplada a Espalhamento de Luz (GPC/LS)

A principal característica diferenciadora de um polímero obtido por PRC é sua baixa polidispersidade. Por isso, análises de GPC/LS tornam-se imprescindíveis para que a dispersão da massa molar do produto seja determinada de maneira a confirmar a eficiência da PRC.

O resultado dos produtos de poliestireno analisados obtidos via PRL e PRC são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Parâmetros estruturais dos produtos poliméricos sintetizados, obtidos pela técnica de GPC acoplada a espalhamento de luz

Polímero	mW (kg/mol) (1)	$A_2 \times 10^3$ (mol.cm ² /g)
Poliestireno via PRL	30,5	0,807
Poliestireno ₁	22,3	0,392
Poliestireno via RAFT ₂	23,5	1,10

Nota: (1) Massa molecular ponderada pela massa

Os cromatogramas superpostos de dois polímeros de estireno, mostrados na Figura 7, obtidos por PRL e PRC, evidenciam a diferença na dispersão das massas molares dos polímeros obtidos pelas duas técnicas e mostram, de maneira inequívoca, a obtenção de polímeros com baixa polidispersidade por meio de PRC, o qual apresentou um pico mais fino e simétrico do que o obtido por PRL.

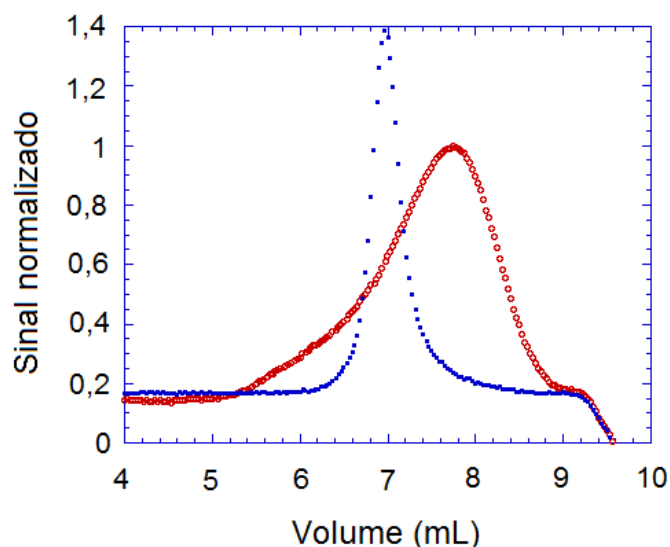


Figura 7 - Perfil cromatográfico de amostras de poliestireno: produzido por PRL (○) e por PRC (■).

Análises preliminares usando o software *newlight* de autoria do Prof. Wayne F. Reed da Universidade de Tulane – EUA, gentilmente cedido pelo autor, mostraram que a dispersão do produto controlado gira em torno de 1,1 e do poliestireno obtido por PRL está próxima de 2,0.

3.3. Síntese de Homopolímeros por Polimerização Radicalar Controlada

3.3.1. Síntese de Poli(metacrilato de metila) via RAFT

Os macroCTAs de poli(MMA) foram sintetizados com êxito visto que, após a etapa de purificação, obteve-se um precipitado cor salmão. Em sínteses mal sucedidas não se observa precipitado algum, pois os monômeros remanescentes (polimerizados) se dissolvem no solvente utilizado no processo.

Todos os poliMMAmacroCTAs apresentaram-se adequados para a obtenção de copolímeros anfifílicos, podendo ser usados como bloco de partida para a obtenção de materiais passíveis de incorporar fármacos. Isso foi comprovado pelos resultados de GPC-multidetecção (Figuras 12, 13 e 14) que demonstram a mudança nos volumes de eluição antes e após o crescimento dos blocos de poli(DMAEMA). Sugere-se que a solubilidade em água dos copolímeros obtidos utilizando-se os poliMMAmacroCTAs como bloco de partida tende a ser inversamente proporcional ao tamanho desses blocos, visto que a solubilidade em água dos copolímeros que possuíam menores blocos de poliMMA foi maior.

3.4. Síntese de Copolímeros por Polimerização Radicalar Controlada

3.4.1. Síntese de Poli(estireno)-*co*-(metacrilato de 2-hidroxietila)

Observou-se que variações nos tamanhos dos blocos do copolímero podem influenciar na solubilidade do mesmo em diversos solventes, inclusive, aquosos, sendo comum também em outros materiais sintetizados. Estes resultados foram confirmado pelos testes de solubilidade mostrados posteriormente (Tabela 5, seção 3.5). O Poli(estireno)-*co*-(metacrilato de 2-hidroxietila) (vide Figura 8) apresentou-se insolúvel em água mesmo quando se utilizaram blocos hidrofílicos maiores. Testes visando conhecer a cinética de permeação de fármacos por filmes desse material

devem ser realizados, visando o conhecimento da possível utilização do copolímero em sistemas transdérmicos de liberação lenta de fármacos.

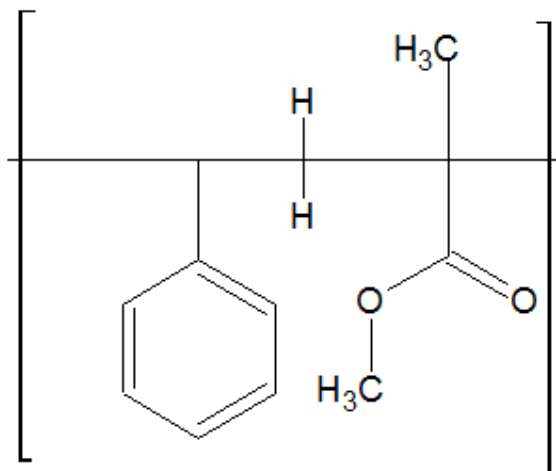


Figura 8 - Esquema da estrutura do Poli(estireno)-*co*-(metacrilato de 2-hidroxietila).

3.4.2. Síntese de poli(metacrilato de metila-*co*-metacrilato de dimetilaminoetila) via RAFT

O bloco inicial de poli(MMA)macroCTA apresenta-se insolúvel em água. Após a síntese do bloco de poli(DMAEMA), utilizando-se o poli(MMA)macroCTA, observou-se um considerável aumento da solubilidade do material em água. Isto sugere que houve êxito na síntese do segundo bloco, visto que o aumento de solubilidade provavelmente ocorreu por causa dos blocos hidrofílicos de poli(DMAEMA). Os espectros de RMN de ^1H dos produtos selecionados (Figuras 9, 10 e 11) corroboram os resultados observados com os testes de solubilidade. A Tabela 4 apresenta os resultados quanto às características moleculares dos copolímeros, obtidos por SEC multidetecção. A presença de picos de deslocamento em 1,0, 2,3, 2,6, 4,0 ppm comprovam a presença dos blocos de poli(DMAEMA) nas cadeias dos copolímeros e condiz com a literatura.³¹ Os picos característicos observados em 2,6 ppm são referentes aos hidrogênios das metilas ligadas diretamente ao grupo amino. Os cromatogramas obtidos por SEC também sugerem o sucesso nas sínteses dos blocos de poli(DMAEMA). Isto pode ser observado pela mudança do volume de eluição (Figuras 12, 13 e 14). Considerando que o volume de eluição tende a ser menor com o aumento do peso molecular das cadeias

poliméricas, o deslocamento do pico para um menor volume de eluição comprova o sucesso na síntese do bloco de poli(DMAEMA) e encontram-se de acordo com os resultados obtidos por RMN de ^1H .

Tabela 4 - Características moleculares dos copolímeros em bloco

Amostra	Primeiro Bloco (1)		Copolímero em bloco (2)	
	$M_n \times 10^3$	$M_n \times 10^3$	Temperatura (°C)	Tempo (minutos)
PMMA-co-DMAEMA (1)	50	75	67	50
PMMA-co-DMAEMA (2)	12	75	60	72
PMMA-co-DMAEMA (3)	9	75	70	310
PMMA-co-DMAEMA (4)	7,5	75	75	480
PMMA-co-DMAEMA (5)	10	75	75	200
PMMA-co-DMAEMA (6)	9,5	75	75	240

(1) Por SEC em dimetilformamida 40 °C com uma curva padrão de poliestireno
 (2) ** Considerando valores em 100% de conversão.

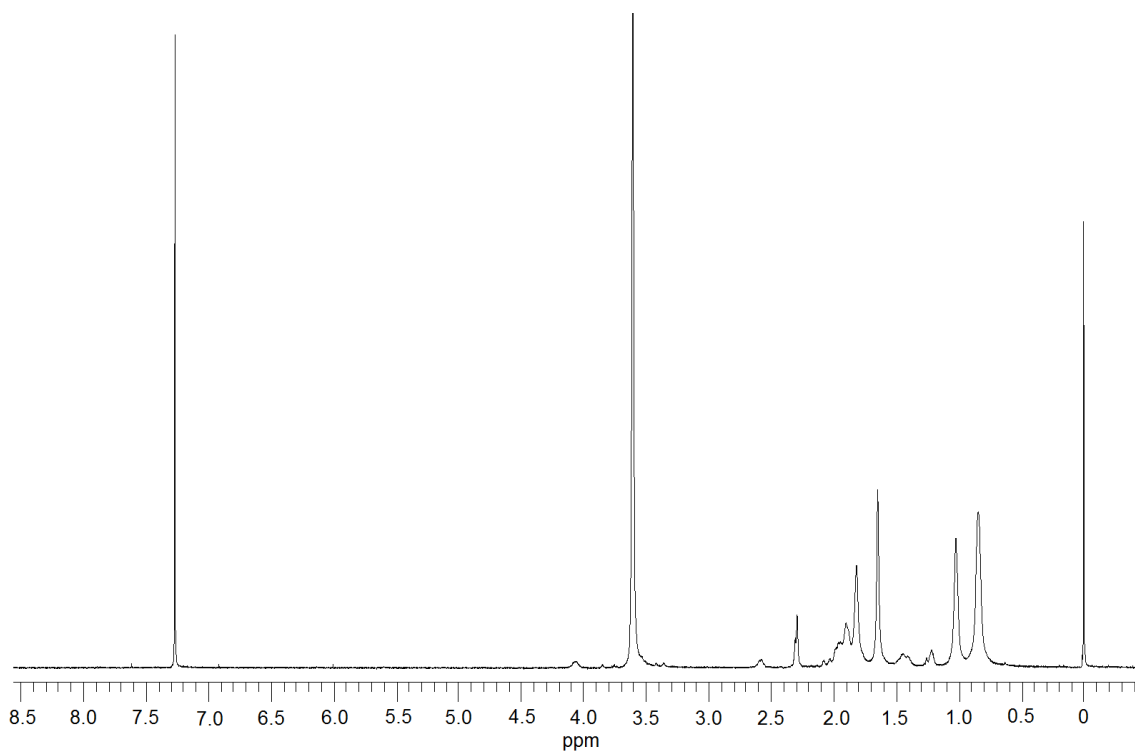


Figura 9 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do poli(MMA-co-DMAEMA)₁.

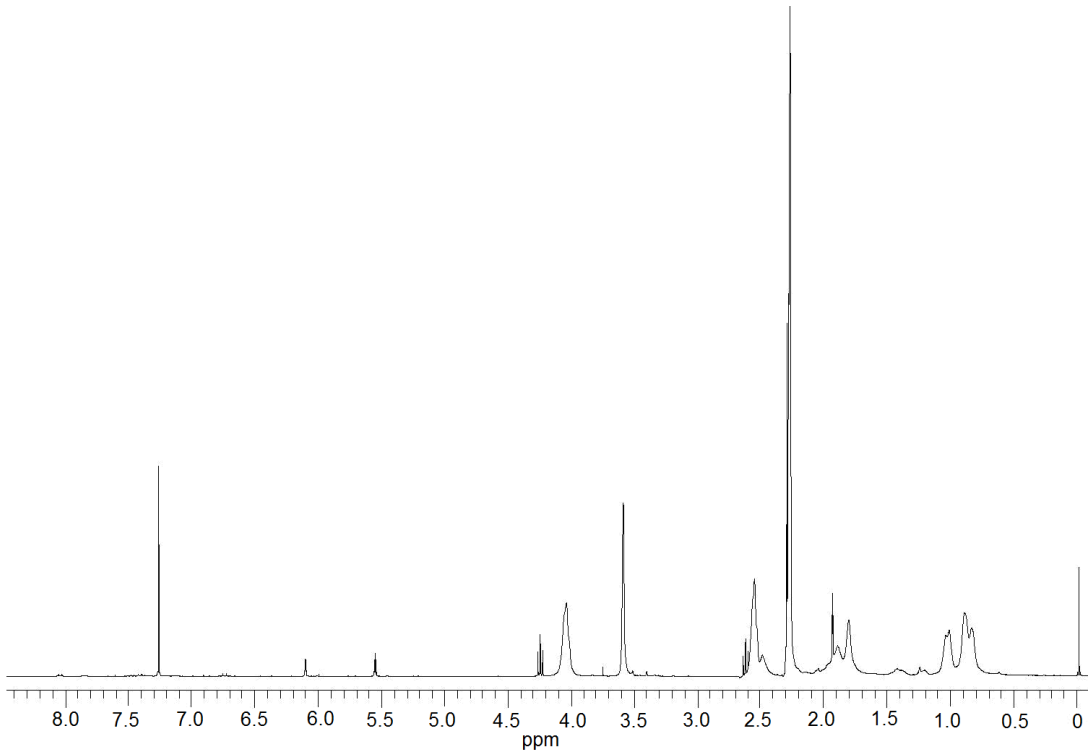


Figura 10 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H de poli(MMA-co-DMAEMA) $_3$.

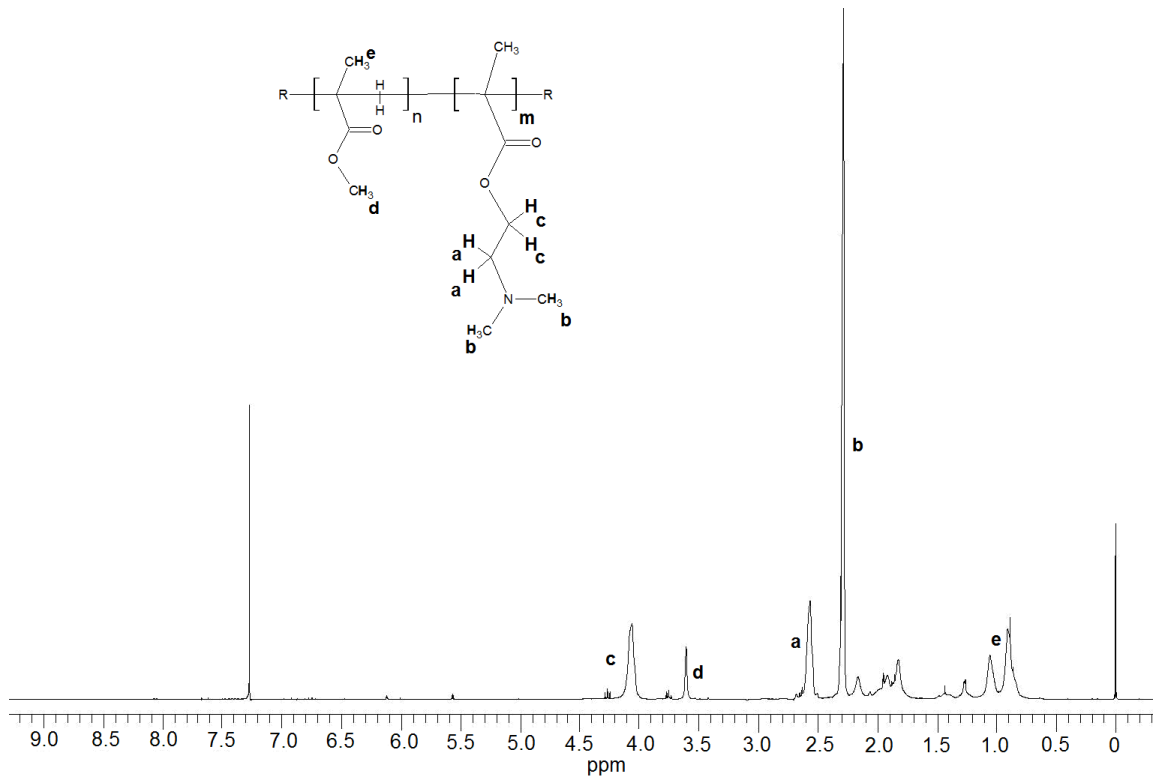


Figura 11 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H de poli(MMA-co-DMAEMA) $_4$.

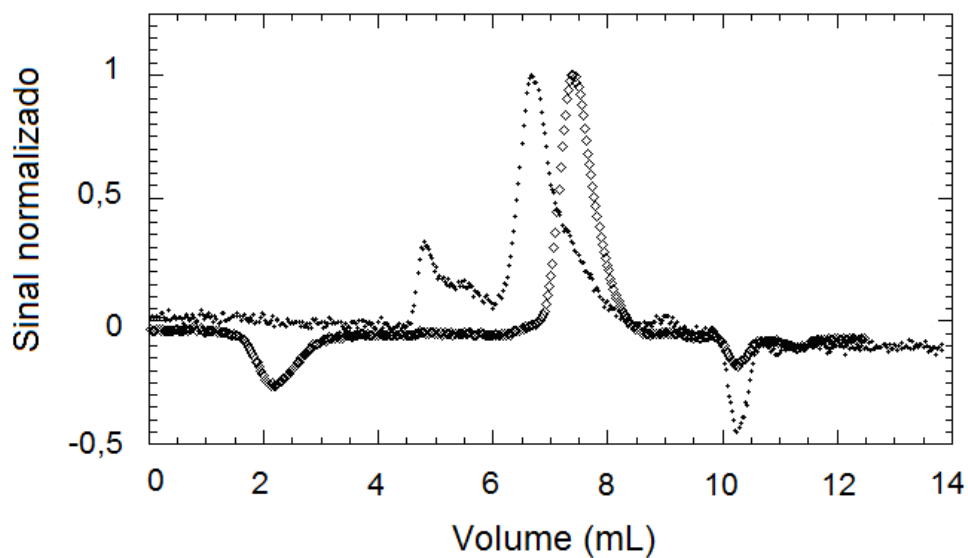


Figura 12 - Cromatogramas de GPC do poli(MMA-co-DMAEMA)₁(♦) (10 mg/mL) e poli(MMAmacroCTA)₁ (◇) (10 mg/mL) utilizando THF como eluente.

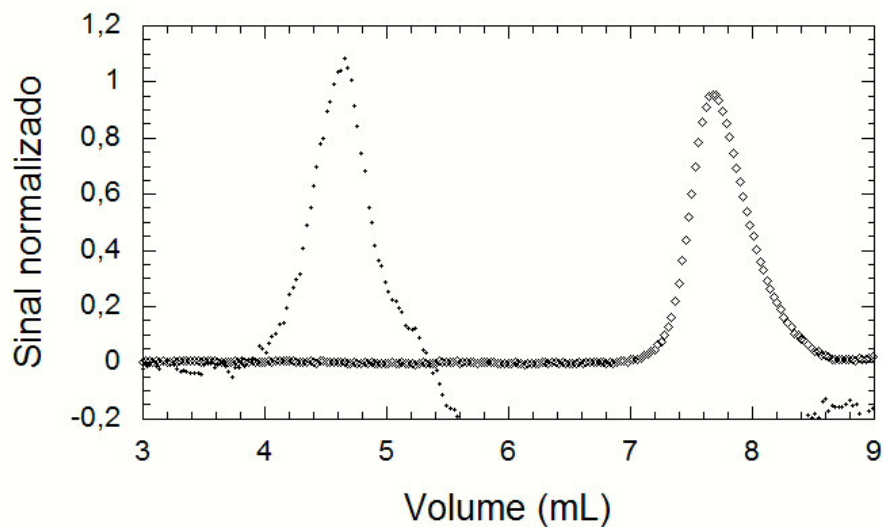


Figura 13 - Cromatogramas de GPC do poli(MMA-co-DMAEMA)₂ (♦) (10 mg/mL) e poli(MMAmacroCTA)₂ (◇) (10 mg/mL) utilizando THF como eluente.

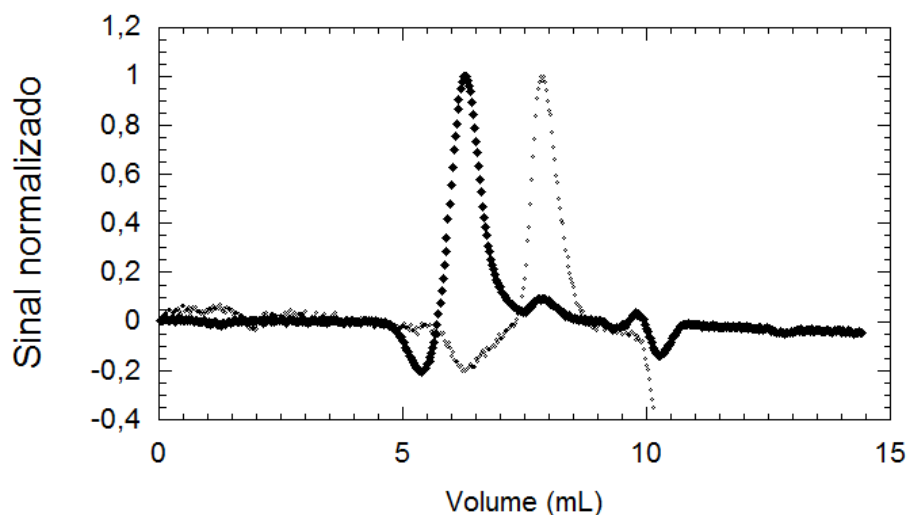


Figura 14 - Cromatogramas de GPC do poli(MMA-*co*-DMAEMA)₄ (◆) (15 mg/mL) e poli(MMAmacroCTA)₄ (◇) (4 mg/mL) utilizando THF como eluente.

3.4.3. Síntese de poli(metacrilato de metila)-*co*-(metacrilato de 2-hidroxietila)

O copolímero de poli(MMA)-*co*-(HEMA) apresentou-se como um produto levemente alaranjado, possuindo um peso molecular de 9.000 g/mol para o bloco de poli(MMA) e 80.000 g/mol para o bloco de poli(HEMA), ambos em 100% de conversão. Os cálculos para a determinação do peso molecular das cadeias levaram em consideração a quantidade de agente controlador e iniciador utilizados na rota sintética. O copolímero mostrou-se insolúvel em água, HCl (1 mol.L⁻¹), clorofórmio, éter e NaOH (1 mol.L⁻¹). A dissolução do mesmo nestes solventes levou a formação de uma suspensão, entretanto, observou-se relativa solubilidade do mesmo em etanol e total solubilidade em metanol, onde as soluções apresentaram-se totalmente translúcidas. Isso sugere o sucesso da síntese do segundo bloco, uma vez que o bloco de poli(MMA) é insolúvel nesse solvente. Em tese, o crescimento do bloco de poli(HEMA) tende a aumentar a hidrofiliidade do poli(MMA)-*b*-(HEMA), aumentando sua solubilidade em solventes aquosos. Supõe-se que modificações nos tamanhos dos blocos hidrofílicos e hidrofóbicos podem influenciar na solubilidade do material em água. Isso pode ser observado no copolímero de poli(MMA-*co*-DMAEMA)₄, que possui maior solubilidade em água devido ao fato de

possuir o menor bloco de poli(MMA) em relação aos outros copolímeros (Tabela 5). Entretanto, no caso do poli(MMA-co-HEMA), far-se-á necessária a realização de vários experimentos, alternando-se os parâmetros de síntese, isto é, buscando a síntese de vários copolímeros de blocos com tamanhos variados e, posteriormente, efetuar os testes de solubilidade.

3.5. Testes de solubilidade

Os resultados dos testes de solubilidade em função do pH do meio encontram-se expressos na Tabela 5. Pode-se observar que o material de maior solubilidade em água e maior respondência às variações do pH do meio foi o poli(MMA-co-DMAEMA)₄, sendo, portanto, este o produto selecionado para os testes de espalhamento de luz dinâmico e microscopia óptica.

Tabela 5 - Testes de solubilidade dos copolímeros selecionados em água, solução ácida e solução alcalina

Copolímeros	Água	HCl (1 mol.L ⁻¹)	NaOH (1 mol.L ⁻¹)
Poli(MMA-co-DMAEMA) ₁	Pouco solúvel (1)	Solúvel (2)	Insolúvel (3)
Poli(MMA-co-DMAEMA) ₂	Pouco solúvel	Solúvel	Insolúvel
Poli(HEMA-co-MMA)	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel
Poli(MMA-co-DMAEMA) ₃	Pouco solúvel	Solúvel	Insolúvel
Poli(MMA-co-DMAEMA) ₄	Solúvel	Solúvel	Insolúvel
Poli(MMA-co-DMAEMA) ₅	Pouco solúvel	Solúvel	Insolúvel
Poli(MMA-co-DMAEMA) ₆	Pouco solúvel	Solúvel	Insolúvel

(1) Pouco solúvel: Solução turva após dissolução do copolímero.

(2) Solúvel: Solução translúcida após dissolução do copolímero.

(3) Insolúvel: Não houve dissolução e observou-se a presença de precipitado.

3.7. Análises de espalhamento de luz dinâmico

Os resultados de espalhamento de luz dinâmico demonstraram que a dissolução do poli(MMA-co-DMAEMA)₄ em solução aquosa levou a formação de partículas da ordem de nanômetros. Observou-se também baixa polidispersão em relação ao diâmetro das partículas formadas, sendo isso esperado, considerando a eficiência da técnica RAFT, no que diz respeito à obtenção de materiais poliméricos com cadeias de peso molecular uniforme. O tamanho médio das partículas foi aproximadamente de 182(5) nm, valor calculado a partir de 10 medidas da mesma solução de poli(MMA-co-DMAEMA)₄ (Tabela 6).

Tabela 6 - Condições de análise e resultados de espalhamento de luz dinâmico do poli(MMA-co-DMAEMA)₄ em solução aquosa à 25 °C

Análises*	Diâmetro efetivo das partículas (nm)	Polidispersidade
1	184,2	0,27
2	207,2	0,33
3	158,2	0,38
4	155,9	0,36
5	189,4	0,36
6	193,2	0,34
7	181,9	0,37
8	178,2	0,34
9	188,7	0,30
10	182,7	0,34
Média	181,9	0,34
Desvio padrão	4,9	0,01

* Todas as amostras foram analisadas a comprimento de onda de 660 nm e pH 7.

3.8. Testes de microscopia de luz polarizada

Como observado nas análises de espalhamento de luz dinâmico, a dissolução do copolímero de poli(MMA-*co*-DMAEMA)₄ em água levou a formação de partículas da ordem de nanômetros, respondentes a variações de pH do meio. Essas características possibilitariam, *a priori*, o controle da liberação de fármacos, podendo ser útil na manutenção da concentração plasmática e/ou na proteção de fármacos, por exemplo, ao pH gástrico.

As Figuras 15 a 18 apresentam os resultados das análises de microscopia óptica dos copolímeros de poli(MMA-*co*-DMAEMA)₄ e de poli(MMA-*co*-DMAEMA)₆ selecionados, isto é, mais solúveis em água e de maior respondência às variações de pH. O copolímero de poli(MMA-*co*-DMAEMA)₄, quando dissolvido em HCl 1 mol.L⁻¹ (Figura 15) ou em meio aquoso contendo ácido oléico (Figura 16), levou à formação de partículas poliméricas uniformes, de formas características (cruzes de malta).

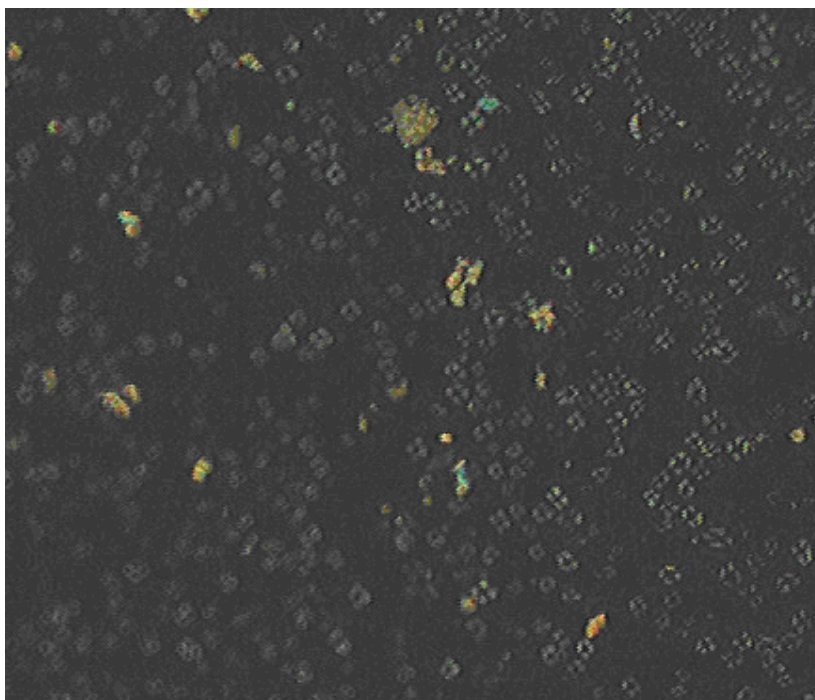


Figura 15 - Fotomicrografia do copolímero de poli(MMA-*co*-DMAEMA)₄ em HCl a 1 mol.L⁻¹.

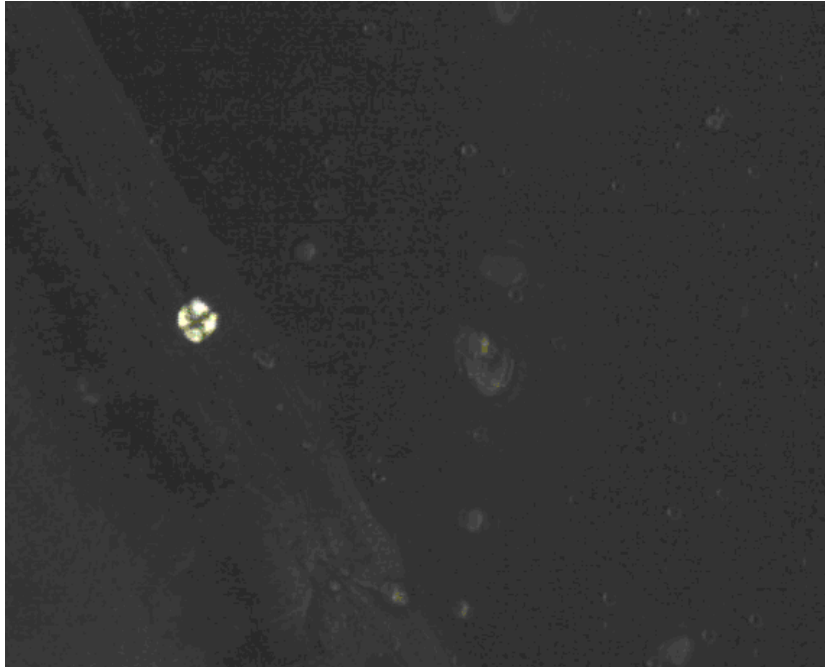


Figura 16 - Fotomicrografia do copolímero de poli(MMA-*co*-DMAEMA)₄ em solução de ácido oléico a pH 5.

Pode-se observar na Figura 17, que as partículas poliméricas ainda se mantêm estáveis até pH levemente alcalino (pH = 8). Este resultado ilustra a estabilidade das partículas, inclusive, em pH fisiológico, estando de acordo com os resultados observados nos testes de solubilidade em função do pH mostrados adiante, na seção 3.9.

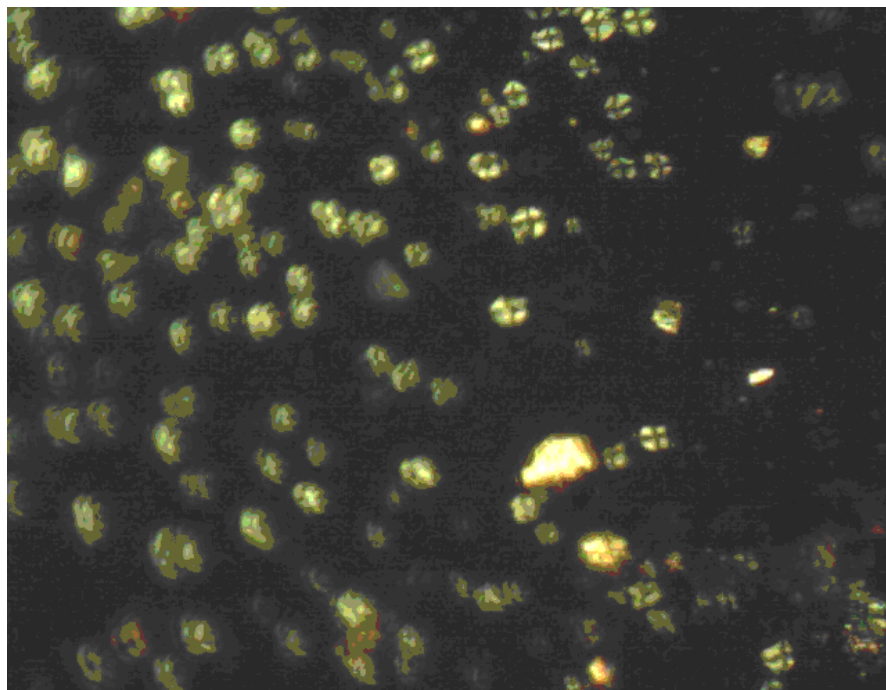


Figura 17 - Fotomicrografia do copolímero de poli(MMA-*co*-DMAEMA)₄ em água a pH 8.

De acordo com a Figura 18, as partículas poliméricas tendem a se desestabilizar quando o meio se torna excessivamente alcalino, isto é, sua solubilidade em água diminui com a elevação do pH, levando à precipitação das partículas. Estes resultados condizem com os apresentados nos testes de solubilidade.

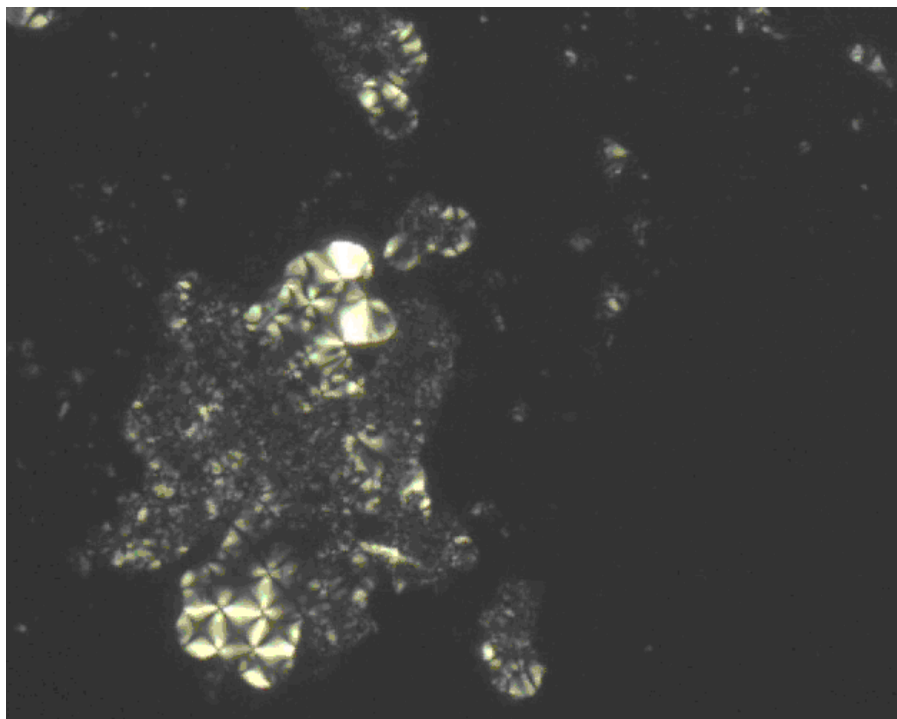


Figura 18 - Fotomicrografias do copolímero de poli(MMA-co-DMAEMA)₄ dissolvido em solução de HCl a 3 mol.L⁻¹, seguido de adição de NaOH a 1 mol.L⁻¹ / pH= 14 (análise do precipitado).

3.9. Testes de solubilidade em função do pH

Os resultados dos testes de solubilidade do copolímero de poli(MMA-co-DMAEMA)₄ demonstraram que o mesmo apresenta-se respondente ao pH, observando-se uma relação de inversa proporção, isto é, sua solubilidade em água tende a aumentar a medida que o pH decresce. Essa característica possibilita, *a priori*, o controle da solubilidade e/ou o controle da liberação de fármacos das partículas, como discutido anteriormente. A solubilidade dependente do pH se deve ao fato bloco de poli(DMAEMA) possuir em sua estrutura um grupamento amino protonável (Figura 19). Em valores de pH elevado, esse grupamento encontra-se predominantemente na forma iônica, tendo, portanto, sua solubilidade em água diminuída. A Figura 20 apresenta as curvas espectrais obtidas por espectrofotometria na região do UV-Visível de soluções de poli(MMA-co-DMAEMA)₄ em água deionizada, em diferentes valores de pH.

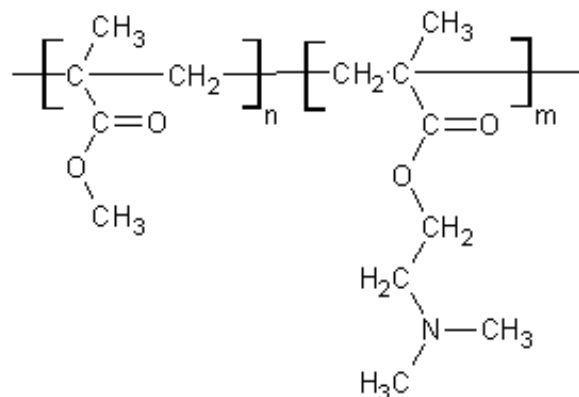


Figura 19 - Estrutura molecular do poli(MMA-co-DMAEMA).

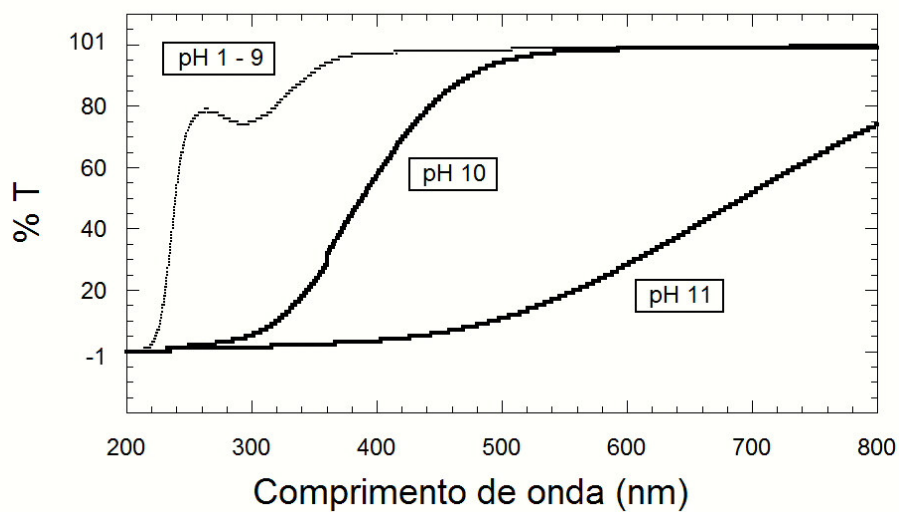


Figura 20 - Curvas espectrais obtidas por espectrofotometria na região do UV-Visível do poli(MMA-co-DMAEMA)₄ em água na concentração de 1mg.mL⁻¹ em diferentes valores de pH.

Pode-se observar na Figura 20 a diminuição da porcentagem de transmitância, na faixa do visível (200 a 800 nm). Isso se deve à ocorrência de turvação da solução do copolímero. A diminuição da solubilidade (aumento da turbidez da solução) ocorreu em função da elevação do pH. Em valores de pH acima de 12, as partículas poliméricas tenderam a precipitar, estando essa perda de solubilidade relacionada a total ionização dos grupamentos aminos presentes nas cadeias de poli(DMAEMA) (Figura 19). Estes resultados encontram-se de acordo com os resultados apresentados nas análises de microscopia óptica.

4. CONCLUSÕES

Foram obtidos copolímeros dibloco anfifílicos modelos, via técnica RAFT. Foi selecionado um copolímero dibloco anfifílico de poli(MMA-*co*-DMAEMA), solúvel em água e respondente ao pH.

A caracterização dos materiais poliméricos selecionados comprovou o sucesso da técnica RAFT, no que diz respeito à síntese de materiais poliméricos de baixa polidispersidade, possibilitando, inclusive, a fidelidade do produto final ao anteriormente idealizado.

O copolímero selecionado apresentou-se adequado para a formação de partículas respondentes ao pH, candidatas a incorporação de fármacos.

No que diz respeito à incorporação de fármacos, poder-se-á, *a priori*, controlar a sua liberação em função do pH do meio, isto é, o fármaco tenderia a ser liberado apenas em meios onde o pH estive-se consideravelmente alcalino. Os resultados apresentados também sugerem que, em níveis de pH ligeiramente acima do pH fisiológico, a liberação de fármacos tenderia a ser maior do que em meios de pH ácido, como por exemplo, o meio gástrico estomacal. Isto vislumbra a possível utilização dessas partículas de poli(MMA-*co*-DMAEMA) como veículos para fármacos, podendo, inclusive, protegê-lo do meio estomacal e liberá-lo somente em meio intestinal.

5. PERSPECTIVAS

Pretende-se realizar testes de incorporação de diversos fármacos no copolímero dibloco anfifílico de poli(MMA-co-DMAEMA)₄; e fazer estudos *in vitro* e *in vivo*, para o conhecimento da real utilidade e segurança das partículas poliméricas. Estudos da cinética de liberação de fármacos também são indispensáveis, assim como estudos de toxicidade, visando conhecer os limites de segurança dessas partículas.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1) CAVA, M. P. et al. **Química Orgânica**. 2° ed. Rio de Janeiro: LTC, 2004.
- 2) COHEN, S. et al. A novel in-situ forming ophthalmic drug delivery system from alginates undergoing gelation in the eye. **J. Control Release**, v. 44, p. 201-208, 1997.
- 3) JEONG, B. et al. Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. **Nature**, v. 388, nº 6645, p. 860-862, 1997.
- 4) CAZOTTI, J. C. et al. Polímeros Inteligentes Sintetizados Por Polimerização Via Radical Livre Viva: Mecanismo RAFT. In: VI CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA EM INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 1, 2004, Campinas. Anais Campinas: Disponível em: <http://www.feq.unicamp.br/~cobeqic/rPO42.pdf>
- 5) LODGE, T. P. Block Copolymers: Past Successes and Future Challenges. **Macromol. Chem. Phys.**, v. 204, nº 2, 265-273, 2003.
- 6) KUMAR, N.; RAVIKUMAR M. N. V.; DOMB, A. J.; Biodegradable block copolymers. **Rev. Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, nº 1, p. 23-44, 2001.
- 7) DENG, S. et al. Effects of alkaline/surfactant/polymer on stability of oil droplets in produced water from ASP flooding. **Colloids and Surfaces**, v.211,n.12, p. 275-284, 2002.
- 8) SABHAPONDIT, A.; BORTHAKUR, A.; HAQUE, I. Water Soluble Acrylamidomethyl Propane Sulfonate (AMPS) Copolymer as an Enhanced Oil Recovery Chemical. **Energy & Fuels**, v. 17, n. 3 p. 683, 2003.
- 9) HENSELWOOD, F.; WANG, G.; LIU, G. Removal of perylene from water using block copolymer nanospheres or micelles. **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 70, n. 2, p. 397, 1998.
- 10) KONDO, S. H.; MORI, H.; SASAI, Y.; KUZUYA, M. Conventional Synthesis of Amphiphilic Block Copolymer Utilized for Polymeric Micelle by Mechanochemical Solid-State Polymerization. **Rev. Chem. Pharm. Bull**, v. 55, nº 3, p. 389-392, 2007.
- 11) KIM, S. Y.; SHIN, I. G.; LEE, Y. M. Amphiphilic diblock copolymeric nanospheres composed of methoxy poly(ethylene glycol) and glycolide: Properties, cytotoxicity and drug release behaviour. **Biomaterials**, v. 20, n. 11, p.1033–1042, 1999.

- 12) GUACHER, G. et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. **Journal of controlled release**, v.109, nº 1-3, 169-188, 2005.
- 13) ROSLER, A.; VANDERMEULEN, G. W. M.; KLOK, H. A. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, nº 1, P. 95–108, 2001.
- 14) GOHY, J. F.; Block copolymers micelles. **Adv. Polym. Sci.** v. 1, n. 190, p. 65-136, 2005.
- 15) KIM, S.Y.; LEE, Y.M.; KANG, J.S. Indomethacin-loaded methoxy poly(ethylene glycol)/poly(D,L-lactide) amphiphilic diblock copolymeric nanospheres: Pharmacokinetic and toxicity studies in rodents. **Journal of biomedical materials research**, v. 74, nº4, p. 581-590, 2005.
- 16) SOPPIMATH, K. S.; AMINABHAVI, T. M.; KULKARNI, A. R.; RUDZINSKI, W. E. J. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **J. Control. Release**, v.1, n.70, p.1-20, 2001.
- 17) AZEVEDO, M. M. M.; BUENO, M. I. M. S.; DAVANZO, C. U.; GALEMBECK, F. Coexistence of liquid phases in the sodium polyphosphate-chromium nitrate-water system. **J. Colloid Interf. Sci.**, v.1, n. 248, p.185-193, 2002.
- 18) YOO, H.S. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer. **J. Control. Release**, v. 70, n.1-2, p. 63–70, 2001.
- 19) AI, S. et al. Novel pH-Responsive Amphiphilic Diblock Copolymers with Reversible Micellization Properties. **Langmuir**, v. 19, n. 12, p. 5175, 2003.
- 20) NZOULDI, D. T.; LEGRAND, Y. Patente depositada sob os números: US 2002035198-A1, FR2812644-A1, JP2002145956-A, entre outros.
- 21) MAHA, S.; OLGA, B.; GARBUZENKO, E. B.; POOJA, C.; JAYANT, J. K.; VITALY, P. P.; TAMARA M. Receptor targeted polymers, dendrimers, liposomes: Which nanocarrier is the most efficient for tumor-specific treatment and imaging. **Journal of Controlled Release**, v.130, n.2, p. 107–114, 2008.
- 22) SOARES, A. Q. et al. Polímeros biodegradáveis: novas perspectivas para as ciências farmacêuticas. **Rev. Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 2, p. 202-205, 2005.
- 23) SCALES, V. Y. A.; CONVERTINE, A. J.; LOWE, A. B. MacCormick C L. Direct, Controlled Synthesis of the Nonimmunogenic, Hydrophilic Polymer, Poly(N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide) via RAFT in Aqueous Media. **Biomolecules**, V.6, n. 4, p. 1846-1850, 1998.

- 24) OLIVEIRA, R.A. et al . Influência de um polímero hidroabsorvente sobre a retenção de água no solo. **Rev. bras. eng. agríc. Ambient.**, Campina Grande, v. 8, n. 1, p. 2004.
- 25) MATVJASZEWSKI, K.; Davis, T. P. **Handbook of Radical Polymerizations**, 1st edition, John Wiley & Sons, New York, 2002.
- 26) MOAD, D.; RIZZARDO, E.; THANG, S. H. Living Radical Polymerization by the RAFT Process. **Aust. J. Chem**, v.58, n.6, 379-410, 2005.
- 27) STENZEL, M.; H. RAFT polymerization: an avenue to functional polymeric micelles for drug delivery. **Chem. Commun.**, v.14, n.30, p.3486–3503, 2008.
- 28) ZIMM, B.H.; STEIN, R.S.; DOTY, P. Classical theory of light scattering from solutions – a review. **Polymer Bulletin**, v. 1, n. 4-5, p. 90-119, 1945.
- 29) FLORENZANO, F. H.; STRELITSKI, R.; REED, W. F. Absolute, On-line Monitoring of Molar Mass during Polymerization Reactions. **Macromolecules**, v.31, n.21, p. 7226-7238, 1998.
- 30) MERTOGLU, M. 2004. Tese de Doutorado, Universidade de Postdam, Alemanha, 2004.
- 31) FOURNIER, D.; HOOGENBOOM, R.;THIJS, H.; PAULUS, R.; SCHUBERT, U. Tunable pH- and Temperature-Sensitive Copolymer Libraries by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Copolymerizations of Methacrylates. **Macromolecules**, v. 40, n. 1, p.915-920, 2007.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)