

Síntesis enzimática de poliláctido-co-glicólidos en líquidos iónicos.

María Mena-Martínez, Miquel Gimeno, Eduardo Bárzana

Departamento de Alimentos y Biotecnología. L-314. Facultad de Química-Edificio E, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad universitaria, C.P. 04510 México D.F.

e-mail: mmenam@gmail.com

Palabras clave: PLGA, líquidos iónicos, lipasa.

Introducción. Los poliláctido-co-glicólidos (PLGA) son copolímeros extensivamente utilizados en el sector médico principalmente en la liberación controlada de fármacos debido a sus propiedades de biocompatibilidad y biodegradabilidad¹. El PLGA puede ser sintetizado por la policondensación directa de los hidroxiácidos láctido y glicólido fundidos, la polimerización por apertura de anillo (aniónica o catiónica empleando catalizadores metálicos)². Debido a que este biopolímero es usado para aplicaciones médicas, es de gran interés obtenerlo sin el uso de catalizadores metálicos (toxicidad), por lo que el empleo de enzimas ofrece una alternativa limpia. Hoy en día la catálisis enzimática en medios no convencionales como los solventes orgánicos es muy utilizada, lamentablemente estos solventes en su mayoría son tóxicos y muy volátiles por lo que una buena disyuntiva es la utilización de líquidos iónicos (LI) ya que su capacidad solvatante, adecuada actividad enzimática y nula presión de vapor los hacen excelentes medios de reacción.

En este proyecto se están sintetizando PLGA enzimáticamente en líquidos iónicos.

Metodología. El biocatalizador utilizado fue la Lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada (Novozyme 435). La reacción se llevó a cabo a presión atmosférica en un vial con un 10 % p/p de biocatalizador con respecto al monómero y un 70 % p/p de monómero con respecto a la cantidad de líquido iónico³. Se probaron tres diferentes proporciones iniciales de monómeros (L-láctido:glicólido), 1:3, 1:1 y 3:1 p/p evaluando dos líquidos iónicos 1,3-hexametilimidazolio hexafluorofosfato (HMIMPF₆) y 1,3-butilmetilimidazolio hexafluorofosfato (BMIMPF₆) para cada reacción a tres diferentes temperaturas (65, 75 y 90 °C). Para caracterizar los copolímeros obtenidos se les realizó los siguientes análisis: ¹H RMN, rayos-x, análisis térmicos (calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría) y determinación del peso molecular mediante cromatografía de permeación en gel (GPC).

Resultados y discusión. En la Fig. 1 se presenta la reacción general para la síntesis enzimática de PLGA en líquidos iónicos.

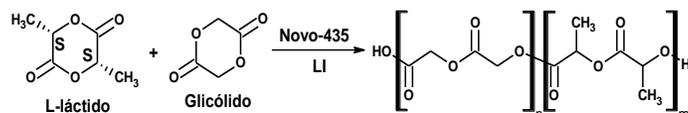


Fig. 1. Síntesis enzimática de PLGA en líquidos iónicos.

A la temperatura de 65 °C se determinó por medio de ¹H RMN que el mayor porcentaje de incorporación de L-láctido al copolímero de PLGA se dio en la relación 3:1 para ambos líquidos iónicos; por otro lado, el mayor porcentaje de recuperación de polímero se obtuvo en la relación 1:3 con el líquido iónico BMIMPF₆ a esta temperatura, aunque con baja incorporación de L-láctido. Los resultados experimentales indican que la velocidad de polimerización del glicólido fue mayor a estas condiciones que la del L-láctido. Al realizar el incremento de temperatura de 65 a 90 °C se observó un incremento del porcentaje de incorporación del L-láctido, así como también un aumento en el porcentaje de recuperación del polímero. Asimismo, se observó que al aumentar la temperatura, se incrementó el peso molecular del polímero (cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados obtenidos en la síntesis de PLGA en LI

LI*	Relación (L-láctido:glicólido)	Tiempo (días)	Recuperación (%)	L-láctido (%)	Mn	T(° C)
1	1 (3:1)	11	28.0	19.3	788	65
1	2 (1:1)	9	45.6	8.3	1,167	65
1	3 (1:3)	5	40.2	2.0	3,536	65
2	4 (3:1)	12	31.7	38.1	495	65
2	5 (1:1)	10	39.9	9.5	731	65
2	6 (1:3)	12	54.3	5.2	1,026	65
2	7 (3:1)	9	41.3	50.9	1,477	75
2	8 (3:1)	5	61.3	71.7	15,262	90

*LI: 1:HMIMPF₆; 2:BMIMPF₆

Conclusiones. Mediante la reacción enzimática en líquido iónico se puede obtener PLGA.

Agradecimiento. Proyecto CONACyT 48641 y beca de maestría (MM).

Bibliografía.

- Huijser, S., Staal, B. y Duchateau, R. (2006). Topology Characterization by MALDI-ToF-MS of Enzymatically Synthesized poly(lactide-co-glycolide). *Biomacromolecules*. 7(9): 2466-2469.
- Dechy-Cabaret, O., Martin-Vaca, B. y Didier, B. (2004). Controlled ring-opening polymerization of lactide and glycolide. *Chem. Rev.* 104(12): 6147-6176.
- Chanfreau, S., Porrás-Domínguez, J., Ramírez-Gilly, M., Gimeno, M., Roquero, P. y Bárzana, E. *Eur Polym. J.* enviado diciembre 2008.