

MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE LACTURO DE ALTA PUREZA A PARTIR DE LA DEPOLIMERIZACIÓN DE POLI(ÁCIDO LÁCTICO)

A METHOD TO OBTAIN HIGH PURITY LACTIDE BY THE DEPOLYMERIZATION OF POLY(LACTIC ACID)

Daria A. Fuentes¹, Miguel A. Díazgranados¹, Jairo E. Perilla¹

Recibido: 30/11/05 – Aceptado: 15/11/06

RESUMEN

Se sintetizó lacturo por medio de la policondensación de ácido láctico a 180 °C y 5,3 kPa durante 120 minutos, y una posterior depolimerización a 220 °C y 5,3 kPa durante 40 minutos usando cloruro de estaño dihidratado como catalizador. Se utilizó un sistema novedoso de reacción y separación, recolectando el lacturo sólido y dejando en fase vapor el agua y el ácido láctico, garantizando así una alta pureza del producto y evitando reacciones reversibles.

Palabras clave: Ácido láctico, poli(ácido láctico), polímeros biodegradables

ABSTRACT

Lactide was synthesized by polycondensation of lactic acid at 180 °C and a 5.3 kPa for 120 minutes, and a subsequent depolymerization at 220 °C and 5.3 kPa for 40 minutes using dehydrated tin chloride as catalyst. A new reaction separation system was used, collecting the lactide in solid form and leaving water and lactic acid as vapor. This guarantees a

high purity product and avoids any reversible reaction of lactide.

Key words: Lactic Acid, poly(lactic acid), lactide, biodegradable polymers

INTRODUCCIÓN

Los plásticos sintéticos constituyen la mayor cantidad de materiales presentes en la vida diaria, y sin duda su uso se incrementará en los próximos años gracias a los continuos desarrollos en esta área. Los polímeros petroquímicos como el poliestireno, el polipropileno y el polietileno son ampliamente usados en el área de alimentos, biomedicina y agricultura, debido a sus excelentes propiedades, y seguramente continuarán jugando un papel importante a pesar de su resistencia a la biodegradación. Sin embargo, son innumerables las aplicaciones, en especial las farmacéuticas y biomédicas, en las cuales se hace imprescindible la biodegradabilidad del material polimérico. Este hecho ha generado un enorme interés en producir polímeros que puedan ser degradados

¹ Departamento de Ingeniería Química, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá. Bogotá, Colombia, jeperillap@unal.edu.co

por agentes biológicos, y más aún, que el polímero mismo y los productos intermedios de los procesos de biodegradación no sean tóxicos. De esta forma, se puede pensar en la producción de recubrimientos para alimentos y fármacos que puedan ser ingeridos sin riesgo para la salud, sistemas terapéuticos de dosificación de fármacos que después de finalizar el proceso de liberación se degraden sin necesidad de retirar el polímero del organismo, espumas y otra infinidad de productos que pueden ser transformados por técnicas tradicionales, por ejemplo, extrusión, inyección. El presente trabajo consiste en la obtención de lacturo (Lc) como materia prima para la producción de poli(ácido láctico) (PAL) de alto peso molecular, el cual presenta características de biodegradabilidad y biocompatibilidad con innumerables aplicaciones (1).

El ácido láctico (AL) es un hidroxíacido de estructura simple, el cual puede polimerizar por poliesterificación directa entre los grupos carboxilo e hidroxilo. Las reacciones de policondensación están descritas por un esquema cinético de polimerización por pasos, por lo cual, para obtener pesos moleculares importantes se requieren altos valores de conversión (2). Södergård y Stolt (3), obtuvieron PAL de bajo peso molecular ($\sim 2 \times 10^4$) mediante policondensación de AL. Sin embargo, otros estudios han conducido a la obtención de PAL de alto peso molecular por medio de policondensación directa de AL en estado sólido (4, 5). Estas polimerizaciones se caracterizan por el uso de diferentes catalizadores, tales como $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, LaCl_3 , TiO_2 y SnO_2 (6). Otros investigadores polimerizaron una solución de AL en atmósfera inerte sin el uso de catalizadores, obteniendo PAL

con pesos moleculares de ~ 16000 (6). Esta última alternativa cobra gran importancia considerando que para las aplicaciones de tipo farmacéutico el contenido de metales pesados resulta crítico.

La depolimerización controlada de PAL de bajo peso molecular forma un dímero cíclico denominado lacturo (Lc). Este compuesto puede polimerizar mediante un esquema de apertura de anillo para producir PAL de pesos moleculares apreciablemente mayores que los obtenidos mediante policondensación, $\sim 5 \times 10^5$ (3, 7), lo cual es útil si se desea producir artículos con alta resistencia mecánica. Se han realizado múltiples investigaciones con diferentes catalizadores y técnicas de polimerización que han generado resultados muy diversos de peso molecular, estereoselectividad, propiedades mecánicas, y de degradación (8, 9, 10).

La producción del Lc requiere la formación de un prepolímero de PAL, normalmente obtenido por policondensación. Se sugieren pesos moleculares promedio de PAL obtenido por policondensación entre 400 y 2500 para favorecer la producción de Lc (11). Una vez obtenido el lacturo, la separación de éste de los demás productos de reacción es de gran importancia. Hasta donde llega el conocimiento de los autores, no se encuentra en la literatura información detallada acerca de esta separación, salvo en algunos casos en que se plantea que ésta se realiza por medio de una destilación de lacturo, ácido láctico y agua, obteniendo lacturo en los fondos (11). Sin embargo, esta metodología implica un gran contacto entre los productos de reacción, favoreciendo la reacción reversible del lacturo hacia su materia prima, el ácido

lático, lo cual disminuye considerablemente el rendimiento del proceso. Este trabajo plantea una nueva metodología de reacción separación que evita las reacciones no deseadas y que implica un aumento en la producción de Lc. La Figura 1 esquematiza la obtención de PAL de alto peso molecular a partir de AL.

PARTE EXPERIMENTAL

Se utilizó AL en solución acuosa al 88% en peso producido por Galactic (Bruselas, Bélgica). Como catalizador se usó cloruro de estaño dihidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Sigma-Aldrich, Alemania). Los demás solventes y fungibles que se usaron fueron de la más alta calidad disponible, y se utilizaron tal y como vienen en el empaque sin una posterior purificación. La caracterización del producto se realizó mediante calorimetría de barrido diferencial

(DSC; TA Instruments 2910), a una velocidad de calentamiento de $2\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ en atmósfera de nitrógeno ($50\text{ mL}/\text{min}$). Se practicó resonancia magnética nuclear (^1H -RMN 400 MHz; Bruker), usando cloroformo deuterado (CDCl_3 , Merck, Darmstadt, Alemania) como solvente. El peso molecular del polímero se determinó por análisis de grupos finales mediante el valor ácido, disolviendo $0,15\text{ g}$ de muestra en 40 mL de solución tolueno-isopropanol al 50% en volumen, titulando con una solución de KOH-metanol $0,1\text{ N}$. Se asegura una alta reproducibilidad en todas las etapas de la experimentación (en ningún caso el error supera el 5%), por lo que no se realizan réplicas de todos los puntos experimentales.

Usando un balón de fondo plano de 1 L con agitación magnética y calentamiento controlado, se llevó a cabo la polimeriza-

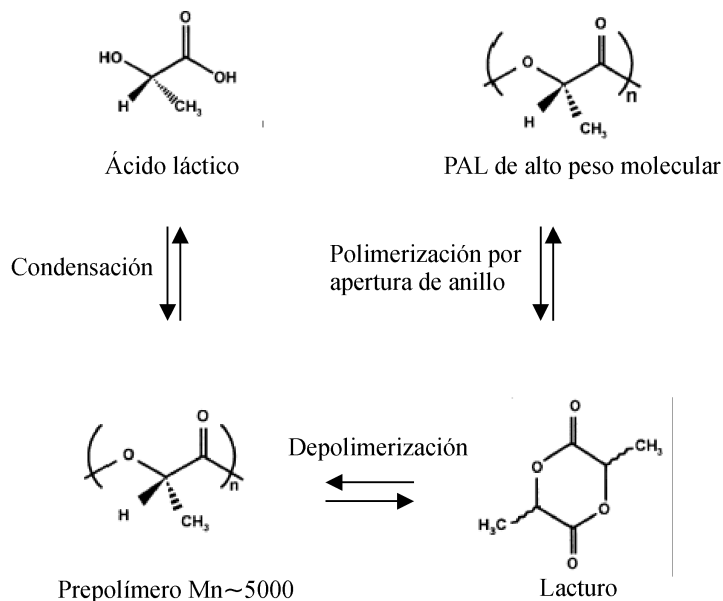


Figura 1. Esquema general para la obtención de poli(ácido láctico) de alto peso molecular.

ción de 200 mL de AL a temperaturas entre 100 °C y 230 °C, presión de 5,25 kPa. Tanto las condiciones de temperatura como de presión se alcanzaron por medio de rampas para impedir la evaporación súbita del AL y también para evitar la carbonización del contenido del reactor. Con el avance del proceso, en el destilado se obtiene el agua inicialmente presente en el sistema más la producida en la reacción de policondensación, mientras que en el frasco de reacción se acumulan oligómeros de ácido láctico. El peso molecular promedio en número obtenido en la policondensación se evaluó por determinación de grupos finales.

La depolimerización de los oligómeros se llevó a cabo en un balón de fondo plano de 1 L con agitación y calentamiento controlado, usando como catalizador $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. La temperatura de reacción se estudió en el intervalo de 150 °C a 230 °C, y la presión fue de 5,25 kPa. En el recipiente de reacción permanece el PAL de bajo peso molecular, y se producen vapores de agua, AL y Lc. La purificación de la corriente de vapores se realizó mediante condensación fraccionada, en un dispositivo que permitía la sublimación inversa del Lc, obteniéndose en forma sólida sobre las paredes, y manteniendo el agua y el AL en fase vapor. Posteriormente, estos vapores se condensaron y separaron por destilación al vacío. De esta manera se garantiza una alta pureza del Lc el cual se obtiene en forma de cristales adheridos al dispositivo. El Lc puede ser retirado del dispositivo por fusión o por limpieza mecánica. La pureza del Lc obtenido se verificó mediante el comportamiento a la fusión y la caracterización de grupos funcionales por RMN.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Uno de los factores determinantes durante la polimerización es la calidad de la materia prima utilizada. El AL es normalmente obtenido como producto de fermentación y, dependiendo del proceso, el producto puede estar acompañado con niveles considerables de azúcares. Estos residuos, aún en pequeñas cantidades, pueden caramelizar impidiendo el desarrollo de la reacción. La degradación del color se ve también favorecida por la presencia de aire, por lo cual es necesario que el sistema de reacción sea hermético y mantenga una atmósfera de nitrógeno. Las rampas de presión y temperatura son determinantes para el proceso ya que un aumento repentino de la temperatura y bajas condiciones de vacío favorecen la degradación del medio de reacción. Así mismo, un aumento rápido en el vacío implica la evaporación del AL antes de lograr su conversión a polímero. En la Figura 2 se muestran los perfiles de temperatura y presión utilizados durante el proceso, con los que se logra un adecuado desempeño del medio de reacción. Puede verse (Figura 2) cómo las condiciones finales de la reacción de oligomerización no se logran inmediatamente. En ensayos no publicados se encontró que el uso de rampas de temperatura y presión más rápidas producían una degradación bastante apreciable de los componentes del reactor, y aumentaban la pérdida de monómero en los destilados.

En las primeras fases del proceso de oligomerización se produce esencialmente el retiro del agua que acompaña al AL inicialmente alimentado. Junto con el agua, una fracción de AL es arrastrada por la corriente, los vapores y la pérdida

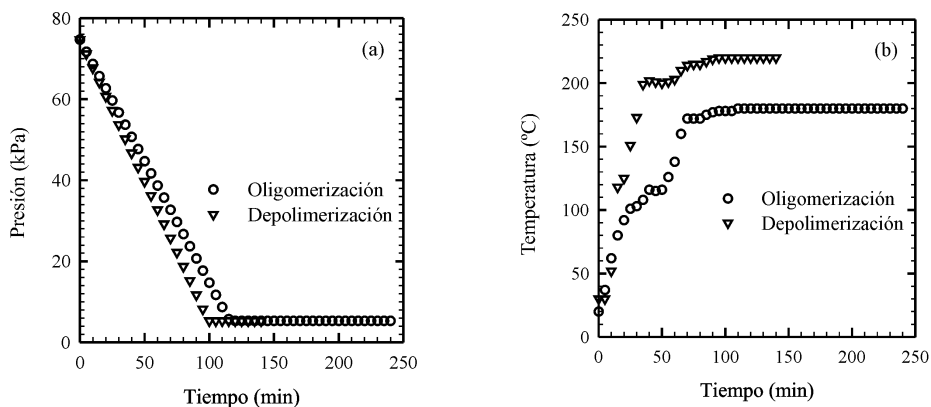


Figura 2. Perfiles de presión (a) y temperatura (b) para las reacciones de oligomerización y depolimerización en la síntesis de lacturo.

en los destilados. De todas formas, el adecuado control de las condiciones de temperatura y vacío conduce a una mínima fracción de monómero en los destilados. Después de esta fase inicial de secado, el flujo de agua en la corriente de destilado disminuye, favoreciendo la reacción de poliesterificación. La Figura 3 muestra la influencia del tiempo y la temperatura de reacción en el peso molecular. Incrementos en el tiempo y la temperatura implican un aumento en el peso molecular, y esta tendencia es especialmente marcada con

la temperatura. En la Figura 3 se observa que con tiempos reducidos (20 min), el avance de la reacción a 180 °C es mínimo produciendo grados de polimerización muy bajos (~2-3). Esto puede atribuirse a la alta cantidad de agua que inicialmente estaba en el sistema, y que es termodinámicamente desfavorable para el avance de la reacción. Después de 120 min (180 °C) se obtuvo un peso molecular promedio numérico (\bar{M}_n) de 622, que se considera adecuado para iniciar la depolimerización, ya que pesos moleculares

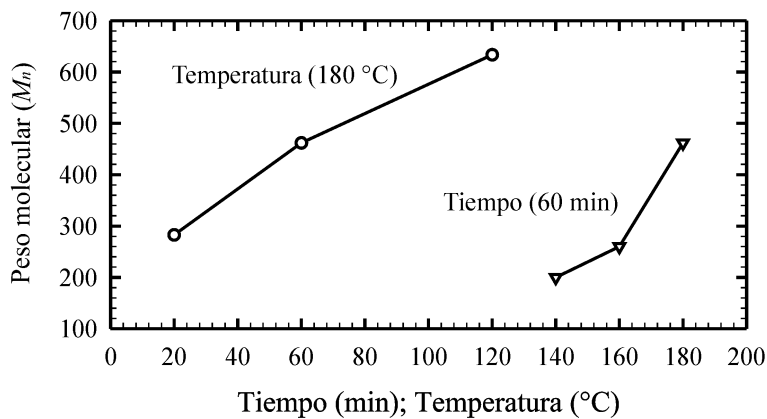


Figura 3. Efecto de la temperatura y del tiempo de reacción en la polimerización del ácido láctico.

menores a 500 no favorecen la formación del dímero cíclico, y pesos moleculares mayores a 1000 acarrear problemas de fenómenos de transporte por el aumento en la viscosidad. La Figura 3 muestra igualmente un marcado efecto de la temperatura de reacción sobre el peso molecular de los oligómeros producidos. Transcurridos 60 min de reacción, a 140 °C el avance de la oligomerización es muy bajo, atribuido a la menor velocidad de evacuación de agua. A 160 °C el avance de la reacción es mayor aunque el cambio no es drástico, y a 180 °C se observa un mayor incremento en el peso molecular. En experimentos llevados a temperaturas superiores se notó que si bien el grado de polimerización aumenta, la degradación del color es mayor al igual que la pérdida de AL en los destilados. Además, a mayor temperatura la reacción de ciclización a Lc es más favorable, por lo que si se deseara obtener pesos moleculares mayores, se debe incrementar el tiempo de reacción o usar catalizadores.

El PAL de bajo peso molecular obtenido mediante poliesterificación se depolimerizó usando cloruro de estaño dihidratado como catalizador en una proporción equivalente al 1% en peso. En general, el aumento en la cantidad de catalizador favorece la producción de Lc pero para valores mayores al 1% el cambio ya no es significativo. La Figura 2 presenta las rampas de temperatura y presión para la etapa de depolimerización. Puede verse que las condiciones de reacción se obtienen más rápidamente que en la etapa de oligomerización, debido a la sensibilidad del medio de reacción y del producto a la temperatura. La temperatura en esta etapa se mantuvo a 220 °C, la presión en 5,25 kPa y el tiempo de reacción fue de 40

minutos. Como se mencionó previamente, ésta es una reacción de equilibrio y el uso del catalizador favorece ambas direcciones de la reacción. Por tanto, es de gran importancia retirar el Lc lo más rápido posible tan pronto se forma. Esto se logra mediante la aplicación de alto vacío al medio de reacción. Sin embargo, se hace necesario mantener la corriente de vapores en ese estado hasta que llegue al dispositivo recolector de Lc para evitar la interacción entre el agua, el AL y el Lc, lo cual favorece reacciones reversibles y por tanto disminución del rendimiento.

En la Figura 4 se advierte un seguimiento de \bar{M}_n para todo el proceso de obtención del Lc. Se observan claramente las 2 etapas del proceso, una primera etapa de oligomerización a 180 °C, donde el máximo peso molecular obtenido es de 630, y una segunda etapa de depolimerización catalizada (200 °C y 220 °C), en donde inicialmente hay un aumento significativo del peso molecular. En esta segunda etapa, debido a la mayor temperatura y al uso de catalizador, los oligómeros de AL se degradan formando Lc, lo que en teoría disminuiría drásticamente el peso molecular. Sin embargo, el catalizador favorece ambas reacciones (polimerización y depolimerización), por lo que algunas fracciones de PAL reaccionan, favorecidas por la temperatura y el catalizador, produciendo la elevación del peso molecular observada en la Figura 4. No obstante, una vez alcanzadas las condiciones de formación de Lc, el peso molecular cae rápidamente demostrando la depolimerización del medio de reacción. Es importante recordar que todo el proceso es una reacción de equilibrio y, por tanto, si la velocidad de salida de Lc es menor que la velocidad de polimerización, entonces aun a las condiciones de reacción

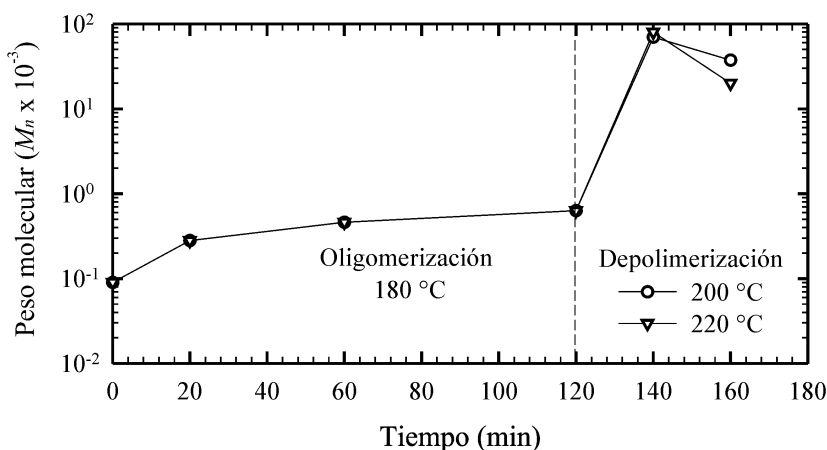


Figura 4. Evolución del peso molecular (\bar{M}_n) del PAL para las etapas de oligomerización y depolimerización.

el peso molecular tenderá a aumentar disminuyendo así la formación de Lc.

En la etapa de depolimerización se retiró en forma continua una mezcla de Lc, AL y agua en fase vapor. Debido a que existe una reacción de equilibrio entre el Lc y el PAL de bajo peso molecular, el Lc obtenido de la segunda reacción (depolimerización) debe aislarse en lo posible de los demás productos de mezcla gaseosa. Además, después de determinado tiempo, el contenido de Lc se reduce considerablemente si se encuentra mezclado con AL y agua. Por estas razones, el método sugerido como condensación y posterior destilación de esta fase vapor podría no ser el más adecuado, ya que implica un mayor tiempo de contacto entre el agua, el AL y el Lc.

Existe una diferencia apreciable en los puntos de fusión de los destilados del medio de reacción, por lo que el dispositivo utilizado en este proceso permite separar el Lc de los otros dos componentes por medio de una sublimación inversa obteniéndose así cristales puros de Lc mientras que el agua y el AL continúan en fase

vapor y se pueden separar fácilmente con una posterior destilación. En el dispositivo, el Lc solidifica sobre la superficie, la cual se mantiene a una temperatura de 50 °C, que a las condiciones de vacío es insuficiente para condensar agua o AL. Una vez formado el producto, se puede retirar ya sea por fusión de los cristales puros y posterior recolección, o retirándolos manualmente. En la presente investigación, los cristales fueron removidos manualmente de la superficie del condensador. El Lc obtenido es altamente puro, y puede ser usado inmediatamente en la reacción de apertura de anillo que permite obtener el PAL de alto peso molecular.

La literatura abierta presenta datos muy escasos sobre la caracterización del Lc. En la presente investigación, como primera medida se realizó un ensayo de DSC a una velocidad de calentamiento de 2 °C/min que permitió determinar el punto de fusión del producto y la pureza del mismo. En la Figura 5 se observa la curva de fusión mostrando un valor de ~119.8 °C para el punto de fusión. El pico de fusión es consi-

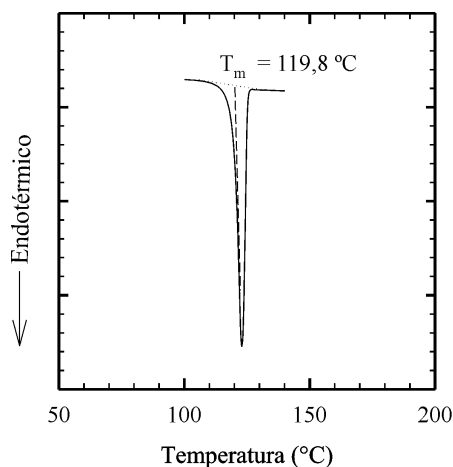


Figura 5. Termograma de DSC para Lc. Velocidad de calentamiento 2 °C/min.

derablemente estrecho lo cual es un claro indicio de la pureza de la muestra.

El material obtenido en la sublimación inversa fue sometida a análisis de RMN: ^1H -RMN, que permitió confirmar molecularmente que el producto obtenido corresponde al Lc. La Figura 6 presenta el espectro ^1H -RMN para el Lc donde se pueden apreciar los picos característicos para este compuesto, δ 1,6(3H,d,H-1), 5(1H, m,H-2) correspondientes a los hidrógenos metílicos y al hidrógeno metilénico. La integración de 3 a 1 respectivamente y la posición de los picos confirman la estructura del compuesto cíclico. Si bien para la preparación de las muestras de RMN el producto se sometió a diversos lavados, la pureza del producto, tal y como se obtiene del proceso, es muy alta. Éste es un factor muy importante, ya que los

procesos de producción reportados sugieren la destilación al vacío como método de purificación. En la metodología empleada este paso se evita, y un producto adecuado para la polimerización se obtiene directamente del medio de reacción, con la posibilidad de escalarse a mayores niveles de producción, objetivo que actualmente persigue el grupo de investigación.

CONCLUSIONES

En el presente reporte se mostró el proceso de síntesis de Lc como precursor para la producción de PAL de alto peso molecular. Se estudió un proceso de síntesis en tres etapas: *i*) policondensación a 190 °C y 5,25 kPa en donde se busca concentrar el ácido láctico y formar oligómeros de pesos moleculares alrededor de 600; *ii*) depolimerización catalizada con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a 220 °C y 5.25 kPa, produciéndose Lc en fase vapor; y *iii*) separación del agua y el ácido láctico por medio de una sublimación inversa del Lc, obteniendo se así un producto de alta pureza como lo muestran las pruebas de RMN y DSC. El peso molecular promedio en nú-

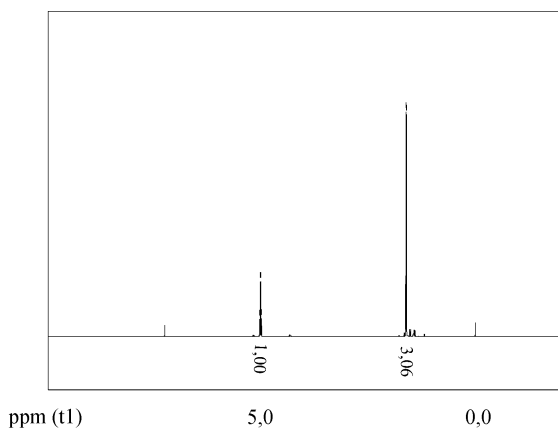


Figura 6. Espectro ^1H -RMN para el Lc sintetizado (400MHz, CDCl_3).

mero (\overline{M}_n) obtenido en la primera etapa es una variable determinante que influye radicalmente sobre la producción de Lc encontrándose como adecuado el valor de 600 logrado en la experimentación. El método de síntesis ofrece enormes ventajas respecto a los procesos que se encuentran patentados, en relación con la alta pureza del producto y el menor número de etapas. Esto permite la obtención de un monómero de alta utilidad en la síntesis de biopolímeros.

AGRADECIMIENTOS

La presente investigación ha sido parcialmente financiada por la División Nacional de Investigaciones de la Universidad Nacional de Colombia (Dinain) proyecto 20601003559, a quienes los autores expresan su agradecimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kricheldorf, H. R. Syntheses and application of polylactides. *Chemosphere* 2001; **43**:49-54.
2. Odian, G. *Principles of polymerization 4th Ed.* Wiley-Interscience. Hoboken, NJ 2004.
3. Södergård, A.; Stolt, M. Properties of lactic acid based copolymers and their correlation with composition. *Prog Polym Sci* 2002; **27**: 1123-1163.
4. Fukushima, K.; Furuhashi, Y.; Sogo, K.; Miura, S.; Kimura, Y. Stereoblock poly(lactic acid): synthesis via solid-state polycondensation of a stereocomplexed mixture of poly(L-lactic acid) and poly(D-lactic acid). *Macromol Biosci* 2005; **5**: 21-29.
5. Moon, S. I.; Lee, C. W.; Taniguchi, I.; Miyamoto, M.; Kimura, Y. Melt/Solid polycondensation of L-lactic acid: an alternative route to poly(L-lactic acid) with high molecular weight. *Polymer* 2001; **42**: 5059-5062.
6. Kim, K. W.; Woo, S. I. Synthesis of high molecular weight poly(L-lactic acid) by direct polycondensation. *Macromol. Chem Phys* 2002; **203**: 2245-2250
7. Deng, X.; Yuan, M.; Li, X.; Xiong, C. Polymerization of lactides and lactones VII. Ring-opening polymerization of lactide by rare earth phenyl compounds. *European Polymer Journal* 2000; **36**:1151-1156.
8. Hyon, S. H.; Jamshidi, K.; Ikada, Y. Synthesis of polylactides with different molecular weights. *Biomaterials* 1997; **18**: 1503-1508.
9. Zhang, C.; Liao, L.; Liu, L. Rapid ring opening polymerization of D,L-Lactide by microwaves. *Macromol Rapid Commun* 2004; **25**:1402-1405.
10. Ando, A.; Kimura, K.; Onda, Y.; Yamashita, Y. New attempt at the stereoselective polymerization of lactide by using crystallization during polymerization. *Macromol Rapid Commun* 2005; **26**:98-102.
11. Gruber, P. R.; Hall, E. S.; Kolstad, J. J.; Iwen, M. L.; Benson, R. D.; Borchardt, R.L. *U.S. Pat* 1992; 5,142,023.