

## SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE COPOLIÉSTERES A BASE DE GLICOLIDE Y D,L-LACTIDE

MARÍA TORTOLERO\* (1), GUILLERMO ARRIBAS (1) , ALIDA ISMAYEL (1) Y CÉSAR GONZÁLEZ FUENTES (2).

(1) Laboratorio de Polímeros, Facultad de Ciencias, Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, Los Chaguaramos, Caracas-Venezuela, apartado postal 1040 Fax:+58 2126051220 (2) Hospital Clínico Universitario de Caracas.

Los copolímeros de glicolide con D,L-lactide, ya han sido reconocidos en la literatura como materiales de gran versatilidad, con los que pueden obtenerse diversas formas y dispositivos de carácter biomédico <sup>1</sup>. Adicionalmente se ha demostrado su inocuidad sobre el organismo humano, permitiendo así su empleo sin problemas éticos y sin limitaciones en cuanto a la cantidad disponible ya que se trata de materiales sintéticos <sup>2</sup>. La biodegradación de estos polímeros, se inicia cuando la solución salina circundante se difunde hacia el interior del dispositivo y comienza a atacar por hidrólisis, los enlaces ésteres de las zonas amorfas del material; dando origen a productos degradables, metabolizables y naturales en el cuerpo que son eliminados a través del sistema respiratorio en forma de CO<sub>2</sub> y agua <sup>3,4</sup>.

En este trabajo de investigación, se realizaron cinco combinaciones molares diferentes entre los monómeros cíclicos glicolide y D,L-lactide a fin de estudiar mediante mediciones de pérdida de peso y variaciones de pH, cual es la influencia de parámetros como masa molar de la muestra y la composición molar entre los comonomeros, sobre la velocidad de degradación de los materiales.

La síntesis se realizó en ampollas selladas al vacío por polimerización por apertura de anillo en medio prótico, empleándose duodecanol al 0.05 % en peso para tal fin, la reacción fue catalizada por cloruro de estaño dihidratado al 0.2 % en peso. Posteriormente las ampollas fueron sumergidas durante 8 horas en un baño de aceite de silicón a una temperatura entre 150 y 180 °C. Los productos obtenidos fueron purificados del monómero residual, disolviéndolos en cloroformo y reprecipitándolos en metanol. Finalmente fueron secados al vacío hasta peso constante.

Los resultados obtenidos en la caracterización de los materiales sintetizados son mostrados en la tabla # 1, puede apreciarse que todos los polímeros obtenidos son de naturaleza amorfa y los rendimientos de la polimerización van decreciendo a medida que aumenta el contenido molar de glicolide en el copolímero, atribuyéndose este resultado a la disminución de la solubilidad del producto a medida que se incorpora más monómero glicolide en la cadena del polímero.

Tabla # 1 Características de los copolímeros glicolide/D,L-lactide sintetizados

Copolímero	Composición molar real <sup>a</sup>	Mw <sup>b</sup> (daltons)	Pf <sup>c</sup> (°C)	% rendimiento
9	9/91	123.900	Amorfo	92.5
10	9.1/90.9	110.500	Amorfo	91.1
11	25.5/74.5	53.400	Amorfo	89.5
12	32.6/67.4	122.000	Amorfo	62.1
13	41.4/58.6	-	Amorfo	42.3

Determinado por: (a) RMN de protones, (b) GPC y (c) DSC

Por su parte la tabla # 2 refleja los resultados arrojados durante el análisis de muestras de estos materiales, al ser sometidos a hidrólisis en un buffer de fosfato de pH 6.84 a 37 °C, durante periodos de tiempo determinados.

Tabla # 2 Porcentaje de pérdida de peso en el tiempo para la hidrólisis y degradación de los copolímeros glicolide/D,L-lactide sintetizados

Copolímero #	Composición % molar Real	0 días	6 días	28 días	50 días	61 días	82 días	110 días	132 días	162 días
7	9/91	0%	0%	0%	2.0%	42.8%	75.3%	96.6%	99.5%	100%
8	9.1/90.9	0%	21.4%	31.5%	62.4%	83.2%	94.0%	99.3%	100%	-
9	25.5/74.5	0%	37.2%	62.6%	88.0%	98.8%	100%	-	-	-
10	32.6/67.4	0%	8.3%	26.7%	43.9%	92.2%	99.4%	100%	-	-
11	41.4/58.6	0%	0.5%	23.1%	26.1%	70.2%	91.7%	100%	-	-

Puede observarse que los polímeros # 7,8,10 y 11 muestran a diferencia del # 9, un periodo de inducción que va desde 28 hasta 50 días, donde estos materiales no han perdido en ningún caso un porcentaje de peso superior al 32%. Superado esta etapa la pérdida de peso se hace mucho más pronunciada y se comienzan a ver diferencias en los porcentajes de peso perdidos por cada una de las muestras. A su vez los copolímeros 7 y 8 al diferir en más de 10.000 daltons en su peso molecular, muestran diferencias importantes en su pérdida de peso, a pesar de que poseen prácticamente la misma composición molar entre sus comonomeros.

Es importante resaltar que el copolímero # 9 al poseer una menor masa molecular es el que se degrada más rápidamente de la serie y no como cabría esperarse que fuera el que presentara mayor contenido molar de glicolide (monómero más hidrofílico y por tanto más sensible a reaccionar); denotándose así que existe un compromiso entre el peso molecular de la muestra y la relación molar entre los monómeros constituyentes sobre la velocidad de degradación de estos copolímeros. Similarmente la caída de los valores de pH en la solución sobrenadante donde se hidrolizaron las muestras, reportaron una disminución de su valor a consecuencia de la liberación de productos ácidos de degradación al medio. Cabe destacar que al avanzar la pérdida de peso se produjo la desintegración y desgaste de la arquitectura inicial de las muestras.

Agradecimientos: Al CDCH de la UCV por el financiamiento otorgado para realizar esta investigación a través de los proyectos: PI-09-043993-99 y PG-03-1243723-99 y al Lic. Carlos Torres de la Universidad de los Andes por la realización de los GPC.

#### Bibliografía:

- 1- Vert, M., Li, M., Spenlehauer, G and Guerin, P. *Journal of Material Science: Material in Medicine* **3**, 432-446 (1992).
- 2-Soppimath, K., Aminabhavi, T., Kulkarni, A and Rudzinski, W. *Journal of Controlled Release*, **70**, 1-20 (2001)
- 3-Bostman O., *JBJS*, **73-A(1)**, 148-153 (1991).
- 4-San Román J. *Revista de Plásticos Modernos*, **413**, 857-920 (1990).