



Andreia Filipa Teixeira Fidalgo

Otimização da síntese de copolímeros PCL/PEG

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, orientada pela Doutora Paula Cristina Nunes Ferreira Calvino e co-orientada pela Professora Doutora Maria Helena Mendes Gil, para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Química

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Andreia Filipa Teixeira Fidalgo

OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DE COPOLÍMEROS DE PCL/PEG

Dissertação de Mestrado Integrado em Engenharia Química, especialização em Biosistemas, apresentada ao Departamento de Engenharia Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Supervisores:

Professora Doutora Maria Helena Mendes Gil

Doutora Paula Cristina Nunes Ferreira Calvino

Instituições:

Departamento de Engenharia Química

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Coimbra, 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

Para a concretização desta dissertação, resultado de muito empenho, dedicação e trabalho da minha parte, muitos foram aqueles que contribuíram para a sua realização. A todos aqueles que me ajudaram e orientaram os meus sinceros agradecimentos.

Gostaria de começar por agradecer à minha orientadora, Dra. Paula Ferreira, primeiro pelo voto de confiança e oportunidade de trabalhar neste tema, mas também pelo seu conhecimento, experiência e orientação, e ainda pela paciência, disponibilidade e simpatia que sempre demonstrou. Quero fazer um agradecimento especial ao Marcos Mariz, criador deste projeto, por toda a orientação e acompanhamento incansável ao longo destes meses de trabalho, pelos desafios que me propôs que me permitiram chegar mais longe, pela partilha de ideias, pela inteira disponibilidade, reuniões tardias e horas intermináveis de dúvidas, pelos conselhos e palavras de ânimo, e também pela sua amizade, simpatia e boa disposição que sempre apresentou. Quero ainda deixar o meu apreço à Dra. Maria Helena Gil pela oportunidade de trabalhar neste projeto, pelos meios que disponibilizou, pela ajuda e disponibilidade na correção da presente dissertação e também pela sua simpatia.

Quero também agradecer à Dra. Patrícia Alves pela sua simpatia e disponibilidade, pela ajuda e dedicação e pela partilha de conhecimentos no que diz respeito à técnica e à análise de espetros RMN. Agradeço também ao Engenheiro João Costa pela disponibilidade e trabalho realizado nas análises SEC, bem como pelos conhecimentos que me transmitiu. À investigadora Filipa Dinis agradeço a ajuda inicialmente prestada no laboratório como também aos conhecimentos de análise de RMN e TGA que me transmitiu. Agradeço também à investigadora Mónica Simões pelos conselhos, recomendações e ajuda que me prestou durante o meu trabalho em laboratório. Quero agradecer ainda à Engenheira Maria João pelo trabalho realizado nas análises de ATR-FTIR, TGA e DSC. Agradeço ainda ao Dr. Rui Brito pelo trabalho envolvido na realização das análises RMN, no Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

Não poderia deixar de agradecer a todas as colegas que partilharam comigo o laboratório, que pelo espírito de equipa, partilha, entreaajuda, companheirismo e a boa disposição contribuíram para a criação de um ótimo e próspero ambiente de trabalho. Um agradecimento especial à Catarina Peralta, com quem partilho o tema, pela amizade, apoio e paciência.

A todos os meus amigos um grande obrigada por me acompanharem ao longo deste meu percurso académico. Rechearam-no de momentos memoráveis. Obrigada pelo apoio, por acreditarem em mim e, acima de tudo, pela amizade.

Por fim, mas não menos importante, quero agradecer à minha maravilhosa família. Aos meus pais por toda a educação que me inculcaram. Obrigada pela dedicação, compreensão, ajuda e

apoio que sempre me deram ao longo dos meus anos de vida. Obrigada pelo carinho e afeto com que sempre me tratam. Obrigada pelas oportunidades que me deram, que me permitiram chegar onde hoje cheguei. Agradeço também à minha irmã por acreditar sempre em mim, por se orgulhar de todo o meu percurso e por me ver como um exemplo a seguir, incentivando-me a fazer e ser melhor. Quero agradecer também aos meus avós que sempre me apoiaram e acarinharam, e em especial ao meu avô que sempre se orgulhou deste meu percurso e da sua engenheira. É em sua homenagem que termino esta etapa.

A todos, o meu sincero obrigada,

Filipa Fidalgo

Resumo

Na sociedade atual são múltiplos os problemas associados à visão, como a cataratas e o glaucoma. Ao longo dos anos, tem sido desenvolvida investigação em prol da qualidade de vida do Homem, nomeadamente no sentido de melhorar o tratamento e acompanhamento de casos clínicos. Porém, o maior desafio no tratamento das doenças oculares persiste. A capacidade de manutenção do nível terapêutico do fármaco no local de ação, durante o período de tempo necessário, continua a ser uma das dificuldades na ação terapêutica ocular. As gotas oftálmicas representam a maioria das formulações disponíveis no mercado, devido à sua fácil aplicação e aceitação pelo paciente, bem como ao custo acessível e à simplicidade de desenvolvimento e produção. Contudo, estas e outras formas de dosagem de administração tópica apresentam um curto tempo de residência, fazendo com que menos de 5% do fármaco penetre na córnea. Além disso, devido à fácil eliminação do volume da gota, em consequência da drenagem pelo canal nasolacrimal, da lacrimação e do pestanejar, são usadas concentrações elevadas de fármaco nestas formulações que podem causar efeitos secundários, sendo também necessário a aplicação frequente da formulação. Posto isto, é evidente a necessidade de desenvolver novas vias de administração de fármacos de aplicação ocular que superem os problemas apontados.

Os insertos oculares surgem como uma nova aposta para a administração de fármacos no olho. Apesar de serem também de aplicação tópica, estes permitem aumentar a biodisponibilidade, tempo de residência e a atividade do fármaco, bem como a exatidão da dosagem e o controlo da taxa de libertação deste.

Com esta dissertação pretendeu-se otimizar as condições de síntese (temperatura, tempo, quantidade de catalisador, quantidade e peso molecular de PEG) dos polímeros, PCL-PEG-PCL, que constituem o inserto que está a ser desenvolvido, bem como o estudo da influência desses parâmetros nas propriedades dos polímeros produzidos, nomeadamente o peso molecular. Também o scale up da reação é um dos objetivos do presente trabalho de investigação.

Ao longo desta dissertação recorreu-se a diversas técnicas de caracterização, de forma a avaliar as propriedades químicas, físicas e térmicas dos polímeros sintetizados. A análise de ATR-FTIR permitiu caracterizar os reagentes e o catalisador da reação. Com a técnica RMN identificou-se a estrutura química dos polímeros e determinou-se, ainda, a sua conversão, peso molecular e percentagem de PEG. A análise SEC permitiu avaliar a distribuição do peso molecular dos polímeros sintetizados, bem como determinar o seu peso molecular. A análise

TGA comprovou a estabilidade térmica dos polímeros produzidos. A análise DSC possibilitou conhecer algumas propriedades térmicas dos polímeros.

Os resultados obtidos permitiram concluir que a percentagem e peso molecular de PEG são os parâmetros da reação que mais influenciam as propriedades dos copolímeros PCL-PEG-PCL, nomeadamente o peso molecular. Todavia, é necessário o controlo dos restantes parâmetros estudados (temperatura, tempo e quantidade de catalisador), de forma a assegurar um rendimento de reação de 100% e a obtenção de um polímero com polidispersividade próxima de 1, evitando a presença de monómeros e oligómeros que podem provocar reações oculares indesejadas.

PALAVRAS-CHAVE: ϵ -caprolactona, policaprolactona, polietilenoglicol, copolimerização, peso molecular.

Abstract

In today's society there are multiple health problems related to vision, such as cataracts and glaucoma. Over the years, research has been developed to enhance human life quality, in particular to improve the treatment and follow-up of clinical cases. However, the greatest challenge in the treatment of eye diseases prevails. The ability to maintain the drug therapeutic level at the target site, for the required period of time, remains one of the difficulties in ocular therapeutic action. Ophthalmic drops represent the majority of the formulations available on the market due to their easy application and patient compliance, as well as affordability and simple development and production. However, these and other ways of topical administration dosage have a short residence time, causing less than 5% of the drug to penetrate the cornea. Moreover, the elimination of the droplet volume easily occur due to the drainage through the nasolacrimal canal, lacrimation and blinking. As a result, drug high concentration are used in these formulations, which may cause side effects, and frequent application of the formulation is also necessary. Therefore, the need to develop new routes of ocular drug administration, that overcome the problems mentioned, is noticeable.

Ocular inserts appear as a new chance to ocular drug administration. Although they also belong to topical administration, they allow the increase of bioavailability, residence time and drug activity, as well as the dosage precision and the drug rate release control.

The aim of this dissertation was to optimize the PCL-PEG-PCL synthesis conditions (temperature, time, amount of catalyst, amount and molecular weight of PEG) as well as the study of the parameters influence on the polymers properties, namely molecular weight. The scale up of the reaction is also one of the goals of the present research work.

Throughout this dissertation were used several characterization techniques in order to evaluate the chemical physical and thermal properties of the synthesized polymers. ATR-FTIR analysis allowed to characterize the chemical reactants and the catalyst. The chemical structure of polymers was identified by using the NMR technique, which also allowed the determination of polymers conversion, molecular weight and percentage of PEG. SEC analysis allowed to evaluate the polymers molecular weight distribution as well as to determine their molecular weight. The TGA analysis proved the polymers thermal stability. DSC analysis allowed to learn some polymers thermal properties.

The results showed that the reaction parameters that most influence the copolymers properties, especially molecular weight, are the percentage and molecular weight of PEG. Nonetheless, the control and study of the additional parameters (temperature, time and amount

of catalyst) is required to ensure a 100% reaction yield and to obtain a polymer with polydispersity close to 1, thus reducing the presence of monomers and oligomers which may cause undesired ocular reactions.

KEYWORDS: ϵ -caprolactone, polycaprolactone, polyethylene glycol, copolymerization, molecular weight.

Índice

OBJETIVOS E ESTRUTURA DA TESE	1
1. INTRODUÇÃO	3
1.1 O olho	3
1.1.1 Anatomia do olho	3
1.1.2 Vias de administração de fármacos no olho	4
1.1.3 Barreiras na liberação de fármacos no olho	5
1.2 Insetos oculares	6
1.2.2 Definição e propriedades	6
1.2.3 Vantagens e limitações	7
1.2.4 Classificação dos insetos e mecanismos de liberação de fármaco	8
1.2.5 Revisão bibliográfica	10
1.3 Biomateriais	14
1.3.1 Polímeros	16
1.3.1.1 Policaprolactona	17
1.3.1.2 Polietilenoglicol	21
1.3.1.3 Copolímeros de policaprolactona e polietilenoglicol	22
2. MATERIAIS E MÉTODOS	24
2.1 Reagentes	24
2.2 Síntese	24
2.3 Caracterização	25
2.3.1 Ressonância Magnética Nuclear	25
2.3.2 Cromatografia por exclusão de tamanho	25
2.3.3 Espectroscopia de infravermelho com reflexão atenuada	26
2.3.4 Análise termogravimétrica	26
2.3.5 Calorimetria diferencial de varrimento	27

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
3.1 Caracterização da ϵ -caprolactona e do polietilenoglicol	28
3.2 Degradação da ϵ -caprolactona e do polietilenoglicol	30
3.3 Efeito do catalisador	35
3.4 Efeito da temperatura	39
3.5 Efeito do tempo	49
3.6 Efeito da quantidade de catalisador	54
3.7 Efeito da percentagem do polietilenoglicol	59
3.8 Efeito do peso molecular do polietilenoglicol	66
3.9 Scale up	72
4. CONCLUSÕES	75
4.1 Conclusões gerais	75
4.2 Trabalhos futuros	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXOS	84
Anexo A. Propriedades e estrutura química dos reagentes utilizados	84
Anexo B. Ensaios experimentais realizados	85
Anexo C. Cálculos efetuados a partir dos espectros de RMN	87

Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1.1 - Anatomia do olho. Adaptado de [4].	3
Figura 1.2 - Revisão bibliográfica insertos oculares. Adaptado de [5 - 8].	15
Figura 1.3 - Classificação dos polímeros quanto à sua natureza e respetiva definição.	16
Figura 1.4 - Mecanismo de iniciação da reação de abertura de anel aniônica da ϵ -caprolactona. Adaptado de [13].	19
Figura 1.5 - Mecanismo de iniciação da reação de abertura de anel catiônica da ϵ -caprolactona. Adaptado de [13].	19
Figura 1.6 - Mecanismo de iniciação da reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona através de ativação do monómero. Adaptado de [13].	19
Figura 1.7 - Mecanismo de iniciação da reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona por coordenação-inserção. Adaptado de [13].	20
Figura 1.8 - Mecanismo de reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona por coordenação-inserção usando octanoato de estanho como catalisador. Adaptado de [16].	21
Figura 1.9 - Reação de copolimerização PCL-PEG-PCL. Adaptado de [22].	23
Figura 3.1 - Espetro H-RMN da ϵ -caprolactona.	29
Figura 3.2 - Espetro H-RMN do PEG 600.	30
Figura 3.3 - Curva termogravimétrica da ϵ -caprolactona, obtida com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.	31
Figura 3.4 - Curva termogravimétrica do PEG 600, obtida com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.	32
Figura 3.5 - Espetro de ATR-FTIR do PEG 600 usado como reagente e após 12 horas a 130°C.	33
Figura 3.6 - Espetro H-RMN do PEG 600 após 12h a 130°C.	34
Figura 3.7 - Espetro de ATR-FTIR do catalisador usado na reação.	35
Figura 3.8 - Esquema da reação de polimerização de abertura do anel da ϵ -caprolactona. Adaptado de [16].	36
Figura 3.9 - Esquema da reação de copolimerização PCL-PEG-PCL. Adaptado de [22].	36
Figura 3.10 - Cromatograma da mistura PCL e PEG600.	38
Figura 3.11 - Espetros H-RMN da PCL sintetizada a diferentes temperaturas.	40
Figura 3.12 - Espetros H-RMN de PCL-PEG-PCL, com 22,5% de PEG600, sintetizado a diferentes temperaturas.	41
Figura 3.13 - Cromatogramas da PCL sintetizada a diferentes temperaturas	42

Figura 3.14 - Cromatogramas dos ensaios de PCL-PEG-PCL, com 22,5% de PEG600, sintetizado a diferentes temperaturas.	43
Figura 3.15 - Curva termogravimétrica dos polímeros de PCL sintetizados a diferentes temperaturas, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.	46
Figura 3.16 - Curva da derivada de TGA (DTG) de polímeros de PCL sintetizados a diferentes temperaturas, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.	46
Figura 3.17 - Curva DSC de polímeros de PCL sintetizados a diferentes temperaturas, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.	48
Figura 3.18 - Espectros H-RMN de PCL com diferentes tempos de síntese.	49
Figura 3.19 - Cromatogramas dos ensaios de PCL com diferentes tempos de síntese.	50
Figura 3.20 - Espectros H-RMN dos ensaios de PCL-PEG-PCL com diferentes tempos e temperatura de síntese.	51
Figura 3.21 - Cromatogramas dos ensaios de PCL-PEG-PCL com diferentes tempos e temperatura de síntese.	52
Figura 3.22 - Espectros H-RMN de PCL com diferentes quantidades de catalisador utilizadas durante a síntese.	55
Figura 3.23 - Cromatogramas de PCL com diferentes quantidades de catalisador utilizadas durante a síntese.	56
Figura 3.24 - Espectros H-RMN de PCL-PEG-PCL com diferentes quantidades de catalisador utilizadas durante a síntese.	57
Figura 3.25 - Espectros H-RMN de PCL-PEG-PCL com diferentes percentagens de PEG.	59
Figura 3.26 - Cromatogramas de PCL-PEG-PCL com diferentes percentagens de PEG	60
Figura 3.27 - Relação entre a percentagem de PEG e o respetivo peso molecular.	61
Figura 3.29 - Curva da derivada de TGA (DTG) dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes percentagens de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.	63
Figura 3.28 - Curva termogravimétrica dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes percentagens de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.	63
Figura 3.30 - Curva DSC de copolímeros de PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes percentagens de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.	65
Figura 3.31 - Espectros H-RMN de PCL-PEG-PCL com diferentes pesos moleculares de PEG.	66
Figura 3.32 - Cromatogramas de PCL-PEG-PCL com diferentes pesos moleculares de PEG	67

- Figura 3.33** - Curva termogravimétrica dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes pesos moleculares de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min. 69
- Figura 3.34** - Curva da derivada de TGA (DTG) dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes percentagens de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min. 69
- Figura 3.35** - Curva DSC de copolímeros de PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes pesos moleculares de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min. 71
- Figura 3.36** - Espetros H-RMN de PCL-PEG-PCL, com 22,5% e 20% de PEG, scale up. 73

Índice de Tabelas

	Pág.
Tabela 1.1 - Vantagens e limitações inerentes aos insertos oculares. Adaptado de [3,5].	7
Tabela 1.2 - Revisão bibliográfica insertos oculares. Adaptado de [5 - 8].	11
Tabela 3.1 - Condições de síntese e resultados obtidos pelo RMN e pelo SEC nos ensaios da avaliação do efeito da temperatura.	44
Tabela 3.2 - Condições de síntese, temperatura de degradação inicial e final, perda de massa e temperatura de degradação da derivada de TGA nos ensaios de PCL da avaliação do efeito da temperatura.	47
Tabela 3.3 - Condições de síntese e temperatura de fusão dos ensaios de PCL da avaliação do efeito da temperatura.	48
Tabela 3.4 - Condições de síntese e resultados obtidos pelo RMN e pelo SEC nos ensaios da avaliação do efeito do tempo.	53
Tabela 3.5 - Condições de síntese e resultados obtidos por RMN e por SEC nos ensaios da avaliação do efeito da quantidade de catalisador.	58
Tabela 3.6 - Condições de síntese e resultados obtidos por RMN e por SEC nos ensaios da avaliação do efeito da percentagem de PEG.	61
Tabela 3.7 - Condições de síntese, temperatura de degradação inicial e final, perda de massa e temperatura de degradação da derivada de TGA nos ensaios de PCL-PEG-PCL da avaliação do efeito da percentagem de PEG.	63
Tabela 3.8 - Condições de síntese e temperatura de fusão dos ensaios de PCL-PEG-PCL da avaliação do efeito da percentagem de PEG.	65
Tabela 3.9 - Condições de síntese e resultados obtidos por RMN e por SEC nos ensaios da avaliação do efeito do peso molecular do PEG.	68
Tabela 3.10 - Condições de síntese, temperatura de degradação inicial e final, perda de massa e temperatura de degradação da derivada de TGA nos ensaios de PCL-PEG-PCL da avaliação do efeito do peso molecular do PEG.	70
Tabela 3.11 - Condições de síntese e temperatura de fusão dos ensaios de PCL-PEG-PCL da avaliação do efeito do peso molecular do PEG.	71
Tabela 3.12 - Condições de síntese e resultados dos ensaios de scale up obtidos por RMN.	73
Tabela A.1 - Propriedades físico-químicas, fórmulas e estrutura química, códigos R e S dos reagentes e solventes utilizados. (obtido a partir de fornecedores).	84

Lista de Símbolos e Abreviaturas

Símbolos/ Abreviaturas	Definição
ΔH_f	Entalpia de fusão ($J.g^{-1}$)
$A_{\delta x}$	Integral da área do pico $\delta=x$ ppm de H-RMN
C_p	Capacidade calorífica ($J.K^{-1}$)
CON _{VH-RMN}	Conversão calculada por H-RMN
m_{cat}	Massa de catalisador (g)
M_n	Peso molecular numérico médio ($g.mol^{-1}$)
M_{nH-RMN}	Peso molecular numérico médio calculado por H-RMN ($g.mol^{-1}$)
M_{nSEC}	Peso molecular numérico médio calculado por SEC ($g.mol^{-1}$)
m_{PEG}	Massa de PEG (%)
m_{reag}	Massa de reagentes (g)
m_{total}	Massa total de reagentes (g)
M_w	Peso molecular ponderal médio ($g.mol^{-1}$)
M_w/M_n	Polidispersividade
t	Tempo (h)
T	Temperatura ($^{\circ}C$)
$T_{90\%}$	Temperatura de perda de massa de 90% ($^{\circ}C$)
$T_{d,final}$	Temperatura de degradação final ($^{\circ}C$)
T_f	Temperatura de fusão ($^{\circ}C$)
$T_{fPEG600}$	Temperatura de fusão de PEG 600 ($^{\circ}C$)
T_{fPCL}	Temperatura de fusão de PCL ($^{\circ}C$)
V_{elu}	Volume de eluição (mL)
ATR-FTIR	Espetroscopia de infravermelho por transformada de Fourier com reflexão total atenuada
BODI	<i>Bioadhesive ophthalmic drug insert</i>
DSC	Calorimetria diferencial de varrimento
DTG	Derivada termogravimétrica
EVA	Acetato-vinilo de etileno
H-RMN	Ressonância Magnética Nuclear de próton
NODS	<i>New ophthalmic delivery system</i>

PCEC	Copolímeros tribloco de PCL/PEG do tipo PCL-PEG-PCL
PCL	Poli(ϵ -caprolactona)
PECE	Copolímeros tribloco de PCL/PEG do tipo PEG-PCL-PEG
PEG	Polietilenoglicol
PGA	Poli(ácido glicólico)
PLA	Poli(ácido láctico)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROP	<i>Ring-opening polymerisation</i>
SEC	Cromatografia por exclusão de tamanho
SODI	<i>Soluble Ophthalmic Drug Insert</i>
THF	Tetrahidrofurano
TGA	Análise Termogravimétrica
WHO	<i>World Health Organization</i>

Objetivos e estrutura da tese

Investigadores de diversas áreas têm vindo a desenvolver estudos no sentido de colmatar os problemas associados à visão. Segundo o estudo realizado pela WHO (World Health Organization), entre 2009 e 2013, cerca de 314 milhões de pessoas no mundo possuem deficiências visuais, destas, 45 milhões são invisuais. São apontadas como causas de cegueira as cataratas, o glaucoma, a degeneração macular, a opacidade da córnea, a retinopatia diabética, o tracoma, a oncocercose, entre outras [1]. Em Portugal, segundo o Censos 2001, 1,6% da população possui deficiência visual, sendo também esta a deficiência com maior taxa de incidência no país [2]. Assim, a investigação e o desenvolvimento de sistemas oculares de libertação de fármaco eficientes que permitam o tratamento eficaz destas doenças, é uma preocupação atual.

Além disso, dadas as várias dificuldades na administração de fármacos no olho, nomeadamente, a manutenção do nível terapêutico durante o tempo desejado e a própria estrutura e barreiras oculares existentes, o desenvolvimento de novos sistemas de libertação de fármaco para aplicação no olho constitui uma necessidade permanente.

Neste âmbito, a aposta foi feita no desenvolvimento de um novo inserto ocular, material polimérico impregnado com fármaco projetado com o intuito de ser colocado no olho, para aplicação em pós-operatório. Assim, esta dissertação tem como objetivo a otimização do processo de síntese, e a própria síntese, de polímeros que constituem o inserto. Deste modo, o projeto passará pelo estudo dos parâmetros críticos da reação de polimerização, nomeadamente, temperatura, tempo, quantidade de catalisador, quantidade e peso molecular de PEG e, conseqüente, pela caracterização dos polímeros obtidos nas diferentes condições, para assim serem definidas as condições de síntese que permitem obter polímeros com as especificações desejadas. O scale up da reação é também um dos objetivos do trabalho de investigação.

A presente dissertação está organizada em quatro capítulos. No **capítulo 1** é feito o enquadramento teórico do trabalho, onde se encontram explicados os vários fundamentos teóricos, começando pela apresentação da anatomia e estrutura do olho, bem como as vias de administração e as barreiras existentes na libertação de fármaco. Neste capítulo são também referidos conceitos relativamente aos insertos oculares, onde se encontra ainda uma pequena revisão bibliográfica associada a este âmbito. No primeiro capítulo são também apresentados conceitos teóricos sobre os biomateriais e os polímeros usados na investigação, nomeadamente a PCL e o PEG, e ainda sobre os copolímeros de PCL/PEG, cuja síntese se pretende otimizar nesta dissertação.

No **capítulo 2** começa-se por listar os reagentes utilizados para a síntese dos polímeros, sendo descrito, em detalhe, o processo de síntese e finalizando com a enumeração das várias técnicas de caracterização usadas (RMN, SEC, ATR-FTIR, TGA, DSC), bem como a apresentação dos procedimentos experimentais de cada e o objetivo da sua realização.

No **capítulo 3** são apresentados e discutidos todos os resultados obtidos. Finalmente, as conclusões de todo o trabalho são apresentadas no **capítulo 4**, bem como uma reflexão sobre as perspetivas futuras no âmbito desta investigação.

1. Introdução

1.1 O olho

Na investigação farmacêutica, um dos desafios mais atuais tem residido na administração ocular de fármacos uma vez que uma das maiores dificuldades neste tipo de medicação consiste na capacidade da manutenção do nível terapêutico do fármaco no local de ação, durante o período de tempo necessário. Paralelamente, devido à própria anatomia, fisionomia e estrutura do olho, outro desafio é o desenvolvimento de uma formulação que atravesse as barreiras protetoras do olho sem causar danos permanentes nos seus tecidos. Surge, então, a necessidade de encontrar novas vias de administração de fármacos para aplicação ocular [3].

Para melhor compreender as motivações do presente trabalho de investigação é necessário primeiramente conhecer determinados conceitos e mecanismos da área da oftalmologia, nomeadamente a anatomia do olho, as principais vias e problemas de administração de fármaco, entre outros, que se encontram esclarecidos em seguida.

1.1.1 Anatomia do olho

O olho, representado na figura 1.1, apresenta uma estrutura esférica que pode ser dividida em duas secções, o segmento anterior e o segmento posterior [4].

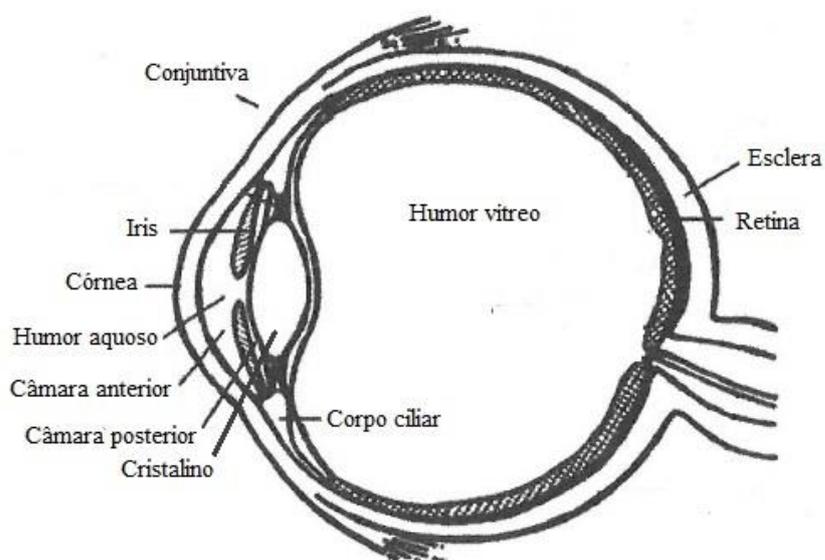


Figura 1.1 - Anatomia do olho. Adaptado de [4].

O segmento anterior ocupa um terço do globo ocular e é composto pelo filme lacrimal, conjuntiva, córnea, pupila, íris, corpo ciliar e humor aquoso. A conjuntiva é a membrana mucosa que reveste a superfície externa do olho, já a córnea, possui cerca de cinco camadas e constitui uma barreira protetora do interior do olho. O corpo ciliar é um conjunto de músculos responsável por dilatar a lente, permitindo a focagem, no entanto, é também o corpo ciliar que secreta o humor aquoso, um fluido nutritivo que fornece a maioria das necessidades metabólicas dos tecidos vasculares do olho, incluindo a lente e a córnea, e é repostado a cada 90 a 100 minutos. O humor aquoso é secretado para o segmento posterior e através de um fluxo convectivo, resultante da diferença de temperatura entre a íris e a córnea, entra no segmento anterior pela pupila [4].

O segmento posterior ocupa os restantes dois terços do olho, sendo constituído pela esclera, cristalino, retina e humor vítreo, entre outras estruturas. A esclera é responsável por proteger as camadas mais internas do segmento posterior. O cristalino apresenta uma estrutura biconvexa que foca as imagens captadas pela retina, cuja função é detetar a luz. O humor vítreo, uma substância com uma consistência semelhante a um gel, ocupa cerca de 80% do volume do olho, dando-lhe forma e suporte [4].

O olho possui uma estrutura bastante complexa e apresenta diversos processos fisiológicos, cujo conhecimento é deveras importante para a investigação de novos fármacos de aplicação ocular, bem como para o desenvolvimento de novos sistemas de libertação de fármaco para o tratamento de doenças oftalmológicas.

1.1.2 Vias de administração de fármacos no olho

Existem duas possíveis vias para administração de fármacos no olho, a via convencional, que inclui a administração tópica e sistémica, e as novas vias, que estão relacionadas com a administração *subconjunctival*, *subtenon*, *retrobular*, *peribulbar* e *intracameral* [4].

Atualmente a via de administração ocular mais usada continua a ser a tópica, sendo aplicada frequentemente sob a forma de formulações líquida, como as gotas oftálmicas ou as suspensões, e pomadas, uma vez que são fáceis de usar e não interferem com a visão [3, 4]. A preferência pela administração tópica, que representa cerca de 90% das formulações disponíveis no mercado, deve-se, principalmente, à facilidade de aplicação e aceitação por parte do paciente, ao custo acessível e à simplicidade do desenvolvimento e produção das mesmas [4]. Esta via é normalmente aplicada no tratamento de doenças que afetam o segmento anterior [4].

Apesar da fácil aplicação inerente ao uso de gotas oftálmicas e de outras formas de dosagem de administração tópica, todas apresentam um curto tempo de residência na zona pré-córnea,

de cerca de 5 minutos, o que por sua vez leva a que apenas 1 a 5% do fármaco penetre na córnea e atinga tecido intraocular [4]. A eliminação de grande parte do volume total da gota, cerca de 75%, deve-se não só à rápida drenagem desta pelo canal nasolacrimal devido à própria ação da gravidade, como também à baixa permeabilidade da córnea, à absorção conjuntival, à lacrimação e ainda ao pestanejar [3,4]. De forma a contornar esta limitação são usadas concentrações elevadas de fármaco que podem causar efeitos secundários indesejados e, além disso, para que seja mantido o nível terapêutico do fármaco é necessária a aplicação frequente das gotas [3]. Parte do fármaco pode ser ainda absorvido pela circulação sistémica, na conjuntiva, o que pode também causar efeitos adversos como hipertensão, taquicardia e/ou asma [4]. Contudo, a absorção de fármacos de aplicação tópica pode ser fraca, dadas as diversas barreiras protetoras existentes no globo ocular [3,4].

O uso de injetáveis, como a injeção intravítrea ou a injeção subconjuntival, usados especialmente para o tratamento de doenças relacionados com o segmento posterior, permitem melhorar o problema da absorção, atingindo mais facilmente os tecidos alvo, no entanto são também inúmeras as desvantagens que lhes estão associadas, uma vez que são necessárias injeções periódicas que poderão causar efeitos secundários como o descolamento da retina [4].

Assim, tal como já referido anteriormente, o desenvolvimento de novas formas de libertação controlada de fármacos tem, de facto, um interesse significativo. Deste modo, esta área tem sido bastante explorada, para além de hidrogéis de formação *in situ*, diversas nanopartículas, nanocapsulas, lipossomas, lentes de contacto de ação terapêutica, aparelhos e dispositivos implantáveis, entre outros, os insertos oculares têm, também, vindo a ser estudados. Estes últimos revelam ser uma boa alternativa à administração ocular convencional dado que permitem melhorar a biodisponibilidade e prolongar a ação do fármaco [3,4].

Todas as soluções apresentadas possuem vantagens e limitações, sendo, assim, necessário procurar novas vias de administração e melhorar as já existentes, bem como adequar o tipo de sistema de libertação de fármaco à situação em estudo.

1.1.3 Barreiras na libertação de fármacos no olho

Um dos desafios da libertação de fármacos no olho está relacionado com as várias barreiras protetoras, estáticas e dinâmicas, que o próprio olho possui. Para que sejam alcançados determinados tecidos alvo, os fármacos têm de atravessar estas barreiras sem causar qualquer dano aos tecidos.

As várias camadas da córnea, a esclera, a retina e os vasos sanguíneos constituem as barreiras protetoras estáticas. A córnea, para além de possuir diversas camadas, como o epitélio, possui

ainda uma baixa permeabilidade. O epitélio é constituído por 56 camadas de células que representam uma barreira à passagem do fármaco. Já a camada do estroma dificulta a permeação de fármacos hidrofílicos e lipofílicos e de macromoléculas. Estes mecanismos de defesa protegem o olho contra corpos estranhos, contudo, conseqüentemente, interferem com a absorção de fármacos. O tempo de residência e a permeabilidade da córnea são os fatores mais importantes no que diz respeito a este fenómeno. Assim, a córnea é portanto uma das estruturas oculares responsáveis pela reduzida absorção de fármacos no olho, especialmente para fármacos hidrofílicos. Ainda assim, esta é a via preferencial para a entrada de fármacos no humor aquoso [3].

Já o lacrimejamento e o fluxo sanguíneo coróide e conjuntival constituem barreiras protetoras dinâmicas. O lacrimejar juntamente com a córnea são as principais barreiras protetoras do olho que impedem uma libertação eficaz de fármacos no olho. Em relação ao lacrimejar, este torna-se num ato involuntário quando um fármaco é administrado topicamente, devido à sensação de corpo estranho. Conseqüentemente, devido a esta ação, parte do fármaco administrado acaba por ser expulso do olho pelo canal nasolacrimal [3].

Todos estes mecanismos fazem parte da estrutura do olho, não podendo ser alterados. Deste modo, não só é necessário procurar novas vias de administração como também melhorar as já existentes.

1.2 Insertos oculares

1.2.2 Definição e propriedades

Os insertos oculares podem ser definidos como materiais estéreis, finos, em multicamada, impregnados com fármaco, de consistência sólida ou semi-sólida, cuja forma e tamanho são projetados para aplicação ocular [3]. Geralmente estes são constituídos por uma matriz polimérica onde se encontra incorporado o(s) fármaco(s) e são normalmente de aplicação tópica. Em oposição ao implante, o inserto ocular pode ser aplicado pelo próprio paciente. No caso do desenvolvimento do inserto referido nesta dissertação, este será colocado retropalpebralmente.

Os insertos de aplicação ocular devem reunir um conjunto de características para que possam ser usados para o seu propósito, nomeadamente, devem ser [3] :

- biocompatíveis com o tecido do olho;
- não tóxicos, carcinogénicos, imunogénicos e mutagénicos;
- não devem interferir com a visão nem com a permeabilidade do oxigénio;
- de fácil manuseamento e inserção no olho;
- de difícil expulsão no momento de uso;
- de aplicação transversal a vários fármacos;
- estáveis;
- esterilizáveis;
- de fácil e económica produção.

1.2.3 Vantagens e limitações

Perante as vias convencionais de administração tópica de fármacos, os insertos oculares possuem várias vantagens, porém estes exibem, também, algumas limitações. Na tabela 1.1 encontram-se enumerados todos os benefícios e desvantagens associados aos insertos para aplicação oftalmológica.

Tabela 1.1 - Vantagens e limitações inerentes aos insertos oculares. Adaptado de [3,5].

Vantagens	Limitações
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da biodisponibilidade • Maior tempo de residência ocular • Prolongamento da atividade do fármaco • Possibilidade de libertação mais lenta, controlada e a taxa constante do fármaco • Exatidão da dosagem • Redução da absorção sistémica • Redução da frequência de administração • Redução de efeitos secundários • Possibilidade de alcance de tecidos internos oculares através de vias não córneas • Maior tempo de armazenamento (em relação a soluções aquosas) • Eliminação do uso de preservantes • Possibilidade de incorporação de novos químicos e do uso de novas tecnologias 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensação corpo estranho • Possibilidade de movimentação do inserto pelo olho • Perda do inserto (durante o sono ou ao esfregar o olho) • Dificuldade de colocação, e posterior remoção • Possibilidade de interferência na visão

1.2.4 Classificação dos insertos e mecanismos de liberação de fármaco

De acordo com as propriedades físico-químicas do inserto e na natureza do(s) polímero(s) que o constitui, os insertos oculares podem ser classificados em insolúveis, solúveis e bioerodíveis [3]. Para melhor caracterizar os tipos de insertos, é necessário compreender os mecanismos de liberação de fármaco ocular possíveis, nomeadamente, os processos de difusão, osmose e bioerosão. O inserto sobre o qual se debruça esta dissertação é um inserto insolúvel cuja liberação de fármaco ocorre por difusão.

No processo de difusão, o fármaco, que se encontra disperso, homogeneamente, no polímero, é libertado a uma taxa constante. Este mecanismo pode ocorrer através da liberação de fármaco por difusão pelos dos poros do material onde o fármaco se encontra disperso, material este sólido, não erodível e poroso. A difusão pode também suceder-se através do inchaço. Neste caso, quando o inserto é colocado no olho, o fluído lacrimal penetra na matriz fazendo o inserto inchar e permitindo a dissolução do fármaco e a consequente difusão deste. Este mecanismo depende da matriz polimérica dado que polímeros reticulados ou com um grau de cristalinidade maior absorvem uma menor quantidade de líquido, tornando a difusão mais lenta [3]. Uma desvantagem deste processo é a sua dependência do gradiente de concentração, uma vez que há medida que a liberação de fármaco progride e o gradiente de concentração diminui, a taxa de liberação diminui também. Sabe-se que um método que permite que o sistema mantenha um fluxo constante é o uso de uma membrana.

Os insertos onde a liberação de fármaco ocorre através do mecanismo de osmose possuem uma membrana semipermeável que, quando o inserto é colocado no olho e o líquido lacrimal entra no inserto, permite a liberação do fármaco devido ao aumento da pressão osmótica.

O mecanismo de bioerosão é um processo que conduz à perda de massa do material através da dissolução e/ou degradação química, processos estes que controlam a taxa de liberação do fármaco. Neste caso, o inserto é constituído por um material bioerodível onde o fármaco se encontra disperso. Existem dois tipos de bioerosão: a erosão de superfície, onde o fenómeno de erosão está confinado apenas à superfície do material e possibilita uma cinética de liberação de ordem zero, uma vez que é mantida uma geometria de superfície constante e o fármaco usado é normalmente pouco solúvel em água; e a erosão *bulk*, onde o período de degradação é usualmente mais lento, caso o polímero do inserto seja pouco hidrofílico e as dimensões e geometria do material permaneçam as mesmas, apesar da perda de massa.

Retomando à classificação dos insertos, os denominados insolúveis são constituídos por polímeros insolúveis e podem ser distinguidos em duas categorias: os “*reservoir system*”, onde

o fármaco se encontra num reservatório interno, rodeado por uma membrana polimérica que controla a libertação do fármaco, podendo esta ocorrer através de um processo de difusão ou osmose; e os “*matrix system*”, constituídos por polímeros reticulados que formam uma rede tridimensional, denominada matriz polimérica, onde o fármaco se encontra dissolvido ou disperso, que, quando em contacto com o fluido lacrimal incham, permitindo a libertação do fármaco [3, 6].

Nos insertos solúveis o fármaco encontra-se normalmente disperso ou dissolvido por toda a matriz polimérica. A vantagem inerente a este tipo de insertos é o facto da sua remoção não ser necessária após um determinado período de tempo, uma vez que são totalmente solúveis. Além disso, a degradação deste tipo de insertos leva a que o seu uso seja mais confortável para o paciente. Porém, este tipo de insertos são mais suscetíveis a variações da cinética de libertação de fármaco, dado que a taxa de libertação deste varia ao longo do tempo pois esta está dependente da taxa de degradação (hidrolítica ou enzimática), que por sua vez depende da taxa de produção e remoção do fluido lacrimal ou da concentração de enzimas. Outra desvantagem dos insertos solúveis em relação aos insolúveis é o motivo de expulsão. Nos últimos deve-se sempre à perda do inserto, enquanto que, no caso dos solúveis, a ausência deste no olho pode suscitar dúvidas, podendo este ter-se dissolvido ou perdido [6].

Finalmente, os insertos bioerodíveis são constituídos por polímeros bioerodíveis, como é o caso de derivados da gelatina, poliésteres, poliortoésteres e poliortocarbonatos, e estão sujeitos a um processo de bioerosão, já descrito anteriormente. Estes distinguem-se dos insertos solúveis na medida em que os bioerodíveis cumprem a sua função, a libertação de fármaco, ao degradarem-se, enquanto que nos solúveis, considerados biodegradáveis, o processo de libertação de fármaco e a degradação não é simultânea. A desvantagem deste tipo de insertos é a variabilidade da taxa de erosão de paciente para paciente e o facto dos produtos de degradação poderem causar reações inflamatórias [3].

1.2.5 Revisão bibliográfica

No séc. XIX foi usado o primeiro dispositivo sólido para aplicação ocular, correspondente ao que hoje representa o inserto ocular insolúvel. Este era constituído por quadrados de papel de filtro seco, previamente impregnado com uma solução de sulfato de atropina ou cloridrato de pilocarpina por exemplo, tendo sido aplicado sob a pálpebra [5].

A investigação de novas tecnologias associada ao desenvolvimento de insertos de aplicação ocular tem crescido desde então, tendo despertado bastante interesse nos últimos anos. Na tabela em seguida apresentada, tabela 1.2, encontra-se um resumo dos vários insertos já desenvolvidos ou em desenvolvimento.

Tabela 1.2 - Revisão bibliográfica insertos oculares. Adaptado de [5 - 8].

Nome	Fabricante	Ano	Descrição/ Características
Ocusert®	AKORN, INC.	1974	<ul style="list-style-type: none">→ Dispositivo elíptico, plano e flexível;→ Inseto ocular insolúvel;→ Sistema de libertação controlada de pilocarpina (20 ou 40µ/h durante 7 dias), neste caso usada no tratamento do glaucoma;→ Constituído por duas camadas exteriores de copolímero de EVA , acetato-vinilo de etileno, e entre estas, uma camada interior de gel de alginato, impregnado com pilocarpina;→ Taxa de libertação controlada pela composição do polímero, pela espessura das camadas externas, pela solubilidade da pilocarpina e pela presença de aditivos;→ Demonstrou-se eficaz a nível clínico, no entanto, quando testado com outros fármacos verificou-se a redução do controlo de fármaco;→ Apresenta como desvantagens elevado custo, dificuldade de manuseamento, expulsão acidental do inseto do olho e flexão do inseto podendo diminuir a taxa de libertação.
SODI	-	1976	<ul style="list-style-type: none">→ Inseto ocular solúvel;→ Dispositivo oval, de pequenas dimensões;→ Constituído por copolímeros solúveis de acrilamida, onde é impregnado o fármaco, e n-vinilpirrolidona e acrilato de etilo, que permitem que a taxa de libertação do fármaco seja alterada de 12 até 24 horas;→ Usado para a libertação de pilocarpina e vários antibióticos;→ Vantajoso em relação às gotas convencionais, substituindo cerca de 4 a 12 gotas;→ Demonstrou ser válido para o tratamento do glaucoma a longo prazo.
“Collagen Shields”	Biocor Instituto	1977	<ul style="list-style-type: none">→ Inseto ocular solúvel;→ Compostos por colagénio da esclera de porco ou por tecido dos cascos de bovinos;→ Utilizado como sistema de libertação de gentamicina e também como substituto lacrimal;→ Promovem a cicatrização da córnea e permitem a lubrificação do globo ocular;→ Possibilidade de obtenção de diferentes taxas de libertação, entre 12 a 72 horas, através da reticulação do colagénio com luz ultravioleta;→ Rápida libertação do fármaco (horas), uma vez que o escudo é colocado numa solução aquosa com fármaco, absorvendo-o;

			<p>→ Possibilidade de redução da capacidade de visão e sensação de desconforto são exemplos de desvantagens;</p> <p>→ Degradação do colagénio pode induzir respostas antigénicas e inflamatórias;</p> <p>→ Exemplos de “<i>collagen shields</i>”: BioCor[®], Medilens[®], ProShield[®], entre outros.</p>
Lacrisert [®]	BAUSCH+LOMB	1978	<p>→ Dispositivo em forma de haste de pequenas dimensões;</p> <p>→ Inseto ocular solúvel;</p> <p>→ Constituído por hidroxipropilcelulose;</p> <p>→ Aplicado no caso do tratamento do síndrome do olho seco, em alternativa às lágrimas artificiais;</p> <p>→ Pode causar irritação, obscurecer a visão e promover a união das pálpebras;</p> <p>→ Procedimento de aplicação complexo e difícil para o paciente.</p>
NODS	-	1985	<p>→ Constituído por álcool polivinílico, onde se encontra o fármaco;</p> <p>→ Colocado no saco conjuntival inferior;</p> <p>→ Durante a aplicação o fármaco é gradualmente libertado através do mecanismo de inchaço e dissolução.</p>
Minidisc	-	1985	<p>→ Inseto ocular insolúvel;</p> <p>→ Forma semelhante às lentes de contacto, em disco, mas de dimensões menores;</p> <p>→ Fácil colocação devido à particular forma e tamanho;</p> <p>→ Não afeta a visão, nem a permeabilidade do oxigénio, nem o conforto do paciente;</p> <p>→ Colocado em qualquer parte da pálpebra;</p> <p>→ Possibilidade de libertação de fármacos hidrofóbicos, usando um disco constituído por poli(metacrilato de metilo) reticulado, e polímeros hidrofílicos, bem como compostos de base dimetilsiloxano.</p>
BODI	-	1985	<p>→ Constituído por hidroxipropilcelulose, etilcelulose, poli(ácido acrílico) e acetato ftalato de celulose;</p> <p>→ Inseto ocular solúvel.</p>
Ocufit [®]	SOOFT Itália	1992	<p>→ Dispositivo cilíndrico de silicone impregnado com tetraciclina;</p> <p>→ Concebido para se ajustar ao tamanho e forma para aplicação conjuntival;</p> <p>→ Inseto ocular insolúvel;</p> <p>→ Possibilidade de retenção e libertação prolongada de fármaco;</p> <p>→ É apontada como vantagem a capacidade de retenção do inserto não é afetada por doenças oculares que o paciente eventualmente possua.</p>

Mydriaser [®]	Thea Pharmaceuticals Ltd.	2006	<p>→ Inseto ocular insolúvel;</p> <p>→ Colocação retropalpebral;</p> <p>→ Constituído por uma combinação de copolímero de metacrilato de amónio, poliacrilatos e etilcelulose, incorporando na sua matriz os seguintes fármacos: fenilefrina e tropicamida;</p> <p>→ Na cirurgia às cataratas potencial alternativa a gotas oftálmicas para induzir midríase (dilatação da pupila);</p> <p>→ Aplicações de duração superior a 2 horas levam a reações indesejáveis como ardor, visão turva e desconforto visual.</p>
OphthaCoil	-	2007	<p>→ Bobina flexível revestida com um hidrogel biocompatível onde se encontra o fármaco incorporado;</p> <p>→ Colocado na pálpebra inferior;</p> <p>→ Inseto ocular insolúvel;</p> <p>→ Possibilidade de libertação prolongada de fármaco a partir da incorporação do hidrogel e do fármaco no lúmen interior.</p>
Lentes de Contacto	<i>vários</i>		<p>→ Inseto ocular insolúvel;</p> <p>→ Possibilidade de serem usadas como insertos oculares, além de serem corretoras da visão;</p> <p>→ Permite diversas formas de incorporação de fármaco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imersão e absorção de uma solução com fármaco, • Tecnologia de impregnação de solvente supercrítico, • Modificação da superfície da lente para imobilizar o fármaco, • Incorporação do fármaco num coloide que é posteriormente disperso na lente, • Impressão molecular de fármacos. <p>→ A incorporação de fármaco, através de imersão e absorção numa solução deste, permite a seleção da sua concentração, contudo, pode ser perdida a esterilidade da lente devido à absorção de contaminantes que podem estar contidos na solução;</p> <p>→ Aplicabilidade reduzida, pois apenas se destina a pacientes que necessitam de correção da visão;</p> <p>→ Necessidade de remoção da lente após a libertação do fármaco para que o tratamento possa prosseguir.</p>

Presentemente, existe um esforço contínuo e conjunto de várias entidades no sentido de melhorar os insertos oculares que se encontram no mercado, através da investigação de novas tecnologias, otimização do seu formato e tamanho, descoberta de locais mais eficientes para a colocação do inserto, bem como através da síntese de novos polímeros [6]. É neste âmbito, da investigação e otimização da síntese de novos polímeros, que o presente trabalho de investigação foi desenvolvido.

Os polímeros são a chave para o desenvolvimento de novos sistemas de libertação controlada de fármaco. Deste modo, é importante conhecer as suas propriedades e características. São vários os polímeros que podem ser utilizados para a incorporação de fármacos para aplicação ocular, nomeadamente, poliacrilatos, polimetacrilatos, poli(acetato de vinilo), polióis, silicones, celulose, quitina, polipéptidos, entre outros [6].

Atendendo à sua especificidade, os insertos são constituídos por materiais com características especiais, os biomateriais.

1.3 Biomateriais

Um biomaterial pode ser definido como um material que pode estar em contacto, quer internamente quer externamente, com um fluido biológico. Presentemente, são várias as áreas de aplicação dos biomateriais, nomeadamente na libertação controlada de fármacos, na nanobiotecnologia, na engenharia de tecidos e medicina regenerativa, especificamente nas áreas ortopédica, cardiovascular, dentária, oftalmológica e em biossensores, entre outros.

Dado que, pela sua definição, os biomateriais estão em contacto direto com o tecido vivo e são usados para aplicações terapêuticas, há um conjunto de propriedades e características que estes tem de apresentar para serem considerados como tal. Um dos requisitos mais importantes dos biomateriais é a biocompatibilidade. Assim, estes materiais devem ser não tóxicos, não carcinogénicos, não pirogénicos, não alergénicos, não inflamatórios; devem ser também hemocompatíveis, assegurando a não ocorrência de infeções e/ou inflamações indesejáveis após o biomaterial ser implantado, a não ser que este tenha essa função. Além da biocompatibilidade, os biomateriais devem ser quimicamente estáveis, inertes e esterilizáveis, não sendo destruídos ou modificados quando sujeitos a qualquer processo de esterilização. É também essencial apresentarem outras características como propriedades mecânicas, físicas e biológicas adequadas, bem como serem materiais facilmente processáveis, com tempo de vida útil adequado, eficazes, de bom desempenho e durabilidade. Caso o biomaterial seja biodegradável é necessário também assegurar que os produtos da sua degradação e o próprio material não

sejam tóxicos, devendo ser facilmente metabolizados pelo organismo. Deve também acautelarse a inexistência de qualquer interferência com o tratamento.

Os biomateriais podem ser classificados, com base na sua constituição, em quatro grupos: polímeros, cerâmicos ou inorgânicos, metais e compósitos. Na figura 1.2 encontra-se a sistematização das suas vantagens, limitações e possíveis aplicações.

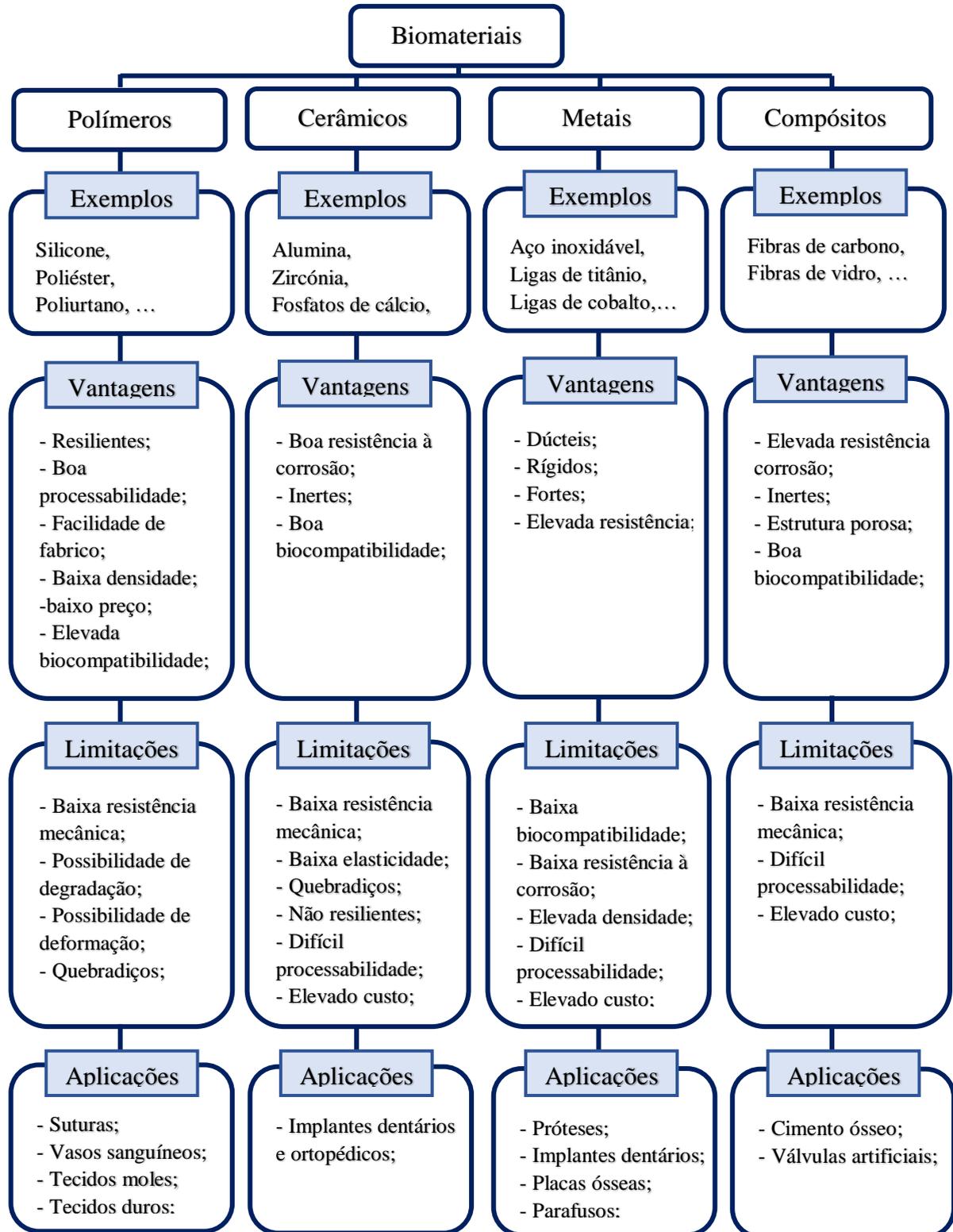


Figura 1.2 - Revisão bibliográfica insertos oculares. Adaptado de [5 - 8].

De entre as quatro categorias dos biomateriais, a de interesse para a presente investigação é a dos polímeros, dada as suas vantagens em relação aos restantes, nomeadamente a elevada biocompatibilidade e a fácil processabilidade e fabrico

1.3.1 Polímeros

Consideram-se polímeros macromoléculas constituídas por várias unidades de repetição, denominados monómeros. Para além da área de aplicação como biomateriais na medicina, os polímeros podem também ser usados na indústria (têxtil, automóvel, dos plásticos, farmacêutica, entre outras) e também na agricultura, contudo a área de interesse para a presente dissertação é a clínica.

Os polímeros podem ser classificados quanto à sua natureza (naturais, artificiais ou modificados, sintéticos), quanto à sua estrutura molecular (linear, ramificado, reticulado), quanto ao comportamento mecânico (plásticos, elastómeros, fibras), quanto ao comportamento térmico (termoplásticos ou termoendurecíveis), quanto à cristalinidade (cristalinos, semi-cristalinos, amorfos) e ainda quanto à natureza dos monómeros (homopolímeros e copolímeros).

Na figura 1.3 encontra-se, em detalhe (definição e exemplos), a classificação dos polímeros quanto à sua natureza.

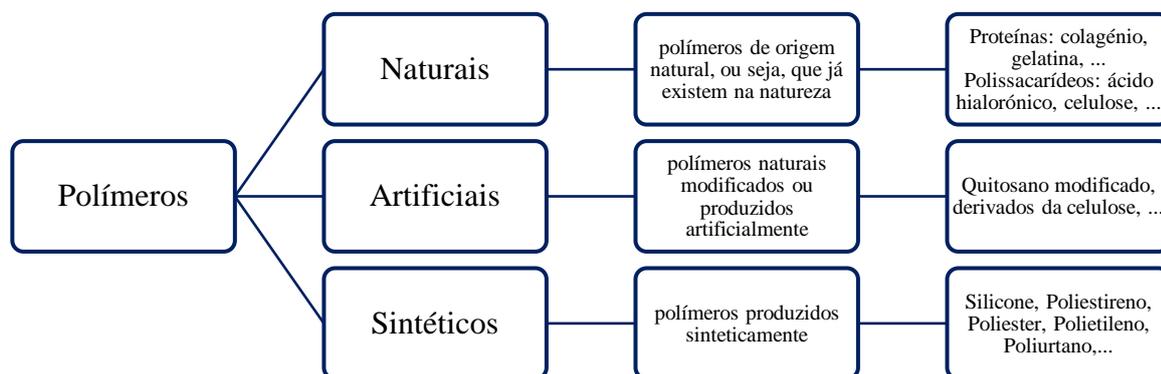


Figura 1.3 - Classificação dos polímeros quanto à sua natureza e respetiva definição.

Os polímeros naturais e, conseqüentemente, os polímeros modificados, apesar de apresentarem características muito similares às macromoléculas biológicas, eliminando problemas de toxicidade, inflamações e biocompatibilidade, exibem uma grande heterogeneidade, devido à diversidade de espécies e organismos de onde este tipo de polímeros pode ter origem. Além deste fator, as suas fracas propriedades mecânicas fazem dos polímeros

naturais uma escolha pouco adequada para a aplicação desejada. Deste modo, os polímeros sintéticos são a alternativa mais apropriada.

Os sistemas de libertação controlada de fármacos considerados biodegradáveis e biocompatíveis são normalmente constituídos por poliésteres alifáticos, poliéteres, poliamidas, polianidridos, poliortoésteres e poliuretanos [9].

Os poliésteres alifáticos como PCL, PLA e PGA têm sido muito usados para aplicações médicas como suturas, *scaffolds* para engenharia de tecidos, sistemas de libertação, entre outros [10,11]. Contudo, é no desenvolvimento de sistemas de libertação de fármacos para aplicação ocular que estes polímeros têm sido mais investigados [4].

A policaprolactona (PCL) é dos polímeros degradáveis mais estudados e também dos mais importantes [12] devido às inúmeras características que este polímero apresenta, que a seguir serão descritas.

1.3.1.1 Policaprolactona

Propriedades, características e aplicações

A policaprolactona (PCL) é um poliéster alifático saturado composto por unidades de repetição de hexanoato [12,13].

Este polímero despertou um grande interesse para aplicações na área dos materiais biodegradáveis quando se descobriu que este se degradava facilmente através da ação bacteriana e fúngica [12].

Tal como já referido, a PCL possui propriedades interessantes, principalmente para aplicações em sistemas de libertação controlada de fármacos. A biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, boa permeabilidade, degradabilidade controlada e ainda o facto de ser um polímero semicristalino, com uma baixa temperatura de transição vítrea, baixo ponto de fusão, próximo dos 60°, sendo por isso fácil de manusear e moldar são algumas das características que fazem da PCL um dos polímeros mais estudados [11 - 14]. É também miscível com uma grande variedade de polímeros, como o poli(cloreto de vinilo), policarbonatos e o polietilenoglicol [13].

A PCL é bastante solúvel numa grande diversidade de solventes, nomeadamente em clorofórmio, diclorometano, tetracloreto de carbono, benzeno, tolueno, ciclohexanona e 2-nitropropano e é também solúvel em acetona, 2-butanona, acetato de etil, dimetilformamida e acetonitrilo. Contudo, este polímero é insolúvel em álcoois, éter dietílico e água [13].

A desvantagem deste poliéster alifático é a sua elevada cristalinidade que diminui não só a biodegradabilidade como também a biocompatibilidade, especialmente com tecidos moles,

porém, esta limitação pode ser facilmente ultrapassada adicionando outro polímero, tal como foi realizado neste trabalho de investigação [11].

Quanto à sua degradação, de uma maneira geral é realizada por uma reação hidrolítica.

As possíveis aplicações da PCL são várias, desde a sua incorporação em sistemas de libertação controlada de fármacos (o que corresponde ao propósito da sua utilização neste trabalho de investigação), como em *scaffolds* em engenharia de tecidos, em adesivos, para microeletrónica e embalagens [13].

Vias de Síntese

A PCL pode ser produzida por duas vias distintas, através de policondensação ou através de uma reação de polimerização com abertura do anel (ROP – Ring-opening polymerisation) [13].

Um polímero de condensação é um polímero que é sintetizado a partir da reação entre dois grupos funcionais reativos, com a formação de uma molécula de baixo peso molecular, como a água [15]. A PCL pode ser produzida por policondensação a partir de um ácido carboxílico, neste caso, ácido 6-hidroxihexanóico. Para que o equilíbrio da reação se desloque no sentido da formação de polímero, é necessário a remoção da água produzida durante a mesma, através, por exemplo, do vácuo [13].

A ROP permite um melhor controlo das características do polímero, possibilitando a obtenção de um polímero de maior peso molecular e uma polidispersividade mais baixa [9, 13]. Além disso, a reação de policondensação requer o uso de elevadas temperaturas e longos tempos de reação que podem conduzir a reações secundárias indesejadas [9]. Assim, a via de síntese através da reação de abertura do anel é preferível à descrita anteriormente, sendo esta a adotada no presente trabalho.

Tal como o nome indica, ROP é uma reação de polimerização que promove a abertura do anel do monómero usado, neste caso, ϵ -caprolactona [13].

Dependendo do tipo de catalisador, existem quatro tipos diferentes de ROP: aniónica, catiónica, por ativação do monómero e por coordenação-inserção [13]. A reação de abertura do anel pode também ser feita através do uso de enzimas [9].

A reação de polimerização de abertura do anel aniónica, representada na figura 1.4, tal como o nome indica, pressupõem a existência de uma espécie aniónica responsável por atacar o carbono da ligação éster do monómero, formando um alcóxido. A desvantagem deste tipo de ROP é a possibilidade da ocorrência de transesterificação ou *backbiting* (reação que encerra o crescimento de uma cadeia polimérica, através da ligação de um nucleófilo, resultando na formação de um oligómero cíclico) durante a fase final da polimerização, produzindo um polímero de baixo peso molecular e elevada polidispersividade [9, 13].

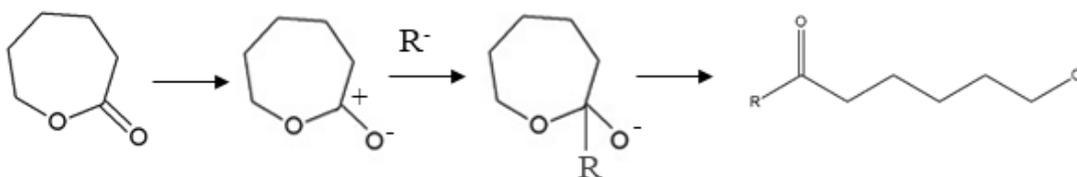


Figura 1.4 - Mecanismo de iniciação da reação de abertura de anel aniónica da ϵ -caprolactona. Adaptado de [13].

No caso da ROP catiónica, figura 1.5, há a formação de uma espécie catiónica que é posteriormente atacada pelo oxigénio da ligação éster do próprio monómero [13].

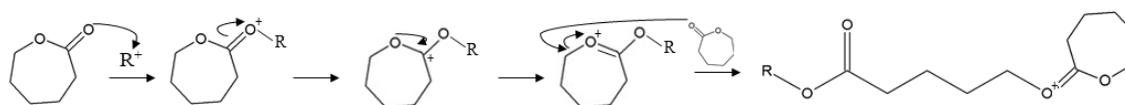


Figura 1.5 - Mecanismo de iniciação da reação de abertura de anel catiónica da ϵ -caprolactona. Adaptado de [13].

A ROP através da ativação do monómero, tal como representado na figura 1.6, envolve o uso de um catalisador que permita a ativação do monómero, e posteriormente o ataque do monómero ativado na cadeia final do polímero [13]. Deste modo, a polimerização só é iniciada por um nucleófilo [9].

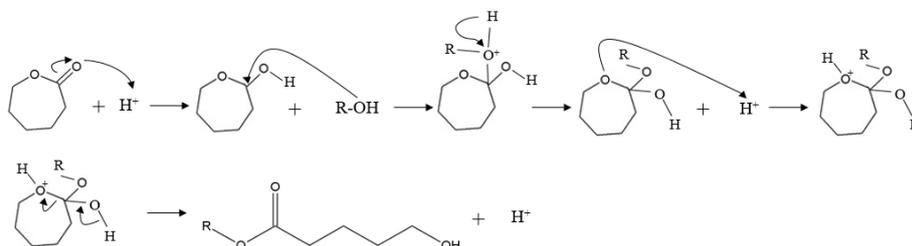


Figura 1.6 - Mecanismo de iniciação da reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona através de ativação do monómero. Adaptado de [13].

Finalmente, na reação de abertura do anel por coordenação-inserção, o tipo de ROP mais usado, a propagação processa-se através da coordenação do monómero com o catalisador e da inserção do monómero numa ligação metal-oxigénio do catalisador, tal como é visível na figura 1.7 [13].

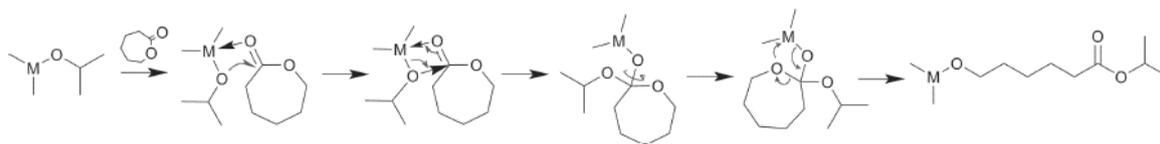


Figura 1.7 - Mecanismo de iniciação da reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona por coordenação-inserção. Adaptado de [13].

Tal como já referido, o mecanismo de ROP necessita da presença de um catalisador, sendo este o que define qual o tipo de reação que irá ocorrer. Estes catalisadores podem ser compostos de base metálica, compostos enzimáticos ou sistemas orgânicos [13].

Os catalisadores à base de estanho são, possivelmente, os catalisadores mais usados na ROP de poliésteres alifáticos, dada a sua elevada eficiência, facilidade de manuseamento, baixo preço e solubilidade numa grande variedade de solventes orgânicos. O octanoato de estanho é o catalisador à base de estanho mais usado, uma vez que apresenta todas as características descritas anteriormente, contudo, a sua utilização requer elevadas temperaturas, que podem, conseqüentemente, conduzir a reações indesejadas e além disso, é um composto tóxico. A sua remoção do polímero resultante é também bastante incompleta devido à dificuldade de remoção dos contaminantes metálicos do polímero [14]. Devido a estas limitações do octanoato de estanho, a alternativa usada na presente dissertação é um material à base de estanho, que apresenta as mesmas vantagens que o octanoato de estanho, mas não possui as suas limitações.

Usando um composto à base de estanho na reação, o crescimento da cadeia ocorre através da ROP de coordenação-inserção. Primeiro, o catalisador é transformado num alcóxido para que a polimerização possa ser iniciada. Deste modo, neste tipo de ROP o catalisador funciona também como co-iniciador. Posteriormente, o monómero é inserido numa ligação alcóxido de estanho permitindo a polimerização, tal como ilustrado na figura 1.8 [9,13,16].

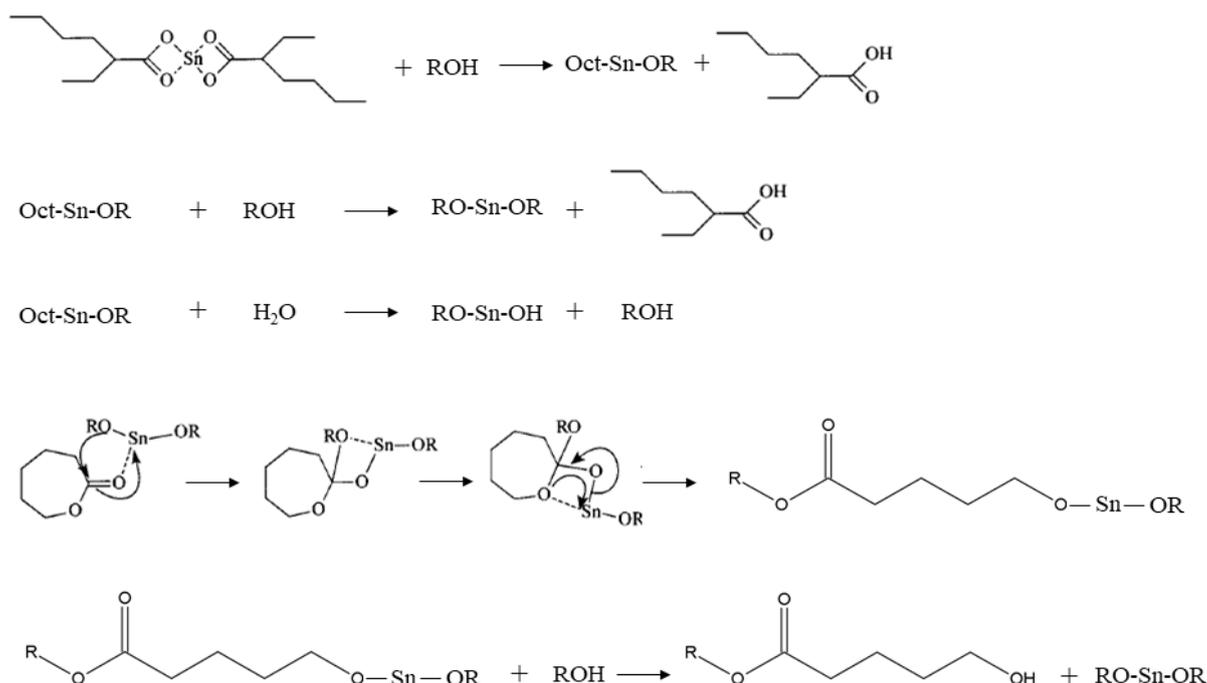


Figura 1.8 - Mecanismo de reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona por coordenação-inserção usando octanoato de estanho como catalisador. Adaptado de [16].

1.3.1.2 Polietilenoglicol

O polietilenoglicol (PEG) é um polímero cuja unidade de repetição é o óxido de etileno [17]. Este polímero possui um conjunto de propriedades físico-químicas e biológicas excepcionais, como a elevada hidrofiliabilidade, solubilidade em água, toxicidade praticamente inexistente, ausência de antigenicidade e de imunogenicidade, biocompatibilidade, flexibilidade, apresenta uma estrutura inerte e uma baixa interação com os componentes do sangue [14, 17-19]. Para além da solubilidade em água, apresenta uma elevada solubilidade em solventes orgânicos, o que permite a fácil modificação dos grupos terminais do PEG [19]. Além disso, este polímero permite reduzir a tendência de agregação das partículas, assim, a sua incorporação em formulações leva ao aumento da estabilidade destas, especialmente no armazenamento e aplicação [19]. O PEG possui ainda uma capacidade única de armazenar energia térmica, resistência à corrosão e uma larga extensão de potos de fusão, visto que apresenta uma larga banda de pesos moleculares, variando entre 400 a 50 000 g/mol [17,19].

O PEG é usualmente sintetizado através de uma polimerização aniônica do óxido de etileno, sendo iniciada pelo ataque de um nucleófilo a um ião hidróxido [17].

Este polímero apresenta também algumas limitações, como a não biodegradabilidade, todavia para o estudo em questão acaba por ser uma vantagem, visto que o inserto que se pretende desenvolver é insolúvel [19]. Além desta, o PEG exibe uma baixa temperatura de

transição crítica, cristalinidade, que conseqüentemente diminui a biocompatibilidade, baixa funcionalidade e pode-se degradar quando sob tensão [17, 19]. Estas limitações podem ser facilmente contornáveis através da formação de copolímeros com monómeros como a ϵ -caprolactona, ácido láctico e o óxido de propileno [17].

Dadas as múltiplas propriedades do PEG, enumeradas anteriormente, este torna-se um bom polímero para a formação de copolímeros ou na incorporação de formulações farmacêuticas. Por exemplo, quando adicionado a fármacos ou a polímeros hidrofóbicos, a hidrofilicidade do PEG aumenta a solubilidade destes em meio aquoso, aumentando a sua estabilidade física e térmica [19].

As possíveis aplicações do polietilenoglicol na área da saúde são múltiplas, desde a libertação de fármacos para diagnóstico e combate ao cancro, hidrogéis usados em regeneração de tecidos, cicatrização e tratamento de feridas e em culturas de células [20]. É também usado em preparações oftálmicas, como gotas para olhos e lágrimas artificiais, uma vez que permite aumentar a viscosidade das soluções, permitindo melhorar a lubrificação e reduzir a fricção entre a córnea e a pálpebra [6]. Para além das aplicações na área biomédica e farmacêutica, o PEG é também muito usado em produtos de consumo diário uma vez que, quando as cadeias do PEG se ligam a moléculas hidrofóbicas, como o ácido oleico, este pode atuar como um surfactante. Assim, este polímero pode encontrar-se em pasta de dentes, shampoos, gel de banho, fragâncias, aftershave, produtos cosméticos, entre outros [19].

1.3.1.3 Copolímeros de policaprolactona e polietilenoglicol

Propriedades e características

Denomina-se por copolímero um polímero constituído por dois ou mais monómeros diferentes. Deste modo, o processo de formação de um copolímero designa-se por reação de copolimerização.

Tal como já referido anteriormente, uma das limitações da PCL é a sua elevada cristalinidade e hidrofobicidade, que diminuem ligeiramente a sua biocompatibilidade. Assim, de forma a melhorar estas e outras propriedades, a PCL é normalmente adicionada a outro polímero através de uma copolimerização [18]. A síntese de copolímeros de poliéster-poliéter têm atraído muito interesse em trabalhos de investigação, devido ao potencial de aplicação biomédica e farmacêutica em implantes e tratamento de feridas no futuro, bem como sistemas de libertação de fármaco, como é o caso [11,14]. Os poliéteres possuem melhores propriedades no que diz respeito a não toxicidade, flexibilidade, hidrofilicidade e biocompatibilidade [11]. Neste caso,

o PEG foi o poliéter selecionado, pelas suas características e propriedades já mencionados no capítulo 1.4.1.2.

Os copolímeros PCL-PEG apresentam propriedades interessantes como: biocompatibilidade, anfifilicidade, *self-assembly*, permeabilidade, e biodegradabilidade controlável [10,14,21].

Reação de copolimerização

Os primeiros a sintetizar copolímeros PCL-PEG foram Perret e Skoulios, em 1972, através de uma polimerização aniônica, onde foi usado naftaleno de sódio como catalisador [18].

Os copolímeros podem ser classificados, de acordo com a sua estrutura como: dibloco, tribloco, multibloco, estrela e *graft* [18]. No caso dos copolímeros de PCL-PEG, os dibloco são produzidos através de uma reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona usando *monomethoxy*PEG como iniciador e um catalisador, sendo o octanoato de estanho o mais comum pelas razões já apresentadas [18, 21]. Os copolímeros em forma de estrela são produzidos usando *a-methoxy-w-N,N-bis-hydroxyethyl*PEG e os tribloco são sintetizados através de uma reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona [21]. No caso em estudo, estão a ser sintetizados copolímeros tribloco.

Em relação a estes últimos, existem duas formas de copolímero tribloco, o tipo ABA (PCL-PEG-PCL), denominado PCEC, e o tipo BAB (PEG-PCL-PEG) designado PECE [18]. Na síntese de PECE a reação de copolimerização dá-se em dois passos e na presença de um agente de ligação. A síntese de PCEC, que é desenvolvida nesta dissertação, ocorre de forma semelhante à síntese de copolímeros dibloco de PCL-PEG, no entanto é usado *dihidrox*iPEG, tal como é representado na figura 1.9 [18].

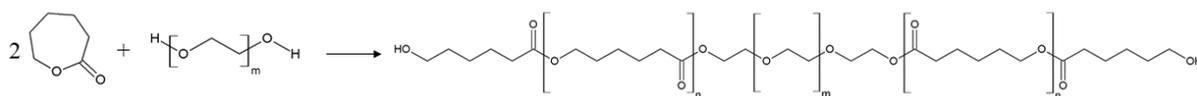


Figura 1.9 - Reação de copolimerização PCL-PEG-PCL. Adaptado de [22].

2. Materiais e Métodos

2.1 Reagentes

A ϵ -caprolactona (97 %) foi adquirida à *Sigma-Aldrich*, USA e o polietilenoglicol 600, 1 000 e 6 000 (*pharma grade*) foi gentilmente disponibilizado pela *Clariant*, Alemanha.

Todos os reagentes necessários à síntese dos polímeros foram utilizados como recebidos, sem purificação.

Os reagentes utilizados nas técnicas de caracterização RMN e SEC foram, respetivamente, clorofórmio deutrado (99,8%) adquirido à *Sigma-Aldrich*, USA e tetrahidrofurano deutrado adquirido à *VWR Chemicals*, França.

No anexo A encontram-se informações relativas às propriedades físico-químicas, estrutura e fórmulas químicas e ainda as respetivas medidas de segurança e potenciais perigos dos materiais mencionados.

2.2 Síntese

Foram sintetizados polímeros de PCL e copolímeros de PCL/PEG a partir do monómero ϵ -caprolactona e, no caso dos copolímeros, foi adicionado PEG.

Primeiro foram pesados 2g de ϵ -caprolactona, no caso da reação de polimerização da PCL, e colocados num vial. Já para a reação de copolimerização pesou-se um total de 2g de ϵ -caprolactona e PEG (600, 1000 ou 6000). A razão entre estes dois reagentes variou consoante a percentagem de PEG desejada obter no copolímero, nomeadamente 11%, 20% e 22,5%. Nas duas reações sintetizadas não foi adicionado nenhum solvente, tratando-se de uma polimerização na massa.

Posteriormente à pesagem dos reagentes, pesou-se 0,400g, 0,800g ou 1,600g de catalisador, e colocou-se o mesmo no vial, juntamente com os reagentes previamente pesados. O catalisador foi colocado à volta do magnete, permitindo aumentar a área de contacto e mimetizar as condições do reator industrial, que será revestido com o catalisador.

O vial foi imerso num banho com óleo, à temperatura desejada (120°C, 130°C, 140°C ou 150°C), durante o período de tempo pretendido (10h, 12h ou 18h), com agitação magnética. Tal como já referido anteriormente, o presente trabalho pretende estudar o efeito das diferentes condições da reação (temperatura, tempo, quantidade catalisador, percentagem e peso molecular do PEG) nos polímeros sintetizados, deste modo, foram realizados diversos ensaios

onde foram testados e avaliados diferentes valores destes parâmetros. Assim, no anexo B encontram-se todos os ensaios realizados e as respetivas condições estudadas. O polímero obtido em cada ensaio foi armazenado em local seco e fresco para posterior caracterização.

2.3 Caracterização

Com o intuito de avaliar a influência das condições de reação estudadas nos polímeros sintetizados, avaliou-se um conjunto de propriedades através do uso das técnicas de caracterização apresentadas em seguida. Para além da descrição dos procedimentos experimentais de cada técnica, é também referido, brevemente, alguns fundamentos teóricos e a motivação para a execução da técnica.

2.3.1 Ressonância Magnética Nuclear

A técnica de análise de ressonância magnética nuclear, RMN, permite determinar propriedades físicas e químicas de moléculas, nomeadamente a sua estrutura e composição química, através da avaliação das propriedades magnéticas dos núcleos atómicos da amostra. A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão (H-RMN) permite identificar a estrutura de protões da(s) molécula(s) em estudo [23].

Esta análise foi efetuada com o intuito não só de poder confirmar a estrutura química dos polímeros sintetizados, como também permite determinar a conversão, o peso molecular, a razão PCL/PEG e a percentagem de PEG.

A análise foi realizada no espectrómetro Bruker Avance III de 400 MHz de 9.4 Tesla, tendo sido usado como solvente clorofórmio deutrado (99,8%). A análise foi executada no Laboratório de Ressonância Magnética do Departamento de Química na Universidade de Coimbra.

2.3.2 Cromatografia por exclusão de tamanho

A técnica de cromatografia por exclusão de tamanho, SEC, é um método cromatográfico no qual as moléculas em solução são separadas pelo seu tamanho. O princípio desta técnica baseia-se na eluição de compostos de diferentes tamanhos a diferentes velocidades, apresentando desta forma diferentes tempos de retenção ao atravessarem uma fase estacionária porosa. O SEC é um método experimental que permite a determinação de qualquer tipo de massa molar média,

sendo um dos métodos mais usados para a caracterização de pesos moleculares de polímeros, permitindo também determinar a polidispersividade do polímero [15].

Esta técnica permitiu obter os pesos moleculares e a polidispersividade dos polímeros sintetizados. A análise foi realizada no equipamento Viscotek (GPCmax VE20007), tendo sido usado como solvente THF deuterado .

2.3.3 Espetroscopia de infravermelho com reflexão atenuada

A espectroscopia de infravermelho com reflexão atenuada, ATR-FTIR, é uma técnica de caracterização que permite identificar os grupos funcionais e a composição química de uma amostra. Quando a radiação infravermelha atravessa a amostra, parte desta é absorvida pela mesma. Assim, dado que cada grupo funcional absorve energia em comprimentos de onda diferente, é possível obter um espectro da amostra e identificar os respetivos grupos funcionais [24].

Esta técnica foi utilizada para analisar o catalisador, de forma a identificar a existências de possíveis grupos -O e -OH, uma amostra de PEG 600 usado como reagente e PEG 600 sujeito a uma temperatura de 130°C durante um período de 12 horas para determinar se este se degrada nestas condições. As análises de ATR-FTIR foram realizadas no espectrofotómetro *Perkin Elmer/ FT-IR /NIR Spectrometer Frontier* equipado com um detetor FR-DTGS. Os espectros foram obtidos a 64 *scans*, com uma resolução de 4 cm⁻¹.

2.3.4 Análise termogravimétrica

A análise termogravimétrica, TGA, é uma técnica de caracterização que monitoriza a massa de uma amostra em função da temperatura ou do tempo, quando esta é sujeita a um aumento controlado de temperatura. Deste modo, esta permite obter perfis de degradação e a respetiva temperatura de degradação da amostra, possibilitando assim inferir à cerca da estabilidade térmica dessa mesma amostra [25].

As análises foram realizadas no equipamento *TGA Q500* da *TA Instruments*, a uma taxa de aquecimento de 10°C/min, tendo sido aquecidas até uma temperatura máxima de 600°C.

2.3.5 Calorimetria diferencial de varrimento

A análise de calorimetria diferencial de varrimento, DSC, permite estudar a variação da capacidade térmica da amostra (C_p) com a variação da temperatura. Deste modo, esta técnica permite conhecer várias propriedades mecânicas da amostra, nomeadamente a temperatura de fusão, temperatura de transição vítrea, temperatura de cristalização e entalpia de fusão [26].

A técnica de DSC foi usada para determinar o ponto de fusão de algumas amostras, entre outras propriedades mecânicas. As análises foram realizadas no equipamento de calorimetria diferencial de varrimento, modelo *Q100* da *TA Instruments*, a uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, numa gama de temperaturas entre -80°C e 600°C (temperatura inferior à temperatura de degradação determinada na análise TGA).

3. Resultados e Discussão

Um dos objetivos do trabalho experimental desenvolvido compreende a avaliação dos vários parâmetros críticos das reações de polimerização estudadas (reação de abertura do anel da ϵ -caprolactona e de copolimerização de PCL-PEG-PCL), nomeadamente, temperatura, tempo, quantidade catalisador, razão PCL/PEG e peso molecular do PEG. O *scale-up* da reação de copolimerização é também um dos objetivos da presente dissertação.

A principal finalidade deste projeto é a otimização das condições de síntese referidas. O estudo da influência dos parâmetros de reação permite otimizar a síntese e, conseqüentemente, assegurar uma boa reprodutibilidade no *scale-up*.

Neste capítulo encontram-se apresentados, analisados e discutidos os principais resultados obtidos para cada um dos parâmetros estudados, com base nas várias técnicas de caracterização realizadas (RMN, SEC, ATR-FTIR, TGA, DSC). O capítulo está organizado de acordo com os parâmetros avaliados.

O trabalho experimental desenvolvido foi baseado em estudos iniciais previamente realizados, onde a síntese de polímeros decorreu durante 12 horas, a 130°C, com uma razão de catalisador/reagentes de 2/5 e com 22,5% de PEG 600, no caso dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados. Assim, estas são as condições padrão dos vários parâmetros críticos das reações estudadas.

3.1 Caracterização da ϵ -caprolactona e do polietilenoglicol

De forma a identificar a estrutura química dos reagentes utilizados nas reações em estudo, ϵ -caprolactona e PEG, começou-se por caracteriza-los através de uma análise RMN. Caso necessário, a mesma análise pode ser usada para identificar estes reagentes nos espectros RMN dos polímeros e copolímeros sintetizados.

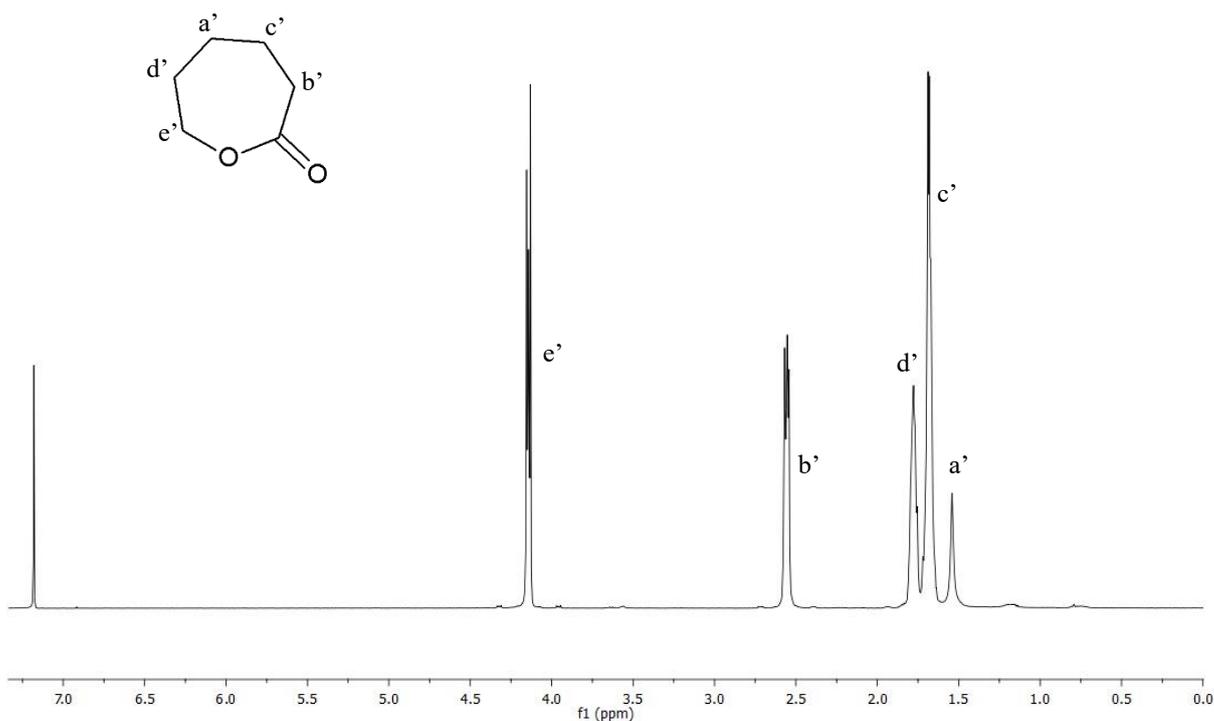


Figura 3.1 - Espectro H-RMN da ϵ -caprolactona.

Na figura 3.1 apresenta-se o espectro da análise RMN efetuada à ϵ -caprolactona, utilizada como monômero na reação de polimerização da PCL e copolimerização PCL-PEG-PCL. De acordo com *Olivio et al.* (2007) [27] e *Buddle et al.* (2004) [28], os picos identificados no espectro da figura 3.1 identificam os sinais dos prótons da ϵ -caprolactona, à exceção do sinal a 7,20 ppm, que corresponde ao pico do solvente utilizado para a análise, clorofórmio [29]. O pico a 4,16 ppm (e') é característico do sinal dos prótons $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$. A 2,58 ppm (b') observa-se o sinal dos prótons $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2-$. O sinal dos prótons $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ é exibido a 1,79 ppm (d'). O pico a 1,70 ppm (c') identifica o sinal dos prótons $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$. O pico a 1,56 ppm (a') representa o sinal dos prótons $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ [27, 28].

Analizou-se também uma amostra do PEG 600 usado na reação de copolimerização. O resultado obtido é apresentado na figura 3.2.

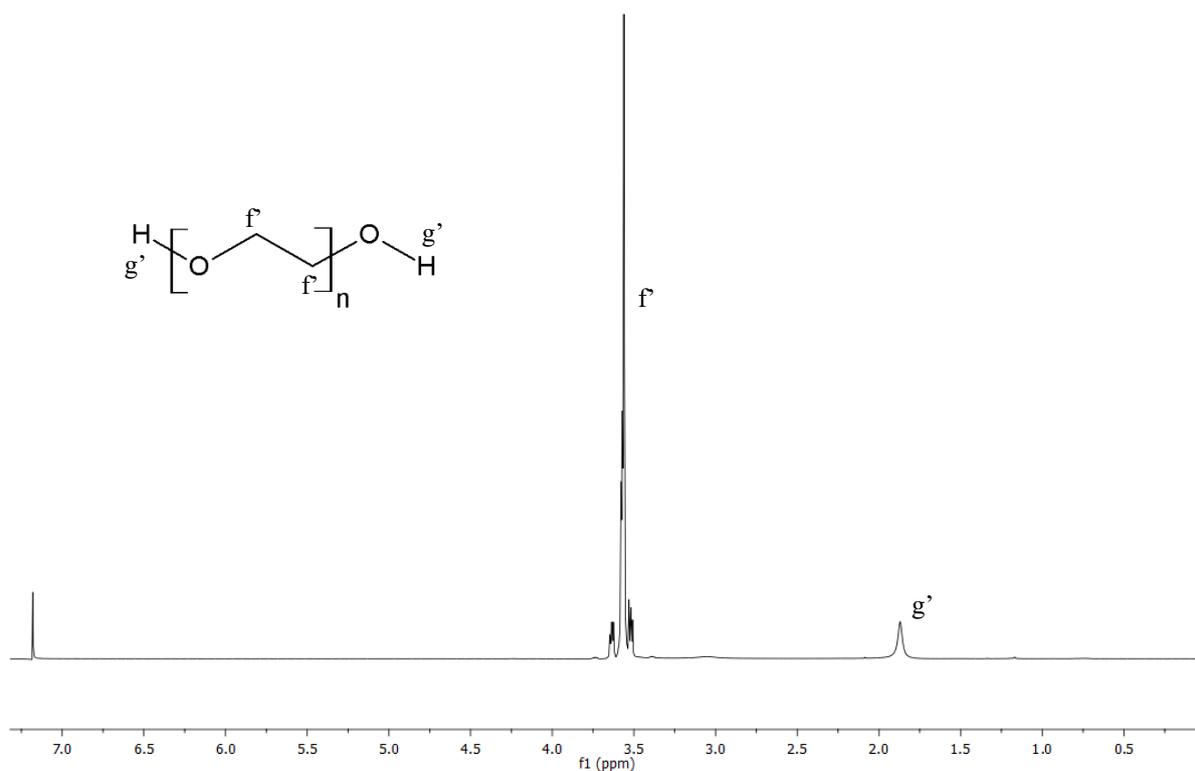


Figura 3.2 - Espetro H-RMN do PEG 600.

Segundo *Drumond et al.* (2004), o pico a 3,56 ppm (f'') identificado na figura 3.2 representa o sinal dos prótons $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, enquanto o sinal a 1,87 ppm (g') identifica o sinal dos prótons $-\text{HOCH}_2-$ [30,31]. O pico a 7,20 ppm corresponde ao pico do solvente utilizado para a análise, clorofórmio [29].

3.2 Degradação da ϵ -caprolactona e do polietilenoglicol

Para além da caracterização química da ϵ -caprolactona e do PEG, as propriedades térmicas destes reagentes foram também avaliadas. Deste modo, foram realizadas várias análises de forma a determinar as propriedades térmicas da ϵ -caprolactona e do PEG, com o intuito de estudar a degradação de cada um destes compostos.

Para avaliar a degradação da ϵ -caprolactona, utilizada como monómero, tanto na reação de polimerização da PCL como na síntese dos copolímeros PCL-PEG-PCL, determinou-se a temperatura a partir da qual a degradação deste monómero se inicia, através da análise do perfil de degradação obtido por TGA, figura 3.3.

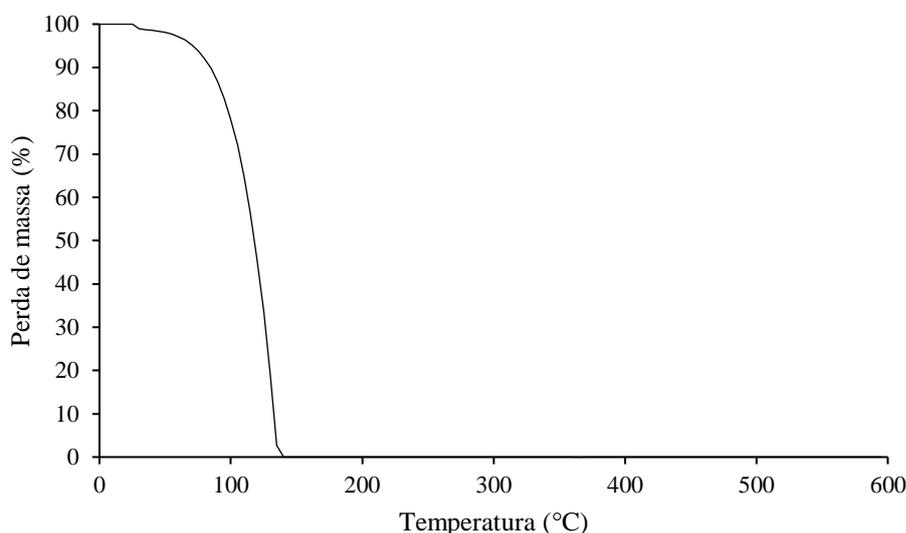


Figura 3.3 - Curva termogravimétrica da ϵ -caprolactona, obtida com uma rampa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Pela análise da figura 3.3 verifica-se que a perda de massa é total e que ocorre em apenas um passo. Além disso, constata-se, ainda, que a ϵ -caprolactona inicia a sua degradação aos $109,72^{\circ}\text{C}$. O processo de degradação deste monómero termina aos $135,9^{\circ}\text{C}$ com a perda total da massa inicial, o que vai de encontro ao encontrado na literatura [32].

Os polímeros PCL e os copolímeros PCL-PEG-PCL foram sintetizados a 130°C , à exceção dos ensaios da avaliação do efeito da temperatura, onde esta foi variada entre 120°C e 150°C , anexo B. Em todos os ensaios efetuados verificou-se existir perda de massa em relação à massa inicial de ϵ -caprolactona ou ϵ -caprolactona e PEG utilizada. Com a análise TGA da ϵ -caprolactona, figura 3.3, é possível deduzir-se que a perda de massa verificada se deve à temperatura de síntese usada para as duas reações, 130°C , se encontrar no intervalo de degradação da ϵ -caprolactona (de $109,72^{\circ}\text{C}$ até $135,9^{\circ}\text{C}$, onde se encontra totalmente degradada). A análise TGA da ϵ -caprolactona foi realizada no final da presente dissertação e, deste modo, não foram testadas outras temperaturas de síntese, sendo esta uma das propostas para trabalhos futuros. Todavia, para o intervalo de temperatura estudado, de 110°C a 150°C , durante o período de síntese de 12h, só se verificou existir polimerização completa a temperaturas iguais ou superiores a 120°C .

Apesar da temperatura de síntese se encontrar no intervalo de degradação da ϵ -caprolactona, é possível obter polímeros de PCL e copolímeros PCL-PEG-PCL, dado que a partir do momento em que há abertura do anel da ϵ -caprolactona e a polimerização se inicia, com a ligação das várias unidades de monómero, forma-se um polímero com propriedades térmicas díspares, deixando de sofrer degradação à temperatura a que a reação ocorre (figura 3.16 e

3.34). A degradação da ϵ -caprolactona pode, então, ser minimizada se o aquecimento da amostra a reagir for rápido, de forma a encurtar ao máximo o início da reação.

Na figura 3.4 apresenta-se o perfil de degradação do PEG 600, obtido através de uma análise TGA.

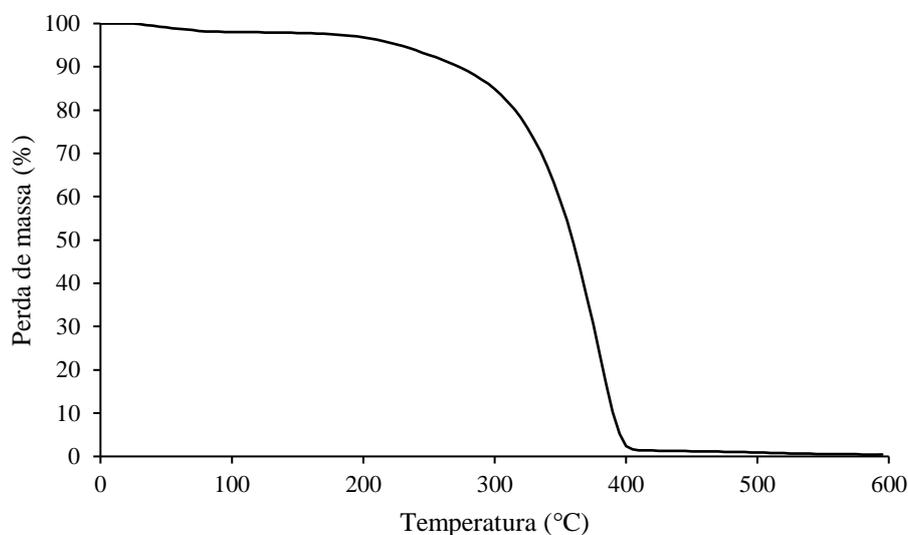


Figura 3.4 - Curva termogravimétrica do PEG 600, obtida com uma rampa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Observando a figura 3.4, verifica-se que o processo de degradação do PEG 600 é iniciado aos $231,66^{\circ}\text{C}$. Constata-se ainda que este se degrada em apenas uma fase e que a 400°C a perda de massa é total.

O PEG é um polímero que, devido à sua estrutura, se degrada na presença de oxigénio, através de um mecanismo de oxidação de “*random chain scission*”. Além disso, este polímero é também suscetível à degradação térmica. Em qualquer um dos processos de degradação do PEG há redução do peso molecular do polímero, uma vez que o tamanho das cadeias diminui devido à cisão das mesmas, e formam-se compostos de baixo peso molecular, possíveis de serem identificados [33]. Assim, uma vez que a reação é realizada na presença de oxigénio e a temperaturas elevadas, foram analisadas duas amostras de PEG (uma amostra do PEG 600 usado como reagente e uma amostra de PEG 600 após 12 horas a 130°C), com o intuito de averiguar se, de facto, durante a reação, há degradação deste polímero. Deste modo, recorreu-se à técnica ATR-FTIR para identificar os grupos funcionais das amostras. Na figura 3.5 apresenta-se os espetros de cada uma das amostras de PEG analisadas.

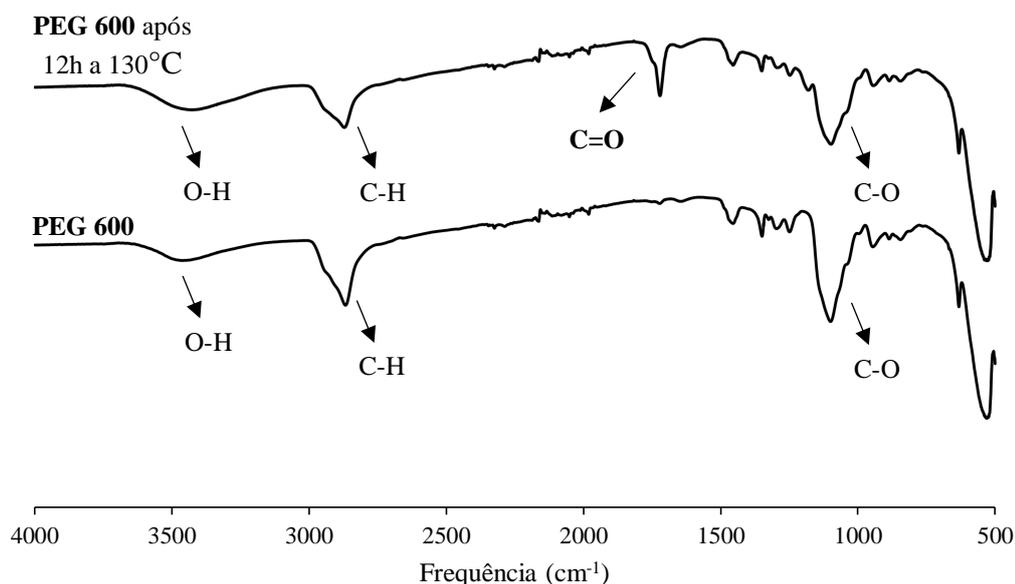


Figura 3.5 - Espectro de ATR-FTIR do PEG 600 usado como reagente e após 12 horas a 130°C.

Atentando nos dois espectros do PEG 600 da figura 3.5, é possível identificar as várias ligações características deste polímero. A banda a cerca de 1100 cm^{-1} corresponde à elongação das ligações C-O, enquanto que, a banda a, aproximadamente, 2870 cm^{-1} identifica a elongação das ligações C-H [34]. A banda a 3430 cm^{-1} representa a elongação dos grupos OH. No entanto, no espectro do PEG 600 após 12 horas a 130°C esta banda, a 3430 cm^{-1} , é mais larga e ampla, devido aos grupos OH das espécies de baixo peso molecular que se formam durante a degradação [33]. Além deste indício de degradação, o espectro do PEG 600 após 12 horas a 130°C apresenta uma banda a 1720 cm^{-1} que o outro espectro não exhibe. Esta representa um grupo carbonilo, mais especificamente, a elongação da ligação C=O [33]. Segundo a literatura, esta banda diz respeito aos compostos de baixo peso molecular que se formam durante a degradação térmica do PEG ao ar [33].

A fim de identificar e quantificar os compostos de baixo peso molecular formados, procedeu-se a uma análise de RMN do PEG 600 a 130°C durante 12h, cujos resultados se encontram na figura seguinte, 3.6.

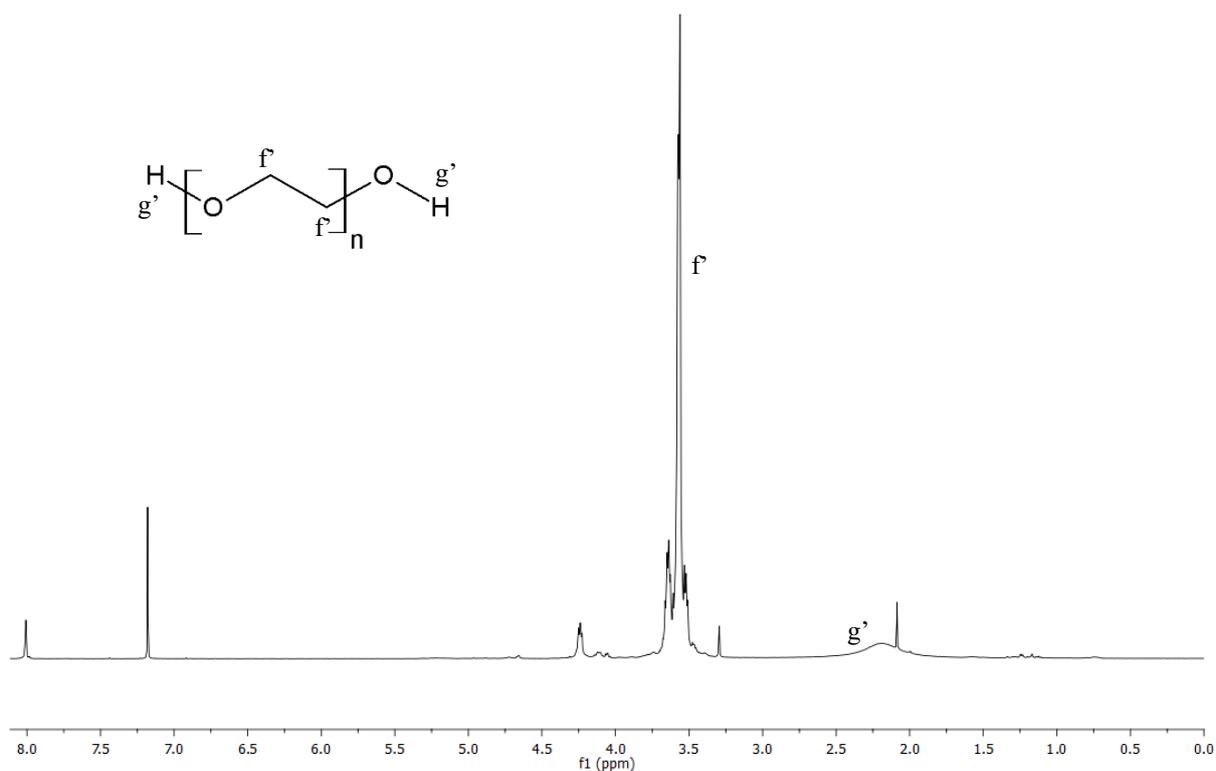


Figura 3.6 - Espetro H-RMN do PEG 600 após 12h a 130°C.

Analisando o espectro RMN do PEG degradado, figura 3.6, identificam-se os picos a 3,56 ppm e 2,16ppm, que representam, respetivamente, os sinais dos protões $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ e $-\text{HOCH}_2-$ do PEG, e o pico a 7,20 ppm, que corresponde ao pico do solvente usado para a análise, clorofórmio [29]. Segundo *Han et al.* (1997), os picos a 2,09 ppm, 3,30 ppm e 4,24 ppm representam o sinal dos protões do grupo metileno dos ésteres que se podem formar durante a degradação do PEG [33]. Já o pico a 8 ppm identifica o sinal dos protões de ésteres fórmicos [33].

Desta forma, com as análises ATR-FTIR e RMN constata-se que nas condições da reação de copolimerização, tempo de reação de 12h a 130°C, há degradação do PEG, formando-se esteres de baixo peso molecular, incluindo esteres fórmicos [33].

Em todos os copolímeros sintetizados e analisados através da técnica RMN identificaram-se os picos correspondentes aos sinais dos protões dos esteres de baixo peso molecular, característicos da degradação do PEG. Todavia, estes são vestigiais e não significativos, uma vez que representam menos de 1% da massa total.

3.3 Efeito do catalisador

O catalisador, usado tanto na reação de abertura do anel da ϵ -caprolactona como na síntese de copolímeros PCL-PEG-PCL, é um material à base de estanho [13]. O uso deste composto de base metálica deve-se à sua elevada eficiência, baixo custo e à facilidade de o manusear e remover do polímero sintetizado. Além disso, os compostos à base de estanho são os catalisadores mais utilizados nas reações de abertura de anel de lactonas [13]. A única limitação que este tipo de catalisador apresenta é o facto de requer elevadas temperaturas de síntese, que posteriormente podem promover reações indesejadas, como esterificação inter- e intramolecular, alargando a polidispersividade do polímero sintetizado [13].

Tal como já referido no capítulo 1.3.1, o composto à base de estanho normalmente utilizado como catalisador é o octanoato de estanho [13]. Porém, devido à toxicidade que este apresenta, foi seleccionado um outro reagente à base de estanho. Na figura 1.8, capítulo 1.3.1.1, onde se encontra representada a reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona usando octanoato de estanho como catalisador, constata-se que, para que a reação se inicie, há a formação de um alcóxido a partir do octanoato de estanho. Assim, para que se forme um polímero através da reação de abertura de anel é necessária a formação desta espécie iniciadora. Assim, com o intuito de verificar a existência de grupos O e OH na superfície do catalisador, que permitem a formação de um alcóxido que inicia a reação, realizou-se uma análise ATR-FTIR ao catalisador usado.

Na figura 3.7 apresenta-se o espectro resultante da análise ATR-FTIR do catalisador usado na reação. Esta técnica permite identificar os grupos funcionais e a composição química das amostras analisadas.

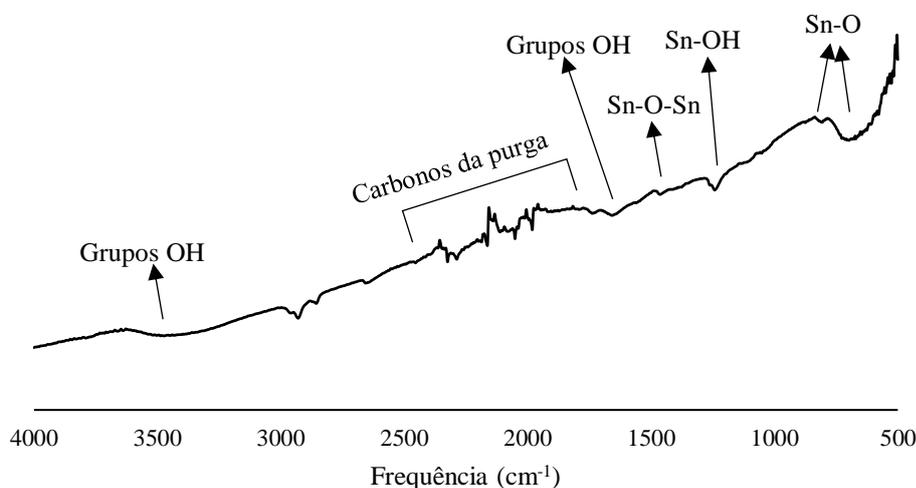


Figura 3.7 - Espectro de ATR-FTIR do catalisador usado na reação.

Através da observação do espectro do material à base de estanho usado como catalisador, figura 3.7, é possível identificar uma banda larga e fraca, a aproximadamente 3460 cm^{-1} , que representa a elongação dos grupos OH das moléculas de água que se encontram na superfície do material devido à absorção de água presente na atmosfera envolvente. A banda mais estreita a 1650 cm^{-1} é característica das vibrações para dentro e para fora do plano dos grupos OH das moléculas de água [35,36].

As bandas que se encontram entre 2000 cm^{-1} e 2500 cm^{-1} são características das vibrações dos carbonos da purga.

As bandas a, aproximadamente, 1460 cm^{-1} e 1240 cm^{-1} são representativas da ligação Sn-O-Sn e Sn-OH, respetivamente. Entre 750 e 500 cm^{-1} identificam-se vibrações das ligações Sn(IV)-O e Sn(II)-O, indicando a possível oxidação do metal [35,36]. Verifica-se, tal como se pretendia investigar, a existência de grupos O e OH na superfície do catalisador.

É de notar que com a técnica ATR-FTIR é apenas analisada a superfície do material, o feixe não atravessa o interior da amostra. Além disso, a superfície do catalisador pode encontrar-se contaminada devido ao manuseamento da amostra.

Uma vez identificados os grupos funcionais presentes na superfície do material à base de estanho usado como catalisador nas reações mencionadas, foi possível elaborar um esquema reacional da reação de abertura do anel da ϵ -caprolactona, figura 3.8, e da reação de copolimerização PCL-PEG-PCL, figura 3.9.

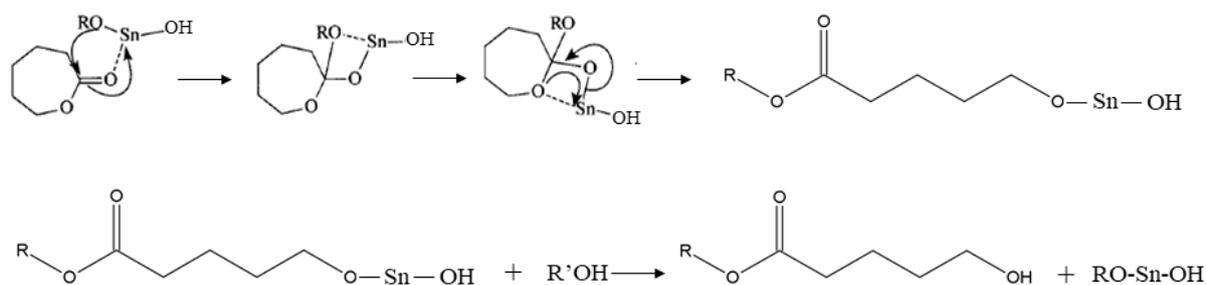


Figura 3.8 - Esquema da reação de polimerização de abertura do anel da ϵ -caprolactona. Adaptado de [16].

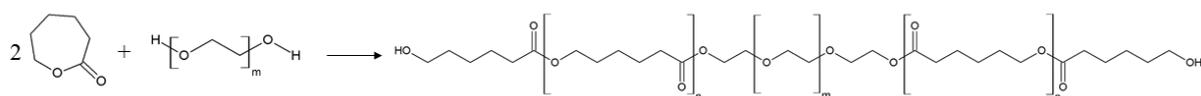


Figura 3.9 - Esquema da reação de copolimerização PCL-PEG-PCL. Adaptado de [22].

No caso da reação de abertura de anel da ϵ -caprolactona, usando um material à base de estanho como catalisador, ocorre um mecanismo de coordenação-inserção. Neste mecanismo, tal como se verifica pela figura 3.8, o que permite a abertura do anel e, conseqüentemente, o início da polimerização, é a inserção de uma espécie iniciadora à base de estanho, um alcóxido de estanho (RO-Sn-OR), no monómero [9,13,16]. Deste modo, o catalisador funciona também como co-iniciador. A reação prossegue a partir do centro ativo dos alcóxidos formados.

Para o material à base de estanho ser considerado um catalisador, o composto de base metálica tem que ser regenerado na fase de terminação, tal como acontece, figura 3.8. No entanto, conforme referido em inúmeros artigos, um catalisador à base de estanho pode desempenhar também uma função de co-iniciador. Como se verifica na figura 3.8, para além de catalisar a reação, o material à base de estanho é responsável pela sua iniciação através da formação de um alcóxido metálico que posteriormente é regenerado. Dada a definição de catalisador e uma vez que há regeneração do material à base de estanho usado como espécie iniciadora, considera-se o material à base de estanho como um catalisador [13].

Para além dos ensaios descritos no anexo B, foram ainda realizados ensaios, com e sem PEG, sem catalisador e onde este foi removido ao fim de 2 e 4 h. Na presença do catalisador formase um polímero após 12h de reação. No entanto, tal como esperado, em qualquer um destes ensaios onde o material à base de estanho foi removido ao fim de 2 e 4h, a polimerização não foi completa num período de síntese de 12h. Também no ensaio realizado sem catalisador não houve reação ao fim de 12h, contudo, após 72h obteve-se um polímero, possivelmente devido à abertura do anel da ϵ -caprolactona através da sua degradação. Comprova-se, assim, que o material à base de estanho é um catalisador das duas reações em estudo.

No caso da reação de copolimerização, figura 3.9, ocorre em simultâneo a abertura do anel da ϵ -caprolactona, figura 3.8, e a formação de blocos de copolímeros PCL-PEG-PCL.

Em dois dos vários ensaios realizados (anexo B), nomeadamente o ensaio 341_A (síntese de 2g de PCL durante 10h a 130°C, com 0,800g de catalisador) e 342_A (síntese de 2g de PCL-PEG-PCL com 22,5% de PEG durante 10h a 130°C, com 0,800g de catalisador), constatou-se que para o mesmo tempo de síntese não se formou PCL no ensaio 341_A, enquanto que no ensaio 342_A verificou-se a formação do copolímero PCL-PEG-PCL. A análise destes dois ensaios confirmou que o PEG tem também a função de iniciador macromolecular, ou seja, permite a formação de uma macromolécula (espécie iniciadora) que dará início à síntese [10,11,37-39]. Segundo *Chen et al.* (2003) [39], este facto pode ser comprovado pela estrutura

tribloco que se forma, confirmada pelas análises RMN (figuras 3.12, 3.20, 3.24, 3.25, 3.31 e 3.35). O bloco central da estrutura tribloco é constituído por PEG e encontra-se ligado aos outros dois blocos (blocos de PCL, provenientes da abertura do anel da ϵ -caprolactona) por ligações éster, comprovando que o PEG apresenta também a função de iniciador macromolecular na reação de copolimerização [39].

De forma a comprovar que nas condições de síntese da reação de copolimerização se formam, de facto, copolímeros de PCL-PEG-PCL e não há apenas mistura dos reagentes PCL e PEG, foi realizado um ensaio onde primeiramente foi sintetizada a PCL (colocando 2g de ϵ -caprolactona num banho a 130°C durante 12h utilizando 0,800g de catalisador) e posteriormente à síntese adicionou-se PEG 600. O resultado obtido foi analisado por cromatografia.

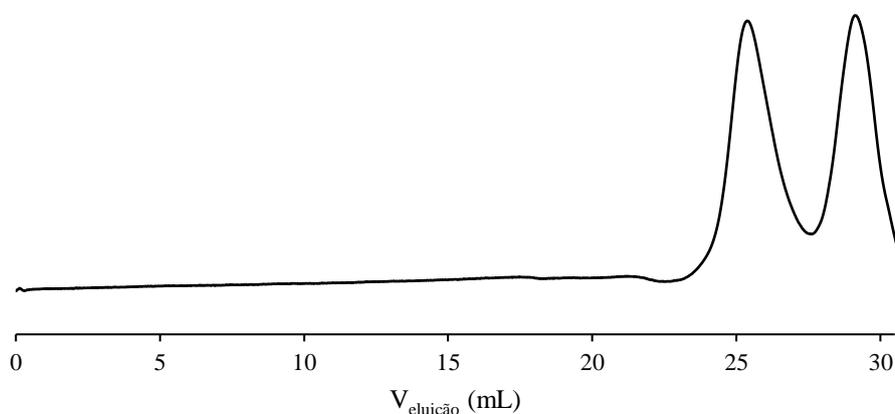


Figura 3.10 - Cromatograma da mistura PCL e PEG600.

Na figura 3.10 apresenta-se o cromatograma do ensaio onde se misturou PEG 600 com a PCL sintetizada. Analisando a figura, verifica-se que o cromatograma exibe dois picos. O pico correspondente a um volume de eluição de 25,38 mL corresponde à PCL sintetizada, enquanto que o pico a 29,13 mL corresponde ao PEG 600 adicionado após a síntese de PCL.

Quanto menor o volume de eluição, menor o tempo de retenção na coluna cromatográfica, sendo por isso maior o peso molecular das moléculas em estudo, dado que estas não atravessam os poros do gel, que se encontra no interior da coluna, devido ao seu grande tamanho. Assim, como a PCL têm maior peso molecular (variando entre 5500 e 17000g.mol⁻¹ neste trabalho de investigação) que o PEG 600, o pico correspondente ao volume de eluição menor, identifica a PCL, e o pico com maior volume de eluição corresponde à molécula PEG 600.

Os dois picos exibidos pelo cromatograma confirmam que neste ensaio houve apenas mistura da PCL e do PEG 600. Ao comparar esta figura com os cromatogramas dos ensaios das reações de copolimerização realizados (figuras 3.12, 3.20, 3.24, 3.25, 3.31 e 3.35) confirma-se que nestes últimos ocorre a formação de copolímeros de PCL-PEG-PCL e não apenas a mistura dos reagentes PCL e PEG, como é o caso da figura apresentada, figura 3.10.

3.4 Efeito da temperatura

A temperatura foi um dos parâmetros da reação estudados neste trabalho de investigação. Para avaliar o efeito da temperatura na reação de polimerização de abertura do anel da ϵ -caprolactona e na reação de copolimerização sintetizaram-se vários polímeros num intervalo de temperaturas de 110°C a 150°C. A 110°C não se verificou a ocorrência de reação.

O efeito da temperatura foi estudado através da caracterização dos polímeros sintetizados, pelas técnicas de análise RMN, SEC, TGA e DSC. A técnica de RMN permitiu identificar a estrutura química dos polímeros sintetizados e ainda determinar o peso molecular, a quantidade percentual de PEG e a conversão das amostras analisadas. Recorreu-se à técnica SEC de modo a obter um valor de peso molecular, possível de ser comparado com o obtido através de RMN, e um valor de polidispersividade. As técnicas TGA e DSC permitiram conhecer, respetivamente, as temperaturas de degradação e de fusão entre outras propriedades térmicas.

Primeiro estudou-se a variação da temperatura na reação de abertura do anel da ϵ -caprolactona. Começou-se pela análise dos espectros RMN obtidos em cada ensaio, figura 3.11. Nos ensaios referidos a temperatura é o único parâmetro da reação que difere de ensaio para ensaio, os restantes parâmetros não foram alterados (tempo de reação (12h), razão catalisador/reagentes (2/5), quantidade de monómeros (2g)).

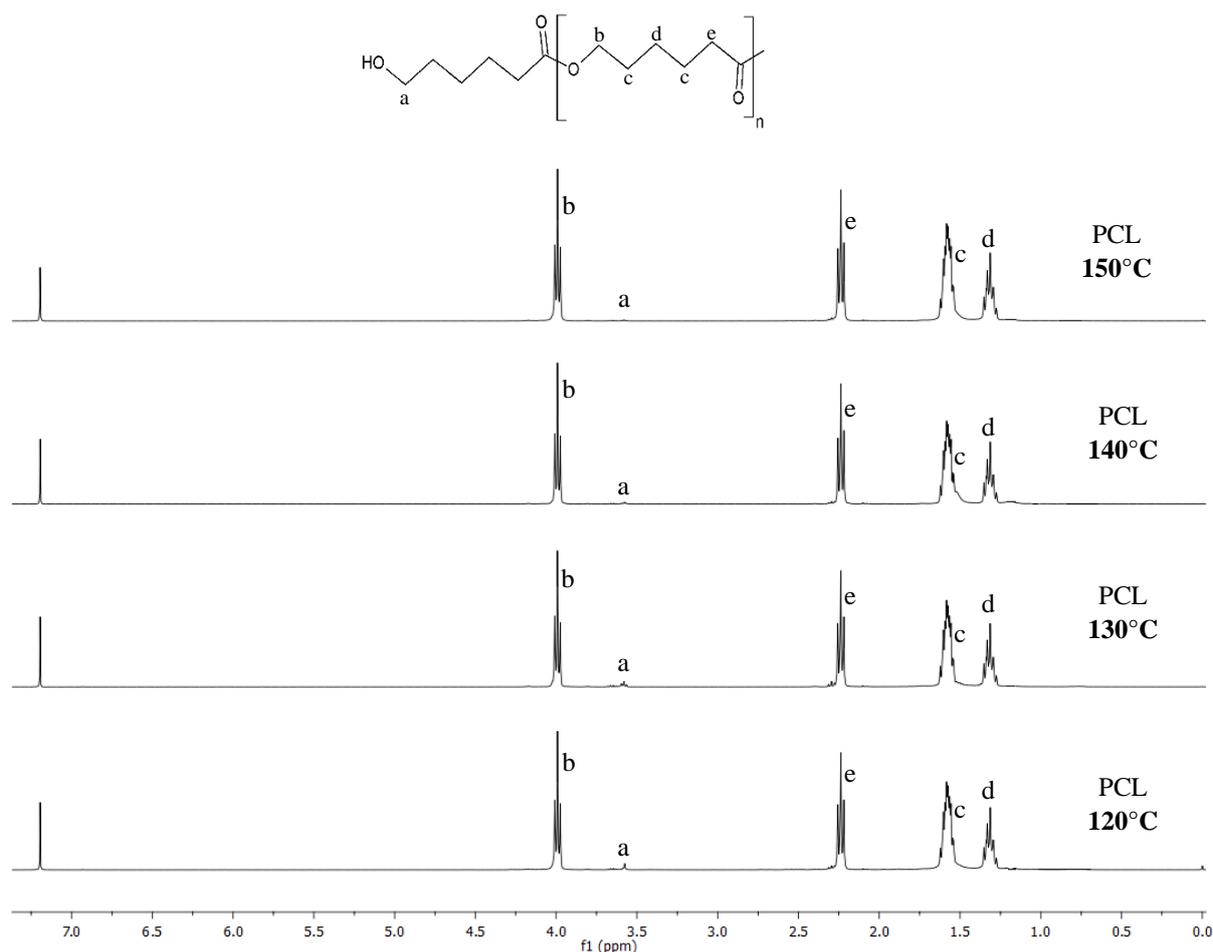


Figura 3.11 - Espectros H-RMN da PCL sintetizada a diferentes temperaturas.

De acordo com a literatura [40], identificaram-se os picos dos espectros de RMN da figura 3.11 referentes aos prótons da molécula PCL. O sinal a 3,99 ppm (b) é característico dos prótons $-C(O)OCH_2CH_2-$, já o sinal dos prótons $-CH_2OH$ é apresentado entre 3,57 e 3,59 ppm (a). A 2,24 ppm (e) observa-se o sinal dos prótons da ligação $-CH_2C(O)O-$. O pico a 1,58 ppm (c) representa o sinal dos prótons $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$. É ainda possível identificar o sinal dos prótons $-C(O)OCH_2CH_2CH_2-$ a 1,31 ppm (d). O pico a $\delta=7,20$ ppm é o pico do solvente usado para a análise, clorofórmio [29].

Os valores de peso molecular determinados a partir do espectro encontram-se na tabela 3.1.

Tal como já referido anteriormente, o efeito da temperatura foi também avaliado na reação de copolimerização, os resultados obtidos encontram-se na figura 3.12. É de notar que, tal como nos espectros supramencionados, nos espectros que a seguir se apresentam, a temperatura é o único parâmetro da reação variável, os restantes parâmetros são iguais, nomeadamente o tempo de reação (12h), a razão catalisador/reagentes (2/5), a quantidade de monómeros (2g), o peso molecular do PEG (600) e a percentagem de PEG (22,5%).

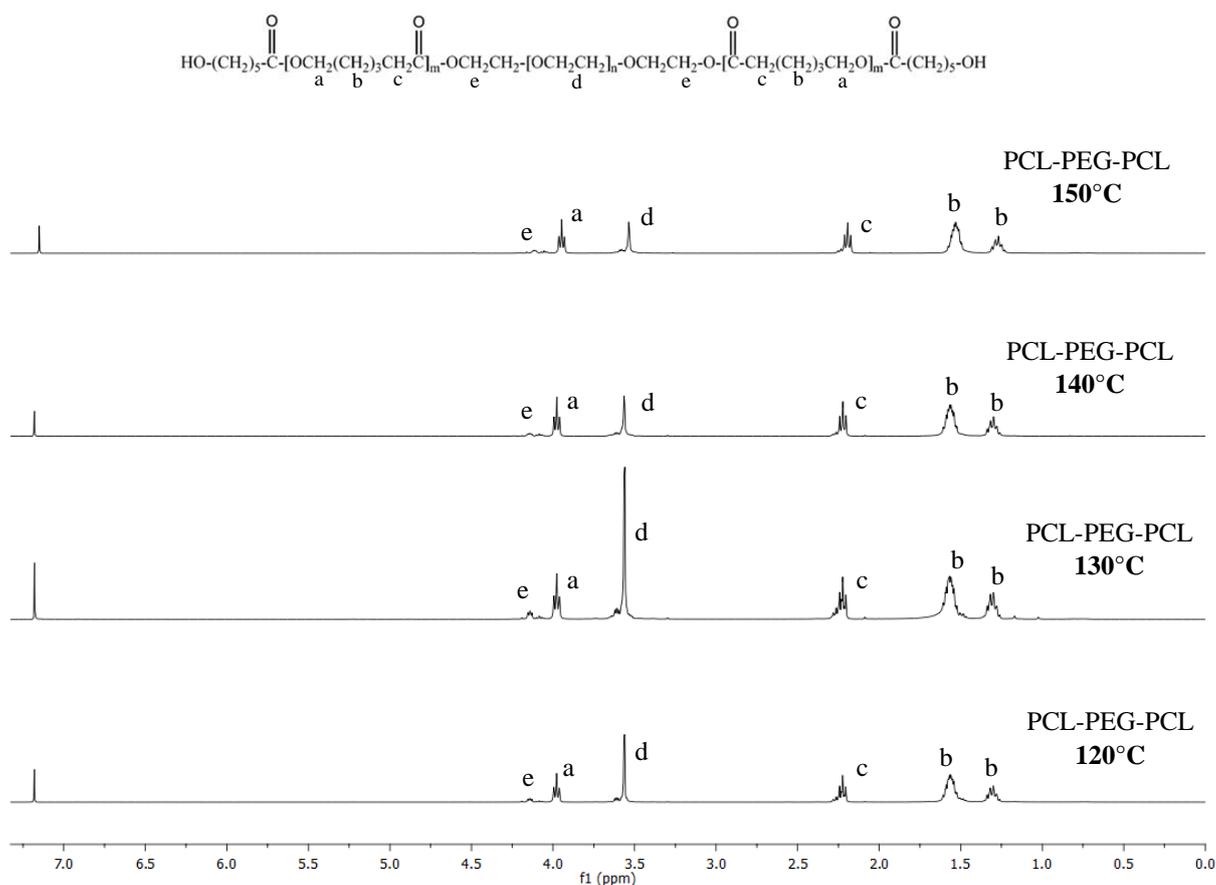


Figura 3.12 - Espectros H-RMN de PCL-PEG-PCL, com 22,5% de PEG600, sintetizado a diferentes temperaturas.

Nos espectros da figura 3.12, de acordo com a literatura [11], o sinal identificado a 4,16 ppm (e), característico da ligação $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, e o sinal dos prótons $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ a 3,57 ppm (d) são representativos do PEG presente nos copolímeros. Os restantes sinais identificados (a,b,c) correspondem aos sinais dos prótons da PCL. O pico a 3,99 ppm (a) representa o sinal dos prótons $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$, os sinais 1,31 e 1,58 ppm (b) são característicos dos prótons $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$, e o sinal dos prótons $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ é exibido a 2,24 ppm (c). O pico a $\delta=7,20$ ppm representa o sinal do solvente, clorofórmio, utilizado na análise [29].

Os valores de peso molecular, quantidade de PEG e conversão determinados a partir do espectro RMN encontram-se na tabela 3.1.

Na figura 3.13 apresentam-se os cromatogramas dos ensaios do estudo da influência da temperatura na reação de abertura do anel da ϵ -caprolactona, obtidos por SEC.

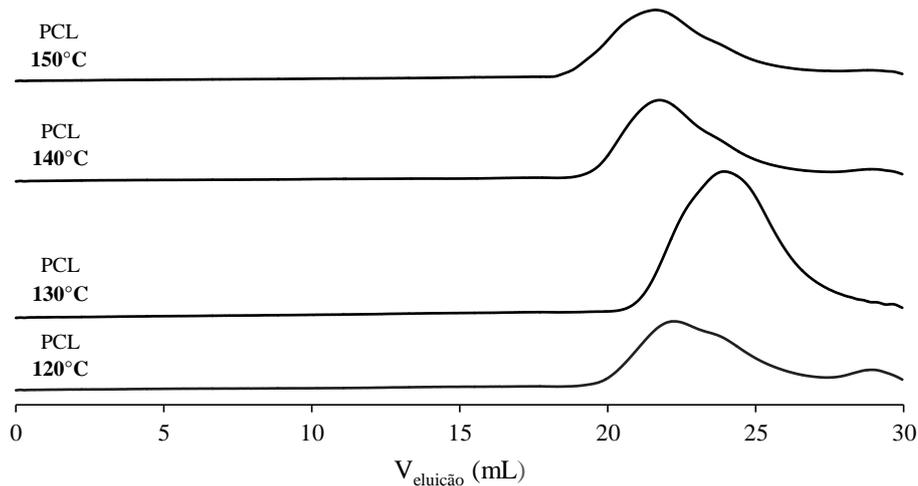


Figura 3.13 - Cromatogramas da PCL sintetizada a diferentes temperaturas

Analisando a figura 3.13, observa-se que no ensaio a 120°C o cromatograma apresenta dois picos, o que revela a formação de polímeros de PCL com peso molecular diferente ($M_n=10178\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=22,23\text{mL}$ e $M_n=697\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=28,90\text{mL}$). No cromatograma do polímero sintetizado a 140°C observa-se também um segundo pico, mas este é praticamente inexistente quando comparado ao segundo pico do ensaio a 120°C ($M_n=15170\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=21,73\text{mL}$ e $M_n=701\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=28,90\text{mL}$). No caso do ensaio a 120°C, as cadeias de PCL com menor peso molecular podem representar oligómeros ainda não ligados às cadeias principais do polímero.

O processo de autoaceleração, ou efeito Trommsdorff, ocorre quando o meio reacional é concentrado em monómero, como é o caso dos ensaios realizados, dado que se trata de uma polimerização em massa [15]. A dificuldade que surge neste tipo de polimerização é o controlo da temperatura, uma vez que as reações de polimerização são exotérmicas, e o controlo da agitação, pois há um aumento gradual da viscosidade do meio [15,41,42]. O aumento da viscosidade do meio, que ocorre devido ao aumento do peso molecular da molécula, afeta a difusão das moléculas reagentes, necessárias ao crescimento das cadeias. Assim, quando a viscosidade do meio aumenta, a velocidade de terminação passa a ser controlada pela difusão, fazendo diminuir a velocidade de terminação das cadeias polimérica, o que, conseqüentemente, faz aumentar a velocidade da reação de polimerização. Logo, formam-se polímeros de elevado peso molecular e com uma distribuição larga de massa molar, uma vez que o crescimento das cadeias não é homogéneo [41,42].

O aumento da temperatura, e do tempo de reação, bem como o aumento da velocidade de reação de polimerização provocado pelo efeito Trommsdorff, aumentam a extensão da

ocorrência de reações de *backbiting* [11,18,43]. A possibilidade de ocorrência destas reações, juntamente com o efeito gel que pode ocorrer em polimerizações na massa, facilmente conduzem à formação de polímeros de PCL com pesos moleculares diferentes, como é o caso dos ensaios a 120°C e a 140°C.

Nos restantes ensaios, a 130°C e a 150°C, há apenas a formação de um polímero, dado que o cromatograma exibe apenas um pico, o que significa que a distribuição do peso molecular nestes ensaios é monodispersa [11]. É também de notar que o volume de eluição dos polímeros sintetizados é muito próximo da zona limite de deteção do equipamento, podendo comprometer os resultados obtidos.

A coluna cromatográfica contém um gel poroso, deste modo, quanto mais elevado for o volume de eluição, maior o tempo de retenção nesta, sendo por isso menor o tamanho, e conseqüentemente, o peso molecular das moléculas em estudo, dado que estas entram nos poros do gel da coluna. Os valores dos pesos moleculares e polidispersividade determinados através dos cromatogramas da figura 3.13 serão apresentados e discutidos na tabela 3.1.

Foram também analisadas, por cromatografia, duas amostras dos copolímeros de PCL-PEG-PCL sintetizados a 130°C e 140°C. Os cromatogramas obtidos encontram-se na figura 3.14.

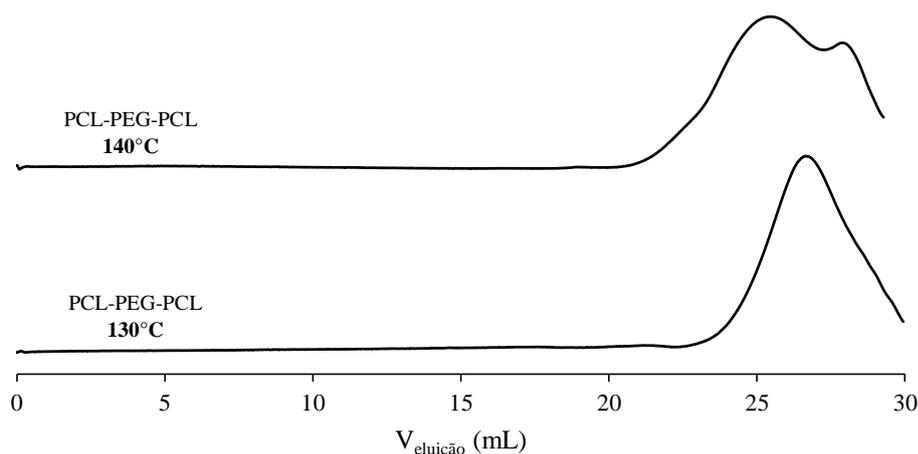


Figura 3.14 - Cromatogramas dos ensaios de PCL-PEG-PCL, com 22,5% de PEG600, sintetizado a diferentes temperaturas.

Nos copolímeros sintetizados a 140°C é visível a existência de dois picos. Tal deve-se ao facto de se formarem copolímeros PCL-PEG-PCL com pesos moleculares distintos ($M_n=4664\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=25,47\text{mL}$ e $M_n=1106\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=27,89\text{mL}$). Como já referido anteriormente para justificar a formação de PCL com pesos moleculares diferentes, o aumento da temperatura de síntese aumenta a probabilidade de ocorrência de reações de

backbiting, durante a reação, que conduzem à formação de polímeros de peso molecular diferente [11,18,43]. O efeito Trommsdorff pode ser também uma das causas da larga distribuição de pesos moleculares [11,18,43]. Deste modo, é possível prever que, caso se colasse o copolímero sintetizado a 130°C a 140°C, formar-se-iam copolímeros com pesos moleculares diferentes, devido ao efeito Trommsdorff e às reações de *backbiting*, como também à ligação entre cadeias poliméricas.

O cromatograma do ensaio a 130°C revela que o peso molecular do copolímero obtido apresenta uma distribuição monodispersa, ou seja, não se formou nenhum polímero de peso molecular diferente além do copolímero de PCL-PEG-PCL que se pretendia sintetizar [11].

Na tabela 3.1 apresentam-se as condições de síntese de cada um dos ensaios referidos, bem como os valores obtidos a partir das técnicas RMN e SEC. Tal como já mencionado anteriormente, a técnica de RMN para além de permitir identificar a estrutura química das amostras analisadas, possibilita ainda, a determinação do peso molecular, da quantidade percentual de PEG e da conversão. Usando o método universal nos cromatogramas obtidos pelo SEC obtém-se o peso molecular da amostra e a polidispersividade, entre outros valores.

Tabela 3.1 - Condições de síntese e resultados obtidos pelo RMN e pelo SEC nos ensaios da avaliação do efeito da temperatura.

Produto	Condições de síntese			mPEG (%)	mPEG ^a (%)	M _{NH-RMN} ^a (g.mol ⁻¹)	M _{nSEC} ^b (g.mol ⁻¹)	V _{elu} ^b (mL)	M _w /M _n ^b
	T(°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}						
PCL	120	12	2/5	-	-	3514	10178	22,23	1,82
PCL	130	12	2/5	-	-	3199	5573	23,93	1,76
PCL	140	12	2/5	-	-	6330	15170	21,74	1,69
PCL	150	12	2/5	-	-	13025	16666	21,59	2,05
PCL-PEG-PCL	120	12	2/5	22,9	19,3	2903	-	-	-
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	22,5	26,0	1988	1638	26,67	1,68
PCL-PEG-PCL	140	12	2/5	23,1	14,2	4133	4664	25,47	1,47
PCL-PEG-PCL	150	12	2/5	23,2	12,5	4859	-	-	-

^a Calculado através do espectro RMN. Ver anexo C.

^b Determinado a partir de SEC em THF, com um padrão de poliestireno.

Atentando no peso molecular calculado por RMN (M_{NH-RMN}) dos ensaios de PCL-PEG-PCL a 120°C, 130°C, 140°C e 150°C, tabela 3.1, verifica-se que quanto maior a temperatura de síntese, maior o peso molecular do copolímero obtido. De acordo com a literatura [18], o aumento da temperatura conduz a um aumento da taxa de reação de acoplamento entre as cadeias, formando-se cadeias de maior tamanho e, conseqüentemente, de maior peso molecular.

Apesar de inicialmente os copolímeros mencionados terem sido preparados com a mesma percentagem de PEG, cerca de 22,5%, a percentagem final de PEG, determinado por RMN, difere ligeiramente. Tal deve-se ao facto de durante a reacção existir perda de massa devido à degradação da ϵ -caprolactona, como já explicado no capítulo 3.4- Efeito da temperatura.

Como os polímeros sintetizados não têm a mesma quantidade final de PEG, a dedução anteriormente referida (aumento da temperatura, aumento do peso molecular do copolímero) não se verifica quando se comparam as amostras de PCL-PEG-PCL a 130°C e 120°C, dado que a razão PCL/PEG é menor no ensaio a 130°C. Tal como mencionado no capítulo 3.7- Efeito da percentagem de PEG, quanto menor a razão PCL/PEG, maior a percentagem de PEG no copolímero e menor é o peso molecular deste. Este facto justifica o menor peso molecular do copolímero obtido a 130°C em relação ao obtido a 120°C, uma vez que a percentagem de PEG é superior no ensaio a 130°C, e deste modo o peso molecular obtido é menor. Deduz-se, então, que a percentagem de PEG do copolímero tem maior influência sobre o peso molecular deste do que a temperatura.

Atentando apenas nos valores de peso molecular calculado por RMN e nas respetivas percentagens de PEG, ignorando as diferentes temperaturas a que os polímeros foram sintetizados, observa-se que quanto maior a percentagem de PEG, determinada por RMN, menor o peso molecular obtido ($m_{\text{PEG}}=12,5\%$ $M_n=4859 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m_{\text{PEG}}=14,2\%$ $M_n=4133 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m_{\text{PEG}}=19,3\%$ $M_n=2903 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m_{\text{PEG}}=26,0\%$ $M_n=1988 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). Comprova-se, mais uma vez, que a percentagem de PEG dos copolímeros tem maior influência no peso molecular destes que a temperatura de síntese. Ainda assim, o estudo e o controlo da temperatura de reacção continua a ser um parâmetro importante, dada a probabilidade da ocorrência do efeito Trommsdorff e de reacções de backbiting que levam à formação de copolímeros com largas distribuições de peso molecular.

A conversão determinada por RMN para cada um dos ensaios foi de 100%. O valor obtido revela a total conversão dos reagentes que não se degradam.

Também nos ensaios referentes à PCL, a 150°C, 140°C, 130°C e 120°C, se verifica o aumento do peso molecular com o aumento da temperatura, à exceção do ensaio a 130°C, possivelmente devido a um erro experimental.

Comparando os pesos moleculares obtidos por RMN com os obtidos por SEC, constata-se que estes são semelhantes no caso dos copolímeros. Já nos polímeros de PCL sintetizados estes são um pouco díspares.

Pela análise da tabela 3.1, constata-se que, tanto nos polímeros de PCL como nos copolímeros de PCL-PEG-PCL, quanto menor o volume de eluição maior o peso molecular do polímero. Tal como já mencionado, as moléculas de maior peso molecular eluem primeiro uma

vez que contornam os poros do gel que preenchem a coluna cromatográfica, apresentando, assim, um menor tempo de retenção na coluna.

A polidispersividade é definida como a relação entre o peso molecular ponderal médio e o peso molecular numérico médio, M_w/M_n , podendo tomar valores iguais ou superiores a 1. Polímeros monodispersos, cujas cadeias têm todas o mesmo comprimento, apresentam uma polidispersividade igual a 1 [15]. Analisando os índices de polidispersividade apresentados na tabela 3.1, verifica-se que os valores não são próximos de 1, o que indica que os polímeros sintetizados não são monodispersos. Tal pode dever-se ao facto da agitação não ser homogênea e, por isso, as zonas mais próximas do magnete geram cadeias poliméricas maiores.

Observa-se ainda que os copolímeros de PCL-PEG-PCL apresentam valores mais baixos de polidispersividade que os polímeros de PCL. Como o PEG é um dos reagentes utilizados para a síntese dos copolímeros e este apresenta um comprimento de cadeia definido, a variabilidade dos comprimentos de cadeia do copolímero é menor, diminuindo a polidispersividade.

As propriedades térmicas dos polímeros e copolímeros sintetizados para avaliação do efeito da temperatura foram também objeto de estudo. Deste modo, foram realizadas análises termogravimétricas (TGA) e análises por calorimetria diferencial de varrimento (DSC).

Com a análise TGA pretende-se avaliar a estabilidade térmica dos polímeros sintetizados, analisando os perfis de degradação obtidos. Além disso, a análise foi realizada a fim de determinar a temperatura de degradação e confrontá-la com valores da literatura, comparar a estabilidade dos diferentes polímeros sintetizados, bem como, estudar a influência da temperatura na estabilidade térmica dos polímeros.

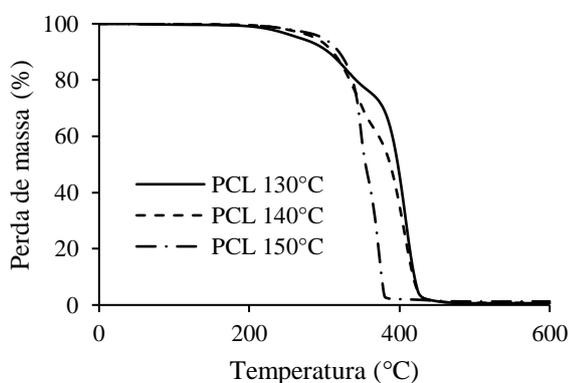


Figura 3.15 - Curva termogravimétrica dos polímeros de PCL sintetizados a diferentes temperaturas, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

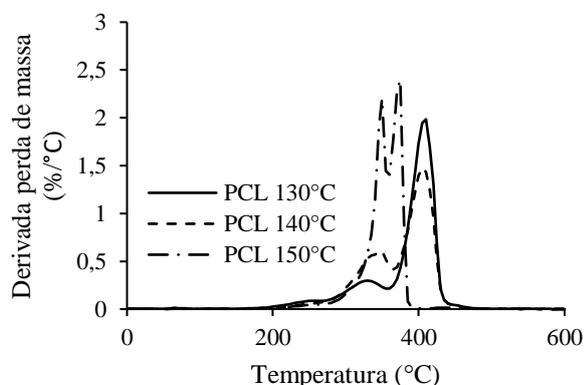


Figura 3.16 - Curva da derivada de TGA (DTG) de polímeros de PCL sintetizados a diferentes temperaturas, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

Tabela 3.2 - Condições de síntese, temperatura de degradação inicial e final, perda de massa e temperatura de degradação da derivada de TGA nos ensaios de PCL da avaliação do efeito da temperatura.

Condições de síntese									
Produto	T(°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}	Mn _{SEC} (g.mol ⁻¹)	Perda de massa (%)	T _{90%} (°C)	T _{d,final} (°C)	DTG (°C)	DTG (°C)
PCL	130	12	2/5	5573	99,4	305,0	419,3	328,6	408,5
PCL	140	12	2/5	15170	98,7	310,9	421,6	341,1	405,8
PCL	150	12	2/5	16666	96,8	319,6	379,0	347,9	373,5

Analisando as figuras 3.15 e 3.16, constata-se que os polímeros de PCL sintetizados apresentam dois passos de degradação, dado que a curva TGA apresenta dois pontos de inflexão e a respetiva derivada (DTG) exhibe dois picos, ilustrativos de cada um dos processos de degradação. De acordo com *Alexandre et al.* (2001) [44] e *Labet et al.* (2009) [13], a PCL degrada-se em duas fases. Na primeira fase as ligações éster são quebradas, formando-se água, dióxido de carbono e ácido 5-hexanoico [44]. Já no segundo passo de degradação ocorre um processo de “*unzipping depolymerization*”, formando-se de novo o monómero, a ϵ -caprolactona [44].

Segundo a figura 3.16 e a tabela 3.2, o primeiro passo de degradação ocorre entre os 325°C e os 350°C, dependendo do peso molecular da PCL, enquanto que o segundo processo de degradação ocorre entre os 370°C e os 410°C. Os resultados obtidos estão de acordo com os valores encontrados na literatura para PCL de peso molecular de 22500 g.mol⁻¹, de 360,05°C e 420,25°C para o primeiro e segundo passos de degradação, respetivamente [44].

Com a análise da figura 3.15, verifica-se também que não há perda de componentes voláteis como humidade ou água, solventes ou monómeros. Em relação à percentagem de perda de massa, tabela 3.2, esta é praticamente total em todos os ensaios e muito semelhante entre si, variando entre os 96% e 99%.

Analisando as figuras 3.15 e 3.16, em paralelo com a tabela 3.2, verifica-se que quanto maior a temperatura de síntese da PCL e, conseqüentemente, maior o peso molecular do polímero, maior a estabilidade térmica, uma vez que é necessária maior temperatura para que ocorra degradação. Segundo *Alexandre et al.* (2001) [44] este comportamento pode ser explicado pela quebra das ligações éster, que ocorre durante o primeiro passo de degradação. *Alexandre et al.* (2001) [44] explica ainda que a probabilidade de formação de fragmentos de baixo peso molecular facilmente volatizáveis aumenta para polímeros de PCL de menor peso molecular.

Os resultados obtidos permitem ainda confirmar que, independentemente da temperatura, a PCL sintetizada apresenta elevada estabilidade térmica, dado que são necessárias elevadas temperaturas (acima de 200°C) para comprometer as suas propriedades mecânicas, podendo ser usado para a aplicação em estudo. A elevada estabilidade térmica possibilita a esterilização do inserto, por ação do calor. A possibilidade de esterilização tem uma grande importância dado que um dos requisitos dos insertos é que estes sejam esterilizáveis, não provocando qualquer reação adversa no organismo [3].

A análise DSC permite, neste caso, determinar a temperatura de fusão dos polímeros sintetizados, possibilitando avaliar a influência da temperatura nesta propriedade térmica

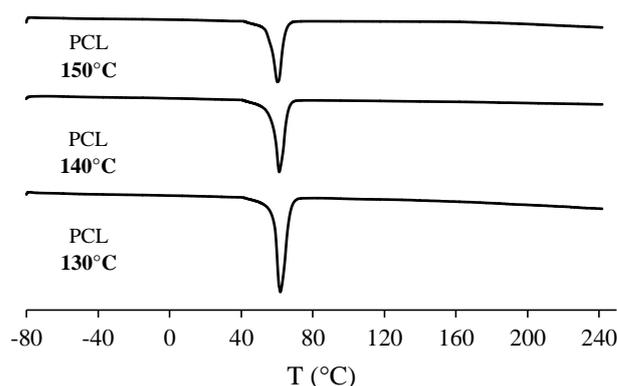


Figura 3.17 - Curva DSC de polímeros de PCL sintetizados a diferentes temperaturas, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

Tabela 3.3 - Condições de síntese e temperatura de fusão dos ensaios de PCL da avaliação do efeito da temperatura.

Produto	Condições de síntese			M_{nSEC} (g.mol ⁻¹)	T_f (°C)	ΔH_f (J.g ⁻¹)
	T(°C)	t (h)	m_{cat}/m_{reag}			
PCL	130	12	2/5	5573	58,21	109,20
PCL	140	12	2/5	15170	57,48	98,94
PCL	150	12	2/5	16666	55,46	91,14

Analisando a figura 3.17 e a tabela 3.3 em paralelo, constata-se que os valores da temperatura de fusão não variam significativamente com a temperatura de síntese dos polímeros, uma vez que os valores são muito próximos. Com base nos resultados obtidos, pode-se afirmar que o peso molecular da PCL não influencia significativamente a temperatura de fusão do polímero.

No entanto, verifica-se que há uma ligeira diminuição da temperatura de fusão com o aumento da temperatura de síntese, e consequentemente, com o aumento do peso molecular.

Os valores de temperatura de fusão obtidos, tabela 3.3, estão de acordo com o valor da temperatura de fusão da PCL encontrado na literatura, 60°C [12].

Observando as curvas DSC obtidas pode constatar-se que a PCL sintetizada é amorfa, não possuindo temperatura de transição vítrea.

3.5 Efeito do tempo

O efeito do tempo de reação foi avaliado nas duas reações em estudo (reação de polimerização de abertura do anel da ϵ -caprolactona e reação de copolimerização PCL-PEG-PCL).

Os polímeros de PCL foram sintetizados a 6, 9, 10, 12 e 18 horas, a 130°C, usando uma razão catalisador/reagentes de 2/5. Apenas se observou a formação de polímero em tempos de reação iguais ou superiores a 12 horas. Estes foram caracterizados a partir das técnicas RMN e SEC, figura 3.18 e 3.19 respectivamente.

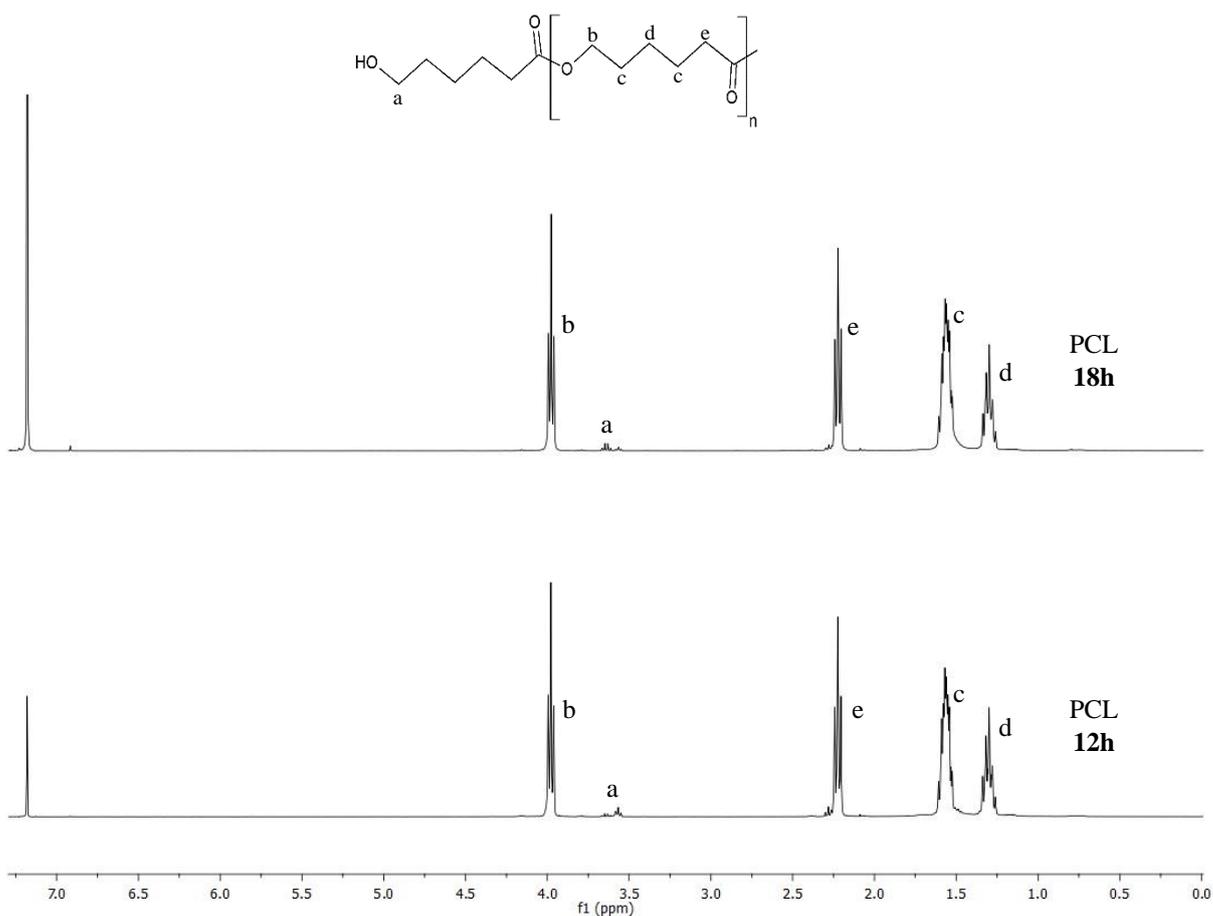


Figura 3.18 - Espetros H-RMN de PCL com diferentes tempos de síntese.

Os resultados obtidos da análise RMN dos ensaios a 18h e 12h encontram-se na figura 3.18. Os picos identificados (a,b,c,d,e) na figura correspondem aos sinais dos prótons da PCL já descritos anteriormente na análise de espectros RMN da mesma molécula, figura 3.11, capítulo 3.4 – efeito da temperatura. O pico a 7,20 ppm é o pico do solvente usado para a análise, clorofórmio [29].

Para além da análise RMN foi também efetuada uma análise SEC.

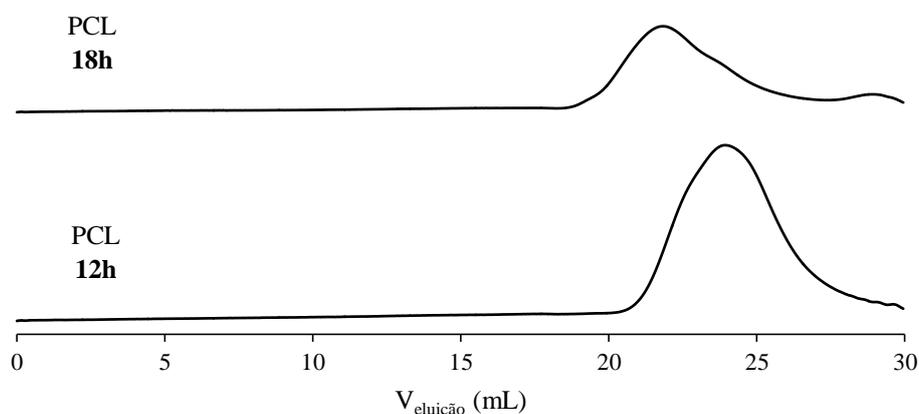


Figura 3.19 - Cromatogramas dos ensaios de PCL com diferentes tempos de síntese.

Na figura 3.19 encontram-se os cromatogramas dos ensaios de PCL a 12h e 18h. O ensaio realizado num período de 12h já foi analisado e discutido no capítulo 3.4 – Efeito da temperatura. Comparando os dois cromatogramas verifica-se que no ensaio que decorreu durante um maior período de tempo, 18h, existem 2 picos, indicando que há a formação de polímeros de PCL de peso molecular diferente ($M_n=13211\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=21,82\text{mL}$ e $M_n=717\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=28,87\text{mL}$).

Tal como já mencionado no capítulo 3.4 – Efeito da temperatura, a formação de polímeros de PCL com diferentes pesos moleculares e com uma larga distribuição de peso molecular pode dever-se ao efeito Trommsdorff e às reações de *backbiting*, cuja probabilidade de ocorrência aumenta com o aumento do tempo de reação, e também com o aumento da temperatura [11,18,43].

Assim, o efeito Trommsdorff e as reações de *backbiting* que podem ocorrer quando o tempo de síntese é mais longo justificam os dois picos e a larga distribuição do peso molecular que o cromatograma do ensaio a 18h apresenta.

O efeito do tempo na reação de copolimerização foi também estudado. Deste modo, sintetizaram-se copolímeros de PCL-PEG-PCL com um período de síntese de 10 e 12 horas, a

130°C e a 140°C. Nos ensaios referidos sintetizaram-se 2g de copolímero com 22,5% de PEG 600, usando uma razão catalisador/reagentes de 2/5. Recorreu-se à técnica RMN e SEC para a caracterização destes.

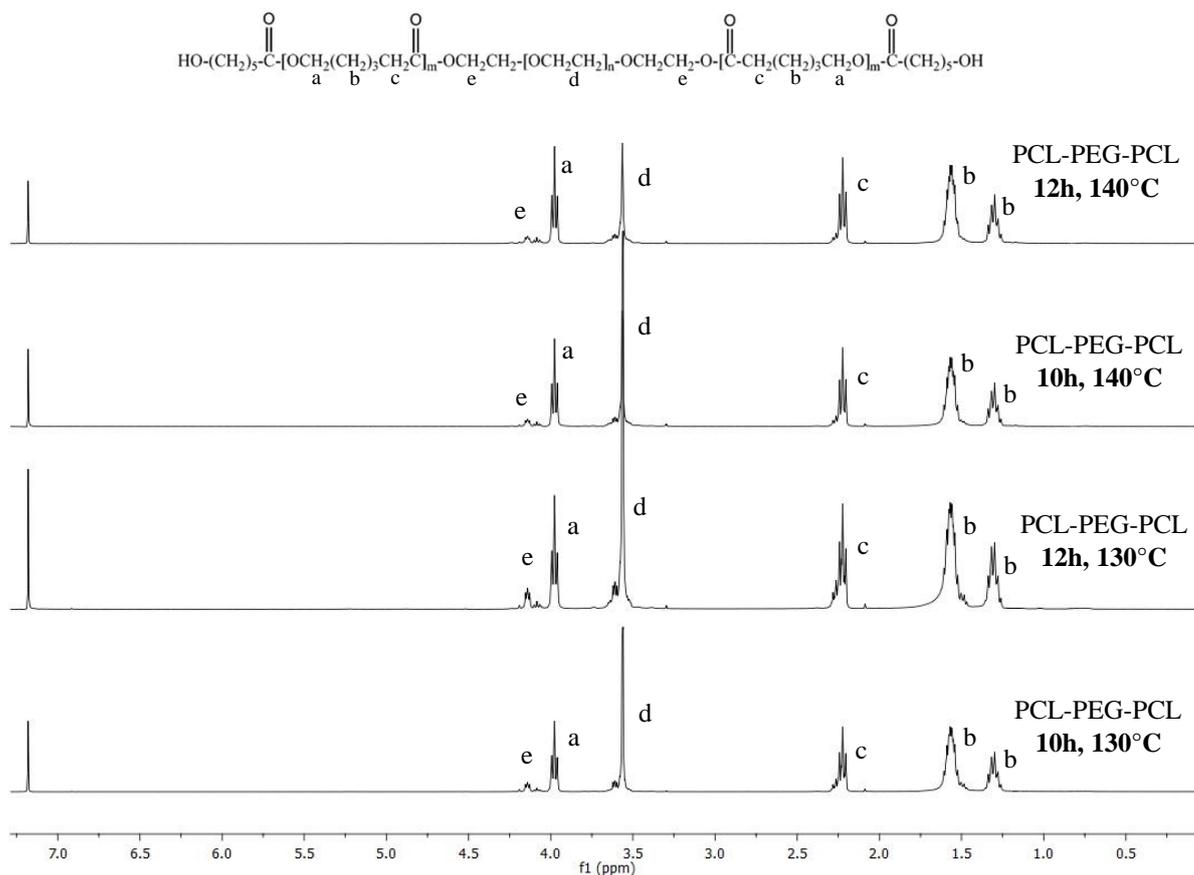


Figura 3.20 - Espectros H-RMN dos ensaios de PCL-PEG-PCL com diferentes tempos e temperatura de síntese.

Na figura 3.20, apresentam-se os espectros RMN das amostras mencionadas. Os picos identificados (a,b,c,d,e) dizem respeito aos mesmos sinais dos prótons descritos na análise da figura 3.12, capítulo 3.4 – Efeito da temperatura, uma vez que se trata da mesma molécula. O pico a 7,20 ppm representa o pico do solvente usado para a análise, clorofórmio [29]. O peso molecular, percentagem de PEG e conversão calculados a partir destes encontram-se na tabela 3.4.

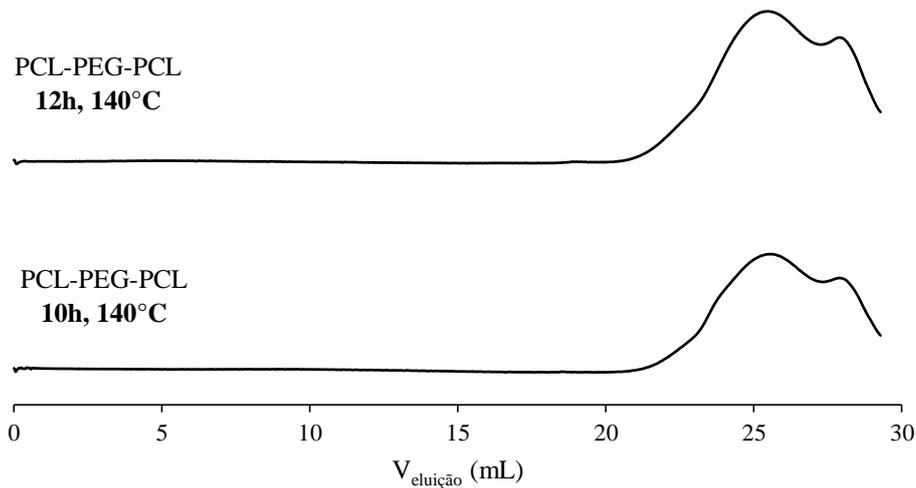


Figura 3.21 - Cromatogramas dos ensaios de PCL-PEG-PCL com diferentes tempos e temperatura de síntese.

Analisando os cromatogramas obtidos pela análise SEC dos ensaios 12h e 10h, a 140°C, figura 3.21, verifica-se que a distribuição dos pesos moleculares dos copolímeros não é unimodal, indicando a formação de copolímeros com diferentes pesos moleculares (ensaio a 12h $M_n=4664\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=25,47\text{mL}$ e $M_n=1106\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=27,89\text{mL}$; ensaio a 10h $M_n=4544\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=25,56\text{mL}$ e $M_n=1108\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=27,89\text{mL}$). No entanto, a larga distribuição de pesos moleculares não se deve à influência do tempo, visto que ambos os cromatogramas apresentam dois picos, mas sim ao efeito da temperatura dado que os dois ensaios foram realizados a 140°C. Deste modo, a formação de copolímeros PCL-PEG-PCL com pesos moleculares distintos deve-se ao efeito Trommsdorff e às reações de backbiting, responsáveis pela terminação do crescimento das cadeias e, conseqüentemente, pela formação de copolímeros com uma larga distribuição de pesos moleculares, tal como já discutido no capítulo 3.4- Efeito da temperatura.

Tabela 3.4 - Condições de síntese e resultados obtidos pelo RMN e pelo SEC nos ensaios da avaliação do efeito do tempo.

Condições de síntese									
Produto	T(°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}	m _{PEG} (%)	m _{PEG} ^a (%)	M _{nH-RMN} ^a (g.mol ⁻¹)	M _{nSEC} ^b (g.mol ⁻¹)	V _{elu} ^b (mL)	M _w /M _n ^b
PCL	130	18	2/5	-	-	6679	13211	21,88	1,94
PCL	130	12	2/5	-	-	3199	5573	23,93	1,76
PCL-PEG-PCL	140	12	2/5	23,1	14,2	4133	4664	25,47	1,47
PCL-PEG-PCL	140	10	2/5	22,7	17,1	3351	4544	25,56	1,40
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	22,5	26,0	1988	1638	26,67	1,68
PCL-PEG-PCL	130	10	2/5	22,8	17,3	3376	-	-	-

^a Calculado através do espectro RMN. Ver anexo C.

^b Determinado a partir de SEC em THF, com um padrão de poliestireno.

Com a análise dos pesos moleculares dos copolímeros PCL-PEG-PCL obtidos por RMN, tabela 3.4, é possível notar que quanto maior o tempo de reação maior o peso molecular obtido (ensaio a 140°C 12h e 140°C 10h). O aumento do peso molecular com o tempo da reação está relacionado com efeito Trommsdorff que pode ocorrer. Neste caso, o aumento do peso molecular deve-se ao aumento da viscosidade do meio que, conseqüentemente, acelera a velocidade de reação, levando à formação de um polímero de maior peso molecular, tal como anteriormente explicado [11,18,43]. Comparando o ensaio a 130°C e 10h com o ensaio a 130°C e 12h verifica-se que, neste caso, o ensaio com maior tempo de reação não apresenta um maior peso molecular. Tal deve-se ao facto de, apesar de inicialmente os copolímeros terem sido preparados com a mesma percentagem de PEG, aproximadamente 22,5%, a percentagem final destes, determinada por RMN, difere ligeiramente. Esta discrepância de valores deve-se à perda de massa que ocorre durante a reação, através da degradação da ϵ -caprolactona. Assim, como a percentagem de PEG do ensaio a 130°C e 12h é superior, o seu peso molecular é menor. Deste modo, pode também deduzir-se que a percentagem e PEG tem um maior efeito no peso molecular que o tempo da reação. Além disso, atentando apenas nos valores de peso molecular calculado por RMN e nas respetivas percentagens de PEG, ignorando as diferentes temperaturas e tempo de reação a que os copolímeros foram sintetizados, observa-se que quanto maior a percentagem de PEG, determinada por RMN, menor o peso molecular obtido (m_{PEG}=14,2% Mn=4133 g.mol⁻¹, m_{PEG}=17,1% Mn=3376 g.mol⁻¹, m_{PEG}=17,3% Mn=3351 g.mol⁻¹, m_{PEG}=26,0% Mn=1988 g.mol⁻¹). Comprovando mais uma vez que a percentagem de PEG dos copolímeros tem uma maior influência no peso molecular destes que a temperatura e o tempo de reação. Porém, é de salientar que o estudo e o controlo da variáveis temperatura e tempo de reação continuam a ser importantes dada a probabilidade da ocorrência do efeito Trommsdorff

e de reações de backbiting, que levam à formação de copolímeros com propriedades indesejadas, nomeadamente a larga distribuição de pesos moleculares.

A conversão determinada por RMN para cada um dos ensaios foi de 100%. O valor obtido revela a total conversão dos reagentes que não se degradam.

Atentando nos pesos moleculares de PCL, determinados por SEC e RMN, (18h e 12h), também se verifica o aumento do peso molecular com o aumento do tempo de reação. Esta dedução pode ser justificada pelo efeito Trommsdorff, uma vez que a probabilidade de ocorrência deste é mais elevada com o aumento do tempo de síntese e leva à formação de um polímero de maior peso molecular [11,18,43].

Os pesos moleculares dos copolímeros determinados por SEC e por RMN são semelhantes. Contudo, os valores de peso molecular da PCL não são tão semelhantes, apresentando alguma discrepância.

Analisando os resultados obtidos pelo SEC, constata-se que, tanto para a PCL como para os copolímeros PCL-PEG-PCL, quanto maior o volume de eluição na coluna cromatográfica, menor o peso molecular dos polímeros, tal como esperado.

Em relação aos valores de polidispersividade obtidos para as duas reações em estudo, verifica-se que o aumento do tempo de reação leva ao aumento da polidispersividade. Este aspeto pode ser justificado pelo efeito Trommsdorff, que pode ocorrer durante a síntese, que leva ao alargamento da distribuição do peso molecular do polímero [11,18,43].

Constata-se também que os valores de polidispersividade não são próximos de 1, o que indica que os polímeros sintetizados não são monodispersos, devido à existência de zonas onde a agitação não é homogénea.

Observa-se ainda que os copolímeros de PCL-PEG-PCL apresentam valores mais baixos de polidispersividade que os polímeros de PCL. Tal verifica-se uma vez que o PEG, usado como reagente na síntese dos copolímeros, apresenta um comprimento de cadeia definido, deste modo, a variabilidade dos comprimentos de cadeia do copolímero é menor e, conseqüentemente, a sua polidispersividade é também menor.

3.6 Efeito da quantidade de catalisador

Nas duas reações em estudo, reação de polimerização de abertura do anel da ϵ -caprolactona e copolimerização de PCL-PEG-PCL, foi também avaliado o efeito da quantidade de catalisador. Com este fim foram sintetizados polímeros de PCL e PCL-PEG-PCL com diferentes razões catalisador/reagentes, nomeadamente 1/5, 2/5 e 4/5, a 130°C, com um tempo de reação de 12h, e no caso dos copolímeros com 22,5% de PEG 600.

Os polímeros sintetizados foram caracterizados através das técnicas de RMN e SEC com o intuito de estudar o efeito da razão catalisador/reagentes nas propriedades deste, nomeadamente no peso molecular e na polidispersividade.

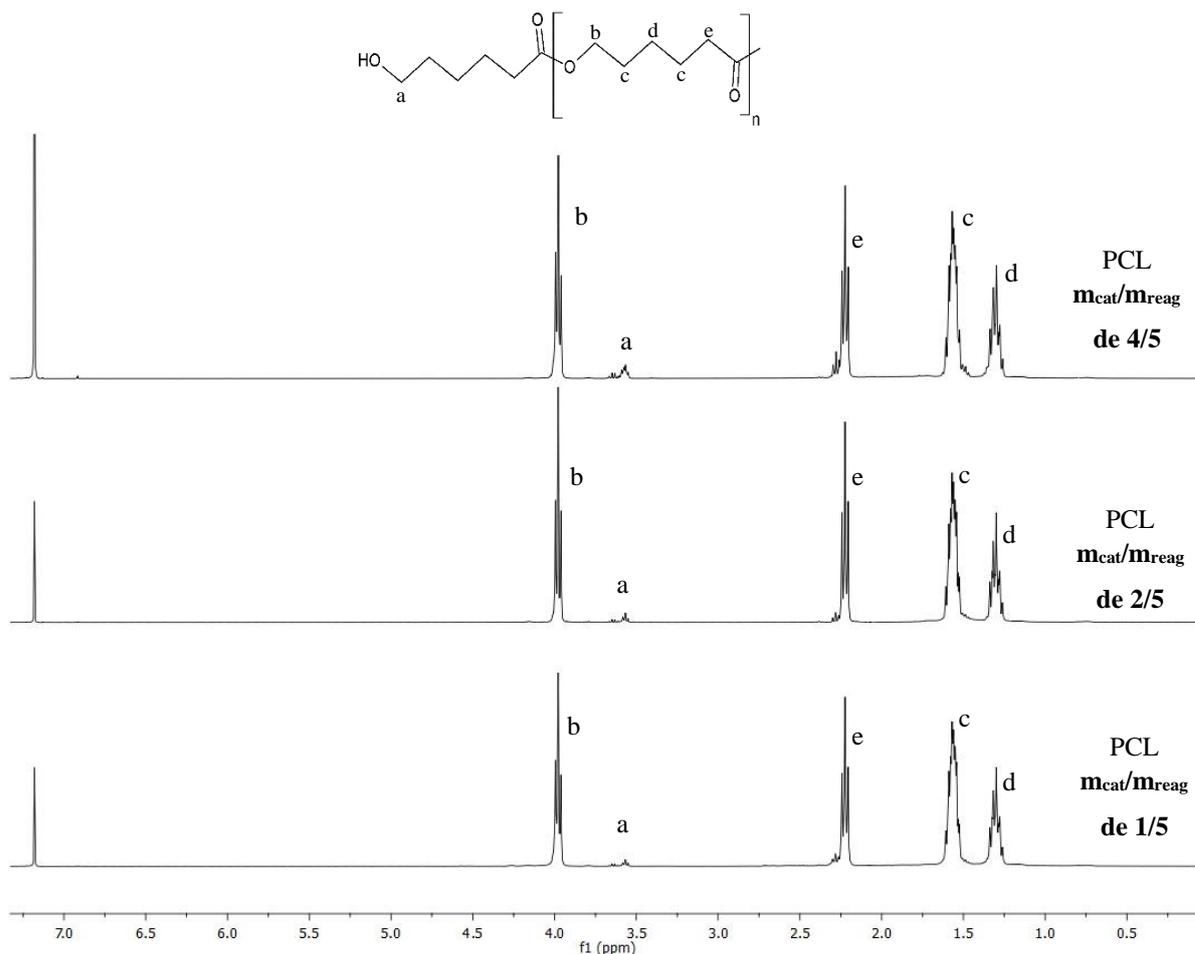


Figura 3.22 - Espectros H-RMN de PCL com diferentes quantidades de catalisador utilizadas durante a síntese.

Na figura 3.22, apresentam-se os espectros RMN da PCL sintetizada utilizando uma razão catalisador/reagentes de 4/5, 2/5 e 1/5. Os picos identificados (a,b,c,d,e) identificam os sinais dos prótons já descritos anteriormente na análise da figura 3.11, capítulo 3.4 – Efeito da temperatura, uma vez que se trata da mesma molécula. Assim, pode-se concluir que, nas condições de síntese já referidas, independentemente da razão catalisador/PCL, verifica-se a síntese completa de polímeros de PCL, não existindo vestígios de monómero.

O pico a 7,20 ppm representa o pico do solvente usado para a análise, clorofórmio [29].

Os ensaios com razão catalisador/reagentes de 2/5 e 1/5 foram também sujeitos a uma análise SEC, cujo resultado obtido se encontra na figura 3.23.

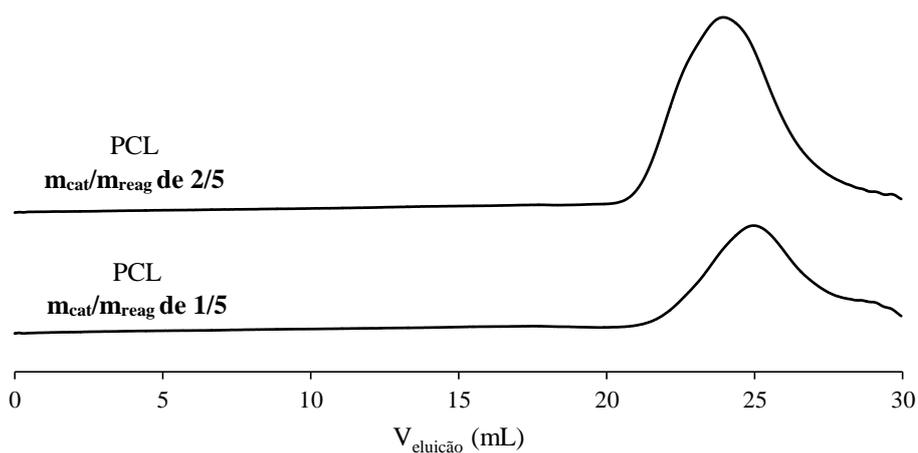


Figura 3.23 - Cromatogramas de PCL com diferentes quantidades de catalisador utilizadas durante a síntese.

Analisando os cromatogramas da figura 3.23, verifica-se que ambos exibem apenas um pico, indicando uma distribuição unimodal [10]. Constata-se também uma ligeira diferença nos volumes de eluição dos dois ensaios analisados. No ensaio com uma razão catalisador/reagente de 2/5, onde foi usada uma maior quantidade de catalisador, o volume de eluição é menor, indicando a formação de um polímero de maior peso molecular.

Os valores de peso molecular e polidispersividade obtidos a partir desta análise encontram-se apresentados na tabela 3.5.

Também na síntese dos copolímeros PCL-PEG-PCL foi avaliado o efeito do uso de diferentes quantidades de catalisador. Este estudo foi realizado com base em análise RMN. Os espectros resultantes da análise efetuada encontra-se na figura 3.24.

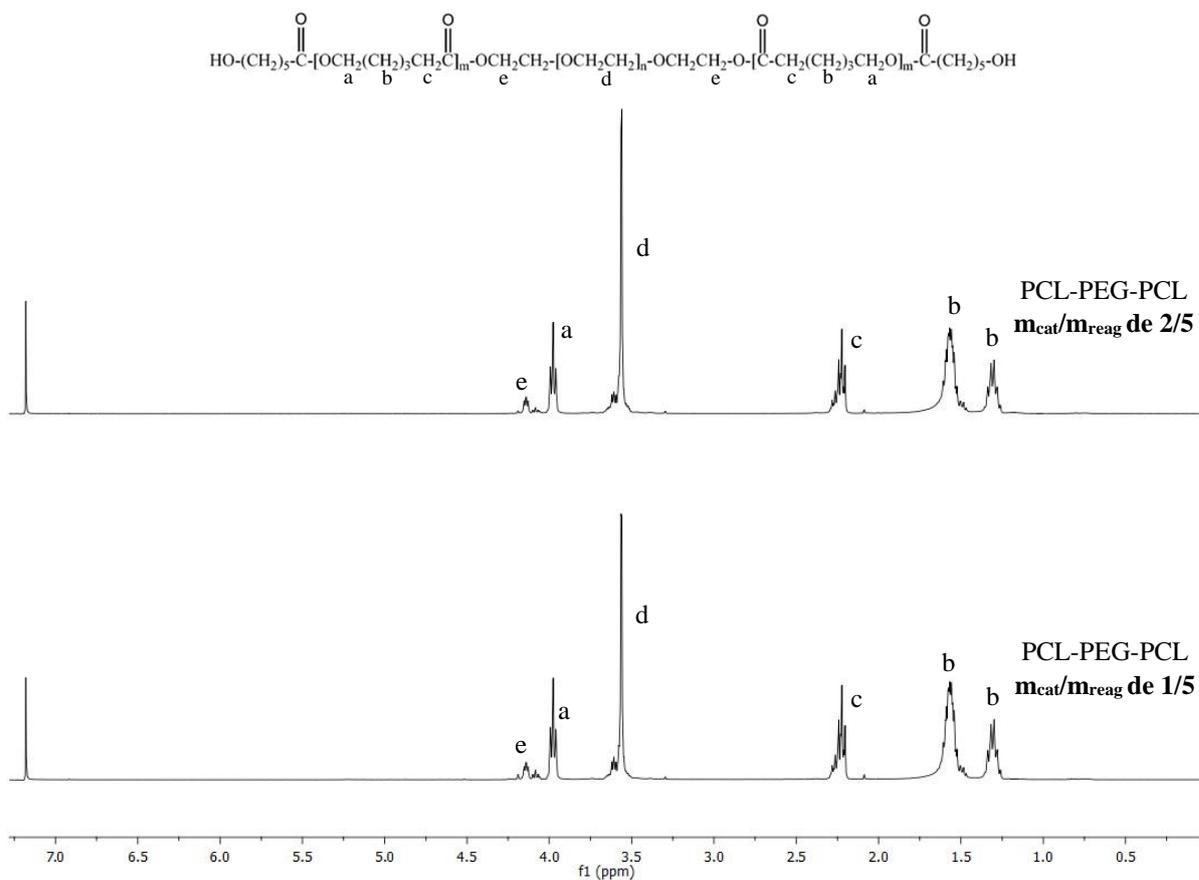


Figura 3.24 - Espetros H-RMN de PCL-PEG-PCL com diferentes quantidades de catalisador utilizadas durante a síntese.

Pela análise da figura 3.24, verifica-se uma grande semelhança entre os espectros obtidos. Os picos identificados (a,b,c,d,e) nos espectros da figura 3.24 correspondem aos sinais dos prótons mencionados anteriormente na análise de espectros RMN da mesma molécula, figura 3.12, capítulo 3.4 – Efeito da temperatura. O pico a 7,20 ppm representa o pico do solvente usado para a análise, clorofórmio [29]. O valor de peso molecular e percentagem de PEG determinados a partir desta análise encontram-se na tabela 3.5.

Tabela 3.5 - Condições de síntese e resultados obtidos por RMN e por SEC nos ensaios da avaliação do efeito da quantidade de catalisador.

Produto	Condições de síntese			mPEG (%)	mPEG ^a (%)	M _{nH-RMN} ^a (g.mol ⁻¹)	M _{nSEC} ^b (g.mol ⁻¹)	V _{elu} ^b (mL)	M _w /M _n ^b
	T(°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}						
PCL	130	12	4/5	-	-	1461	-	-	-
PCL	130	12	2/5	-	-	3199	5573	23,93	1,76
PCL	130	12	1/5	-	-	3599	4450	24,96	1,51
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	22,5	26,0	1988	1638	26,67	1,68
PCL-PEG-PCL	130	12	1/5	22,5	22,6	2507	-	-	-

^a Calculado através do espectro RMN. Ver anexo C.

^b Determinado a partir de SEC em THF, com um padrão de poliestireno.

Com a análise dos valores determinados por H-RMN, tabela 3.5, verifica-se que, para os copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados, o uso de maiores quantidades de catalisador levam à formação de um copolímero com menor peso molecular, como concluído por *Storey et al.* (1998) [45]. No entanto, dado que a diferença entre os pesos moleculares obtidos não é significativa e a percentagem de PEG, calculada por RMN, difere ligeiramente, devido à perda de massa resultante da degradação do monómero ϵ -caprolactona, os resultados não são conclusivos. Além disso, a quantidade de PEG presente nos copolímeros é também um parâmetro que influencia o peso molecular. Tal como explicado no capítulo 3.7- Efeito da percentagem de PEG, quanto maior a quantidade de PEG no copolímero, menor será o peso molecular deste. Comparando o peso molecular e a percentagem de PEG, calculados por RMN, dos ensaios de PCL-PEG-PCL com razão catalisador/reagentes de 2/5 e 1/5, verifica-se a dedução anteriormente referida. Assim, para este caso, os resultados da influência da quantidade de catalisador usada durante a síntese não são conclusivos. No entanto, segundo *Storey et al.* (1998) [45] entre estes dois parâmetros da reação, quantidade de PEG e quantidade de catalisador, o fator determinante no peso molecular obtido é a razão PCL/PEG e não a quantidade de catalisador, dado que este último não tem efeito significativo no peso molecular do copolímero obtido [45].

Foi possível ainda determinar a conversão através dos espectros RMN. Para cada um dos ensaios a conversão foi de 100%. O valor obtido revela a total conversão dos reagentes que não se degradam.

Também os resultados obtidos para os polímeros de PCL não são conclusivos. Atentando nos valores do peso molecular da PCL, determinado por RMN, é possível observar que este diminui com o aumento da quantidade de catalisador usado na síntese. Já analisando o peso molecular determinado por SEC, constata-se que quanto maior a quantidade de catalisador em

reação, menor o volume de eluição e, conseqüentemente, maior o peso molecular da PCL obtida. De acordo com *Abadie et al.* (2010), o uso de uma maior quantidade de catalisador leva à formação de um polímero de PCL com um menor peso molecular [46].

Pela análise da tabela 3.5 é possível verificar também que uma menor quantidade de catalisador leva à formação de um polímero de PCL com uma menor polidispersividade.

3.7 Efeito da percentagem do polietilenoglicol

O efeito da quantidade de PEG nos copolímeros PCL-PEG-PCL foi também avaliado. Deste modo, sintetizaram-se vários copolímeros com diferentes percentagens de PEG, nomeadamente 22,5%, 20% e 11%. Foram ainda realizados ensaios com 25% e 30% de PEG, no entanto, a consistência obtida não era a adequada para a formação do inserto ocular e, por isso, não foram considerados para este estudo.

Foram sintetizados 2 g de copolímero PCL-PEG-PCL de PEG 600 nos ensaios referidos. A síntese decorreu durante 12 horas, a uma temperatura de 130°C, usando uma razão catalisador/reagentes de 2/5. Os copolímeros obtidos foram caracterizados recorrendo às técnicas RMN, SEC, TGA e DSC.

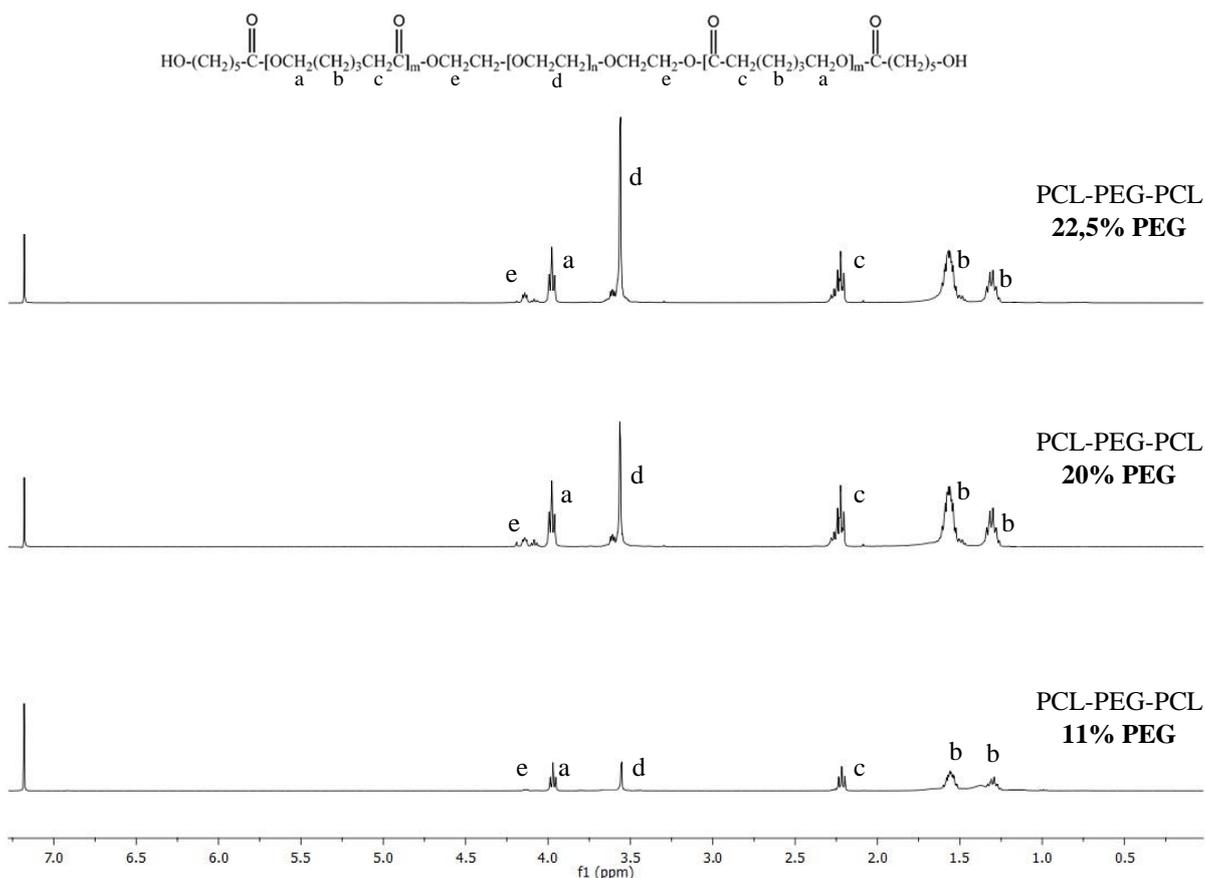


Figura 3.25 - Espetros H-RMN de PCL-PEG-PCL com diferentes percentagens de PEG.

Na figura 3.25, encontram-se os espectros H-RMN dos ensaios realizados com 22,5%, 20% e 11% de PEG 600. Os picos identificados (a,b,c,d,e) correspondem aos mesmos sinais dos prótons já descritos na análise da figura 3.12, capítulo 3.4 – efeito da temperatura, uma vez que identificam o mesmo copolímero, PCL-PEG-PCL. O pico a 7,20 ppm representa o pico do solvente usado para a análise, clorofórmio [29].

O peso molecular e percentagem de PEG calculado a partir da análise RMN encontram-se na tabela 3.6.

Os cromatogramas obtidos por análise SEC dos ensaios com 22,5% e 11% de PEG encontram-se na figura 3.26.

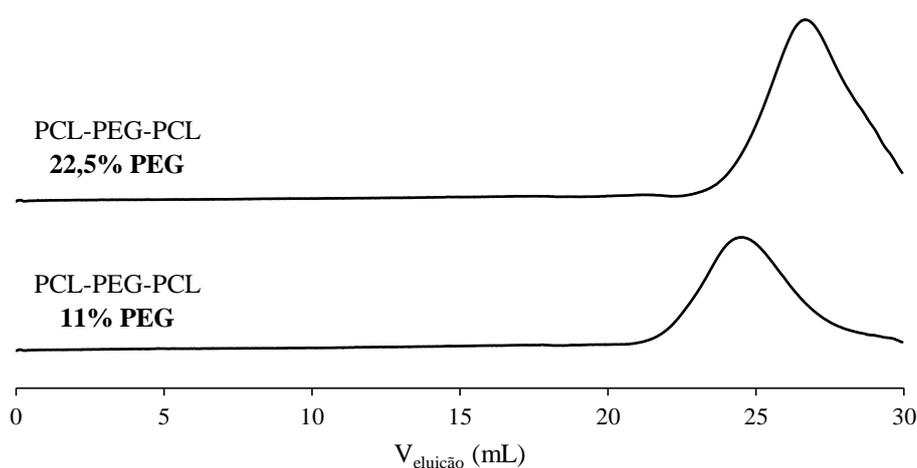


Figura 3.26 - Cromatogramas de PCL-PEG-PCL com diferentes percentagens de PEG

Analisando a figura 3.26, verifica-se que em ambos os ensaios a distribuição é unimodal, indicando que não ocorreu qualquer homopolimerização [10]. Observa-se também que o volume de eluição do ensaio com 11% de PEG é menor que o ensaio com 22,5%. Deste modo, tal como era esperado, pode-se constatar que o peso molecular do copolímero com 11% de PEG é maior, dado que tem um menor volume de eluição e, conseqüentemente, um menor tempo de retenção na coluna cromatográfica. Como a PCL apresenta um maior peso molecular que o PEG, quanto maior a percentagem de PEG nos copolímeros PCL-PEG-PCL, menor será o peso molecular do copolímero, tal como se verifica comparando estes dois ensaios.

Tabela 3.6 - Condições de síntese e resultados obtidos por RMN e por SEC nos ensaios da avaliação do efeito da percentagem de PEG.

Condições de síntese									
Produto	T(°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}	m _{PEG} (%)	m _{PEG} ^a (%)	M _{nH-RMN} ^a (g.mol ⁻¹)	M _{nSEC} ^b (g.mol ⁻¹)	V _{elu} ^b (mL)	M _w /M _n ^b
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	22,5	26,0	1988	1638	26,67	1,68
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	20,0	19,0	3148	-	-	-
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	11,0	12,9	4486	4316	24,50	1,65

^a Calculado através do espectro RMN. Ver anexo C.

^b Determinado a partir de SEC em THF, com um padrão de poliestireno.

Como já mencionado, os copolímeros referidos foram sintetizados com as mesmas condições de reação, à exceção da quantidade de PEG, tal como se pode observar na tabela 3.6.

Na tabela 3.6, é possível verificar que quanto maior a percentagem de PEG nos copolímeros menor o peso molecular obtido. Os copolímeros são compostos por cadeias de PCL e cadeias de PEG. Como a PCL é um polímero que apresenta um maior peso molecular (variando entre 5500 e 17000 g.mol⁻¹ neste trabalho de investigação) que o PEG 600 utilizado, quanto menor a quantidade de PCL no copolímero sintetizado, e conseqüentemente, maior a quantidade de PEG, menor será o peso molecular do copolímero obtido [14, 38].

Lee *et al.* (2005) [14] e Andruzzi *et al.* (1989) [38] constataram que existia uma razão de linearidade entre a quantidade de PEG presente nos copolímeros e o seu respetivo peso molecular [14, 38]. Deste modo, na figura 3.27 apresenta-se a relação entre a percentagem de PEG e o respetivo peso molecular dos ensaios realizados, obtido por H-RMN.

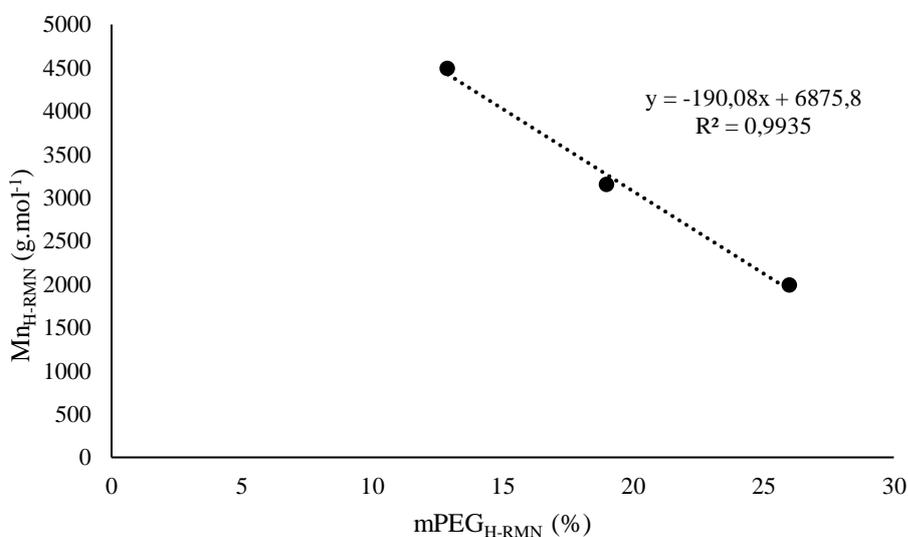


Figura 3.27 - Relação entre a percentagem de PEG e o respetivo peso molecular.

Tal como descrito na literatura [14, 38], também nos ensaios realizados (com 22,5%, 20% e 11% de PEG) a percentagem de PEG dos copolímeros varia linearmente com o respetivo peso molecular, figura 3.27. O declive negativo da linha de tendência obtida é indicativo da proporcionalidade inversa existente entre as duas variáveis, percentagem de PEG e peso molecular, ou seja, com o aumento da quantidade de PEG nos copolímeros PCL-PEG-PCL, há uma diminuição do peso molecular deste. Dado o elevado valor da constante de proporcionalidade entre as duas variáveis (190,08), verifica-se que existe uma elevada dependência entre estas, sendo possível deste modo controlar o peso molecular dos copolímeros obtidos apenas através da modificação da quantidade de PEG [38].

Em relação à diferença da percentagem de PEG inicial e determinada por RMN, esta deve-se à perda de massa que ocorre durante a síntese, devido à degradação do monómero ϵ -caprolactona.

A conversão foi determinada por RMN. Obteve-se um valor de conversão de 100% para cada um dos ensaios em estudo, revelando a total conversão dos reagentes que não se degradam.

É de notar, mais uma vez, que os valores obtidos de peso molecular através das técnicas RMN e SEC são semelhantes.

Com base nos resultados obtidos pela análise SEC, constata-se que, tal como já explicado anteriormente, quanto maior o volume de eluição, menor o peso molecular obtido.

Os valores de polidispersividade obtidos nos diferentes ensaios são muito semelhantes. Deste modo, pode-se deduzir que a polidispersividade dos copolímeros é independente da quantidade de PEG que o copolímero apresenta.

Foram também realizadas análises TGA e DSC para estudar as propriedades térmicas dos copolímeros.

A análise TGA permite avaliar a estabilidade térmica dos copolímeros, através da análise dos perfis de degradação obtidos. Assim, esta análise possibilita a determinação da temperatura de degradação dos copolímeros, bem como o estudo da influência da quantidade de PEG na estabilidade térmica destes. Os resultados de TGA obtidos encontram-se na figura 3.28 e 3.29 e na tabela 3.7.

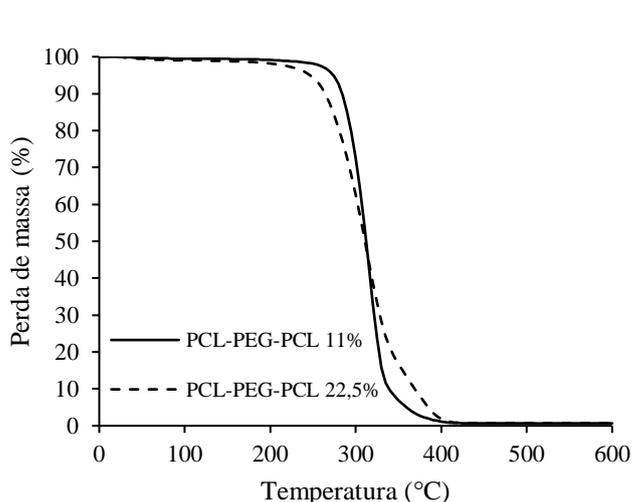


Figura 3.29 - Curva termogravimétrica dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes percentagens de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

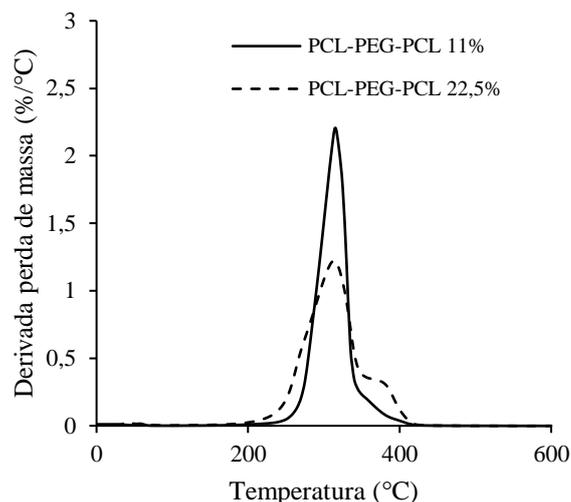


Figura 3.28 - Curva da derivada de TGA (DTG) dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes percentagens de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

Tabela 3.7 - Condições de síntese, temperatura de degradação inicial e final, perda de massa e temperatura de degradação da derivada de TGA nos ensaios de PCL-PEG-PCL da avaliação do efeito da percentagem de PEG.

Condições de síntese					Perda de massa (%)	T _{90%} (°C)	T _{d,final} (°C)	DTG (°C)	DTG (°C)
Produto	m _{PEG} (%)	T (°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}					
PCL-PEG-PCL	22,5	130	12	2/5	97,9	264,7	345,3	313,3	378,6
PCL-PEG-PCL	11,0	130	12	2/5	98,3	284,4	332,5	315,6	

Analisando a figura 3.28, constata-se que não há perda de componentes voláteis como humidade ou água, solventes ou monómeros. Em relação à percentagem de perda de massa, tabela 3.7, esta é praticamente total nos dois ensaios em estudo e muito semelhante entre si, sendo próxima de 98%.

Com a análise das figuras 3.28 e 3.29, verifica-se que o copolímero sintetizado com 22,5% de PEG apresenta dois passos de degradação, enquanto que o copolímero com 11% de PEG exibe apenas um passo de degradação. No caso do ensaio com 22,5% de PEG os dois passos de degradação correspondem à degradação dos blocos de PEG 600 e a da PCL. Uma vez que o PEG 600 e a PCL possuem diferentes pesos moleculares, a sua temperatura de degradação é também díspare. Deste modo, na figura 3.29, o pico correspondente a uma maior temperatura de degradação (DTG= 378,6°C) corresponde à degradação dos blocos da PCL, dado que a PCL tem um maior peso molecular e deste modo uma maior temperatura de degradação (DTG_{PCL}=

408,5°C; $DTG_{PEG600} = 379,1^\circ\text{C}$), e o pico a 313,3°C é indicativo da degradação dos blocos do PEG 600 [11]. Em relação ao ensaio com 11% de PEG 600, este apresenta apenas um passo de degradação possivelmente devido à baixa quantidade e peso molecular do PEG usado para a síntese do copolímero.

Analisando as figuras 3.28 e 3.29, juntamente com a tabela 3.7, constata-se que os copolímeros com maior de percentagem de PEG são mais instáveis termicamente, iniciando a sua degradação a uma temperatura mais baixa em relação aos copolímeros com uma menor quantidade de PEG. No copolímero com uma maior percentagem de PEG, 22,5%, a perda de 10% da massa total ocorre a 265°C, enquanto que com menor quantidade de PEG, 11%, este valor é superior, 284°C. Tal deve-se ao facto do PEG 600, utilizado na síntese dos copolímeros em análise, ser termicamente menos resistente que a PCL, apresentando uma temperatura de degradação menor ($DTG_{PCL} = 408,5^\circ\text{C}$; $DTG_{PEG600} = 379,1^\circ\text{C}$). Assim, quanto maior a quantidade de PEG presente nos copolímeros, mais instável termicamente será o copolímero e, conseqüentemente, menor será a temperatura de degradação deste. Porém, os resultados obtidos permitem confirmar que, independentemente da quantidade de PEG, os copolímeros sintetizados apresentam elevada estabilidade térmica, dado que são necessárias elevadas temperaturas (a cima de 200°C) para comprometer as suas propriedades mecânicas, podendo ser usado para a aplicação desejada.

A possibilidade de esterilização tem uma grande importância dado que um dos requisitos dos insertos é que estes sejam esterilizáveis, não provocando qualquer reação adversa no organismo [3]. Assim, a elevada estabilidade térmica dos copolímeros sintetizados, possibilita a esterilização do inserto, por ação do calor.

Para avaliar a influência da quantidade de PEG dos copolímeros na temperatura de fusão foram realizadas análises DSC.

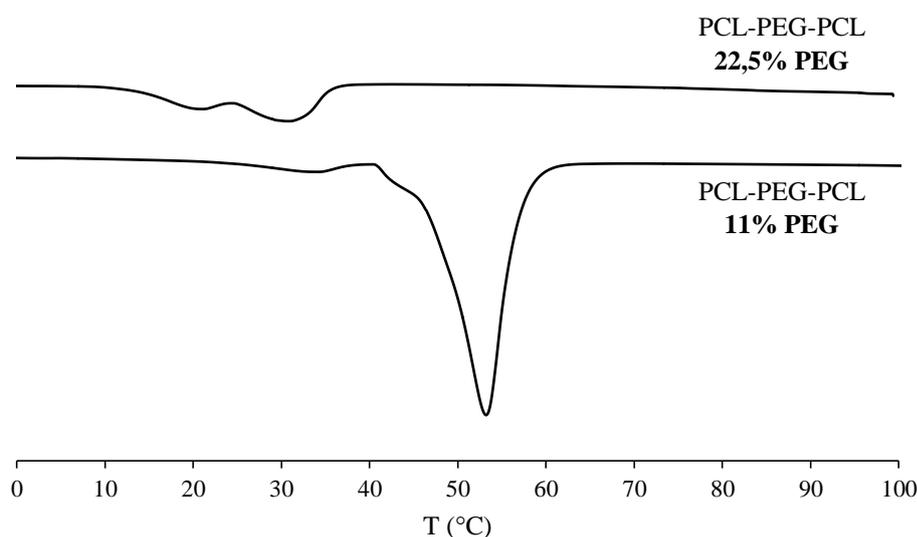


Figura 3.30 - Curva DSC de copolímeros de PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes percentagens de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

Tabela 3.8 - Condições de síntese e temperatura de fusão dos ensaios de PCL-PEG-PCL da avaliação do efeito da percentagem de PEG.

Condições de síntese						
Produto	m _{PEG} (%)	T (°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}	T _f (°C)	ΔH _f (J.g ⁻¹)
PCL-PEG-PCL	22,5	130	12	2/5	30,91	13,82
PCL-PEG-PCL	11,0	130	12	2/5	53,22	47,20

Observando a tabela 3.8, constata-se que quanto maior a quantidade de PEG dos copolímeros, menor a temperatura de fusão destes. Como o PEG tem uma menor temperatura e fusão que a PCL ($T_{f\text{PEG}600} = 15 \text{ a } 25^\circ\text{C}$ [47], $T_{f\text{PCL}} = 60^\circ\text{C}$ [12]), quanto maior a quantidade de PEG no copolímero, menor a temperatura de fusão deste.

Analisando os valores da temperatura de fusão da tabela 3.8, conclui-se que a quantidade de PEG dos copolímeros influencia, significativamente, a temperatura de fusão dos copolímeros [11].

Os valores obtidos encontram-se de acordo com os apresentados por *Deng et al.* (2003) [11], no entanto, no ensaio sintetizado com 22,5% de PEG a temperatura de fusão é inferior à temperatura corporal. Este copolímero à temperatura ambiente já apresentava uma consistência bastante viscosa, uma vez que a sua verdadeira percentagem de PEG, determinada por RMN, é de 26%. Assim, é possível deduzir que não podem ser usados copolímeros com percentagens iguais ou superiores a 26% de PEG para o inserto ocular que se pretende desenvolver.

3.8 Efeito do peso molecular do polietilenoglicol

Na reação de copolimerização foi estudado o efeito do uso de PEG com diferentes pesos moleculares, nomeadamente 600, 1000 e 6000 g.mol⁻¹. A síntese de 2g dos copolímeros referidos foi realizada a 130°C, durante 12h, com uma razão catalisador/reagentes de 2/5. Quanto à percentagem de PEG, foram realizados ensaios, nas condições supracitadas, com 22,5% de PEG 600 e PEG 1000, e 11% de PEG 600 e PEG 6000.

De forma a avaliar o efeito do peso molecular do PEG nas diferentes propriedades dos copolímeros PCL-PEG-PCL, estes foram caracterizados através das técnicas RMN, SEC, TGA e DSC.

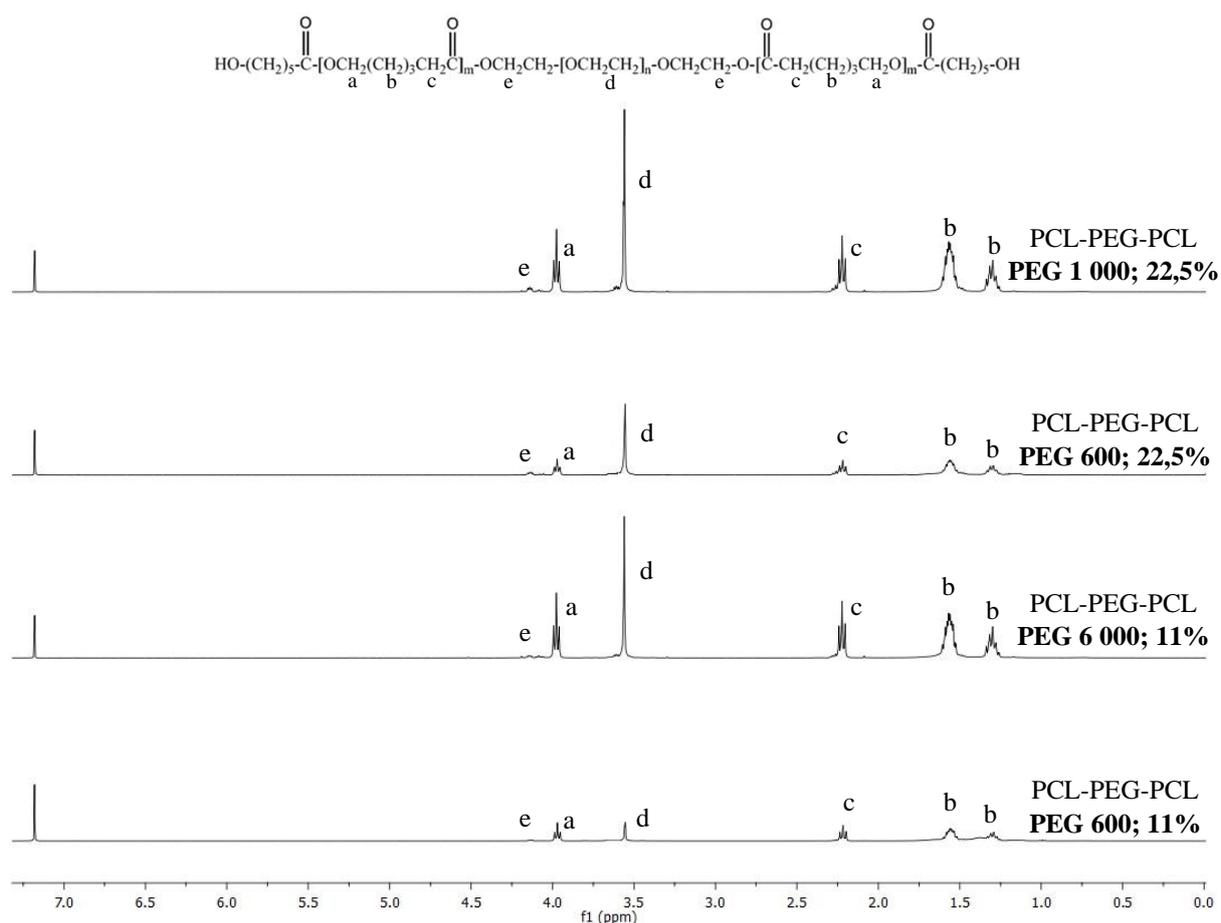


Figura 3.31 - Espetros H-RMN de PCL-PEG-PCL com diferentes pesos moleculares de PEG.

Analisando os espetros H-RMN dos copolímeros com diferentes pesos moleculares de PEG, figura 3.31, verifica-se que estes não apresentam diferenças entre si.

Os picos identificados (a,b,c,d,e) na figura 3.31 correspondem aos sinais dos protões já descritos na análise da figura 3.12, capítulo 3.4 – Efeito da temperatura, uma vez que

identificam o mesmo copolímero, PCL-PEG-PCL. O peso molecular e percentagem de PEG calculado a partir destes encontram-se na tabela 3.9.

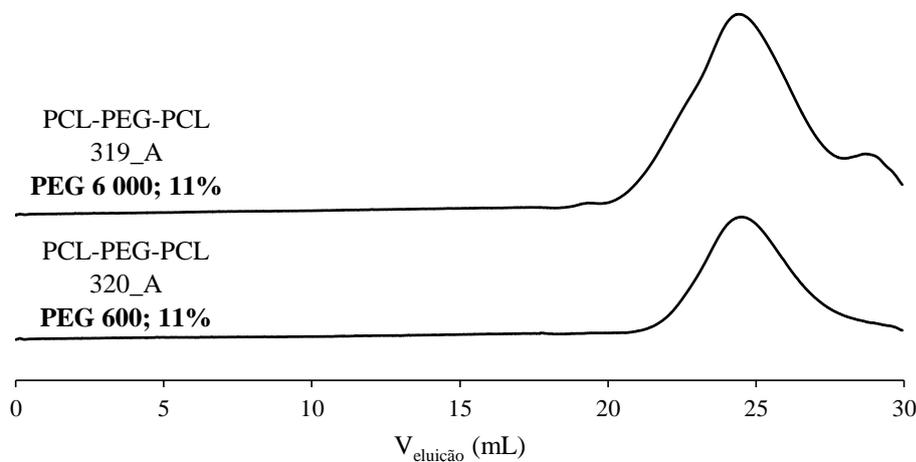


Figura 3.32 - Cromatogramas de PCL-PEG-PCL com diferentes pesos moleculares de PEG

Com a análise da figura 3.32 verifica-se que no ensaio com 11% de PEG 600 a distribuição é unimodal, não existindo homopolimerização [10]. É possível observar que usando PEG com um peso molecular maior, neste caso PEG 6 000, há o aparecimento de um segundo pico no cromatograma, indicando a formação de um polímero de peso molecular menor ($M_n=5290\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=24,24\text{mL}$ e $M_n=680\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para $V_{\text{elu}}=28,68\text{mL}$), para além do copolímero PCL-PEG-PCL formado.

Quando é usado PEG de baixo peso molecular na síntese de PCL-PEG-PCL, neste caso PEG 600, este permanece solúvel no sistema reacional durante toda a reação. Na síntese de copolímeros com PEG de massa molecular maior, como o PEG 6000, após um determinado tempo, este separa-se do meio reacional [30]. Assim, no cromatograma do ensaio com 11% de PEG 6 000, o segundo pico exibido, com menor volume de eluição, representa o PEG 6000 que se separou do meio reacional, formando um homopolímero de PEG.

Tabela 3.9 - Condições de síntese e resultados obtidos por RMN e por SEC nos ensaios da avaliação do efeito do peso molecular do PEG.

Condições de síntese										
Produto	T(°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}	M _n PEG (g.mol ⁻¹)	m _{PEG} (%)	m _{PEG} ^a (%)	M _n H-RMN ^a (g.mol ⁻¹)	M _n SEC ^b (g.mol ⁻¹)	V _{elu} ^b (mL)	M _w /M _n ^b
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	1000	22,6	20,5	4501	-	-	-
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	600	22,5	26,0	1988	1638	26,67	1,68
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	6000	11,1	17,2	33760	5290	24,24	1,74
PCL-PEG-PCL	130	12	2/5	600	11,0	12,9	4486	4316	24,50	1,65

^a Calculado através do espectro RMN. Ver anexo C.

^b Determinado a partir de SEC em THF, com um padrão de poliestireno.

Analisando os pesos moleculares determinados por H-RMN, tabela 3.9, constata-se, tal como esperado, que quanto maior o peso molecular do PEG usado para a síntese dos copolímeros de PCL-PEG-PCL, maior o peso molecular final do copolímero, tal como verificado por *Deng et al.* (2003) [11]. Além disso, verifica-se, também, que o peso molecular do copolímero é superior ao do PEG incorporado, tal como seria de esperar [11]. Tal não se verifica com o peso molecular do ensaio com PEG 6000 determinado por SEC, possivelmente devido a um erro experimental.

Observa-se também que o uso de PEG com diferentes valores de peso molecular influencia significativamente o peso molecular do copolímero sintetizado. Deste modo, pode-se concluir que é possível controlar o peso molecular do copolímero através do peso molecular do PEG usado para a síntese.

Como já referido ao longo dos resultados, a diferença existente entre a percentagem de PEG usada na síntese e a calculada por RMN, posteriormente à reação, pode ser explicada pela perda de massa que ocorre durante a reação devido à degradação da ϵ -caprolactona.

Nos ensaios mencionados foi também calculada a conversão, a partir dos espectros RMN, tendo sido obtido um valor de 100% em cada um. Este é indicativo da total conversão dos reagentes que não se degradam.

Relativamente aos outros valores determinados a partir do SEC, nomeadamente o volume de eluição, verifica-se que quanto maior este valor, mais baixo o peso molecular determinado por esta técnica.

Foram também realizadas análises TGA e DSC para estudar o efeito do peso molecular do PEG utilizado na síntese dos copolímeros PCL-PEG-PCL nas suas propriedades mecânicas.

A análise TGA permite avaliar a estabilidade térmica dos copolímeros, analisando os perfis de degradação obtidos. Os resultados desta análise permitem também a determinação da

temperatura de degradação dos copolímeros, bem como o estudo da influência do peso molecular de PEG na estabilidade térmica destes. Os resultados da análise TGA realizada apresentam-se na figura 3.32 e 3.33 e na tabela 3.10.

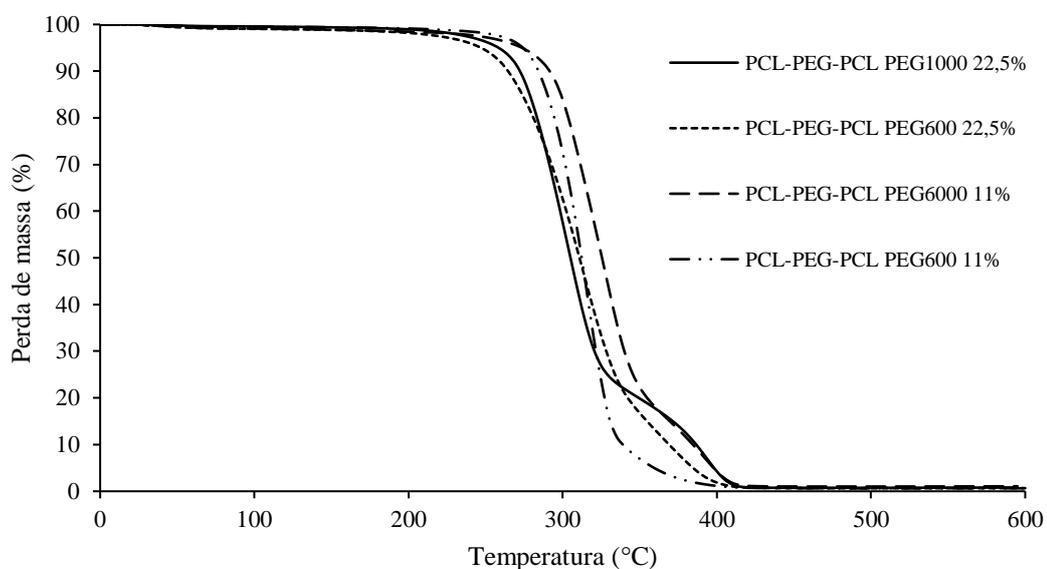


Figura 3.33 - Curva termogravimétrica dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes pesos moleculares de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

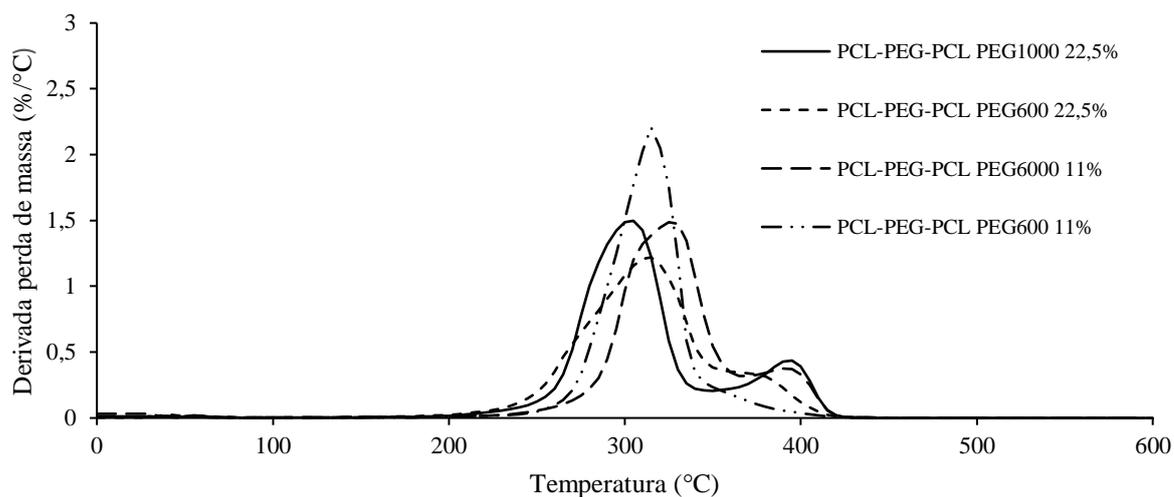


Figura 3.34 - Curva da derivada de TGA (DTG) dos copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes percentagens de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

Tabela 3.10 - Condições de síntese, temperatura de degradação inicial e final, perda de massa e temperatura de degradação da derivada de TGA nos ensaios de PCL-PEG-PCL da avaliação do efeito do peso molecular do PEG.

Condições de síntese										
Produto	Mn PEG (g.mol ⁻¹)	mPEG (%)	T(°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}	Perda de massa (%)	T _{90%} (°C)	T _{d,final} (°C)	DTG (°C)	DTG (°C)
PCL-PEG-PCL	1000	22,6	130	12	2/5	99,0	272,4	323,4	303,1	394,4
PCL-PEG-PCL	600	22,5	130	12	2/5	97,9	264,7	345,3	313,3	378,6
PCL-PEG-PCL	6000	11,1	130	12	2/5	97,4	291,7	354,3	326,4	393,9
PCL-PEG-PCL	600	11,0	130	12	2/5	98,3	284,4	332,5	315,6	

Analisando as figuras 3.33 e 3.34, constata-se os copolímeros analisados apresentam dois passos de degradação, à exceção do ensaio com 11% de PEG 600. Tal como já referido no capítulo 3.7- Efeito da percentagem de PEG, os dois passos de degradação, identificados pelos dois picos visíveis na figura 3.33, correspondem à degradação de PEG e de PCL [11]. O pico correspondente a uma maior temperatura de degradação, com valores de DTG entre 303°C e 327°C, corresponde à degradação dos blocos de PCL, dado que a PCL tem um maior peso molecular (variando entre 5500 e 17000 g.mol⁻¹ neste trabalho de investigação) em relação a qualquer um dos diferentes pesos moleculares de PEG utilizado (600, 1000 e 6000 g.mol⁻¹), sendo, por isso, mais estável termicamente. Assim, o pico com uma menor temperatura de degradação, cujos valores de DTG variam entre 378°C e 395°C, é característico da degradação dos blocos de PEG.

Também pela análise das figuras 3.33 e 3.34 se pode notar que não há perda de componentes voláteis como humidade ou água, solventes ou monómeros.

A percentagem de perda de massa, tabela 3.10, é praticamente total nos ensaios em estudo e muito semelhante entre si, variando entre 97% e 99%.

Observando as figuras 3.33 e 3.34 e a tabela 3.10, verifica-se que, fixando a percentagem de PEG presente no copolímero, quanto maior o peso molecular de PEG, maior a temperatura necessária para que este inicie a degradação, logo, mais estável termicamente é o copolímero sintetizado. Comparando os valores obtidos nos ensaios com 22,5% de PEG, constata-se que ao usar PEG 1000 na síntese dos copolímeros a 272°C perde-se 10% da massa total, enquanto que com PEG 600 este valor é inferior, 265°C. Deste modo, deduz-se que quanto maior o peso molecular do PEG utilizado para a síntese, maior a resistência e estabilidade térmica deste e, consequentemente, maior a temperatura de degradação.

Os resultados obtidos permitem ainda afirmar que os copolímeros sintetizados apresentam elevada estabilidade térmica, independentemente da quantidade e do peso molecular de PEG

presente nos copolímeros, uma vez que são necessárias elevadas temperaturas (acima de 200°C) para comprometer as suas propriedades mecânicas, podendo ser usado para a aplicação desejada. Deste modo, é possível recorrer a técnicas de esterilização, por ação do calor. A possibilidade de esterilização tem uma grande importância neste estudo, uma vez que um dos requisitos dos insertos é que estes sejam esterilizáveis, não provocando qualquer reação adversa no organismo [3].

A análise DSC realizada permitiu avaliar a influência do peso molecular do PEG incorporado nos copolímeros na temperatura de fusão destes.

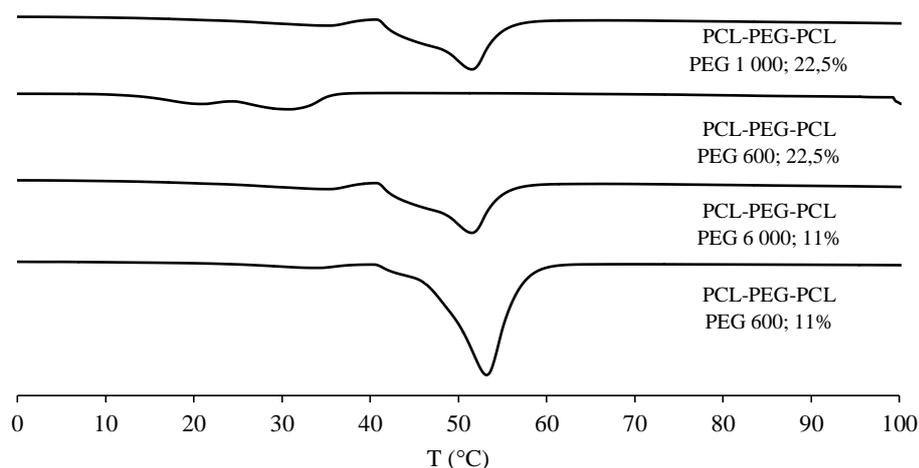


Figura 3.35 - Curva DSC de copolímeros de PCL-PEG-PCL sintetizados com diferentes pesos moleculares de PEG, obtidos com uma rampa de aquecimento de 10°C/min.

Tabela 3.11 - Condições de síntese e temperatura de fusão dos ensaios de PCL-PEG-PCL da avaliação do efeito do peso molecular do PEG.

Produto	Condições de síntese						ΔH_f (J.g ⁻¹)
	Mn PEG (g.mol ⁻¹)	m _{PEG} (%)	T(°C)	t (h)	m _{cat} /m _{reag}	T _f (°C)	
PCL-PEG-PCL	1000	22,6	130	12	2/5	47,04	43,83
PCL-PEG-PCL	600	22,5	130	12	2/5	30,91	13,82
PCL-PEG-PCL	6000	11,1	130	12	2/5	51,52	57,32
PCL-PEG-PCL	600	11,0	130	12	2/5	53,22	47,2

Com a análise da tabela 3.11, nota-se que quanto maior o peso molecular do PEG usado na síntese dos copolímeros, maior a temperatura de fusão, tal como esperado. O peso molecular de um polímero tem um grande efeito nas suas propriedades mecânicas, nomeadamente na sua temperatura de fusão [11].

Deste modo, de acordo com *Deng et al.* (2003) [11] e com os resultados obtidos, é possível concluir que o peso molecular de PEG influencia significativamente a temperatura de fusão dos copolímeros – quanto menor o seu peso, menor é a sua temperatura de fusão.

Os valores obtidos encontram-se de acordo com os apresentados por *Deng et al.* (2003) [11], porém, tal como já discutido no capítulo 3.7 - Efeito da percentagem de PEG, o ensaio com 22,5% de PEG apresenta uma temperatura de fusão inferior à temperatura corporal. Neste caso, a verdadeira composição de PEG deste copolímero, determinada por RMN, é de 26% e, para percentagens de PEG iguais ou superiores a esta, a viscosidade do copolímero e as suas propriedades, como o ponto de fusão, impossibilitam o seu uso como inserto ocular.

3.9 Scale up

O scale up da reação de copolimerização é um dos objetivos do presente trabalho de investigação. Neste sentido, foram realizados ensaios com uma maior quantidade total de reagentes, nomeadamente 10g e 5g. Os ensaios de scale up foram efetuados a uma temperatura de 130°C, durante 12h, com 22,5%, 20% e 11% de PEG 600, usando uma razão catalisador/reagentes de 2/5.

Os copolímeros obtidos foram caracterizados através de análise RMN, de forma a comparar os pesos moleculares obtidos. Nas figuras 3.35 apresentam-se os espetros obtidos.

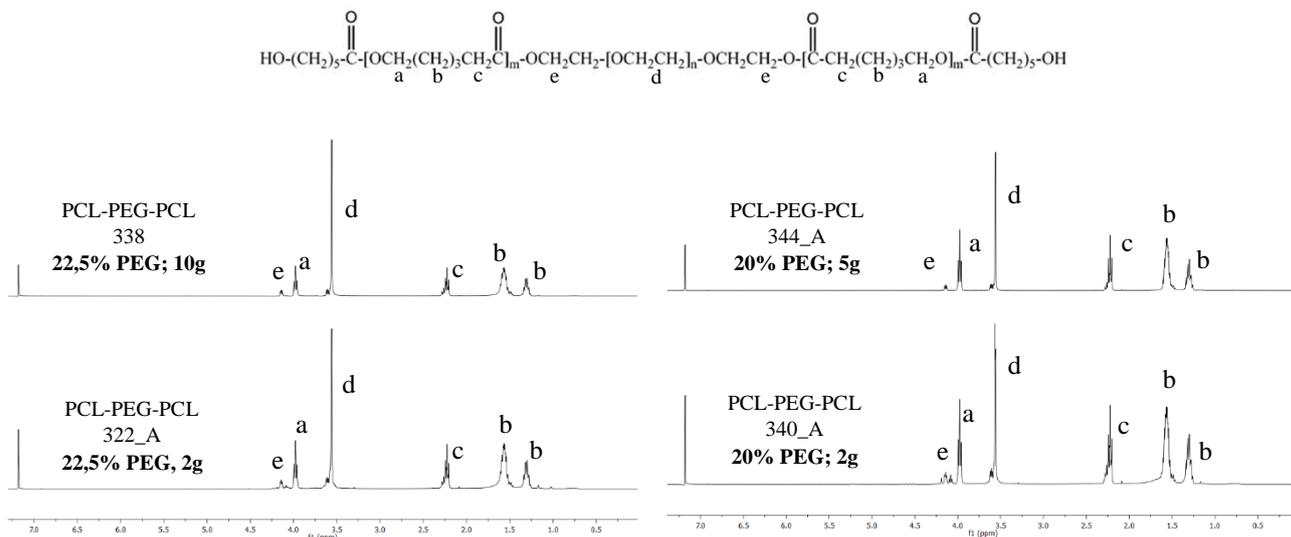


Figura 3.36 - Espetros H-RMN de PCL-PEG-PCL, com 22,5% e 20% de PEG, scale up.

Analisando os espectros obtidos, figura 3.36, tal como era esperado, constata-se que em ambos os casos, copolímero com 22,5% e 20% de PEG 600, os espectros obtidos na reação realizada com diferentes quantidades totais de reagentes são idênticos. Os picos identificados (a,b,c,d,e) correspondem aos sinais dos prótons já descritos na análise da figura 3.12, capítulo 3.4 – efeito da temperatura, uma vez que dizem respeito à mesma molécula. O peso molecular e percentagem de PEG calculado a partir destes encontram-se na tabela 3.12.

Tabela 3.12 - Condições de síntese e resultados dos ensaios de scale up obtidos por RMN.

Produto	Condições de síntese						
	T(°C)	t (h)	m _{total} (g)	m _{cat} /m _{reag}	m _{PEG} (%)	m _{PEG} ^a (%)	M _{nH-RMN} ^a (g.mol ⁻¹)
PCL-PEG-PCL	130	12	10,005	2/5	22,6	31,1	1773
PCL-PEG-PCL	130	12	1,997	2/5	22,5	26,0	1988
PCL-PEG-PCL	130	12	5,093	2/5	19,9	18,6	3128
PCL-PEG-PCL	130	12	2,022	2/5	20,0	19,0	3148

^a Calculado através do espectro RMN. Ver anexo C.

^b Determinado a partir de SEC em THF, com um padrão de poliestireno.

Com a análise da tabela 3.12, verifica-se que os pesos moleculares dos copolímeros sintetizados com diferentes quantidades de reagentes são praticamente iguais, tal como desejado. Deste modo, pode-se afirmar que o peso molecular do copolímero obtido é independente da escala da reação, indicando que os copolímeros podem ser sintetizados numa escala industrial. No entanto, constata-se também que há uma ligeira diferença nos pesos moleculares dos ensaios com 22,5% de PEG 10g e 2g. Esta deve-se à percentagem de PEG não ser semelhante, em consequência da perda de massa que ocorre durante a síntese, devido à

degradação do monómero ϵ -caprolactona. Assim, apesar do peso molecular ser independente da quantidade de reagentes utilizados, ou seja, da escala da reação, a perda de massa que pode ocorrer afeta o peso molecular, impossibilitando assegurar a reprodutibilidade do ensaio.

4. Conclusões

4.1 Conclusões gerais

No trabalho de investigação desenvolvido estudou-se duas reações, a de polimerização de PCL através da abertura do anel da ϵ -caprolactona e a reação de copolimerização de PCL-PEG-PCL. Tendo como objetivo a otimização e o estudo das condições de síntese das duas reações mencionadas, foram avaliados vários parâmetros críticos da síntese, nomeadamente a temperatura, o tempo, a quantidade de catalisador e a quantidade e peso molecular de PEG. O presente trabalho tem também o intuito de estudar a influência destes parâmetros no peso molecular dos polímeros sintetizados, e em outras propriedades. O scale up da reação de copolimerização foi também estudado, visto ser outra das finalidades desta investigação.

Recorrendo às técnicas de RMN, SEC, FTIR, TGA e DSC caracterizaram-se os vários polímeros sintetizados nas diferentes condições de reação estudadas. Deste modo, foi possível tirar diversas conclusões acerca dos parâmetros críticos da síntese, que a seguir se apresentam.

Primeiramente comprovou-se que a reação de copolimerização se concretizava formando copolímeros PCL-PEG-PCL e não apenas uma mistura de polímeros PCL e PEG.

Em relação à temperatura de síntese, foram realizados ensaios entre 110°C e 150°C, com um intervalo de 10°C. Dos resultados obtidos para estes ensaios concluiu-se que a temperaturas inferiores ou iguais a 110°C não se verifica a reação de polimerização, para um período de 12 horas de síntese. A 120°C formam-se polímeros de PCL com pesos moleculares diferentes, possivelmente devido à existência de oligómeros ainda não ligados às cadeias de polímero. Já os polímeros de PCL sintetizados a 140°C revelaram uma larga e elevada distribuição de peso molecular, possivelmente devido ao efeito Trommsdorff e a reações de *backbitting* cuja frequência aumenta com a subida da temperatura e do tempo de reação. Também os copolímeros sintetizados a 140°C apresentaram uma larga e elevada distribuição de peso molecular. Assim, pode concluir-se que, dentro do intervalo de temperaturas estudadas, a temperatura ótima para a síntese destas reações é 130°C. Todavia, o monómero ϵ -caprolactona começa a degradar-se a 109°C, encontrando-se totalmente degradado a 136°C. Assim sendo, é necessário encontrar, ainda, uma temperatura e condições de reação, como o uso de uma atmosfera de azoto, que permitam obter circunstâncias favoráveis à reação, sem que haja degradação do monómero e consequente perda de massa.

Com a análise do peso molecular determinado por RMN e SEC concluiu-se que o aumento da temperatura de síntese conduziu ao aumento do peso molecular dos polímeros de PCL e

copolímeros PCL-PEG-PCL sintetizados. Contudo, verificou-se ainda que este parâmetro crítico da reação não influencia significativamente o peso molecular dos polímeros, especialmente dos copolímeros produzidos. Efetivamente, constatou-se que a quantidade de PEG presente nos copolímeros é um parâmetro que tem uma maior influência no peso molecular, em relação à temperatura de síntese destes. Não obstante, o controle e otimização da temperatura é importante para a obtenção de polímeros com uma estreita distribuição de peso molecular e para a minimização da ocorrência do efeito gel e das reações de *backbitting*.

A influência da temperatura nas propriedades térmicas dos polímeros de PCL foi também investigada. Concluiu-se que a PCL sintetizada apresenta dois passos de degradação, um primeiro que ocorre entre 325°C e 350°C, e um último entre 370°C e 410°C. Foi também possível concluir que o aumento de temperatura de síntese conduziu à formação de PCL com maior peso molecular e, conseqüentemente, uma maior estabilidade térmica, logo, uma menor temperatura de degradação. Em relação à temperatura de fusão de PCL, verificou-se que não varia significativamente com a variação do peso molecular desta e, de modo conseqüente, com a temperatura de síntese.

Relativamente ao tempo de reação concluiu-se que, para uma temperatura de 130°C, a extensão da reação é completa para um tempo de síntese superior ou igual a 12 horas. Para um tempo de reação de 18 horas obtiveram-se polímeros com uma larga distribuição de pesos moleculares, possivelmente também devido ao efeito Trommsdorff e às reações de *backbitting*.

De acordo com os resultados obtidos nos ensaios de avaliação do efeito do tempo de síntese, concluiu-se que o aumento do tempo de reação permitia a formação de PCL e PCL-PEG-PCL com maior peso molecular. Porém, tal como constatado para a temperatura, no caso dos copolímeros a percentagem de PEG que estes apresentam tem uma maior influência no seu peso molecular. Ainda assim, a determinação do período de síntese que permite a extensão completa da reação e o controle e diminuição do efeito gel e das reações de *backbitting* é essencial. Com base nos vários ensaios realizados para a avaliação do efeito deste parâmetro pode concluir-se que a reação de polimerização de PCL deve ser realizada por um período de 12 horas, enquanto que 10 horas são suficientes para a síntese de PCL-PEG-PCL.

A quantidade de catalisador usado para a reação foi outro dos parâmetros avaliados. Com os resultados obtidos verificou-se que este não influencia significativamente o peso molecular dos polímeros, no entanto, os resultados não são conclusivos.

O estudo do efeito da quantidade de PEG (11%, 20% e 22,5%) presente nos copolímeros permitiu concluir que este parâmetro influencia significativamente o peso molecular dos copolímeros sintetizados, existindo uma grande dependência entre estas duas variáveis. Deste modo, é possível controlar o peso molecular dos copolímeros PCL-PEG-PCL apenas através

da modificação da quantidade de PEG destes. Além disso, conclui-se também que existe uma relação linear entre a quantidade de PEG do copolímero e o seu peso molecular. Quanto maior a percentagem de PEG do copolímero, menor o peso molecular que este apresenta. É de notar que o peso molecular alvo do polímero está relacionado com o perfil de libertação de fármaco que se pretende obter (O estudo dos perfis de libertação de fármaco está a ser desenvolvido na tese de dissertação de outra aluna de mestrado). Verificou-se, ainda, que a polidispersividade dos copolímeros é independente da quantidade de PEG presente no copolímero.

Quanto à influência da quantidade de PEG nas propriedades térmicas de PCL-PEG-PCL constatou-se que copolímeros com maiores quantidades de PEG são mais instáveis termicamente, exibindo uma temperatura de degradação mais baixa. Concluiu-se ainda que a percentagem de PEG tem uma influência considerável na temperatura de fusão dos copolímeros. Quanto mais elevada a quantidade de PEG, menor a temperatura de fusão que estes apresentam.

Para o inserto que se pretende desenvolver concluiu-se que não devem ser usados copolímeros com percentagens iguais ou superiores a 26% de PEG devido à consistência viscosa que estes exibem.

No que diz respeito ao estudo do peso molecular de PEG (PEG 600, PEG 1000 E PEG 6000) usado para a síntese dos copolímeros, concluiu-se que, tal como a quantidade de PEG, também o peso molecular de PEG tem um efeito significativo no peso molecular do copolímero – o seu peso molecular aumenta quanto maior for o peso molecular do PEG. Verificou-se, ainda, que o peso molecular do copolímero é sempre superior ao valor do peso molecular do PEG usado na sua síntese. A seleção do peso molecular de PEG adequado à síntese está também relacionada com a perfil de libertação de fármaco que se pretende obter. Acrescenta-se, ainda, que o uso de PEG 6000 para a síntese de PCL-PEG-PCL proporciona a formação de copolímeros com uma larga distribuição de pesos moleculares e ainda de homopolímeros de PEG, o que não é desejado.

Em relação à influência deste parâmetro nas propriedades térmicas constatou-se que quanto mais elevado o valor do peso molecular do PEG usado na síntese dos copolímeros, maior a temperatura de degradação e, conseqüentemente, maior é a estabilidade térmica dos copolímeros sintetizados. Porém, é de notar que a PCL-PEG-PCL apresenta uma elevada estabilidade térmica, permitindo a possibilidade de esterilização, tal como no caso da PCL sintetizada. Verificou-se ainda que também a temperatura de fusão dos copolímeros é influenciada pelo peso molecular de PEG. O uso de PEG com um maior peso molecular aumenta a temperatura de fusão dos copolímeros produzidos.

Por fim, com o scale up da reação de copolimerização concluiu-se que o peso molecular é independente da escala da reação, indicando que os copolímeros podem ser sintetizados numa escala industrial. No entanto, devido à perda de massa, consequência da degradação do monómero ϵ -caprolactona, há uma variação entre a percentagem de PEG inicial e após a síntese, impossibilitando assegurar a reprodutibilidade do ensaio, sendo esta uma das dificuldades presentes no estudo desenvolvido.

Em suma, de acordo com os dados obtidos, os copolímeros PCL-PEG-PCL, que constituirão a base polimérica do inserto ocular que se pretende desenvolver, devem ser sintetizados a 130°C, durante 12 horas. Em relação ao peso molecular e quantidade de PEG que devem ser usados, estes dependem do peso molecular alvo do copolímero que se pretende sintetizar, que por sua vez é dependente do perfil de libertação de fármaco que se deseja obter. Estes dois parâmetros, peso molecular e quantidade de PEG, são os que mais influência têm no peso molecular final do copolímero PCL-PEG-PCL. No caso da reação de polimerização de PCL por abertura do anel da ϵ -caprolactona, os fatores que mais influenciam o peso molecular são a temperatura e tempo de síntese.

4.2 Trabalhos futuros

Apresentam-se em seguida alguns aspetos cujo desenvolvimento contribuiria para a melhoria dos resultados do presente trabalho de investigação.

Em primeiro lugar, a repetição dos ensaios realizados, bem como o estudo daqueles que não foram sujeitos a qualquer análise, permitiria obter valores mais fidedignos e confiáveis e, por sua vez, conclusões melhor sustentadas.

Numa perspetiva futura é essencial procurar estratégias que permitam diminuir e, se possível, eliminar a degradação do monómero ϵ -caprolactona à temperatura de síntese dos polímeros. São várias as soluções que poderiam ser testadas, nomeadamente, a execução da reação numa atmosfera de azoto, bem como a realização de ensaios a temperaturas distantes do intervalo de degradação deste monómero, ou até a purificação do monómero antes do seu uso.

O estudo de parâmetros da reação para os quais não existiu oportunidade de avaliação é também um aspeto que poderia ser desenvolvido no futuro. Exemplos destes parâmetros são o efeito da agitação da reação, uma vez que não são obtidas polidispersividades próximas de 1, indicando que existem zonas onde a agitação não é homogénea, e a influência da humidade na reação, visto que esta é realizada em contacto com o ar.

Dado que os ensaios do efeito da quantidade de catalisador não foram conclusivos, também este parâmetro necessitaria de uma análise mais aprofundada.

Ambas as reações estudadas foram realizadas na massa, no entanto, estas podem ser efetuadas usando solventes que podem até ter uma função de co-iniciação. Assim sendo, o estudo da influência do uso de solventes seria pertinente para um projeto futuro.

Finalmente, para melhor compreender qual dos parâmetros estudados tem maior influência nas propriedades dos polímeros sintetizados, nomeadamente no peso molecular, o uso do programa JMP seria uma boa adição. Este permitiria também construir um desenho de experiências, antecipando alguns comportamentos que os polímeros poderiam apresentar com base nos resultados do presente trabalho de investigação.

Referências Bibliográficas

- [1] Action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment, 2009-2013, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2010.
- [2] Censos 2001, Análise de População com Deficiência, 2001. Disponível em www.novamente.pt
- [3] Garg G., Garg V., Kumari A., Sharma P., Ocular inserts – Advancement in therapy of eye diseases, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, Vol. 1, 291-296, 2010.
- [4] Alves P., Coimbra P., Ferreira P., Figueiredo A., Gil M, Polymeric Materials in Ocular Drug Delivery Systems, In *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, Vol. 2, 439-458, Massachusetts: Scrivener Publishing LLC., 2015.
- [5] Bhowmick M., Karthikeyan D., Nandhakumar J., Pandey V., Sengottuvelu S., Sivakumar T., Sonkar S., The concept of ocular inserts as drug delivery systems: An overview, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 192- 200, 2008.
- [6] Mariz M., *Bioerodible Ocular Drug Delivery insert Technology: from polymer synthesis to human testing*, Projecto de Tese de Doutoramento em Engenharia Química, Departamento de Engenharia Química Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.
- [7] Fujii S., Kuno N., Recent Advances in ocular Drug Delivery Systems, *Polymers*, Vol. 3, 193-221, 2011.
- [8] Saettone M., Salminen L., Ocular inserts for topical delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 16, 95-106, 1995.
- [9] Jérôme C., Lecomte P., Recent advances in the synthesis of aliphatic polyesters by ring-opening polymerization, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 60, 1056-1076, 2008.
- [10] Chen X., Deng C., Deng M., He C., Jing X., Sun J., Zhao T., Study of the Synthesis, Crystallization, and Morphology of Poly(ethylene glycol)-Poly(ϵ -caprolactone) Diblock Copolymers, *Biomacromolecules*, Vol. 5, 2042-2047, 2004.
- [11] Deng X., Yang H., Zhou S., Biodegradable poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) block copolymers: characterization and their use as drug carriers for a controlled delivery system, *Biomaterials*, Vol. 24, 3563-3570, 2003.
- [12] Ekinici D., Lendlein A., Sisson A., The contemporary role of ϵ -caprolactone chemistry to create advanced polymer architectures., *Polymer*, Vol. 54, 4333-4350, 2013.

- [13] Labet M., Thielemans W., Synthesis of polycaprolactone: a review, *Chemical Society Reviews*, Vol. 38, 3484-3504, 2009.
- [14] Lee H., Khang G., Kim M., Seo K., Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone by Poly(ethylene glycol) by an activated monomer mechanism, *Macromolecular Rapid Communication*, Vol. 26, 643-648, 2005.
- [15] Canevarolo Jr. S., *Ciência dos Polímeros: Um texto básico para tecnólogos e engenheiros*, 2ª Ed., São Paulo-Brasil : Artliber Editora Ltda., 2010.
- [16] Sherman J. W., Storey R. F., Kinetics and mechanism of the stannous octoate - catalyzed bulk polymerization of ϵ -caprolactone, *Macromolecules*, Vol. 35, 1504-1512, 2002.
- [17] Topuz F., *Functional star-type polyethylene glycol copolymers for hidrogels and biohybrid gels*, Aachen: Faculdade de Matemática, Ciências da Computação e Ciências Naturais - RWTH Aachen University, 2015. Tese de Doutorado.
- [18] Fu S., Gong C., Guo G., Guo M., Guo Q., Luo F., Qian Z., Qiu L., Shi S., Wei X., Biodegradable poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) copolymers as drug delivery system, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 381, 1-18, 2009.
- [19] Fisher D., Hoogenboom R., Knop K., Schubert U., Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives., *Angewandte Chemie*, Vol. 49, 6288-6308, 2010.
- [20] Darie C., Frishberg M., Guo L., Hutanu D., Recent Applications of Polyethylene Glycols (PEGs) and PEG derivatives, *Modern Chemistry & Applications*., Vol. 2, 2014.
- [21] Bogdanov B., Schacht E., Van Den Bulcke A., Verbeeck., Vidts A., Synthesis and thermal properties of poly(ethylene glycol)- poly(ϵ -caprolactone) copolymers, *Polymer*, Vol. 39 (8-9), 1631-1636, 1998.
- [22] Chen H., Fan R., Gao X., Guo G., Wang Y., Zhang D., Zhou L., Preparation and characterization of polylactide/poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) hybrid fibers for potential application in bone tissue engineering, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 9, 1991-2003, 2014.
- [23] Hornak J.P., The Basics of NMR. Disponível em www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/inside.htm . Acedido a 10/06/2017.
- [24] ThermoFisher Scientific, FTIR Basics. Disponível em www.thermofisher.com . Acedido a 12/06/2017.
- [25] PerkinElmer Inc., A Beginner's Guide to Thermogravimetric Analysis. Disponível em www.perkinelmer.com/ . Acedido a 12/06/2017.
- [26] PerkinElmer Inc., A Beginner's Guide to Differential Scanning Calorimetry. Disponível em www.perkinelmer.com/ . Acedido a 12/06/2017.

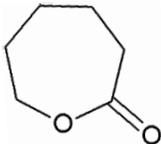
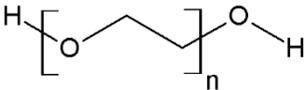
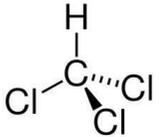
- [27] Olivo H. F., Ríos M. Y., Salazar E., Baeyer-Villiger oxidation of substituted cyclohexanones via lipase-mediated perhydrolysis utilizing urea-hydrogen peroxide in ethyl acetate, *Green Chemistry*, Vol. 9, 459-462, 2007.
- [28] Budde H., Dabrowski P., Kiersnowski A., Kressler J., Piglowski J., Synthesis and structure of poly(ϵ -caprolactone)/synthetic montmorillonite nano-intercalates, *European Polymer Journal*, Vol. 40, 2591-2598, 2004.
- [29] Gottlieb H., Kotlyar V., Nudelman A., NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities, *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 62, 7512-7515, 1997.
- [30] Drumond W., Mothé C., Wang S. H., Síntese e Caracterização do Copolímero Poli (Ácido Lático-B-Glicol Etilênico), *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, Vol. 14 (2), 74-79, 2004.
- [31] BMRB – Biological Magnetic Resonance Data Bank, Polyethylene Glycol. Disponível em www.bmrwisc.edu/. Acedido a 25/06/2017.
- [32] Duarte M., Miranda K., Pezzin S., Souza E., Tomaz M., Biodegradable Copolymers Obtained by Solution Polymerization, *Materials Research*, Vol 18 (2), 200-204, 2015.
- [33] Han S., Kim C., Kwon D., Thermal/oxidative degradation and stabilization of polyethylene glycol, *Polymer*, Vol. 38 (2), 317-323, 1997.
- [34] Coates J., Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach, In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, 1-23, Newtown, USA: John Wiley & Sons Ltd, 2006.
- [35] Jagannathan K., Ratchagar V., Synthesis and Characterization of SnO₂ Nano Particles for Carbon Absorbing Applications, *Oriental Journal of Chemistry*, Vol. 32(1), 207-212, 2016.
- [36] Chauvet O., Denev I., Markova-Deneva I., Nikolov R., Petrov T., SEM and FT-IR spectroscopy study of Cu, Sn and Cu-Sn nanoparticles, *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*, Vol. 47 (2), 197-206, 2012.
- [37] Shen Z., Tong X., Xie W., Zhu W., Amphiphilic biodegradable poly(CL-b-PEG-b-CL) triblock copolymers prepared by novel rare earth complex: Synthesis and crystallization properties, *European Polymer Journal*, Vol. 43, 3522-3530, 2007.
- [38] Andruzzi F., Cerrai P., Paci M., Paci M., Tricolo M., Polyether-polyester block copolymers by non-catalysed polymerization of ϵ -caprolactone with poly(ethylene glycol), *Polymer*, Vol. 30, 338-343, 1989.
- [39] Chen X., Dai Z., Deng M., Jing X., Piao L., Synthesis and characterization of PCL/PEG/PCL triblock copolymers by using calcium catalyst, *Polymer*, Vol. 44, 2025-2031, 2003.
- [40] Oledzka E., Sobczak M., Zoltowska K., Novel Zinc-Catalytic System for Ring-Opening Polymerization of ϵ -caprolactone, *Molecules*, Vol. 20, 2816-2827, 2015.

- [41] Blogue Engenharia Química, Efeito Trommsdorff em reações de polimerização. Disponível em engenharia-quimica.blogspot.pt . Acedido a 04/07/2017.
- [42] Polymer Properties Database, Autoacceleration – Trommsdorff Effect. Disponível em polymerdatabase.com . Acedido a 04/07/2017.
- [43] Grijpma D. W., Pennings A. J., Polymerization temperature effects on the properties of L-lactide and ϵ -caprolactone copolymers, *Polymer Bulletin*, Vol. 25, 335-341, 1991.
- [44] Alexandre M., Degée P., Dubois P., Persenaire O., Mechanism and Kinetics of Thermal Degradation of Poly(ϵ -caprolactone), *Biomacromolecules*, Vol. 2, 288-294, 2001.
- [45] Storey R. F., Taylor A. E., Effect of Stannous Octoate on the Composition, Molecular Weight, and molecular Weight Distribution of Ethylene Glycol-Initiated Poly(ϵ -Caprolactone), *Journal of Macromolecular Science*, Vol. 35 (5), 723-750, 1998.
- [46] Abadie M., Lipik V., Process Optimization of Poly(ϵ -caprolactone) Synthesis by Ring Opening Polymerization, *Iranian Polymer Journal*, Vol. 19 (11), 885-893, 2010.
- [47] Catálogo Carbowax Polyethylene Glicols, Dow, 2011. Disponível em www.dow.com
- [48] Colwell J., *Synthesis of Polycaprolactone Polymers for Bone Tissue Repair*, Queensland: School of physical and Chemical Sciences - Queensland University of Technology, 2006. Tese de Doutoramento.
- [49] Coudane J., Huang M., Li S., Vert M., Synthesis and Characterization of Block Copolymers of ϵ -Caprolactone and DL -Lactide Initiated by Ethylene Glycol or Poly(ethylene glycol), *Macromolecular Chemistry and Physics*, Vol. 204, 1994-2001, 2003.
- [50] Jiang L., Lou L., Shen Z., Sun W., Xu L., Ring-Opening Polymerization of ϵ -caprolactone with a Divalent Samarium Bis(phosphido) Complex, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 98, 1558-1564, 2005.

Anexos

Anexo A. Propriedades e estrutura química dos reagentes utilizados

Tabela A.1 - Propriedades físico-químicas, fórmulas e estrutura química, códigos R e S dos reagentes e solventes utilizados. (obtido a partir de fornecedores).

Nome da substância	Fórmula química	Estrutura química	Peso molecular (g.mol ⁻¹)	Massa volúmica (g.cm ⁻³)	Ponto de fusão (°C)	Ponto de ebulição (°C)	Códigos R	Códigos S
ε-caprolactona	C ₆ H ₁₀ O ₂		114,14	1,03 a 25°C	-2,14 a 759mm de Hg	97 a 98 para 15mm de Hg	R36	S26
PEG 600	C _{2n} H _{4n+2} O _{n+1}		600	1,12 a 20°C	17 a 22	200	Substancia não é considerada perigosa	
PEG 1000	C _{2n} H _{4n+2} O _{n+1}		950 a 1050	1,126 a 20°C	35 a 40	Não disponível		
PEG 6000	C _{2n} H _{4n+2} O _{n+1}		5600 a 6600	1,20 a 20°C	55 a 60	Não disponível		
Clorofórmio	CHCl ₃		119,38	1,48	-63	60,5 a 61,5	R20/22, R48, R40, R63, R36/38	S26, S36/37
THF	C ₄ H ₈ O		72,11	0,89	-108,44 a 759mm de Hg	65 a 67 para 759mm de Hg	R11, R19, R36/37	S16, S29, S33

Anexo B. Ensaios experimentais realizados

Tabela B.1 - Ensaios experimentais realizados ao longo do trabalho de investigação.

Ensaio	Produto	Mn PEG (g.mol ⁻¹)	mPEG (%)	m _{cat} (g)	T (°C)	t (h)	Obs
311	PCL	-	-	0,800	130	6	N
312_A	PCL	-	-	0,800	130	12	R
312_C	PCL	-	-	0,400	130	12	R
312_E	PCL	-	-	1,600	130	12	R
313	PCL	-	-	0,800	130	18	R
314	PCL	-	-	0,800	110	12	N
315	PCL	-	-	0,800	120	12	R
316	PCL	-	-	0,800	140	12	R
317	PCL	-	-	0,800	150	12	R
318	PCL	-	-	0,800	130	9	N
319	PCL-PEG-PCL	6 000	11	0,800	130	12	R
320	PCL-PEG-PCL	600	11	0,800	130	12	R
321							Estudo cinética
322	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	130	12	R
323	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	130	12	N Sn retirado ao fim de 2 e 4 horas
324	PCL	-	-	0,800	130	12	N Sn retirado ao fim de 2 e 4 horas
325	PCL	-	-	0,800	130	12	N Com tampa Polímero com consistência muito viscosa
326	PCL-PEG-PCL	600	30	0,800	130	12	R
327	PCL + H ₂ O	-	-	0,800	130	12	R
328	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	130	12	R Mistura PEG após reação PCL
329	PCL-PEG-PCL	6 000	22,5	0,800	130	12	R Mistura PEG após reação PCL
330	PCL-PEG-PCL	6 000	22,5	0,800	130	12	R
331	PCL-PEG-PCL + H ₂ O	600	22,5	0,800	130	12	R
332	PCL	-	-	0,800	130	12	N Com tampa
333	PCL			0,800	140	10	R
334	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	140	10	R
335	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	140	12	R
336	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	150	12	R
337	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	120	12	R
338	PCL-PEG-PCL	600	22,5	4,000	130	12	R Scale up 10g
338R2	PCL-PEG-PCL	600	22,5	2,000	130	12	R Scale up 5g
339	PCL-PEG-PCL	600	11	4,000	130	12	R Scale up 10g
340	PCL-PEG-PCL	600	20	0,800	130	12	R
341	PCL	-	-	0,800	130	10	N
342	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	130	10	R
343	PCL-PEG-PCL	600	15	0,800	130	12	R
344	PCL-PEG-PCL	600	20	0,800	130	12	R Scale up 5g

345	PCL	-	-	0,800	130	12	R	agitação 1
346	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,800	130	12	R	agitação 2
347	PCL-PEG-PCL	600	25	0,800	130	12	R	
348	PEG 600	-	-	-	130	12	R	Degradação PEG
349	PCL-PEG-PCL	1 000	22,5	0,800	130	12	R	
350	PCL	-	-	-	130	12	N	avaliação perda de massa
350R	PCL	-	-	-	130	72	R	avaliação perda de massa
351	PCL-PEG-PCL	600	22,5	0,400	130	12	R	
352	PCL-PEG-PCL	600	20	2,000	140	12	R	Scale up 5g
353	PCL-PEG-PCL	600	11	2,000	130	12	R	Scale up 5g
354	PCL-PEG-PCL	600	22,5	-	130	12	N	avaliação perda de massa

R- reagiu; N- não reagiu

Anexo C. Cálculos efetuados a partir dos espectros de RMN

Neste anexo apresentam-se as fórmulas utilizadas para a determinação da conversão, peso molecular, razão PCL/PEG e percentagem de PEG a partir dos espectros RMN obtidos.

Para o cálculo da conversão, equação C1, foram considerados os sinais a $\delta = 2,3$ ppm e $\delta = 2,6$ ppm, pertencentes aos sinais dos prótons do grupo metileno junto ao grupo carbonilo ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$) da PCL e aos prótons do grupo metileno adjacente ao grupo carbonilo ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$) da ϵ -caprolactona, respetivamente [48]. A conversão foi considerada a razão entre o sinal da ϵ -caprolactona polimerizada ($\delta = 2,3$ ppm) e a soma do sinal da PCL e da ϵ -caprolactona ($\delta = 2,3$ ppm e $\delta = 2,6$ ppm) [48].

$$\text{conv}_{H-RMN} = \frac{A_{\delta 2,3}}{(A_{\delta 2,3} + A_{\delta 2,6})} \quad (\text{C1})$$

A fim de determinar o peso molecular dos copolímeros sintetizados recorreu-se à expressão C2. Considerou-se que o peso molecular dos copolímeros PCL-PEG-PCL é igual ao somatório do peso molecular do PEG e da PCL presente no copolímero [48]. O peso molecular do PEG é conhecido, sendo igual ao usado como reagente em cada ensaio ($M_{n\text{PEG}} = 600, 1000$ ou 6000) [48]. O peso molecular da PCL presente nos copolímeros sintetizados foi calculado usando como referencia o peso molecular do PEG usado para o respetivo ensaio [48]. O grau de polimerização considerou-se ser o quociente entre o peso molecular ($M_{n\text{PEG}}$) e a massa molar ($M_{\text{PEG}} = 44 \text{ g.mol}^{-1}$) de PEG [48]. Ao grau de polimerização multiplicou-se o número total de hidrogénios por unidade de PEG, neste caso 4, obtendo-se, deste modo, o número total de hidrogénios por cada molécula de PEG $\left(\frac{M_{n\text{PEG}}}{44} \times 4\right)$ [48,49]. A este produto multiplicou-se a razão entre os integrais dos sinais dos prótons de PCL ($A_{\delta 4}$) e de PEG ($A_{\delta 3,6}$, que representa o número total de hidrogénio de PEG por cada molécula de copolímero PCL-PEG-PCL), calculando assim o número relativo de hidrogénios da PCL por molécula do copolímero PCL-PEG-PCL $\left(\frac{A_{\delta 4}}{A_{\delta 3,6}} \times \frac{M_{n\text{PEG}}}{44} \times 4\right)$ [48]. No entanto, como o sinal dos prótons da PCL ($A_{\delta=4}$) representa 2 hidrogénios por unidade, o produto anteriormente referido foi dividido por 2, obtendo-se o número total de unidades de repetição da PCL por cada unidade de PEG $\left(\frac{\frac{A_{\delta 4}}{A_{\delta 3,6}} \times \frac{M_{n\text{PEG}}}{44} \times 4}{2}\right)$ [48]. Finalmente, para o cálculo do peso molecular do total de unidades de repetição da PCL ($M_{n\text{PCL}}$) multiplicou-se o produto supracitado pela massa molar de cada unidade de repetição ($M_{\text{PCL}} = 114 \text{ g.mol}^{-1}$) [48].

$$Mn_{PCL-PEG-PCLH-RMN} = Mn_{PCL} + Mn_{PEG} = \left(\frac{A_{\delta 4}}{A_{\delta 3,6}} \times \frac{Mn_{PEG}}{44} \times 2 \times 114 \right) + Mn_{PEG} \quad (C2)$$

O peso molecular da PCL foi determinado a partir dos espectros H-RMN através da equação C3. Este valor considerou-se ser o somatório do peso molecular das cadeias terminais (Mn_{term}) com o das unidades de repetição ($Mn_{\epsilon-CL} * \frac{A_{\delta 4}}{A_{\delta 4}} * conv$). Para o cálculo do peso molecular das unidades de repetição multiplicou-se o peso molecular da ϵ -caprolactona pelo grau de polimerização e pela conversão da reação. Neste caso, considerou-se o grau de polimerização a razão entre o sinal dos prótons $-CH_2C(O)O-$, a 2,2 ppm, e $-CH_2OH$, a 3,57 ppm [50].

$$Mn_{PCLH-RMN} = \left(Mn_{\epsilon-CL} * \frac{A_{\delta 2,2}}{A_{\delta 3,57}} * conv \right) + Mn_{term} \quad (C3)$$

A razão PCL/PEG foi determinada a partir da equação C4, onde em numerador se considerou o somatório dos sinais dos prótons pertencentes à PCL ($\delta= 4$ ppm, $\delta= 2,3$ ppm, $\delta= 1,6$ ppm, $\delta= 1,3$ ppm), e em denominador considerou-se o somatório dos sinais dos prótons pertencentes ao PEG ($\delta= 4,2$ ppm, $\delta= 3,6$ ppm).

$$PCL/PEG_{H-RMN} = \frac{(A_{\delta 4} + A_{\delta 2,3} + A_{\delta 1,6} + A_{\delta 1,3})}{(A_{\delta 4,2} + A_{\delta 3,6})} \quad (C4)$$

Para determinar a percentagem de PEG presente nos copolímeros sintetizados considerou-se a razão entre os sinais dos prótons do PEG ($\delta= 4,2$ ppm, $\delta= 3,6$ ppm) e o somatório dos sinais dos prótons da PCL e do PEG ($\delta= 4$ ppm, $\delta= 2,3$ ppm, $\delta= 1,6$ ppm, $\delta= 1,3$ ppm e $\delta= 4,2$ ppm, $\delta= 3,6$ ppm), equação C5.

$$m_{PEG_{H-RMN}} = \frac{(A_{\delta 4,2} + A_{\delta 3,6})}{(A_{\delta 4} + A_{\delta 2,3} + A_{\delta 1,6} + A_{\delta 1,3} + A_{\delta 4,2} + A_{\delta 3,6})} \quad (C5)$$