

RESSALVA

**Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo deste
documento será
disponibilizado somente a
partir de 29/08/2027.**



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Instituto de Química de Araraquara

**Polimerização enzimática da ϵ -caprolactona
a partir de lipases suportadas em nanopartículas
de óxido de ferro assistidas por campo magnético
alternado**

Relatório final de pesquisa apresentado ao Programa de
Pós Doutorado da UNESP (Edital PROPE 05/2024),
pelo pós-doutorando Rodolfo Debone Piazza.

Bolsista: Dr Rodolfo Debone Piazza

Supervisor: Prof^o Dr Rodrigo Fernando Costa Marques

Araraquara

2025

Sumário

Resumo	3
Introdução	4
Objetivos.....	7
Materiais e Métodos	7
Reagentes utilizados	7
Síntese das nanopartículas de óxido de ferro.....	7
Funcionalização das nanopartículas magnéticas	8
Modificação da superfície com enzima	8
Polimerização enzimática	8
Caracterizações	9
Resultados e Discussão.....	11
Síntese e funcionalização das nanopartículas magnéticas	11
Modificação da superfície com enzima	14
Polimerização enzimática	19
Conclusões.....	22
Orientações	24
Disciplinas ministradas	25
Atividades de extensão	26
Participação em congressos	27
Bancas avaliadoras.....	28
Outras atividades relevantes	29
Comentários do Supervisor.....	Erro! Indicador não definido.
Referências	30

Resumo

A policaprolactona (PCL) é um poliéster biodegradável e biocompatível com grande potencial em aplicações biomédicas. A síntese tradicional de PCL por polimerização por abertura de anel (ROP) com catalisadores metálicos levanta preocupações ambientais. Em contraste, a polimerização enzimática surge como uma alternativa sustentável. Este estudo investigou a síntese enzimática de PCL utilizando lipase pancreática imobilizada em nanopartículas magnéticas de óxido de ferro. A imobilização da enzima sobre o óxido de ferro oferece vantagens como maior estabilidade, fácil separação e recuperação do catalisador na presença de campo magnético. As nanopartículas de óxido de ferro foram sintetizadas por coprecipitação e funcionalizadas com 3-aminopropil-trietoxissilano (APTS) para imobilização enzimática. A caracterização por difração de raios X (XRD), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e potencial zeta confirmou a obtenção de agregados enzimático e magnético. Os resultados demonstraram que tanto as enzimas livres quanto as imobilizadas catalisaram eficazmente a polimerização de ϵ -caprolactona, resultando na produção de PCL. Além disso, foi possível observar a influência do campo magnético alternado nas sínteses de polímeros com diferentes tamanhos de cadeia e a reutilização das enzimas em, pelo menos, quatro processos de síntese. Esta pesquisa contribui para o desenvolvimento de métodos de síntese de polímeros mais ecológicos, com potencial para a produção de materiais avançados com menor impacto ambiental.

Introdução

O corpo humano é composto por vários tecidos que estão organizados em estruturas hierárquicas que vão da macro à nanoescala. Esses tecidos desempenham funções distintas para garantir que o corpo funcione adequadamente. O desenvolvimento deste campo tem permitido mimetizar estruturas biológicas a partir de materiais multifuncionais para a reparação e substituição de órgãos e tecidos não saudáveis, além de sistemas de administração controlada de medicamentos ¹. Apesar dos avanços científicos e tecnológicos na área médica as perspectivas em curto prazo são alarmantes. A previsão de novos casos de câncer aumenta ano após ano, assim como a possibilidade de resistência bacteriana aos antibióticos ^{2,3}. O envelhecimento da população e a tendência de aumentar a expectativa de vida também impactam a área médica no que diz respeito ao desenvolvimento de materiais para a engenharia de tecidos. Diante este cenário, os polímeros têm desempenhado papel fundamental para o desenvolvimento de áreas como a medicina, farmacêutica e engenharia biomédica. Em especial os polímeros biodegradáveis encontram aplicações como implantes artificiais, sistemas de administração de medicamentos ou ainda materiais funcionais para engenharia de tecidos ⁴.

Entre os polímeros biodegradáveis a policaprolactona (PCL) apresenta inúmeras vantagens dentro da área médica. PCL é um poliéster alifático sintético, não tóxico, biodegradável e biocompatível, com capacidade de ser moldado em vários formatos e estruturas e apresentar excelente estabilidade térmica ⁵⁻⁷. A Food and Drug Administration (FDA), agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, aprovou o uso de PCL em humanos em dispositivos como suturas, curativos e plataformas de liberação controlada, por exemplo ⁸.

O mercado global de PCL foi avaliado em US\$ 494,8 milhões em 2023, sendo estimado que atinja a cifra de US\$ 1193,1 milhões próxima década ⁹. Atualmente, a PCL é obtida através de dois métodos: a policondensação PCL a partir de ácido 6-hidroxihexanóico e polimerização de abertura de anel (ROP) de ϵ -caprolactona. O processo ROP é o mais recomendado, pois produz PCL com propriedades mecânicas superiores, menores valores de dispersividade e maior massa molecular ⁸. O método de polimerização por abertura de anel não necessita de catalisadores, o que o torna um processo seguro que evita a presença de substâncias perigosas que podem ser

prejudiciais aos seres vivos. No entanto, catalisadores como isopropóxido de alumínio(III) e 2-etilhexanoato de estanho(II) tem sido usado para acelerar a reação e aumentar o rendimento ¹⁰.

Uma alternativa aos métodos convencionais de obtenção de PCL é a polimerização enzimática ¹¹. Algumas enzimas hidrolíticas demonstram estabilidade em solventes orgânicos e podem ser utilizadas na síntese de polímeros através de processos de condensação que podem ser desafiadores ou impossíveis de serem alcançados através de meios convencionais em condições aquosas. As lipases desempenham um papel crucial na facilitação da abertura do anel de lactona, o resultando em sua polimerização. O grupo liderado por Shiro Kobayashi publicou o primeiro estudo sobre polimerização enzimática de lactonas ¹². O processo de polimerização em solventes orgânicos necessita de uma quantidade significativa de enzima (20–50% em peso de enzima/peso de monômero). O papel da água no mecanismo permanece em debate. Segundo Kobayashi, o monômero ativado serve como processo pelo qual ocorre a polimerização enzimática. A etapa lenta é a produção de um intermediário acil no sítio ativo da enzima. Desta forma, tem havido um notável aumento de interesse na polimerização enzimática como meio de obtenção de PCL através de ROP. O uso de lipases para esse fim ganhou força considerável. Uma vantagem notável das lipases é a sua capacidade de catalisar processos de esterificação e transesterificação sob condições operacionais brandas, não deixando resíduos nocivos. Várias lipases, incluindo Lipase pancreática de porco, *Pseudomonas fluorescens*, *Candida Antarctica* Lipase B (CALB) e *Candida rugose*, foram utilizadas com sucesso na produção de PCL ¹⁰. Este desenvolvimento é um passo significativo para a criação de métodos mais sustentáveis e ecológicos para a produção de PCL.

Neste ponto é fundamental destacar o ponto de convergência entre os temas desenvolvidos dentro do grupo de pesquisa. A primeira questão refere-se à utilização de uma rota alternativa de obtenção de PCL, buscando princípios mais verdes. Nos últimos anos, o grupo tem desenvolvido pesquisa em sistemas auto-organizáveis a base de PCL para incorporação e liberação sustentada de fármacos que apresentam baixa solubilidade no meio fisiológico ^{13–16}. Embora a PCL obtida nestes trabalhos foram sintetizadas a partir da rota convencional de polimerização de abertura de anel

catalisada por 2-etilhexanoato de estanho(II), é notável a relevância e a procura de informações sobre a PCL devido ao grande número de citações recebidas. Paralelamente o grupo também tem atuado na obtenção de suportes nanoestruturados a base de nanopartículas magnéticas e óxido de grafeno magnético para imobilização de enzimas ¹⁷⁻²⁰. O objetivo desta linha de pesquisa consiste na utilização de campo magnético externo para remoção do biocatalisador e posterior reutilização em vários ciclos para obtenção de combustíveis renováveis. De uma maneira geral foi possível demonstrar que a imobilização permite a reutilização das enzimas por ciclos suficientes que justifiquem a diminuição dos custos associados a hidrólise de fontes renováveis.

A eficiência das enzimas é significativamente influenciada por vários parâmetros operacionais, incluindo pH, temperatura e tempo, sendo essencial otimizar estes parâmetros para garantir a hidrólise de produtos com bons rendimentos sem que ocorra a desnaturação da enzima. O grupo também tem explorado outras propriedades magnéticas, como a aplicação de campo magnético alternado durante hidrólise. Sob estas condições, as nanopartículas magnéticas são capazes de aquecer o meio de dispersão pela liberação de calor oriundas da relaxação magnética e, em função da frequência e campo magnético aplicado, as nanopartículas vibram no meio de dispersão, tal como “nano barras magnéticas” ²¹. A literatura relata que o efeito da atividade hidrolítica em enzimas suportadas é mais proeminente quanto menor for a frequência de campo alternado utilizado, permitindo maior contato entre a enzima e o substrato. O presente projeto visa elucidar a hipótese de que o efeito oposto pode ser observado para polimerização enzimática. A consequência direta observada pela técnica de polimerização em massa é um aumento significativo da viscosidade do meio reacional provocado pelo aumento da massa molar do polímero em formação. A estratégia proposta considera que em meios de maior viscosidade o complexo enzima/substrato fique em contato por tempo suficiente para que a polimerização enzimática ocorra, mesmo quando maiores frequências de campo magnético alternado sejam utilizadas e a viscosidade seja reduzida devido ao aquecimento provocado pelos processos de relaxação.

em congressos. A pesquisa permitiu o aprofundamento na compreensão e interpretação dos resultados. Além disso, a experiência didática foi uma etapa fundamental para o crescimento profissional e consolidação da carreira acadêmica do bolsista.

Orientações

1. Leticia Verdelli Sousa. Utilização de hidrogéis a base de PVA e PAA na Restauração de Peças oxidadas de Cobre em obras de arte. Início: 2024. Iniciação científica (Graduando em Abi - Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. (Orientador).

Disciplinas ministradas

Em 2025 o bolsista atuou como professor substituto, ministrando as disciplinas:

1. Físico-Química Experimental. (Carga Horária 20h)

Curso: Engenharia Química

2. Equilíbrio entre fases e fenômenos de superfície. (Carga Horária 40h)

Curso: Licenciatura em Química

Período: 04/2021 – 08/2021

Atividades de extensão

Nada a declarar

Participação em congressos

1. 48ª Reunião Annual da Sociedade Brasileira de Química. Enzymatic polymerization of caprolactone from lipases supported on iron oxide nanoparticles. 2025. (Congresso).
2. 9th International Conference on Biorefinary and Biomanufacturing. Magnetic cross-linked cellulase aggregates: a strategy for cello-oligosaccharides production from lignocellulosic biomass. 2025. (Congresso).
3. International Conference on Ceramic Materials and Components for Energy and Environmental Systems. Size-controlled hydroxyapatite particle nucleation in natural rubber latex membranes. 2024. (Congresso).

Bancas avaliadoras

O bolsista participou como avaliador do Congresso de Iniciação Científica da UNESP em 2024. No que se refere a atuação como banca avaliadora, o bolsista participou das seguintes defesas:

Exames de Qualificação

1. PULCINELLI, S. H.; CHIAVACCI, L. A.; PIAZZA, R.D.. Participação em banca de Lariça Aparecida Brandani. Liberação controlada de nanocristais de curcumina a partir de híbridos ureasil-poliéter. 2025. Exame de qualificação (Mestrando em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Outras atividades relevantes

Durante o período do estágio de pós-doutorado o bolsista atuou na colaboração científica em diversos projetos.

1. Dra Erica D. de Avila vinculada ao departamento de materiais odontológicos e prótese, Faculdade de Odontologia Unesp Araraquara (FOAR). Desenvolvidos de filmes poliméricos de ácido meta-acrílico copolimerizado com polietilenoglicol (poli(MAA-co-PEGMA)) para revestimentos de implantes odontológico a base de titânio. A carga de superfície dos filmes foi ajustada para maior adesão celular e os materiais caracterizados em função da molhabilidade e potencial zeta de superfície.

<https://doi.org/10.1002/adhm.202402926>

<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c01037>

2. Prof. Dr. Jonas Contiero, IPBEN Unesp/Rio Claro. 1) Caracterização estrutural e estabilidade coloidal de rhaminolípidos aplicados à indústria farmacêutica. 2) Caracterização físico-química de poli(hidroxibutirato) (PHA/PHB) obtidos a partir de fontes renováveis.

3. Prof. Dr Antonio Carlos Guastaldi. IQ/UNESP. 1) Incorporação de fosfatos de cálcio em membranas de látex natural para regeneração óssea. Os resultados foram publicados (<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2025.130606> <https://doi.org/10.1002/jbm.b.35610>) e apresentados em comunicação oral no 14th International Conference on Ceramic Materials and Components for Energy and Environmental Systems, a ser realizado em Agosto de 2024, Budapeste, Hungria.

4. Prof. Dr. Rondinelli D. Herculano, Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas Unesp/Araraquara. Foram realizadas caracterizações térmicas e de superfícies para diversos filmes poliméricos com aplicações biotecnológicas. Até o momento foram publicados os artigos:

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.141078>

<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2025.132347>

<https://doi.org/10.1016/j.jece.2025.116519>

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.142899>

<https://doi.org/10.1016/j.algal.2024.103862>

Referências

1. Socci, M. C.; Rodríguez, G.; Oliva, E.; Fushimi, S.; Takabatake, K.; Nagatsuka, H.; Felice, C. J.; Rodríguez, A. P. ;*Bioengineering* **2023**, *10*, 218.
2. Yabroff, K. R.; Mariotto, A.; Tangka, F.; Zhao, J.; Islami, F.; Sung, H.; Sherman, R. L.; Henley, S. J.; Jemal, A.; Ward, E. M. ;*JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **2021**, *113*, 1670.
3. European Medicines Agency European Medicines Agency - Antimicrobial resistance <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance> (accessed Sep 28, 2021).
4. Mukherjee, C.; Varghese, D.; Krishna, J. S.; Boominathan, T.; Rakeshkumar, R.; Dineshkumar, S.; Brahmananda Rao, C. V. S.; Sivaramakrishna, A. ;*Eur Polym J* **2023**, *192*, 112068.
5. Backes, E. H.; Harb, S. V.; Beatrice, C. A. G.; Shimomura, K. M. B.; Passador, F. R.; Costa, L. C.; Pessan, L. A. ;*J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **2022**, *110*, 1479.
6. Dabbaghi, A.; Ramazani, A.; Farshchi, N.; Rezaei, A.; Bodaghi, A.; Rezayati, S. ;*Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2021**, *101*, 307.
7. Dwivedi, R.; Kumar, S.; Pandey, R.; Mahajan, A.; Nandana, D.; Katti, D. S.; Mehrotra, D. ;*J Oral Biol Craniofac Res* **2020**, *10*, 381.
8. Gupta, P. K.; Gahtori, R.; Govarthanan, K.; Sharma, V.; Pappuru, S.; Pandit, S.; Mathuriya, A. S.; Dholpuria, S.; Bishi, D. K. ;*Materials Science and Engineering: C* **2021**, *127*, 112198.
9. Polycaprolactone Market Analysis, by Form (Pellets, Nanosphere, Microsphere), By Manufacturing Process (Ring-Opening Polymerization (ROP), Polycondensation of Carboxylic Acid), By Application (TPU, Healthcare, Other), and Region - Global Market Insights 2023-2033 [https://www.factmr.com/report/4754/polycaprolactone-market#:~:text=Polycaprolactone%20\(PCL\)%20Market%20Outlook&text=It%20is%20a%20hydrophobic%20polyester,and%20drug%20carrier%2C%20among%20others.](https://www.factmr.com/report/4754/polycaprolactone-market#:~:text=Polycaprolactone%20(PCL)%20Market%20Outlook&text=It%20is%20a%20hydrophobic%20polyester,and%20drug%20carrier%2C%20among%20others.) (accessed Apr 28, 2024).
10. Wan You, K.; Kumar Arumugasamy, S. ;*J Taiwan Inst Chem Eng* **2020**, *116*, 238.
11. Figueiredo, P.; Bc, A.; Carvalho, A. T. P. ;*Biomedical Applications. Front. Mol. Biosci* **2019**, *6*, 109.

12. Kobayashi, S. ;*J Polym Sci A Polym Chem* **1999**, 37, 3041.
13. Piazza, R. D.; Brandt, J. V.; Gobo, G. G.; Tedesco, A. C.; Primo, F. L.; Marques, R. F. C.; Jafelicci, M. J. ;*Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* **2018**, 555, 142.
14. Brandt, J. V.; Piazza, R. D.; dos Santos, C. C.; Vega-Chacón, J.; Amantéa, B. E.; Pinto, G. C.; Jafelicci, M.; Marques, R. F. C. ;*Nano-Structures and Nano-Objects* **2021**, 25, 100675.
15. Brianezi, S. F. S.; Castro, K. C.; Piazza, R. D.; Melo, M. do S. F.; Pereira, R. M.; Marques, R. F. C.; Campos, M. G. N. ;*Materials Research* **2018**, 21.
16. Brandt, J. V.; Piazza, R. D.; dos Santos, C. C.; Vega-Chacón, J.; Amantéa, B. E.; Pinto, G. C.; Magnani, M.; Piva, H. L.; Tedesco, A. C.; Primo, F. L.; Jafelicci, M.; Marques, R. F. C. ;*Colloids Surf B Biointerfaces* **2019**, 177, 228.
17. Cardoso Pinto, G.; Lucena, G. N.; Debone Piazza, R.; Lopes Costa, J. M.; Coimbra e Silva, E. T. C.; Gu, Y.; de Paula, A. V.; Silva, N. J. O.; Costa Marques, R. F. ;*Mater Today Commun* **2023**, 36, 106441.
18. Lucena, G. N.; Santos, C. C. dos; Pinto, G. C.; Piazza, R. D.; Guedes, W. N.; Júnior, M. J.; de Paula, A. V.; Marques, R. F. C. ;*J Magn Magn Mater* **2020**, 167326.
19. Cardoso Pinto, G.; dos santos, C. carvalho; nunes lucena, G.; Brandt, J. V.; Debone piazza, R.; Veloso de paula, A.; Jafelicci Junior, M.; Costa Marques, R. F. ;*ECS Journal of Solid State Science and Technology* **2021**, 10, 65008.
20. da Rocha, C.; Piazza, R.; dos Santos, C.; Lucena, G.; Amantea, B.; Jafelicci Jr, M.; de Paula, A.; Ruiz Rodriguez, A.; Morales, M. A.; Marques, R. F. ;*J Braz Chem Soc* **2024**.
21. Lucena, G. N.; Santos, C. C.; Pinto, G. C.; Amantéa, B. E.; Piazza, R. D.; Jafelicci Júnior, M.; Marques, R. F. C. ;*Med Devices Sens* **2020**.
22. Piazza, R. D.; Viali, W. R.; dos Santos, C. C.; da Silva, E. N.; Marques, R. F. C.; De Moraes, P. C.; Da Silva, S. W.; Coaquira, J. A. H.; Jafelicci junior, M. ;*Mater Res Express* **2020**.
23. Kumar, A.; Gross, R. A. ;*Biomacromolecules* **2000**, 1, 133.
24. Galia, A.; Scialdone, O.; Spanò, T.; Valenti, M. G.; Grignard, B.; Lecomte, P.; Monflier, E.; Tilloy, S.; Rousseau, C. ;*RSC Adv* **2016**, 6, 90290.
25. Zhao, H.; Nathaniel, G. A.; Merenini, P. C. ;*RSC Adv* **2017**, 7, 48639.
26. Ulker, C.; Gokalp, N.; Guvenilir, Y. ;*Polish Journal of Chemical Technology* **2016**, 18, 134.

