

# SÍNTESIS Y MODIFICACIÓN QUÍMICA DE POLI( $\epsilon$ -CAPROLACTONA) PARA POTENCIALES APLICACIONES EN BIOMEDICINA

Mario D. Ninago, Andrés E. Ciolino, Marcelo A. Villar

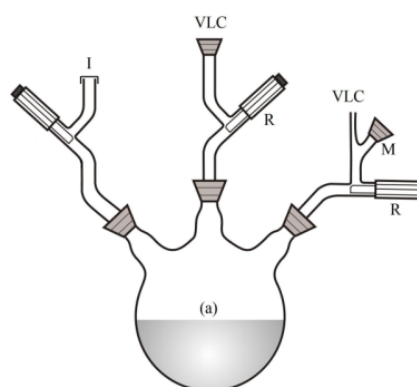
Planta Piloto de Ingeniería Química, PLAPIQUI (UNS-CONICET), Departamento de Ingeniería Química, UNS, Camino "La Carrindanga" Km 7 (8000) Bahía Blanca - Argentina  
[mninago@plapiqui.edu.ar](mailto:mninago@plapiqui.edu.ar)

## Introducción

El desarrollo de materiales poliméricos porosos reabsorbibles y biocompatibles ha tenido un creciente interés en los últimos años, debido a la necesidad de contar con biomateriales que actúen como matriz extracelular artificial [1]. Estos materiales tienen la capacidad de ser compatibles con el tejido humano y de degradarse al cabo de cierto tiempo después de ser implantados [2]. Junto a la modificación de sus propiedades mecánicas, la funcionalización química de las cadenas del polímero es uno de los aspectos más atractivos ya que permite fijar moléculas a su superficie, lo cual proporciona un soporte físico para permitir la posterior liberación de fármacos o inducir la nucleación de compuestos sobre ella [3,4]. La poli( $\epsilon$ -caprolactona), PCL, es un poliéster lineal hidrofóbico que se obtiene por la polimerización, mediante apertura de anillo, del monómero cíclico  $\epsilon$ -caprolactona ( $\epsilon$ -CL). Sus propiedades físicas, y su elevada versatilidad para ser procesado lo convierten en un excelente candidato para aplicaciones específicas como medicina y nanotecnología. En este trabajo se estudió la síntesis y modificación del extremo terminal de poli( $\epsilon$ -caprolactona) empleando anhídrido maleico (AM) para conseguir extremos reactivos (**-COOH**) que permitan inducir la nucleación de apatita sobre el polímero [4]. La polimerización de PCL se llevó a cabo mediante síntesis aniónica y conexiones de tipo Schlenk, mientras que la modificación del polímero se realizó en solución con la incorporación de (AM) en diferentes proporciones [5]

## Resultados

La reacción de polimerización se llevó a cabo al adicionar un volumen conocido de solución comercial de  $n$ -Bu<sup>-</sup>Li<sup>+</sup> vía septum (**I**) en el solvente de reacción (benceno) previamente destilado (Figura 1). Posteriormente, se inyectó un exceso de difenil-etileno (DFE) a través del séptum (**I**) para generar el aducto 2,2'-difenil hexil litio. Al cabo de 1 h de reacción, se agregó el monómero ( $\epsilon$ -CL) por la conexión (**M**) mediante la apertura del robinete (**R**). La polimerización de la  $\epsilon$ -CL se realizó empleando las condiciones de reacción descritas por Balsamo y col. [6].



**Figura 1** Esquema del reactor de síntesis de PCL. **Referencias:** (I): septum para inyección de iniciador, (M): conexión de monómeros y solventes, (VLC): conexión a la línea de vacío, (R): robinetes y (a): reactor de síntesis.

La reacción se finalizó por el agregado de ácido acético, y el polímero resultante se precipitó en metanol frío y se secó en estufa de vacío hasta peso constante. La modificación superficial para obtener grupos **-COOH** terminales unidos a la cadena de polímero se realizó por reacción con AM en presencia de piridina como catalizador, según lo reportado en la literatura [5].

La modificación química se llevó a cabo en solución, empleando tetrahydrofurano (THF) como medio de reacción a temperatura ambiente, para diferentes porcentajes en peso de AM en la mezcla reactiva, y distintos tiempos de de reacción. Los polímeros modificados (PCL1 a PCL5) se precipitaron en metanol frío, y se lavaron con acetona y agua destilada durante 1 hora para eliminar el excedente de AM no reaccionado. El polímero resultante se secó en estufa de vacío a 30°C hasta peso constante.

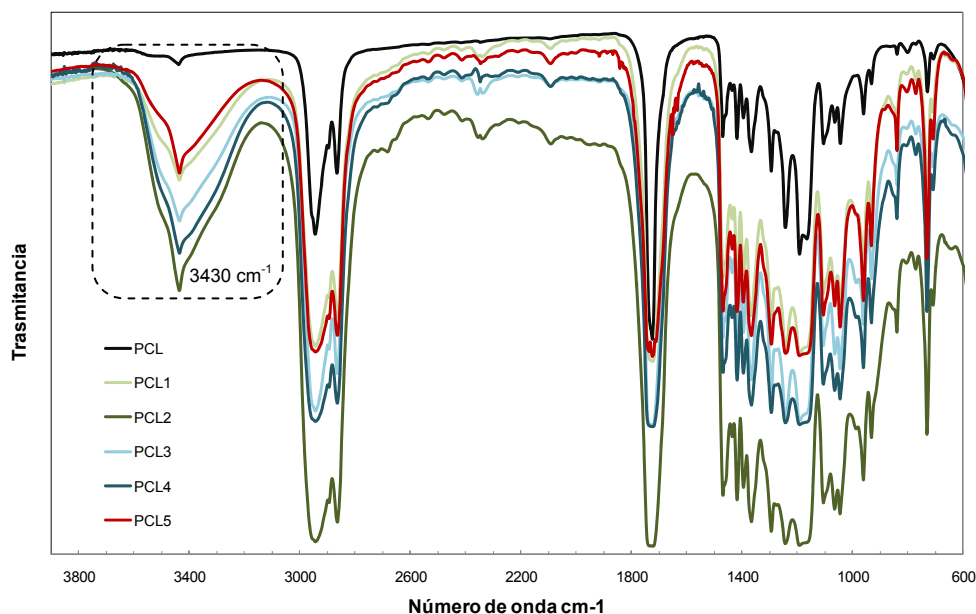
**Tabla 1.** Caracterización mediante SEC de PCL modificada químicamente

Muestra	Mn <sup>(a)</sup> (g/mol)	Mw/Mn <sup>(b)</sup>	AM %(p/p)	t (h)
PCL1	26.800	1,60	3	24
PCL2	29.400	1,54	3	48
PCL3	26.800	1,60	5	24
PCL4	29.400	1,54	5	48
PCL5	29.400	1,54	10	48

<sup>(a)</sup> Masa molar promedio en número calculada por cromatografía por exclusión de tamaños (SEC).

<sup>(b)</sup> Índice de polidispersión, según (SEC).

La Tabla 1 muestra algunos de los resultados obtenidos. La incorporación de AM al polímero se verificó mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). En la Figura 2 se muestran los espectros de PCL homopolímero sin modificar y de los polímeros modificados con 3, 5 y 10 % de AM en la mezcla reactiva inicial. En todos los espectros se observó un aumento en la banda de absorción a 3430 cm<sup>-1</sup> correspondiente al enlace  $\nu_{O-H}$ , de intensidad media, correspondiente al grupo **-OH** en ácidos no asociados.



**Figura 2.** Espectros FTIR correspondientes a PCL sin modificar y modificada con AM

Los resultados preliminares obtenidos mediante el análisis por FTIR indican que el AM efectivamente se incorpora al polímero. Asimismo, la muestra PCL2 (en la que se empleó un tiempo de reacción de 48 h y 3 % de AM en la mezcla reactiva) mostró la

mayor incorporación de AM, lo que indicaría que las condiciones de reacción empleadas para este caso resultan ser las más apropiadas.

### Conclusiones

Los resultados preliminares obtenidos permiten concluir que es posible obtener PCL con un control adecuado de la masa molar y bajos índices de polidispersión mediante síntesis aniónica en reactores con conexiones de tipo Schlenk. La modificación química en solución con anhídrido maleico, empleando piridina como catalizador, permitió sintetizar PCL con grupos **-COOH** terminales y distintos grados de funcionalización. Estos materiales serán luego sometidos a ensayos de bioactividad por inmersión en fluido corporal simulado (SBF) con el propósito de evaluar la capacidad que posee el material para formar apatita sobre su superficie. Esta propiedad los convertiría en materiales posibles de ser utilizados en el diseño de prótesis óseas.

### Referencias

- [1] H. Chen, X. Fan, J. Xia, P. Chen, X. Zhou, J.H.J. Yu, P. Gu, *International Journal of Nanomedicine*, 6, 453-461 (2011).
- [2] D. Puppi, F. Chiellini, A.M. Piras, E. Chiellini, *Progress in Polymer Science*, 35, 403-440 (2010).
- [3] Yena, H. Hea, L.J. Leea, W.S.W. Hoa, *Journal of Membrane Science*, 343, 180-188 (2009).
- [4] A. Oyane, M. Uchidab, C. Choong, J. Triffitt, J. Jones, A. Ito, *Biomaterials*, 26, 2407-2413 (2005).
- [5] M. Avella, M.E. Errico, P. Laurienzo, E. Martuscelli, M. Raimo, R. Rimedio, *Polymer*, 41, 3875-3881 (2000).
- [6] V. Balsamo, F. von Gyldenfeldt, R. Stadler, *Macromolecular Chemistry Physics*, 197, 1159-1169 (1996).