

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Escola de Engenharia  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais-  
PPGEM.

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO  
DO POLI (L-ÁCIDO LÁCTICO) PARA USO COMO  
BIOMATERIAL**

Vanusca Dalosto Jahno

**Dissertação para obtenção do título de Mestre  
em Engenharia**

Porto Alegre  
2005

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Escola de Engenharia  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais-  
PPGEM.

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO  
DO POLI (L-ÁCIDO LÁCTICO) PARA USO COMO  
BIOMATERIAL**

Vanusca Dalosto Jahno  
Química Industrial,

Dissertação realizada no Departamento de Engenharia de Materiais da Escola de Engenharia da UFRGS, dentro do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais - PPGEM, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia.

Área de Concentração: Ciências dos Materiais

Porto Alegre  
2005

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Engenharia, área de concentração Ciências dos Materiais e aprovada em sua forma final, pelo Orientador e pela Banca Examinadora do Curso de Pós-Graduação.

**Orientador: Prof. Dr Luís Alberto dos Santos**

**Co-Orientadora: Profa. Dra. Sandra Einloft**

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Rosane Angélica Ligabue - PUCRS

Prof. Dra. Andrea Moura Bernardes - UFRGS

Prof. Dr. João Marcos Hohemberger - UFRGS

Prof. Dr. Antonio Cezar Faria Vilela

Coordenador do PPGEM

Dedico ao meu esposo **Gilmar** e aos meus pais, **Jane e Pedro** indispensáveis na minha formação pessoal e profissional.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor **Luís Alberto dos Santos**, pela orientação, incentivo, confiança e amizade.

À Professora **Sandra Einloft**, pela co-orientação, amizade, apoio, incentivo e ensinamentos desde minha iniciação científica.

À Professora **Rosane Ligabue**, pelo incentivo, amizade e por sua sempre pronta disposição em atender e colaborar.

Ao Engenheiro **Sidival Júnior** pelas valiosas contribuições e incentivo.

Ao Professor **Augusto José Donato**, pelo incentivo e apoio desde a época do meu ensino médio.

Ao professor **Luiz Ernani Aguiar Silva** pelos ensinamentos passados.

Ao professor **Alain Fradet** da Universidade Pierre et Marie Curie, UPMC, França, pelas dicas nesse trabalho.

Aos **colegas do Laboratório de Organometálicos e Resinas (LOR) da PUCRS, Jeane, Deise, Lika, Viviane, Rossimay, Vitória, Eliane, Jonas, Maristela, Leo, Vinícius, Daniel...**são tantos, pela amizade, apoio e observações valiosas.

A minha equipe de biopoliméricas, **Fernanda Melo, Natacha e Gabriela**, obrigada pela “mãozinha” e pela amizade.

Aos meus colegas do **LABIOMAT da UFRGS**, entre esses, Tiago e Hugo pela amizade.

Ao colega **Jéferson** pela ajuda na digitalização das figuras.

Ao meu esposo e companheiro **Gilmar**, pela paciência e compreensão, que me deu força em todos os momentos, incentivo, apoio, amizade, amor...

À minha mãe, **Dona Jane**, pelo apoio e muito incentivo para que eu alcançasse meus objetivos.

A toda minha **família**, que sempre esteve presente em todas as etapas da minha vida.

As meninas da secretaria da Química da PUCRS, **Neiva, Nilza e Valéria** pelo apoio e amizade.

Aos almoxarifes, **Marcus, Lú** e em especial ao **Roberto (Beto)**, que muito colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao “homem do vidro” Seu **Nelson**, por todo apoio e colaboração para o desenvolvimento desde trabalho.

Aos **funcionários do Departamento de Química** da PUCRS que direta ou indiretamente colaboraram para a realização desse trabalho.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)** e ao **PPGEM**, pelo espaço físico e pelo incentivo financeiro.

À **Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul (PUCRS)** por ter autorizado minha co-orientação e uso do espaço físico da universidade.

À **A.S. Technology** pela ajuda financeira.

Aos meus amigos, dindo **André, Rosana e Carol** pelo incentivo, apoio e amizade desde que nos conhecemos.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho, o meu reconhecimento.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	IX
<b>LISTA DE TABELAS</b>	XI
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b>	XII
<b>PUBLICAÇÕES E PRÊMIOS ORIGINADOS DA DISSERTAÇÃO</b>	XIII
<b>RESUMO</b>	XIV
<b>ABSTRACT</b>	XV
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2 OBJETIVOS</b>	3
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b>	4
<b>3.1 Biomateriais</b>	4
<b>3.2 Biocompatibilidade e Biofuncionalidade</b>	5
<b>3.3 Classificação dos biomateriais</b>	6
<b>3.4 Polímeros</b>	8
<b>3.5 Biopolímeros</b>	9
<b>3.6 Poli (ácido láctico) e poli (lactide)</b>	14
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	31
<b>4.1 Síntese por policondensação</b>	32
4.1.1 Síntese do pré-polímero	32
4.1.2 Síntese do PLLA	33
4.1.3 Purificação do polímero PLLA	34
<b>4.2 Síntese do PLLA em meio supercrítico</b>	35
<b>4.3 PDLLA</b>	35
4.3.1 Síntese do pré-polímero de D, L-ácido láctico	35
4.3.2 Síntese do poli (D,L - ácido láctico)	36
<b>4.4 Síntese por abertura do anel do lactide</b>	36
4.4.1 Síntese do poli (lactide)	36
<b>4.5 Estudo da degradação do poli (L-ácido láctico)</b>	37
<b>4.6 Caracterização dos pré-polímeros e dos polímeros</b>	37
4.6.1 GPC - Cromatografia de Permeação em Gel	37
4.6.2 IV - Espectroscopia na região do Infravermelho	38

4.6.3 DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial	38
4.6.4 RMN de <sup>1</sup> H- Ressonância Magnética Nuclear	39
4.6.5 TGA – Análise Termogravimétrica	40
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>41</b>
<b>5.1 Caracterização do PLLA obtido por policondensação</b>	<b>41</b>
5.1.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC)	41
5.1.2 Espectroscopia na região do Infravermelho	42
5.1.3. <sup>1</sup> H RMN – Ressonância Magnética Nuclear	44
5.1.4 DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial	46
5.1.5 TGA – Análise Termogravimétrica	48
<b>5.2 Caracterização do PLLA obtido por scCO<sub>2</sub></b>	<b>49</b>
5.2.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC)	49
5.2.2 Espectroscopia na região do Infravermelho	50
5.2.3 RMN de <sup>1</sup> H- Ressonância Magnética	52
<b>5.3 Caracterização do PDLA obtido por scCO<sub>2</sub></b>	<b>54</b>
5.3.1 RMN de <sup>1</sup> H- Ressonância Magnética Nuclear	54
5.3.2 Espectroscopia na região do Infravermelho	55
5.3.3 DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial	56
5.3.4 TGA – Análise Termogravimétrica	58
5.3.5 Cromatografia de permeação em gel (GPC)	59
<b>5.4 Caracterização do lactide sintetizado</b>	<b>60</b>
5.4.1 RMN de <sup>1</sup> H- Ressonância Magnética Nuclear	60
5.4.2 Espectroscopia na região do Infravermelho	62
<b>5.5 Caracterização do poli(lactide) obtido a partir do lactide</b>	<b>63</b>
5.5.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC)	63
<b>5.6 Estudo da degradação do poli (L-ácido láctico)</b>	<b>64</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>68</b>
<b>7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS</b>	<b>70</b>
<b>8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>71</b>



**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> Estereoisômeros do ácido láctico.	1
<b>Figura 2:</b> Polímeros usados como biomateriais.	11
<b>Figura 3:</b> Parafusos, pinos e placas de PLLA.	14
<b>Figura 4:</b> Bifuncionalidade do ácido láctico.	15
<b>Figura 5:</b> Membrana de PLLA.	16
<b>Figura 6:</b> Rotas de obtenção do PLLA.	17
<b>Figura 7:</b> Mecanismos de formação do lactide.	18
<b>Figura 8:</b> Isômeros do lactide.	18
<b>Figura 9:</b> Diagrama pressão/temperatura e os equilíbrios entre o estado sólido, líquido e gasoso.	21
<b>Figura 10:</b> Esquema simplificado da degradação do poli (ácido láctico), poli (p-dioxanona) e do poli (ácido glicólico) no organismo.	25
<b>Figura 11:</b> Hidrólise do PLLA através da cisão das ligações ésteres.	26
<b>Figura 12:</b> Perda de massa (em meses) do PGA e do PLA.	28
<b>Figura 13:</b> Montagem para a síntese do pré-polímero PLLA.	32
<b>Figura 14:</b> Linha de vácuo-gás inerte.	33
<b>Figura 15:</b> Reator de vidro utilizado para polimerização com o catalisador.	33
<b>Figura 16:</b> Reator de vidro utilizado para o aumento de massa molar.	34
<b>Figura 17:</b> Reator de aço inox utilizado na polimerização em meio supercrítico.	35
<b>Figura 18:</b> Espectros de IV do pré-polímero e do PLLA obtido com o catalisador dibutóxidibutil estanho, em diferentes tempos de vácuo.	42
<b>Figura 19:</b> Espectros de <sup>1</sup> H-RMN (a) pré-polímero de L-ácido láctico e (b) poli (L-ácido láctico).	44
<b>Figura 20:</b> Análise térmica (a) do pré-polímero e (b) do polímero PLLA obtido em 350 horas.	46
<b>Figura 21:</b> Termograma do (a) pré-polímero e do (b) PLLA (100h).	48

<b>Figura 22:</b> Espectros de IV do (a) pré-polímero (L- ácido láctico) e do (b) poli (L-ácido láctico).	50
<b>Figura 23:</b> Espectros de $^1\text{H}$ -RMN (a) pré-polímero de (L-ácido láctico) e (b) poli (L-ácido láctico) obtido por $sc\text{CO}_2$ .	52
<b>Figura 24:</b> Espectros de $^1\text{H}$ -RMN(a) pré-polímero de DL-ácido láctico e (b) poli (DL-ácido láctico).	54
<b>Figura 25:</b> Espectros de IV: (a) D, L-ácido láctico; (b) pré-polímero D, L-ácido láctico e (c) poli (D, L-ácido láctico).	55
<b>Figura 26:</b> Análise térmica (a) do pré-polímero (b) PDLLA obtido em 2,5horas e (c) PDLLA obtido em 4horas.	57
<b>Figura 27:</b> Termograma do (a) pré-polímero e do (b) PDLLA.	58
<b>Figura 28:</b> Espectros de $^1\text{H}$ -RMN (a) lactide sintetizado e (b) lactide comercial.	60
<b>Figura 29:</b> Espectros de IV do (a) lactide sintetizado no laboratório não purificado, (b) do lactide purificado e (c) do lactide comercial.	62
<b>Figura 30:</b> Variação da massa molar ponderal média(Mw) em função do tempo (ano).	65
<b>Figura 31:</b> Variação do pH da água em função do tempo.	66

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Poli( $\alpha$ -hidróxi ácidos).	13
<b>Tabela 2:</b> Reagentes utilizados nas sínteses e análises dos polímeros.	31
<b>Tabela 3:</b> Massas molares ( $M_w$ e $M_n$ ) do pré-polímero do ácido L-láctico e do poli (ácido L-láctico).	41
<b>Tabela 4:</b> Atribuições para os espectros de IV do pré-polímero e do PLLA obtido com o catalisador dibutóxidibutil estanho, em diferentes tempos de vácuo apresentados na figura 18.	43
<b>Tabela 5:</b> Massas molares ( $M_w$ e $M_n$ ) do pré-polímero ácido L-láctico e do poli (ácido L-láctico) por <i>scCO</i> <sub>2</sub> .	49
<b>Tabela 6:</b> Atribuições para os espectros de IV do (a) pré-polímero (L – ácido láctico) e do (b) poli (L-ácido láctico) apresentados na Figura 22.	51
<b>Tabela 7:</b> Atribuições para os espectros de IV: (a) D, L-ácido láctico; (b) pré-polímero D, L-ácido láctico e (c) poli (D, L-ácido láctico) apresentados na figura 25.	56
<b>Tabela 8:</b> Massas molares ( $M_w$ e $M_n$ ) do pré-polímero ácido DL-láctico e do poli (ácido DL-láctico) da reação de 4 horas.	59
<b>Tabela 9:</b> Atribuições para os espectros de IV do (a) lactide sintetizado no laboratório não purificado, (b) do lactide purificado e (c) do lactide comercial apresentados na Figura 27.	63
<b>Tabela 10:</b> Massas molares ( $M_w$ e $M_n$ ) do poli (lactide) e do poli (lactide) comercial.	64
<b>Tabela 11:</b> Massas molares ( $M_w$ e $M_n$ ) e índice de polidispersividade (IP) do pré-polímero ácido L-láctico e do poli (ácido L-láctico).	64

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

<b>DSC</b>	Calorimetria diferencial de varredura
<b>GPC</b>	Cromatografia de permeação em gel
<b><sup>1</sup>H-RMN</b>	Ressonância magnética nuclear de próton <sup>1</sup> H
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>M<sub>n</sub></b>	Massa molar numérica média
<b>M<sub>w</sub></b>	Massa molar ponderal média
<b>MEV</b>	Microscopia eletrônica de varredura
<b>MPa</b>	Mega Pascal
<b>N<sub>2</sub></b>	Gás nitrogênio
<b>P<sub>c</sub></b>	Pressão crítica
<b>PCL</b>	Poli (caprolactona)
<b>PDLLA</b>	Poli (L-ácido láctico) ou poli (L-lactide)
<b>PET</b>	Poli etileno tereftalato
<b>PGA</b>	Poli (ácido glicólico)
<b>PLA</b>	Poli (ácido láctico) ou poli (lactide)
<b>PLLA</b>	Poli (L-ácido láctico) ou poli (L-lactide)
<b>PMMA</b>	Polimetilmetacrilato
<b>PPD</b>	Pol(p-dioxanona)
<b>scCO<sub>2</sub></b>	CO <sub>2</sub> em estado supercrítico
<b>SiMe<sub>4</sub></b>	Tetrametilsilano
<b>T</b>	Temperatura
<b>T<sub>c</sub></b>	Temperatura crítica
<b>TGA</b>	Análise termogravimétrica
<b>T<sub>g</sub></b>	Temperatura de transição vítrea
<b>T<sub>m</sub></b>	Temperatura de fusão
<b>Δ H<sub>m</sub></b>	Entalpia de fusão
<b>X<sub>c</sub></b>	Grau de cristalinidade

## **PUBLICAÇÕES E PRÊMIOS ORIGINADOS DA DISSERTAÇÃO:**

- JAHNO, Vanusca Dalosto; LIGABUE, Rosane; EINLOFT, Sandra; SANTOS, Luís Alberto dos. Estudos preliminares da síntese do poli(L-ácido láctico) e do poli (D,L-ácido láctico). In: Anais do III CONGRESSO LATINO AMERICANO DE ÓRGÃOS ARTIFICIAIS E BIOMATERIAIS - COLAOB, 2004, Campinas, SP, Brasil. SLABO, 2004. v. 1, p. 1-6. **Prêmio SLABO como destaque de trabalhos apresentados no COLAOB.**

- JAHNO, Vanusca Dalosto; MELO, Fernanda Colpo de; LIGABUE, Rosane; EINLOFT, Sandra; SANTOS, Luís Alberto dos. P5 - SÍNTESE DO PLLA E DO PDLA ATRAVÉS DE POLICONDENSAÇÃO E EM MEIO scCO<sub>2</sub>. In: Anais do Congresso de Materiais da Região Sul- SULMAT, 2004, Joinville. UNIVILLE, p. 1-10.

- JAHNO, Vanusca Dalosto; LIGABUE, Rosane; EINLOFT, Sandra; SANTOS, Luís Alberto dos. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO POLI (ÁCIDO DL-LÁCTICO) E POLI (ÁCIDO L-LÁCTICO). In: Anais do XVI Congresso Brasileiro de Ciência e Engenharia de Materiais - CBECIMAT, 2004, Porto Alegre. CDROM. POA: UFRGS, 2004. p. 1-6.

- RIBEIRO G; JAHNO, D.V; LIGABUE, R; EINLOFT, S; SANTOS, L.A. Desenvolvimento do biopolímero poli (ácido L-láctico) a partir de matérias primas nacionais. In: Anais do 7º Congresso dos Estudantes de Ciência e Engenharia de Materiais do Mercosul (CECEMM), 2005, Porto Alegre. CDROM. POA: UFRGS, 2005. p. 1. **Prêmio CECEMM como melhor trabalho da área de polímeros.**

- JAHNO, Vanusca Dalosto; LIGABUE, Rosane; EINLOFT, Sandra; SANTOS, Luís Alberto dos. Synthesis and Characterization of Poly(L-lactic acid) using Clean Methods. **Biomaterials**. 2005. **Submetido.**

## RESUMO

O poli (ácido L-láctico) (PLLA) é um material de grande interesse na área científica, por ser um polímero biodegradável e bioabsorvível, e pela sua grande utilização na área biomédica. Este estudo teve como objetivo a síntese de PLA através de policondensação direta e em meio supercrítico ( $scCO_2$ ) e sua caracterização. As duas rotas buscam um processo limpo de síntese dos polímeros, livre de solvente orgânico. Além disso, procurou-se reduzir os custos de obtenção utilizando matéria-prima nacional (ácido láctico P.A. comercial). As reações de polimerização de PLLA realizada por policondensação e em  $scCO_2$  foram feitas em dois estágios. No primeiro estágio da síntese, para ambos os processos, o pré-polímero do ácido láctico foi obtido através de uma reação simples de condensação, com retirada de água, sob atmosfera inerte de  $N_2$  e  $160^\circ C$ . Na segunda etapa, para a reação de policondensação, o polímero PLLA, foi obtido a partir do pré-polímero em uma temperatura de  $140^\circ C$  e sob pressão reduzida por o tempo desejado (100h, 200h e 350h). As reações em meio  $scCO_2$  foram realizadas em um reator de aço inoxidável de 100 mL equipado com uma barra de agitação magnética, sob pressão de  $CO_2$  (80atm) e a  $90^\circ C$  por 4 horas. Em ambas as reações de polimerização foram usadas complexos de estanho como catalisador. No início deste trabalho foram realizadas algumas reações utilizando o D, L-ácido láctico em  $scCO_2$ . Também foi realizada a síntese do lactide e a polimerização deste por abertura de anel. Para efeito comparativo, também foi realizada a polimerização do lactide comercial. Os polímeros obtidos foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Próton ( $^1H$ -RMN), por espectroscopia de infravermelho (IV), por cromatografia de permeação em gel (GPC), por calorimetria exploratória de varredura (DSC) e pela técnica de análise termogravimétrica (TGA). A reação de policondensação revelou ser uma rota sintética excelente na obtenção de polímeros de PLA com peso molecular variados. A formação dos polímeros a partir do monômero de ácido láctico foi confirmada pelo desaparecimento da banda de OH em  $3500\text{ cm}^{-1}$  no espectro de infravermelho. O espectro de  $^1H$ -RMN de ambos os polímeros, mostrou um sinal atribuído ao hidrogênio do grupo  $CH_3$  em 1,52 ppm e um sinal atribuído aos hidrogênios do grupo do CH em 5,16 ppm, que estão de acordo com a literatura. Os polímeros obtidos possuem potencial para uso clínico como materiais de implante.

**Palavras-chave:** Síntese, PLLA,  $scCO_2$ , caracterização.

## ABSTRACT

The poly (lactic acid) (PLA) is a polymer of great technological interest since they finds a vast number of possible applications in the environmental field, as a biodegradable plastic and in the biomedical area. This study it had as objective the synthesis of PLA through direct polycondensation and in supercritical medium ( $scCO_2$ ). and characterization of poly (L-lactic acid), PLLA obtained through two synthetic routes: direct polycondensation reactions, without organic solvents, and in supercritical medium ( $scCO_2$ ). The two synthetic routes are clean, without addition of organic solvents. Moreover, national raw material was looked to reduce the attainment costs using (commercial lactic acid P.A). The reactions of polymerization of PLLA carried out by polycondensation and in  $scCO_2$  were made in two stages. In the first synthesis stage for both process, the prepolymer of the lactic acid was obtained through water withdrawal, from a simple condensation reaction under inert atmosphere of  $N_2$  and  $160^\circ C$ . In the second stage for the polycondensation reaction in bulk, it was obtained polymer PLLA from the prepolymer in a temperature of  $140^\circ C$  and under reduced pressure for the desired time (100h, 200h and 350h). The reactions in  $scCO_2$  medium were carried out into a 100 mL stainless steel batch autoclave equipped with a magnetic stirring bar, under  $CO_2$  pressure (80atm) and  $90^\circ C$  for 4 hours. In both polymerization reaction was used tin complexes as catalyst. In the beginning of this work the D, L-lactic acid in  $scCO_2$ . It was also carried out the synthesis of the lactide and ring opening polymerization for the synthesized lactide and for comparative effect the polymerization of commercial lactide The obtained polymers were characterized by  $^1H$ -Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy ( $^1H$ -NMR), Infrared Spectroscopy (IR), Gel Permeation Chromatography (GPC), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetric Analysis (TGA) techniques. The polycondensation reaction had revealed to be excellent synthetic route in the attainment of polymers PLA with different molecular weight. The formation of polymers from lactic acid monomer was confirmed by the disappearance of the band of OH in  $3500\text{ cm}^{-1}$  in the infrared spectrum. The  $^1H$ -NMR spectrum of both polymers, showed a signal attributed to the hydrogen of the  $CH_3$  group in 1.52 ppm and a signal referring to the hydrogens of the CH group in 5.16 ppm, which are in accordance with the literature. The polymers obtained possess potential for clinical use as material of implantation.

**Key-words:** Synthesis, PLLA,  $scCO_2$ , Characterization

## 1 INTRODUÇÃO

Estima-se que o mercado mundial associado aos biomateriais envolva aproximadamente 35 bilhões de dólares anuais. Além disso, tal mercado apresenta uma taxa de crescimento de 11% ao ano, que demonstra o grande interesse e necessidade por este tipo de produto. No Brasil, além da necessidade de melhoria da saúde geral dos brasileiros, grande parte dos biomateriais é importada e acabam por gerar gastos elevados por parte do Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma, observa-se uma enorme necessidade de desenvolvimento científico e tecnológico brasileiro na área de biomateriais, como forma de atender às necessidades do povo brasileiro de melhoria da saúde geral e de redução de custos dos materiais envolvidos (UFMG, 2005; JORPLAST, 2005).

Dentre os biomateriais, o poli(ácido láctico), PLA, destaca-se devido à sua característica de biocompatibilidade e bioreabsorção.

O poli (ácido láctico) (PLA) é um polímero de grande interesse tecnológico devido às suas aplicações no campo ambiental, como plástico biodegradável, e na área biomédica como material biocompatível (CHEN, 2003).

O ácido láctico ( $\alpha$ -ácido 2-hidroxiopropianóico), usado como matéria-prima na síntese de PLA, pertence aos hidroxiácidos. Hidroxiácidos são caracterizados por maior acidez que ácidos destituídos de grupos hidróxi, porque facilita consideravelmente a dissociação de grupos carboxil (particularmente na posição  $\alpha$ ). Por isto,  $\alpha$ -ácido 2-hidroxiopropianóico é dez vezes mais forte que o ácido propiônico (DUTKIEWICZ, 2003). O ácido láctico é uma das moléculas quirais mais simples e existe na forma de dois estereoisômeros, L - e D- ácido láctico (Figura 1). A forma L (levógiro) difere da forma D (dextrógiro) pelo seu efeito em luz polarizada (LUNT, 1998).

O poli (L-ácido láctico) (PLLA) é um poliéster alifático o qual vem sendo usado, principalmente em aplicações biomédicas (MOON, et al., 2001).

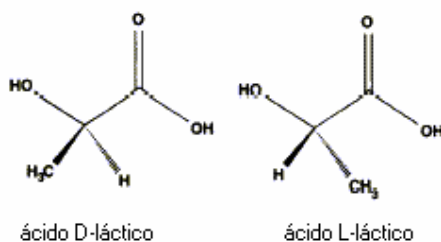


Figura 1: Estereoisômeros do ácido láctico.



No presente trabalho, foi estudada a síntese do poli (L-ácido láctico) por duas rotas sintéticas, sem o uso de solventes orgânicos. No início deste trabalho foram realizadas também algumas reações utilizando o D, L-ácido láctico em *sc*CO<sub>2</sub> em função da disponibilidade deste reagente no laboratório. Também foi realizada a síntese e polimerização por abertura de anel do lactide e para efeito comparativo, a polimerização do lactide comercial. Os polímeros sintetizados foram caracterizados por Espectroscopia de Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H(<sup>1</sup>H-RMN), Cromatografia de Permeação em Gel (GPC), Análise Termogravimétrica (TGA), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC).

## 2. OBJETIVOS

- Síntese do poli (ácido láctico);
- Procurar reduzir os custos de obtenção utilizando matéria-prima nacional (ácido láctico P. A);
- Obter a síntese através de processos limpos, sem a utilização de solventes orgânicos;
- Caracterizar o polímero obtido.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Biomateriais

Os biomateriais podem ser definidos como substâncias de origens naturais ou sintéticas que são toleradas de forma transitória ou permanente pelos diversos tecidos que constituem os órgãos dos seres vivos. Eles são utilizados como um todo ou parte de um sistema que trata, restaura ou substitui algum tecido, órgão ou função do corpo (MIRTCHI, A. et al, 1989), ou ainda como um material viável utilizado em um dispositivo médico, com intenção de interagir com sistemas biológicos (WILLIAMS, D.F. 1987).

Vários são os critérios que um material precisa atender para ser enquadrado como um biomaterial. Segundo a Conferência de Consenso em Biomateriais para aplicações clínicas de 1982 entende-se por biomaterial (WILLIAMS, D.F. 1987): “Toda substância (com exceção de drogas) ou combinação de substâncias, de origem sintética ou natural, que durante um período de tempo indeterminado é empregado como um todo ou parte integrante de um sistema para tratamento, ampliação ou substituição de quaisquer tecidos, órgãos ou funções corporais”. Isto significa que no sentido mais amplo são enquadrados nesta categoria todos os materiais empregados na medicina, odontologia, medicina veterinária e farmacologia, além daqueles que entram na forma de implantes em contato direto com o tecido do corpo. Uma definição prática é dada por Park, segundo o qual “biomateriais são tudo que, de modo contínuo ou intermitente, entra em contato com fluidos corpóreos, mesmo que esteja localizado fora do corpo” (PARK, J. B. 1979). Assim, marca-passos, pinos e placas de fixação externas não são considerados biomateriais; bisturis, lâminas e demais instrumentos cirúrgicos, ao contrário, o são.

O critério de seleção de biomateriais é baseado principalmente na aplicação a que se destinam. Por exemplo, para dispositivos que fiquem em contato com o sangue, esses materiais são (MIDDLETON, J.C, 2000):

- componentes de dispositivos extra corpóreo que removem e retornam sangue do corpo;
- dispositivos que são inseridos em um vaso sanguíneo;
- dispositivos que ficam permanentemente implantados.

Para dispositivos de aplicações em tecidos moles, os materiais se propõem a aumentar ou redefinir o tecido (ex: implantes de seios e implantes faciais). Em aplicações ortopédicas e odontológicas, os materiais são componentes de implantes estruturais (ex: próteses de juntas e

implantes de raiz de dentes) ou são usados para reparar defeitos ósseos (ex: parafusos e pinos inseridos em osso).

Quanto ao tipo de material, os biomateriais podem ser: polímeros sintéticos, metais, cerâmicas e macromoléculas naturais que são manufaturados ou processados para se adequarem à utilização em dispositivos médicos que entram em contato íntimo com proteínas, células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos.

Os biomateriais devem ser isentos de produzir qualquer resposta biológica adversa local ou sistêmica, ou seja: o material deve ser não-tóxico, não-carcinogênico, não-antigênico e não-mutagênico. Em aplicações sangüíneas, eles devem também ser não-trombogênicos. As complicações oriundas dos dispositivos implantados irão variar de acordo com a sua aplicação. Por exemplo, infecções e biodegradação irão afetar dispositivos que têm aplicações de longa duração como próteses permanentes e válvulas cardíacas.

Os principais avanços no campo dos biomateriais têm ocorrido principalmente devido ao aumento do número de pacientes em função do aumento da população e da expectativa de vida. O aumento da expectativa de vida aumenta o número de pacientes nos hospitais em função principalmente da ocorrência de osteoporose e de acidentes nos meios de transporte. No mundo todo, 200 milhões de pessoas sofrem de osteoporose. A osteoporose atinge no Brasil cerca de 10 milhões de pessoas, sendo que 21% das mulheres tem forte propensão ou sofrem da enfermidade, número similar ao obtido nos Estados Unidos e Europa. No Brasil apenas um terço dos doentes é diagnosticado e só um em cada cinco recebem tratamento. Além disso, o aumento do número de pacientes nos hospitais está diretamente correlacionado ao aumento do número de veículos de transporte, gerando aumento no número de acidentes com lesões graves. Também o desenvolvimento das técnicas cirúrgicas tem aumentado a demanda por próteses, implantes e equipamentos médicos (UFMG, 2005).

### **3.2 Biocompatibilidade e Biofuncionalidade**

Biocompatibilidade significa que o material e seus possíveis produtos de degradação devem ser tolerados pelos tecidos envoltórios e não devem causar prejuízos ao organismo a curto e longo prazo. Para que um material seja aceito clinicamente como um material de implante, ele precisa atender a alguns requisitos fundamentais (RAVAGLIOLI, A.1992):

- O material deve ser biocompatível, ou seja, sua presença não deve causar efeitos nocivos no local do implante ou no sistema biológico;

- Os tecidos não devem causar a degradação do material, como por exemplo, corrosão em metais, ou pelo menos de forma tolerável;
- O material deve ser bifuncional, ou seja, deve ter as características mecânicas adequadas para cumprir a função desejada, pelo tempo desejado;
- O material deve ser esterilizável.

Paralelamente a biocompatibilidade, é importante que o implante permita o desempenho imediato e com êxito da função específica (estática e dinâmica) da parte do corpo que está sendo substituída. Esta habilidade está embutida no conceito de biofuncionalidade (RAVAGLIOLI, A. 1992). Neste conceito estão incorporados também, os problemas associados à degradação química dos materiais, visto que o meio fisiológico pode ser bastante agressivo mesmo aos materiais considerados extremamente inertes quimicamente, levando a redução da eficiência do implante.

Atualmente, entende-se como biocompatibilidade a característica do material que, usado em aplicações específicas, desenvolve respostas teciduais adequadas aos sistemas hospedeiros. Observa-se que este conceito evoluiu e não mais se supõe que materiais biocompatíveis devam ser absolutamente inertes e inócuos, mas que as respostas induzidas ao organismo hospedeiro sejam controláveis pelo sistema e pelo todo (SCHROEDER, A. et al., 1994).

### 3.3 Classificação dos biomateriais

Os biomateriais podem ser classificados de acordo com o seu comportamento fisiológico em (Hench & Wilson, 1993):

**Biotoleráveis**, materiais apenas tolerados pelo organismo, sendo isolados dos tecidos adjacentes através da formação de camada envoltória de tecido fibroso. Esta camada é induzida pela liberação de compostos químicos, íons, produtos de corrosão e outros por parte do material implantado. Quanto maior a espessura da camada de tecido fibroso formado, menor a tolerabilidade dos tecidos ao material. Os materiais biotoleráveis são praticamente todos os polímeros sintéticos assim como a grande maioria dos metais.

**Bioinerte**, materiais também tolerados pelo organismo, mas em que a formação de envoltório fibroso é mínima, praticamente inexistente. O material não libera nenhum tipo de componente ou, mais realisticamente, em quantidades mínimas. A quantidade de células fagocitárias na interface é mínima, a resposta fagocítica será passageira e uma fina cápsula tomará lugar após

o implante. Em alguns casos esta camada é praticamente imperceptível. Os materiais bioinertes mais utilizados são alumina, zircônio, titânio, ligas de titânio e carbono.

**Bioativos**, materiais em que ocorrem ligações de natureza química entre material e tecido ósseo (osteointegração). Em função da similaridade química entre estes materiais e a parte mineral óssea, os tecidos ósseos se ligam a estes materiais, permitindo a osteocondução através do recobrimento por células ósseas. Os principais materiais desta classe são os vidros e vitro-cerâmicas à base de fosfatos de cálcio, a hidroxiapatita e os compostos de fosfato de cálcio.

**Absorvíveis**, materiais que após certo período de tempo em contato com os tecidos acabam sendo degradados, solubilizados ou fagocitados pelo organismo. Tais materiais são extremamente interessantes em aplicações clínicas em função de ser desnecessária nova intervenção cirúrgica para a retirada do material de implante. Os principais exemplos destes materiais são os biopolímeros, como o poli (ácido láctico).

A área da implantologia que visa o desenvolvimento de novos biomateriais para o reparo ósseo ou para a substituição óssea obteve um desenvolvimento rápido, o que fez as reconstruções maxilo-faciais e a colocação de próteses no fêmur serem considerados procedimentos cirúrgicos de rotina, assim como a colocação de implantes intra-ósseos nos maxilares (NANCI, et al., 1998). Além de influenciar positivamente os fenômenos que ocorrem durante o processo de cicatrização, os implantes intra-ósseos devem promover a formação e a manutenção de uma matriz óssea com propriedades biomecânicas adequadas (BRUNSKI, et al., 2000).

Na prática ortopédica e odontológica, freqüentemente aparecem situações de alteração da continuidade óssea especialmente devido a traumatismos de alta intensidade, infecções, neoplasias e até mesma má formação congênitas. A substituição de perdas ósseas extensas é um desafio clínico significativo. Há uma variedade de técnicas disponíveis ao cirurgião para manejar este problema, cada uma com vantagens e desvantagens. Sabe-se que apesar do osso autógeno apresentar propriedades osteogênicas (GROSS, 1997), há uma grande morbidade associada com a utilização deste e limitações quanto à quantidade de osso disponível. Alternativamente, já foi relatado que os enxertos alógenos têm uma incidência significativa de infecção pós-operatória e fratura, assim como o potencial de transmissão de doenças. Durante os últimos 30 anos, uma variedade de substitutos ósseos sintéticos, genericamente chamados de biomateriais, foi desenvolvida com o objetivo de minimizar estas complicações. Os benefícios destes biomateriais incluem disponibilidade, esterilidade e reduzida morbidade (MOORE, et al, 2001).

Entre os principais biomateriais para implantação em tecido ósseo utilizado nas áreas de odontologia e ortopedia estão às cerâmicas vítreas e de cálcio/fosfato, os metais e os polímeros.

Os polímeros compõem uma classe bastante ampla de biomateriais, e na área biomédica existem várias pesquisas sendo desenvolvidas para o uso de materiais poliméricos. Esses biomateriais devem ser biocompatíveis, e apresentar propriedades mecânicas adequadas para que se possa implantar no corpo humano.

### **3.4 Polímeros**

Os materiais poliméricos são macromoléculas formadas pela união de unidades fundamentais repetidas (os “meros”) que dão origem a longas cadeias. Materiais poliméricos apresentam usualmente baixa densidade, pequena resistência à temperatura, baixas condutividades elétrica e térmica, etc. Polímeros são sintetizados por reações de polimerização a partir de reagentes monoméricos. Vários polímeros se tornam fluidos viscosos a temperaturas elevadas (100-300°C) e são ainda processados através de procedimentos termomecânicos que permitem a fabricação de peças em grande quantidade e diversidade.

A característica dos polímeros em ter uma massa molecular alta afeta significativamente às propriedades químicas e físicas desses materiais. Assim, quanto maior for o grau de polimerização, mais elevado será a massa molecular do polímero. Polímeros com massa molecular muito elevado são designados altos polímeros, enquanto os de baixa massa molecular são chamados de oligômeros (do grego: poucas partes) (UFMG, 2005).

As reações de condensação se notabilizam pela eliminação de uma pequena molécula (geralmente água) durante o processamento da reação. Uma reação de condensação típica é a de esterificação, onde um álcool reage com um ácido orgânico, gerando um éster conjuntamente com a eliminação de uma molécula de água. Nesse tipo de reação, os grupos químicos responsáveis pela reação são o grupo hidroxila (OH) no álcool e o grupo ácido carboxílico (COOH). Tais grupos são chamados de grupos funcionais por participarem diretamente da reação. Há dois tipos de polimerização, por adição ou por policondensação. Em reações de polimerização por policondensação, há a necessidade que o número de grupos funcionais em cada mero seja superior a um para permitir a formação de cadeias, ao invés de moléculas de pequena massa molar. Assim, meros com dois grupos funcionais, por exemplo,

podem se ligar a dois distintos meros que por sua vez poderá se ligar a outros meros, dando origem, dessa forma, a macromoléculas. É usual se usar o termo “funcionalidade” para definir o número possível de ligações químicas que um mero pode fazer com outros. Em reações de polimerização por condensação, a funcionalidade de um determinado mero é igual ao número de grupos funcionais deste. Para reagentes monofuncionais, o produto de uma reação de condensação é uma molécula pequena. Já, para reagentes bi ou polifuncionais a ligação entre dois meros gera moléculas que ainda apresentam grupos funcionais não reagidos que podem ser usados na conexão com outros meros. Um exemplo típico de preparação de polímeros via condensação é álcoois bifuncionais reagem com ácidos bifuncionais dando origem a ligações do tipo éster, características dos polímeros poliéster (UFMG, 2005).

### **3.5 Biopolímeros**

Quando a estrutura biológica de um órgão ou tecido não pode ser reparado, a alternativa viável para o restabelecimento das funções normais do paciente é repô-la com um implante feito de um biomaterial (BARBANTI, S. H. et al. 2005). Em função do tempo de permanência no corpo humano, os implantes podem ser classificados em dois grandes grupos, permanentes ou temporários. Implantes permanentes quase sempre geram fenômenos crônicos de inflamação, sendo uma resposta tipicamente benigna a um corpo estranho, mas que podem conduzir a complicações clínicas mais severas, como a contração dos tecidos. Dentre os materiais utilizados como implantes, os polímeros apresentam grande potencial de uso, pois são, geralmente, fáceis de produzir, manusear e apresentam características mecânicas semelhantes aos dos materiais biológicos (BARBANTI, S. H. et al. 2005). Desde a década de 1960, implantes temporários, confeccionados de polímeros bioreabsorvíveis, ganharam uma importância crescente na área médica, sendo utilizados em um amplo número de aplicações no corpo humano, tais como: suturas cirúrgicas, sistemas para liberação controlada de drogas, stents e dispositivos ortopédicos. Atualmente fazem parte do cotidiano dos centros cirúrgicos no mundo inteiro. Embora muitos dispositivos protéticos artificiais estejam disponíveis, poucos podem substituir completamente todas as complexas funções biológicas. Em situações clínicas mais severas somente o transplante do órgão retoma as atividades orgânicas. Assim, de uma forma idealizada, a melhor alternativa seria obter um novo órgão ou tecido, substituindo aquele que não desempenha normalmente suas funções.



Nos dias de hoje, a idéia da reconstrução de órgãos e tecidos criados em laboratório é amplamente difundida e investigada no mundo todo (BARBANTI, S. H. et al. 2005).

Em 1960 começaram as primeiras suturas biodegradáveis aprovadas na indústria médica formadas de ácido láctico e ácido glicólico (GILDING D.K., 1979). Desde aquele tempo outros dispositivos médicos, baseado em ácido láctico e ácido glicólico, como também outros materiais, inclusive copolímeros de poli (dioxanona) e poli (trimetileno carbonato), e homopolímeros e copolímeros da poli ( $\epsilon$ -caprolactona), foram aceitos para o uso como dispositivos biomédicos (BARROWS, T.H. 1986). Além destes dispositivos aprovados, muitas pesquisas continuam em polianidridos (DOMB, A. J. et al, 1994), poliortoésteres (HELLER, J., 1994), e outros materiais (KOHN, J.1996; SHALABY, S.W. 1994).

Entre os polímeros, o polimetilmetacrilato (PMMA) é largamente utilizado, principalmente para cimentação de próteses ortopédicas. Estudos realizados demonstraram que este polímero apresenta efeito citotóxico por diminuir a viabilidade celular (FINI et al, 2002) e aumentar a taxa de apoptose (GOUGH & DOWNES, 2001; CIAPETTI et al, 2002). Além disso, o PMMA parece suprimir a expressão de fenótipo osteoblástico, como avaliado pela expressão de mRNA para colágeno tipo I (OSHAWA et al., 2001), assim como uma redução na atividade de fosfatase alcalina, formação de pró-colágeno, osteocalcina e TGF- $\beta$ 1 (FINI et al, 2002). No entanto, parece ser tolerado pelo organismo, tanto que modificações da composição química do PMMA têm sido realizadas com o objetivo de melhorar sua biocompatibilidade (MOURSI et al, 2002, MENDEZ et al, 2002).

Atualmente têm-se usado polímeros sintéticos biodegradáveis para a confecção de barreiras mecânicas, os quais oferecem controle da estrutura e propriedades assim como estrutura física e química, cristalinidade, condições hidrofílicas e hidrofóbicas, padrão de degradação e propriedades mecânicas. Este material pode ser processado em várias formas e microestruturas, assim como a área superficial desejada, quantidade, tamanho e distribuição dos poros. Há também crescente atenção aos polímeros sintéticos para as potencialidades em órgãos artificiais (Figura 2) e liberação controlada de drogas.

## Polímeros usados como biomateriais

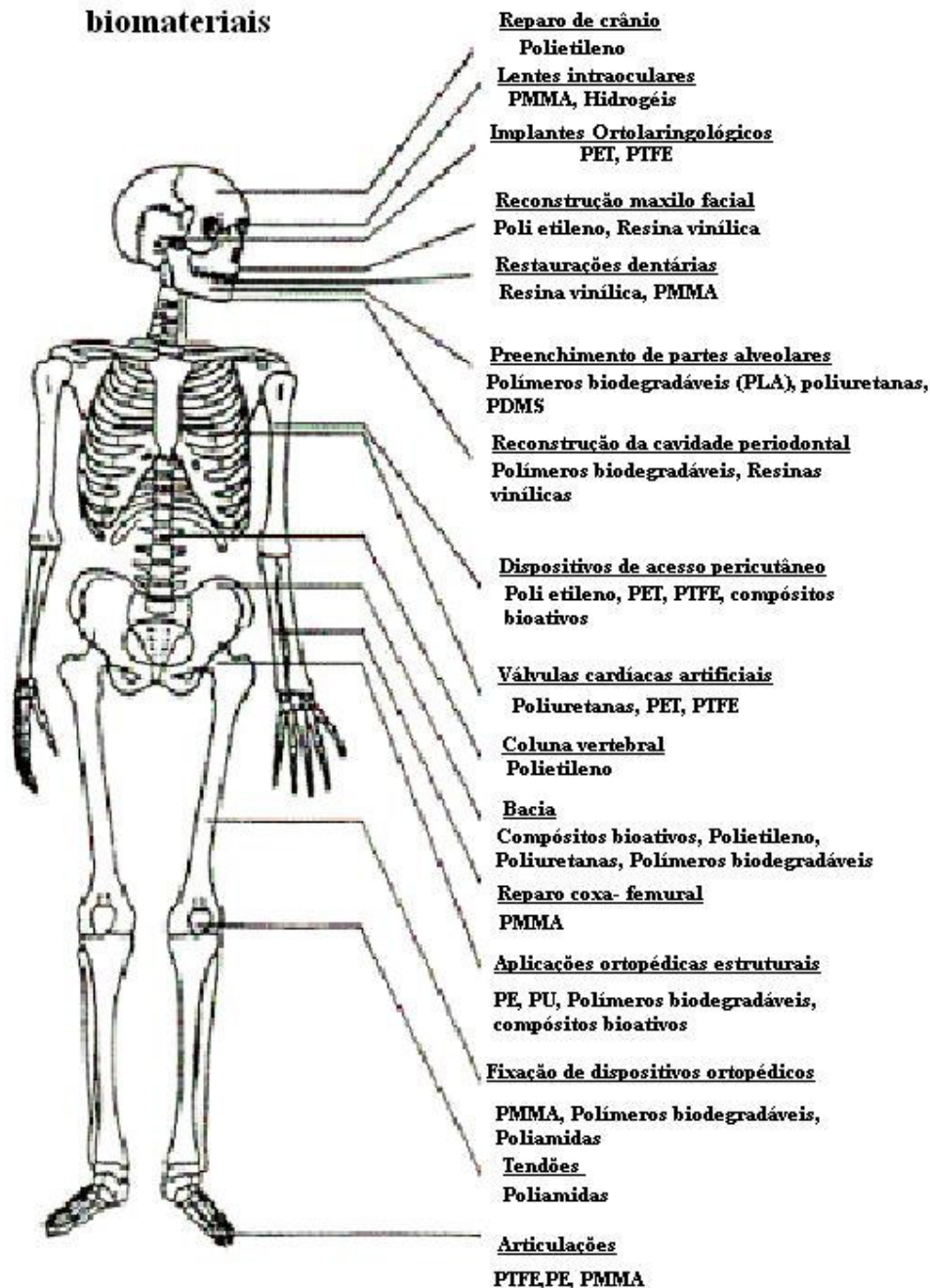


Figura 2: Polímeros usados como biomateriais (UFMG, 2005).

Devem ser cumpridas algumas condições para que um polímero seja usado em aplicações biomédicas. Uma exigência primária é a biocompatibilidade que significa ausência de toxicidade. Biodegradação é uma vantagem adicional quando o polímero deve ser removido depois de um período apropriado de implantação em um organismo vivo: poli

( $\epsilon$ -caprolactona), poli (glicolide) e poli(lactides) são de grande interesse, pois são hidroliticamente instáveis e degradam *in vitro*, como também *in vivo* com lançamento de subprodutos atóxicos. Estes poliésteres alifáticos têm um grande alcance de biodegradação: a meia-vida deles pode variar de vários dias a vários anos e pode ser modulada pela copolimerização de monômeros relacionados em várias razões molares. Polímeros e copolímeros de  $\epsilon$ -caprolactona, glicolides e lactides são usados na medicina em suturas biodegradáveis, órgão artificial e próteses reabsorvíveis (DUBOIS, 1991).

Segundo Vert *et al.* 1992, **biodegradável** é um termo utilizado para polímeros e dispositivos sólidos que devido à degradação macromolecular sofrem dispersão *in vivo*, mas sem a eliminação dos produtos e subprodutos pelo organismo. Polímeros biodegradáveis podem ser atacados por elementos biológicos de forma que a integridade do sistema seja afetada, formando-se fragmentos ou outros subprodutos de degradação, que podem ser removidos do seu local de ação, mas não necessariamente do organismo.

**Bioreabsorvíveis** são materiais poliméricos e dispositivos sólidos que mostram degradação através da diminuição de tamanho e que são reabsorvidos *in vivo*; i.e. materiais que são eliminados por rotas metabólicas do organismo. Bioreabsorção é um conceito que reflete a eliminação total do material e dos subprodutos de degradação (compostos de baixa massa molar) sem efeitos colaterais residuais. O uso da palavra “bioreabsorção” é utilizado quando a eliminação é total.

**Bioabsorvível** são materiais poliméricos e dispositivos que podem se dissolver em fluidos corpóreos sem qualquer clivagem da cadeia macromolecular ou diminuição de massa molar. Por exemplo, este é o caso da lenta dissolução de implantes solúveis em fluidos orgânicos. Um polímero bioabsorvível pode ser bioreabsorvível se suas macromoléculas são excretadas.

Os copolímeros biodegradáveis são os compostos de escolha por causa da versatilidade de ajustes nas suas propriedades.

Os polímeros bioabsorvíveis são capazes de degradarem-se em compostos de massa molecular menor normalmente envolvido nas vias metabólica ou compostos de massa molecular menor suficiente para permitir a eliminação pelo corpo através das vias naturais.

Nos polímeros para aplicação terapêutica temporária, consideram-se 3 fatores:

- Biocompatibilidade e biofuncionalidade (degradação).
- Possibilidade de ajustes das propriedades mecânicas, físicas e biológicas através da estrutura molecular para preencher a lista de especificações das várias aplicações terapêutica sem precisar utilizar preenchimentos nem aditivos.

- Possibilidade de ajustes de propriedades através das estruturas químicas dos monômeros.

Atualmente existe um grupo promissor de polímeros biocompatíveis, que podem ser utilizados na área médica. Esse grupo são os poli( $\alpha$ -hidróxi ácidos), como mostra a tabela 1. Os principais polímeros desse grupo são: o poli(ácido láctico) (PLA), a poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL), o poli(ácido glicólico) (PGA) e a poli(p-dioxanona) (PDO). Mas esse grupo de polímeros apresenta deficiências em algumas propriedades, tais como flexibilidade baixa, biodegradação demorada e alta cristalinidade (W. CHENG, 2005).

Tabela 1: Poli( $\alpha$ -hidróxi ácidos).

Polímero	Sigla	Fórmula	T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>m</sub> (°C)	Módulo de elasticidade (GPa)	Tempo de degradação (meses) b
Poli(ácido glicólico)	PGA		35-40	225-230	8,4	6-12
Poli(L-ácido láctico)	PLLA		60-65	173-178	2,7	>24
Poli(D,L-ácido láctico)	PDLLA		55-60	amorfo	1,9	12-16
Poli(D,L-ácido láctico-co-ácido glicólico)	PLGA		45-50a	amorfo	2,0	1-2
Poli( $\epsilon$ -caprolactona)	PCL		(-65) - (-60)	58-63	0,4	24-36

a Valores para o copolímero 50/50;

b até a completa bioreabsorção;

T<sub>g</sub>= temperatura de transição vítrea;

T<sub>m</sub>= temperatura de fusão.

Ter um dispositivo que possa ser usado como um implante e que não necessite de um segundo evento cirúrgico para remoção é um dos grandes motivos de se utilizar um biopolímero. Outras vantagens, por exemplo, um osso fraturado, fixado com materiais não biodegradáveis, implante de aço imaculado, tem uma tendência para refratura em remoção do implante. O osso não leva carga suficiente durante o processo curativo, porque a carga é levada pelo aço imaculado rígido. Porém um implante preparado de polímero biodegradável pode ser criado para degradar a uma taxa que transferirá lentamente a carga ao osso curativo (ATHANASIOU, K. A. et al, 1998).

Vantagens do uso de biomateriais poliméricos (UFMG,2005):

- Baixa densidade;
- Facilidade de fabricação em diversos formatos, permitindo bom acabamento;
- Elevada eficiência dos processos de fabricação permite elevada produtividade;
- Diversidade de propriedades;
- Baixo consumo energético p/ processamento;
- Comportamento elastomérico;
- Possibilidade de polimerização “in situ”;
- Resistência à corrosão.

A Figura 3 apresenta exemplos de alguns produtos obtidos usando PLLA.

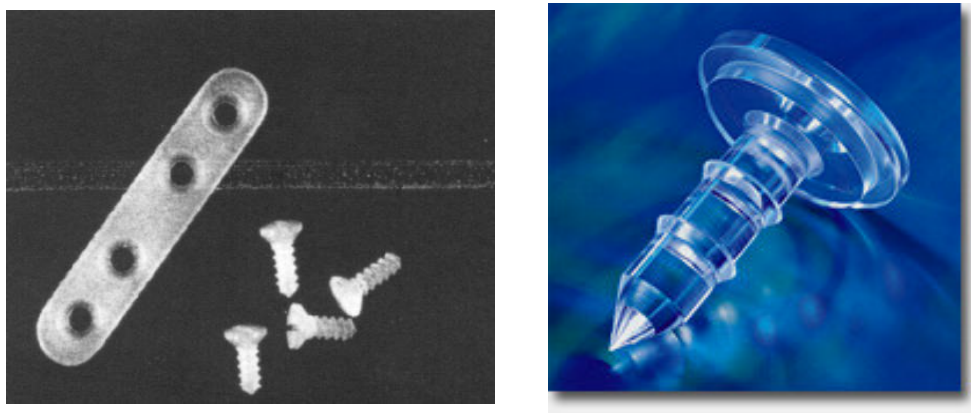


Figura 3: Parafusos, pinos e placas de PLLA.

### 3.6 Poli (ácido láctico) e poli (lactide)

O Poli (ácido láctico) (PLA) tem como expectativa amplas aplicações não somente como plástico biodegradável, mas também como material biomédico, por causa de suas excelentes propriedades mecânicas e por ser altamente hidrolisável no corpo humano. Por estas razões vem sendo usado desde 1970 para aplicações biomédicas e farmacêuticas tais como suturas e dispositivos de liberação controlada de drogas (MOON, S. -I, 2001; AURAS, R. A, 2003; DRUMRIGHT, R.E. 2000). Esses biomateriais devem ser biocompatíveis, e apresentar propriedades mecânicas adequadas para que se possa implantar no corpo humano, além de serem um biomaterial atóxico.

O poli(L-lactide) tem atraído muita atenção porque pode ser produzido com custo próximo ao dos polímeros comercializados, tem baixa ou nenhuma toxicidade e alto

desempenho mecânico (TSUJI et al, 2003 e 2004). Tem altas performances mecânicas se comparado ao polietileno, polipropileno e poliestireno. O PLLA é hidrolisável na presença de água por ceder oligômeros e monômeros de baixo peso molecular solúveis em água (TSUJI et al, 2004).

O pioneiro na manufatura de poliésteres alifáticos de ácido láctico foi Carothers, em 1932. Este produto tinha baixo peso molecular e possuía baixas propriedades mecânicas. Mais adiante o trabalho da DuPont resultou em um produto de alto peso molecular, o qual foi patentado em 1954. Entretanto, apesar dos poliésteres alifáticos terem sido investigados nessa época, a suscetibilidade para a degradação hidrolítica provocou a descontinuidade do trabalho nessa área. Em 1972, Ethicon introduziu fibras de alta durabilidade e biocompatíveis para suturas médicas reabsorvíveis. Estes produtos, que eram copolímeros de ácido láctico e glicólico, hidrolisavam lentamente dentro do corpo para constituintes ácidos. Demais aplicações, ainda na área médica, incluem implantes e liberação controlada de drogas (LUNT, 1998). O custo da produção do polímero restringiu sua aplicação fora dessa área até meados dos anos 80 (LUNT, 1998).

O PLA possui dois estereoisômeros: poli (L-ácido láctico) (PLLA) e o poli (D-ácido láctico) (PDLA), sua mistura racêmica gera o poli (D, L-ácido láctico) (PDLLA) (VERT, M. et al, 1992). O PDLA e PLLA (levógiro e dextrógiro) são imagens especulares um do outro, ambos opticamente puros e semicristalinos (TSUJI, H., 1991; AURAS, R. A, 2003), enquanto o PDLLA é racêmico, amorfo e opticamente um polímero inativo (TSUJI, M. and IKADA, Y. J. 1996). A célula unitária do PLLA é pseudoortorrômbico assumindo uma conformação helicoidal (TSUJI, H. and HYON, S.H, 1991). O ácido láctico é bifuncional (Figura 4), possui uma função álcool e também uma função ácido carboxílico e pode ser convertido em polímero por muitos caminhos (Motta, 2002).

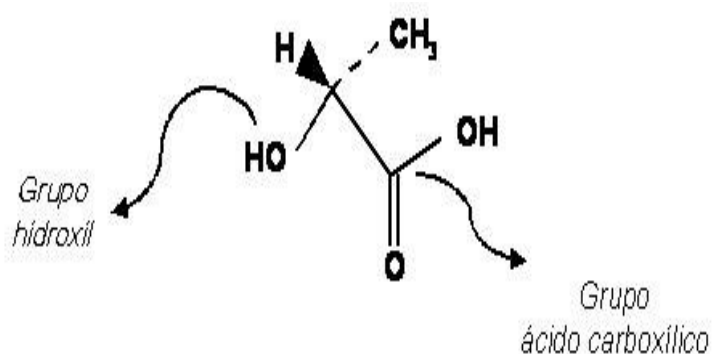


Figura 4: Bifuncionalidade do ácido láctico.

O PLA mostra uma boa resistência mecânica, plasticidade térmica (Figura 5), processabilidade e pode sofrer rompimento da cadeia no corpo humano resultando em oligômeros e finalmente unidades monoméricas de ácido láctico, que são inteiramente reabsorvíveis como um intermediário natural no metabolismo, em particular o L-isômero é um metabólico biológico do corpo humano (PROIKAKIS, C.S. 2002).



Figura 5: Membrana de PLLA.

Para a síntese do PLA existem dois métodos: a) policondensação direta de ácido láctico; b) polimerização por abertura do anel láctico (Figura 6), que é o dímero cíclico do ácido láctico, conhecido como lactide (Figura 7) (HILTUNEN, K. et al, 1997; AURAS, R. A, 2003; HYON, S.H. 1997). A policondensação direta de ácido láctico é a mais simples, porém, resulta em polímeros com baixa massa molar. Esta característica é interessante quando aplicada para a preparação de dispositivos de liberação controlada de drogas (ANDREOPOULOS, A.G. et al. 2002). Para se obter maior grau de polimerização deve-se usar como monômero de partida o lactide.

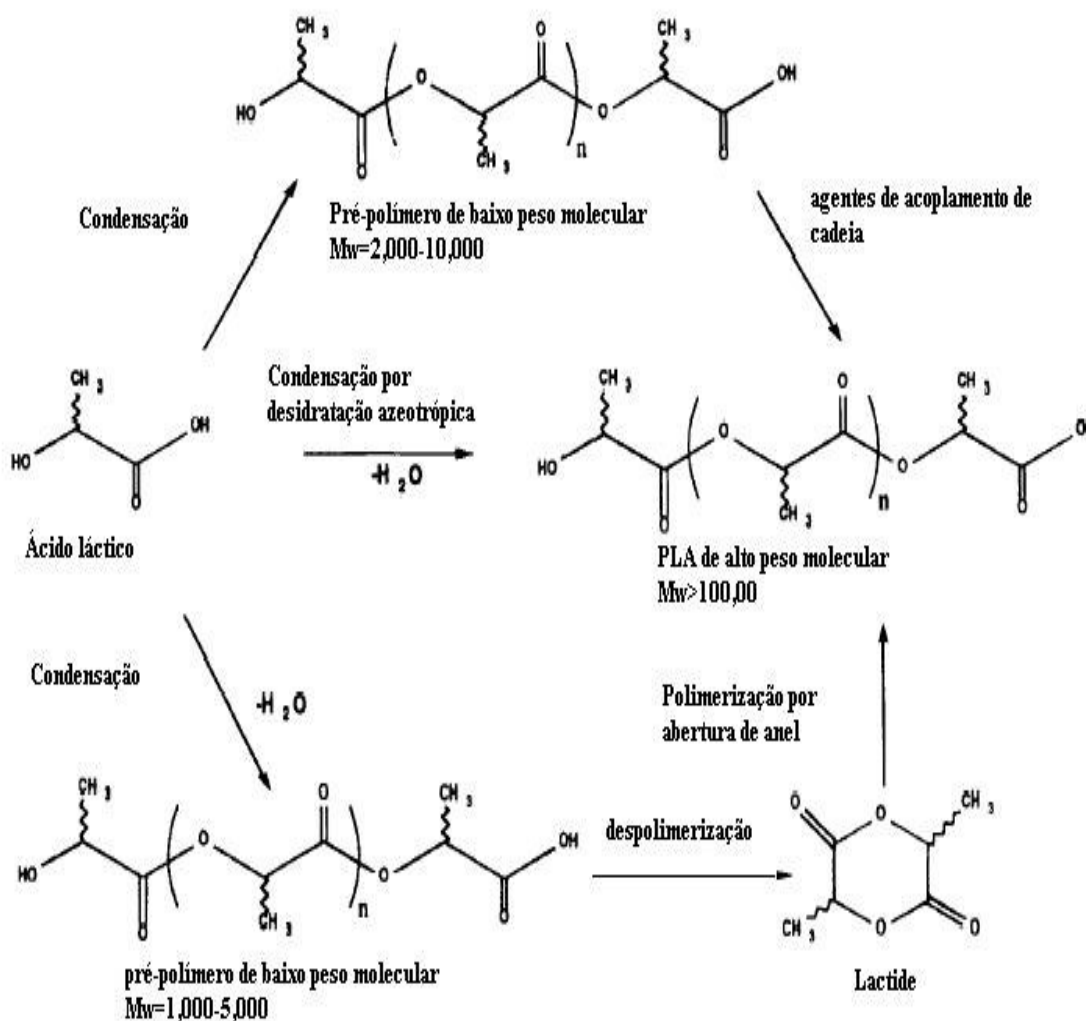


Figura 6: Rotas de obtenção do PLLA (LUNT, 1998).

O nome do polímero pode ser baseado em sua origem, dessa forma quando se parte de um monômero de ácido láctico o polímero é denominado poli(ácido láctico), enquanto que se o monômero de partida for o lactide, o polímero obtido na síntese será chamado de poli(lactide) mostrado na Figura 7. O poli(L-ácido láctico) e o poli(L-lactide) apresentam a mesma fórmula estrutural e estes dois nomes distintos se referem exclusivamente ao monômero de partida usado na síntese, e podem ser abreviados pela sigla PLLA. Os estereoisômeros do lactide e do ácido láctico são mostrados na Figura 8 (GAO, Q. 2002).



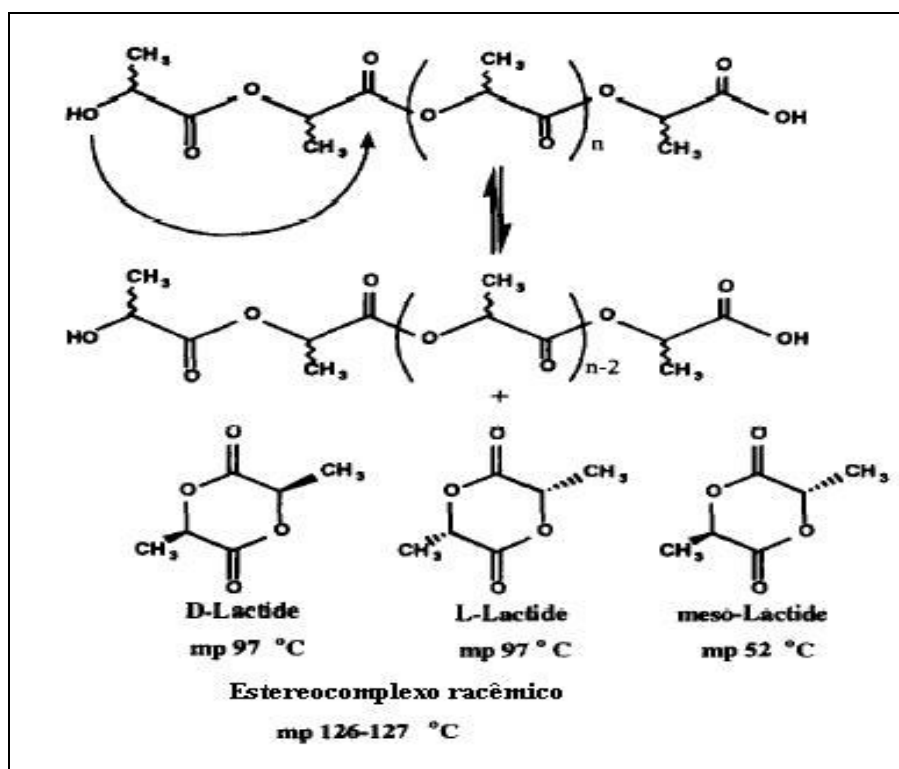


Figura 7. Mecanismos de formação do lactide.

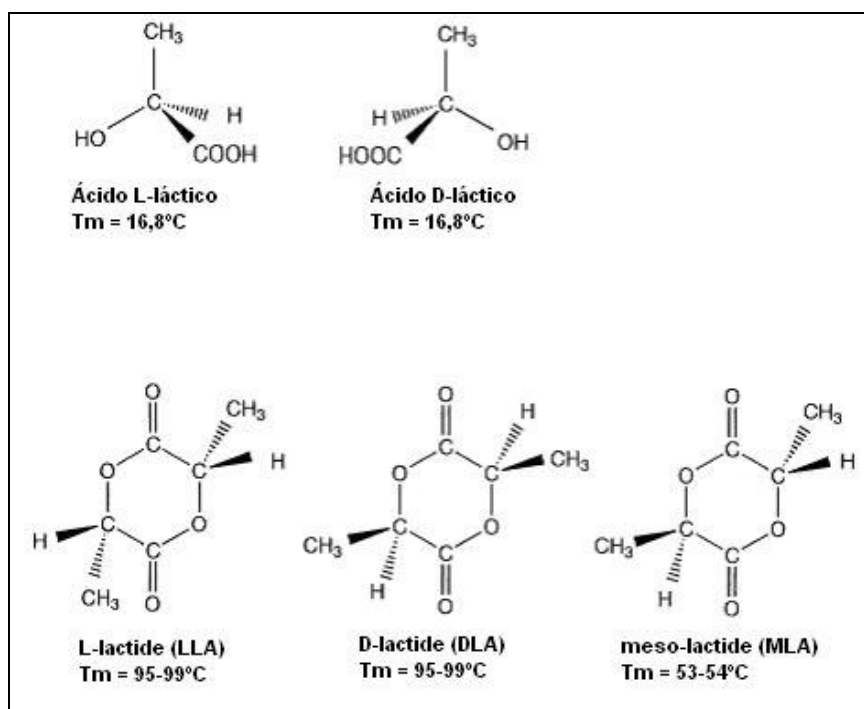


Figura 8: Isômeros do lactide.

A reação de polimerização por abertura de anel do lactide pode ser conduzida no estado fundido ou em solução, sendo necessário o uso de um composto para iniciar o processo. Dependendo do iniciador, a reação pode seguir três diferentes mecanismos de reação: mecanismo catiônico, aniônico e de complexação seguido por inserção. Os catalisadores mais utilizados são os de complexação, tais como, compostos de alumínio, bismuto, zinco e estanho (QUEIROZ, D.P.2000).

A polimerização por abertura de anel leva a formação de polímeros de maior massa molar que aqueles formados através da policondensação do ácido láctico. Entretanto, a síntese a partir do lactide tem um grande inconveniente que é o alto custo de produção, pois o lactide é um produto caro (QUEIROZ, D.P.2000). A rota de polimerização de PLLA necessita da presença de um catalisador. Vários compostos, principalmente óxidos e sais metálicos, vem sendo investigados para uso como catalisadores. Entretanto, somente dois sais de estanho têm sido empregados na produção de biopolímeros para uso biomédico, cloreto de estanho II e o 2-etilhexanoato de estanho II, mais conhecido como  $\text{Sn}(\text{oct})_2$ . Ambos sais de estanho são aprovados para serem usados como aditivos alimentares pelo FDA (US Food and Drug Administration), por ter toxicidade baixa, quando comparado a outros sais de metal pesado (KRICHELDORF, et al,1995; MOTTA,A.C.,2002)

As propriedades do PLA, tais como o ponto de fusão, a resistência mecânica, e cristalinidade, são determinadas pela estrutura do polímero (determinada por proporções diferentes de L, de D, ou de meso-lactide) e pela massa molecular (AURAS, R. A, 1992).

Em 1966, Kulkarni et al. aplicou o poli(L-lactide) (PLLA) em placas e parafusos para a fixação de ossos fraturados. Desde então, um grande número de investigações foi conduzido com PLLA, com PDLLA e com copolímeros do lactide para aplicações cirúrgicas e farmacêuticas na forma de haste, de placa, de parafuso, de fibra, de membrana, de esponja, de grânulo e de microesferas. Quando PLLA é usado em cirurgias ortopédicas e como dispositivos de fixação orais, um PLLA de alta massa molecular é necessário para produzir dispositivos de elevada resistência mecânica. E ao contrário, tais massas moleculares altas não são necessárias para o poli (lactides) (PLA) quando são usados como carregadores de liberação controlada de drogas. Em tais aplicações farmacêuticas, os copolímeros de lactide de baixas massas moleculares são preferidos geralmente porque são degradados no corpo mais rapidamente do que PLLA de alta massa molecular (HYON, S.H. 1997). Existem polímeros disponíveis para comercialização na escala  $M_w$  de 2.000 a 300.000, sendo os polímeros de massas molares baixas utilizados para matrizes de liberação controlada de

drogas, e de massas molares elevadas são utilizados para a osteosíntese (pinos para o reparo de osso) (Polysciences, 2005).

A cristalinidade dos polímeros também influencia seu uso, o PDLA é amorfo, conseqüentemente, é usado nas aplicações de liberação controlada de drogas, que requerem a dispersão uniforme da espécie, enquanto que o PLA cristalino (37%) pode ser encontrado em dispositivos ortopédicos que requerem força e resistência mecânica elevada (ATALA, 1997). A presença do meso e de D-lactide introduz a irregularidade suficiente para limitar a cristalinidade. A temperatura de transição vítrea é determinada pela proporção de lactides diferentes, resultando em polímeros do PLA com uma larga escala de valores de dureza e de rigidez. A temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) do PLA varia de 50 a 80°C, enquanto a temperatura de fusão ( $T_m$ ) pode variar de 130 a 180°C. O PLA pode ser processado por injeção em molde, moldagem por sopro e por extrusão (AURAS, R. A, 2003).

Ajioka et al. relataram que os produtos com massas moleculares muito mais elevados podem ser sintetizados por uma policondensação em etapa, contanto que os solventes azeotrópicos apropriados sejam empregados (HYON, S.H. et al 1997). Além destas vias sintéticas já conhecidas, vem sendo crescente nos últimos anos, o uso de  $scCO_2$  como solvente em polimerizações. Este meio reacional oferece várias vantagens sobre os solventes convencionais, sendo um processo limpo, relativamente barato e possuindo boas propriedades físicas (CHRISTIAN, 2000).

Recentemente, a comunidade científica apresentou um interesse considerável pelo uso de  $CO_2$  supercrítico como uma fase contínua para reações de polimerização. A indústria de polímeros, em particular, está em crescente redução de emissão de compostos orgânico volátil (VOCs), e de redução da geração de desperdício de fluxos aquosos. Conseqüentemente, estas preocupações ambientais provêm à força motriz do princípio que está motivando o desenvolvimento de tecnologias baseadas em  $scCO_2$ . O uso de  $scCO_2$  na síntese de polímeros confere a estes propriedades interessantes como um aumento da plasticidade, fazendo dos fluidos supercríticos solventes interessantes que foram relativamente pouco estudados. Desde 1990, vários grupos fizeram um esforço combinado para explorar o âmbito e limitações deste fluido em síntese de polímeros (CANELAS, D. et al, 1997).

Um fluido supercrítico pode ser definido como uma substância ou mistura a condições que excedem a temperatura crítica ( $T_c$ ) e pressão crítica ( $P_c$ ) (CANELAS, D. A. et al, 1997).

Quando um composto é confinado em um espaço determinado, gás e líquido estão em equilíbrio entre si. Aquecendo-se o sistema, as propriedades intrínsecas de ambos convergem para um mesmo ponto até serem idênticas (por exemplo, densidade, viscosidade, índice de refração, condutividade térmica, etc.), este ponto é denominado ponto crítico, e nele acaba-se a interface gás/líquido, pois a partir deste ponto encontra-se uma única fase supercrítica. Fluido supercrítico é, portanto, toda substância que se encontra em condições de pressão e temperatura superiores aos seus parâmetros críticos (CARRILHO, E.2001). Essa região é melhor visualizada no diagrama de fases da Figura 9 (MÜHLEN, C. von,2004).

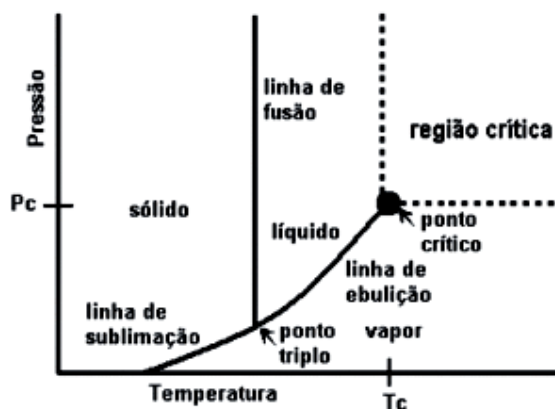


Figura 9. Diagrama pressão/temperatura, os equilíbrios entre o estado sólido, líquido e gasoso e o ponto de fusão.

O dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) é barato, essencialmente não-tóxico e não inflamável, consegue-se facilmente alcançar suas condições críticas, que são  $T_c=31^\circ\text{C}$  e  $P_c= 73\text{atm}$ . Em alguns casos, pode ser utilizado como um substituto ambientalmente correta de solventes como hidrocarbonetos, clorofluorocarbonos, e outros orgânicos (YONG, T and JOHNSTON, K.2000).

Os polímeros biodegradáveis também têm sido desenvolvidos como arcabouços para aplicações em engenharia de tecidos (NAVARRO et al, 2004). Este mesmo autor mostrou a viabilidade da incorporação de partículas de vidro fosfatado em matrizes de PLA com efeitos positivos nas propriedades mecânicas e ausência de citotoxicidade. Da mesma maneira, Rizzi e cols. (2001) comprovaram potencial aplicação de materiais compostos por polímeros biodegradáveis (PLA e PCL) e hidroxapatita como substitutos ósseos.

Ainda assim, mais investigações devem ser realizadas com o PLA, pois estudos comparativos, como o realizado por El-Amin et al (2003), verificaram maior expressão intra e extracelular de proteínas matricelulares em osteoblastos humanos em contato com poli (ácido láctico-co-glicólico/PLAGA) 50:50, evidenciando melhor adesão celular e organização

citoesquelética na superfície deste material quando comparado ao PLA. Este mesmo autor (El-Amin et al, 2002) verificou atividade positiva de fosfatase alcalina em matrizes biodegradáveis de PLA e PLAGA, mas níveis de osteocalcina foram significativamente maiores em células em contato com o PLAGA. Além disso, uma investigação realizada por Hun e cols. (2003) mostrou que a modificação da superfície de PLA através da adição do peptídeo RGD (peptídeo arginina-glicina-ácido aspártico) melhorou a adesão e diferenciação de células osteogênicas.

Fatores que afetam a degradação de um biopolímero são: massa molar; estrutura; cristalinidade; morfologia; história térmica e a geometria dos polímeros.

Existem dois prováveis métodos para a reciclagem de PLLA: um é a sua hidrólise para ácido L-láctico e outro é a sua degradação térmica (despolimerização) para seu dímero cíclico, L-lactide (LLA). Para o método de formação, o aumento da temperatura é eficaz para hidrolisar rapidamente o PLLA para ácido L-láctico. Entretanto, resíduos cristalinos requerem um longo período para a sua hidrólise completa, quando a hidrólise é realizada numa temperatura limite inferior à temperatura de fusão ( $T_m$ ) do PLLA. (TSUJI et al, 2003).

Desse modo, os resíduos cristalinos irão prolongar o período total requerido para a hidrólise completa do PLLA ou diminuir o rendimento do ácido L-láctico num curto período (TSUJI et al, 2003).

Vários tecidos como cartilagem, osso, coração, válvulas, nervos, músculos, bexiga, fígado, etc. têm sido produzidos usando suportes. Vem sendo estudado um suporte poroso e biodegradável para a aplicação como um molde tridimensional para o ataque de células iniciais e subseqüentes formação do tecido, ambos in vitro e in vivo. Os suportes devem ser altamente porosos para permitir que as células sejam espalhadas e que haja uma fácil invasão das veias sanguíneas para o suprimento de nutrientes às células transplantadas. Atualmente, fibras de poli(ácido glicólico) reforçadas com poli(ácido láctico) e poli(D, L-láctico-co-ácido glicólico) são comumente usadas para células transplantadas de tecidos finos (LEE et al, 2003).

Esses sistemas não são adequados para o propósito de regeneração de tecidos de revestimento, devido às suas fracas propriedades mecânicas. Como o suporte do compósito polimérico gradualmente degrada e simultaneamente o espaço resultante é preenchido pelo crescimento do tecido, a estrutura do suporte deve suprir temporariamente a sustentação mecânica para resistir às tensões in vitro e in vivo, carregando em aplicações como regeneração óssea.

As propriedades mecânicas do suporte podem ser mudadas pela sua estrutura, porosidade, método de fabricação, cristalinidade, etc. Entretanto, elas são mais associadas com a dureza intrínseca do polímero. Recentemente, a tecnologia em nanocompósitos tem sido desenvolvida em muitas áreas de aplicação de polímeros. Adicionando uma pequena quantidade de partículas de sílica com uma razão de alto aspecto podem-se aumentar as propriedades mecânicas e físicas, incluindo maior força, grande dureza, maior resistência a temperatura, maior resistência a UV, enquanto mantêm-se as propriedades de transparência e impacto (LEE et al, 2003).

Polímeros de PLA variam de polímeros amorfos vítreos com uma transição vítrea de 60 °C para produtos cristalinos/altamente cristalinos com pontos de fusão cristalina em torno de 130 a 180° C. Em muitos aspectos, as propriedades básicas encontram-se entre aquelas dos cristais de poliestireno e PET. Em particular, as propriedades principais do PLA são:

- Módulo de flexibilidade > poliestireno;
- Resistência a produtos gordurosos e derivados do leite equivalentes a PET;
- Excelente barreira flavorizante e aromática;
- Boa resistência ao calor;
- Para filmes biaxiais e amorfos, excedem a claridade e o brilho de PET, OPP e OPET;
- Alta superfície energética permitindo fácil impressão.

Além dessas propriedades inerentes do polímero, tecnologias têm sido desenvolvidas para flexibilizar o uso do PLA como recurso de base renovável.

A composição óptica do polímero afeta significativamente a cristalização cinética e o grau de cristalinidade. O nível de cristalinidade desenvolvido é particularmente influente na determinação do ponto de fusão do polímero. O poli (L-lactide) tem um ponto de fusão de 180°. Introduzindo o meso lactide, diminui o ponto de fusão cristalino para uma temperatura inferior a 130° (LUNT, 1998).

Embora dependente estruturalmente, a cristalinidade pode ser desenvolvida de duas maneiras. Durante a injeção de moldagem, o uso de pares de agentes nucleares com controle de unidades D-lácticos nos polímeros permite a crescente cristalização durante esfriamento da fusão. Entretanto, atualmente a razão prática da cristalização obtida é tão lenta que permite a injeção de moldagem em ciclos de tempo típicos daqueles obtidos por poliestireno em aplicações em talheres. Um método alternativo de obtenção de cristalinidade é através de tensão induzida do polímero durante o processo. A indução da tensão de cristalização é mais

efetiva naqueles processos que permitem a orientação durante o processamento e nos quais a tensão é aplicada a aproximadamente 10° C acima da temperatura de congelamento seguida por um período de aquecimento. Este mecanismo carrega o polímero prontamente para um processo como fibra-giratória ou orientação biaxial do filme (LUNT, 1998).

Pontos de fusão cristalinos mais baixos são obtidos pela introdução do meso-lactide dentro da polimerização. A redução no processamento da temperatura reduz a degradação hidrolítica e oxidativa tanto quanto minimiza a reformulação do lactide. A reformulação do lactide pode ser prevista a partir do conhecimento do tempo residente, temperatura, concentração catalítica e concentração inicial do monômero. O controle da temperatura de fusão e do nível catalítico permite a minimização da reformulação do lactide. Isto só é possível para reduzir consideravelmente a formação do lactide pelo uso de estabilizadores. O lactide residual no polímero, enquanto não é eliminado, afeta a estabilidade deste (LUNT, 1998).

O ácido láctico, gerado pela degradação do poli (L-ácido láctico), é incorporado ao ciclo do ácido carboxílico e eliminado pelos pulmões como dióxido de carbono e água, como mostra a figura 10. O poli (ácido glicólico), PGA, é também degradado através de esterases não específicas e carboxil peptidases, que produzem monômeros de ácido glicólico (CHU and CAMPBELL, 1982; CHU, 1981). As unidades monoméricas de ácido glicólico podem ser excretadas pela urina ou podem ser convertidas enzimaticamente para glioxalato, que reage com glicina transaminase. A glicina que é gerada pode ser usada na síntese da serina, a qual pode entrar no ciclo do ácido tricarbóxico depois da transformação para piruvato, como mostra a figura 10. Os produtos obtidos através da hidrólise da poli(p-dioxanona), PPD, são excretados pela urina e fezes e exalados como dióxido de carbono (RAY et al,1981)(Figura 10). A completa absorção do polímero na forma de sutura ocorre entre 180 a 200 dias, acompanhada de uma reação mínima do tecido (RAY et al,1981).

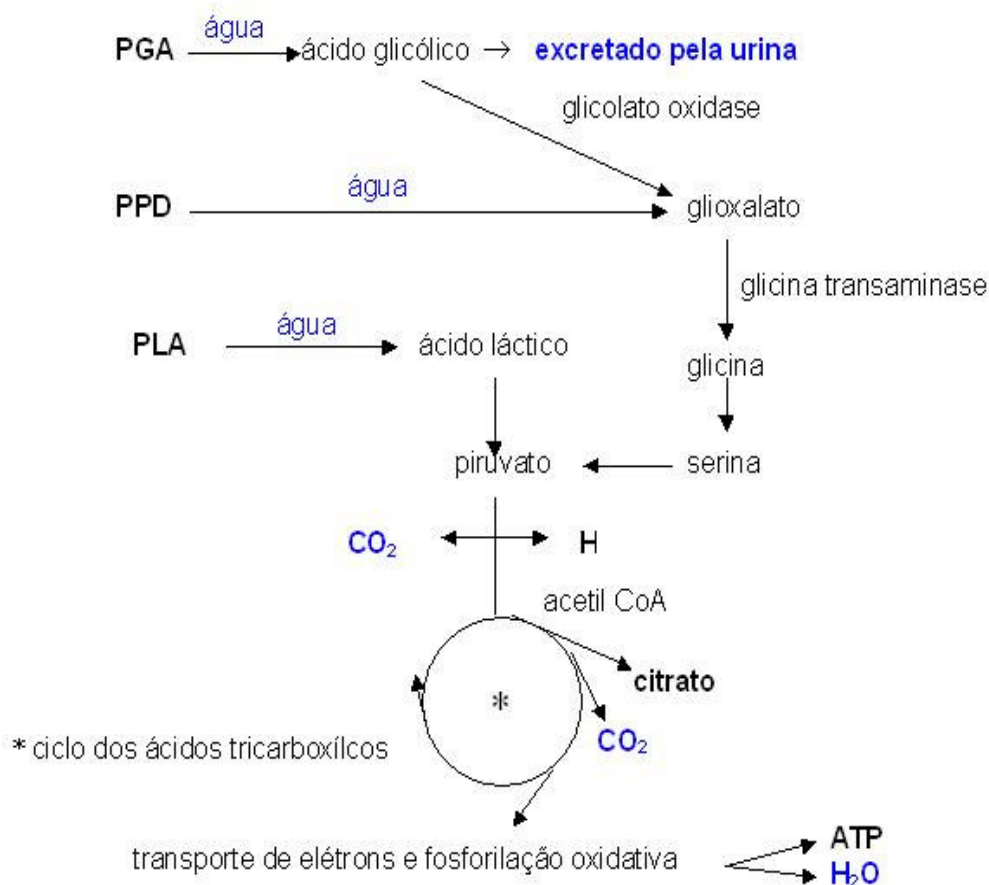


Figura 10: Esquema simplificado da degradação do poli(ácido láctico), poli(para-dioxanona) e do poli(ácido glicólico) no organismo (BÖSTMAN,1991;HOLLINGER and BATTISTONE,1986; NA,Y.H.2000).

A suscetibilidade para umidade, observada por Carothers et al. em 1932 fornece a primeira rota para a degradação. A proporção dessa degradação hidrolítica é primariamente dependente da temperatura e umidade. Na primeira fase da degradação, microorganismos não são envolvidos. Isso é usualmente atribuído, particularmente, para produtos de armazenamento e aplicações que requerem contato com alimentos (LUNT, 1998).

Como o peso molecular médio da molécula alcança aproximadamente 10 000 (determinado pelo GPC com referência ao padrão do poliestireno), microorganismos presentes no solo começam a digerir o baixo peso molecular dos oligômeros de ácido láctico, produzindo dióxido carbônico e água.

O mecanismo do segundo estágio é distintamente diferente para muitos outros produtos biodegradáveis presentes no mercado. Tipicamente, polímeros biodegradáveis degradam por processo de passos singulares, envolvendo ataques de bactérias no próprio polímero. Para aplicações biodegradáveis, a disposição da rota preferencial é por



compostagem. Nesse meio ambiente de alta umidade e temperatura (55-70°C), os polímeros de PLA irão degradar rapidamente. Entretanto, a temperaturas menores e/ou baixa umidade, a estabilidade de armazenagem dos produtos de PLA é considerada aceitável (LUNT, 1998).

O PLLA sofre degradação principalmente por hidrólise, através da cisão das ligações ésteres, formando grupos terminais carboxila e hidroxila (HOLLAND et al, 1986; KOPECEK and ULBRICH, 1983). A reação é representada na Figura 11.

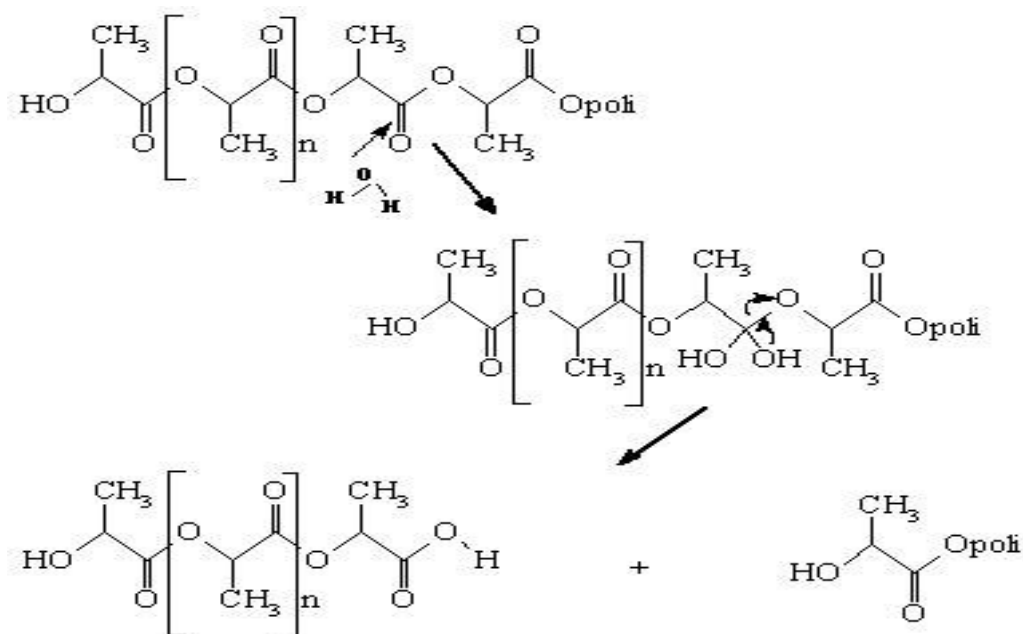


Figura 11: Hidrólise do PLLA através da cisão das ligações ésteres.

O mecanismo da degradação *in vitro* dos polímeros bioreabsorvíveis tem sido avaliado nos últimos anos e demonstra ser um processo heterogêneo na extensão do material. Dentre os produtos da hidrólise das ligações ésteres, a presença de terminais ácidos catalisa a reação de degradação. É o chamado efeito autocatalítico dos poli( $\alpha$ -hidróxi ácidos). O processo é homogêneo inicialmente, gerando oligômeros solúveis em água em toda a extensão do material. Os produtos presentes na superfície da matriz são difundidos para o meio, entretanto, a baixa taxa de difusão dos produtos da reação no interior do material gera um acúmulo de ácidos, fazendo com que estruturas densas tenham uma erosão inicial na superfície, mas apresentando uma degradação mais acentuada no centro (BARBANTI, S. H. et al. 2005). A autocatálise foi avaliada inicialmente por LI et al. 1990, estudando copolímeros de PDLA. Segundo os autores, após 12 semanas de degradação *in vitro* em

tampão fosfato, o interior do material sofre significativa diminuição de massa. Resultados semelhantes são obtidos nos estudos *in vivo*.

A degradação de maneira heterogênea foi avaliada e confirmada pelos estudos subsequentes. A bioreabsorção pelo organismo ocorre quando a biodegradação geram produtos e subprodutos com as características dos metabólitos orgânicos, especificamente os ácidos do Ciclo de Krebs. Terminada a hidrólise do material a degradação segue o processo de oxidação a ácido láctico (para o PLA) e conversão das unidades de PGA em glicina, que por sua vez são convertidos em ácido pirúvico. Na presença da acetil coenzima A, ocorre a liberação de CO<sub>2</sub> e, conseqüentemente, a decomposição em citrato. O citrato será então incorporado no Ciclo de Krebs, resultando em CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, podendo sua eliminação ser feita através da urina e da respiração (BARBANTI, S. H. et al. 2005).

Em estudos *in vivo*, o processo de biodegradação e bioreabsorção é um mecanismo complexo de eventos celulares e bioquímicos. Com o implante do material sintético o organismo promove uma típica resposta a uma reação inflamatória de corpo estranho. A influência na degradação pela presença de peróxidos, enzimas e células fagocitárias, representa ainda hoje um importante enfoque nas pesquisas dos polímeros bioreabsorvíveis. A degradação *in vitro* mostra-se como uma boa alternativa quando comparados aos estudos *in vivo*, sendo fundamentais e necessários. Os custos são menores, o processo pode ser acelerado e as condições do ensaio, como temperatura, pH, produtos e subprodutos de degradação, podem ser quantificados e monitorados (BARBANTI, S. H. et al. 2005).

Muitos fatores determinam a resposta inflamatória e a taxa de degradação dos polímeros bioreabsorvíveis, entre eles: local de implante, solitação mecânica, massa molar, distribuição da massa molar, composição química/esterioisométrica, cristalinidade, sua morfologia, envolvendo o tamanho e geometria do suporte desenvolvido, porosidade, rugosidade da superfície, energia livre de superfície, carga da superfície, pH, presença de aditivos e outros (BARBANTI, S. H. et al. 2005). Dentre esses fatores pode-se destacar:

#### *Localização do Implante*

Na localização do implante deve-se levar em conta a vascularização local e a solitação mecânica. Se um polímero bioreabsorvível é implantado num local de alta vascularização grande atividade vital, sua velocidade de degradação será mais rápida em relação a uma região menos vascularizada, de funções passivas. Locais de grande solitação mecânica também têm sido descritos como aceleradores da degradação (BARBANTI, S. H. et al. 2005).

### Composição Química

No caso do poli (ácido láctico), a quiralidade do carbono permite a síntese de compostos enantiômeros, *levo* (L) *destro* (D) rotatórios, dando origem à uma família de polímeros: poli(L-ácido láctico) (PLLA), poli(D, L-ácido láctico) (PDLLA) e copolímeros em diferentes proporções. Segundo BENDIX (1998) devido à distribuição aleatória das unidades L e D na cadeia polimérica, o polímero racêmico não possui domínios cristalinos, sendo um material amorfo e com propriedades mecânicas significativamente menores quando comparado ao semicristalino PLLA. A cinética de hidrólise do PDLLA tem sido verificada e demonstra ser mais rápida do que o PLLA.

O grupo metila presente nas cadeias de PLA é responsável pelo impedimento estérico na reação de hidrólise. Dessa forma, a presença de unidades de ácido glicólico favorece a penetração da água e conseqüentemente a taxa de degradação. Publicada em 1977, a Figura 12 mostra a meia-vida (perda de massa em 50%) em função da razão de unidades de ácido láctico e ácido glicólico em copolímeros PLGA implantados em ratos. Para copolímeros PLGA, a composição química das unidades de ácido láctico e ácido glicólico é avaliada como fator determinante na degradação por hidrólise. Neste estudo, MILLER et al. avaliaram a degradação *in vivo*, durante 11 meses, para amostras de PLA (100), PLGA (25/75), PLGA (50/50), PLGA (75/25) e PGA (100), através da inclusão de isótopos  $^{14}\text{C}$  e  $^3\text{H}$  na cadeia polimérica. Medindo-se a perda de radioatividade dos implantes em ratos, os autores concluem que a meia-vida é menor para as estruturas de PLGA (50/50) e está fundamentalmente relacionada com a cristalinidade dos materiais (BARBANTI, S. H. et al. 2005).

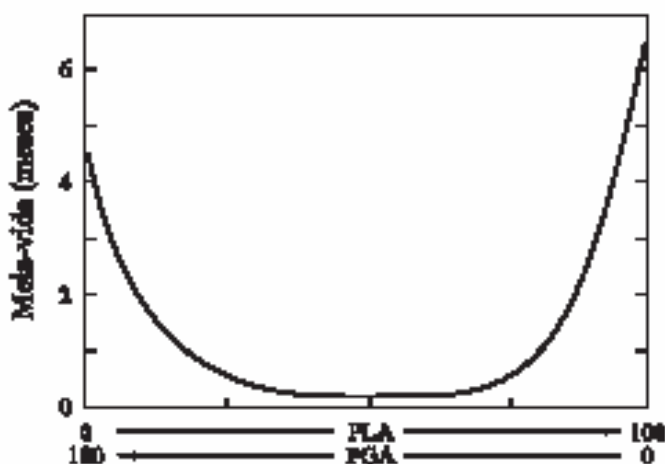


Figura 12: Perda de massa (em meses) do PGA e PLA.

### *Cristalinidade*

A influência da cristalinidade na velocidade de degradação dos polímeros bioreabsorvíveis foi relatada por FISCHER et al. através de distribuições trimodais de  $M_w$ , utilizando dados de degradação *in vitro* para copolímeros de PDLLA. A degradação de polímeros parcialmente cristalinos ocorre, fundamentalmente, em duas etapas: Devido à disposição espacial das cadeias poliméricas, o efeito da cristalinidade influi na taxa de absorção de água pelo polímero. O primeiro estágio de degradação consiste na penetração e difusão das moléculas de água nas regiões amorfas do material, e subsequente cisão hidrolítica das ligações ésteres das cadeias poliméricas. O segundo estágio se dá quando parte considerável da região amorfa está degradada, e prossegue no centro dos domínios cristalinos. Dessa forma, para polímeros parcialmente cristalinos, a literatura descreve um aumento porcentual da porção cristalina devido à absorção dos fragmentos pela rede cristalina e pela formação de novos cristais, através do rearranjo das cadeias de menor massa molar originada no processo de degradação (BARBANTI, S. H. et al. 2005).

### *Morfologia*

A influência da porosidade e geometria do suporte polimérico é também relatada como um dos fatores determinantes na velocidade de degradação e indução ao crescimento celular. Os principais estudos da influência da morfologia na degradação dos suportes bioreabsorvíveis têm sido realizados pelo grupo de pesquisa liderado por Antonio G. Mikos, da Universidade de Rice, EUA. Com diversos trabalhos e patentes relacionadas à metodologia de preparo de suportes bioreabsorvíveis e suas aplicações, Mikos propôs, no início da década de 90, que a taxa de penetração e crescimento celular em suportes porosos está diretamente relacionada com o tamanho e distribuição do tamanho dos poros na matéria. Os autores, num extenso estudo, prepararam réplicas porosas de PLLA (amorfo e cristalino) e PLGA 50/50 através da técnica de evaporação de solvente com adição de cloreto de sódio, com partículas de sal variando entre 250–500 $\mu\text{m}$ , obtendo estruturas que possuíam em média 85% de porosidade com tamanhos de poros variando entre 50–150 $\mu\text{m}$ .

Através de implantes subcutâneos, a invasão celular foi avaliada em 25 dias de experimento. Os autores concluem que a invasão e o crescimento celular estão diretamente relacionados com o tamanho dos poros e a cristalinidade do material. Na faixa de 50-150 $\mu\text{m}$ , para ambos os polímeros, quanto maior o tamanho do poro do material maior foi a taxa de crescimento celular, devido à facilidade de difusão dos nutrientes dos fluidos orgânicos locais. LU et al. descrevem o estudo da degradação *in vitro*, em tampão fosfato (pH=7,4), de estruturas porosas de PLLA preparadas pela adição de sal em diferentes granulometrias e

concentrações. Os autores concluem que a influência do tamanho do poro (e distribuição do tamanho de poros) não tem influência na morfologia porosa durante 46 semanas de degradação, entretanto, o efeito autocatalítico é observado e descrito como sendo uma função da espessura da parede do poro. Quanto maior a espessura, menor a difusão dos produtos ácidos de degradação e conseqüentemente maior a velocidade de perda de massa. Estudos da degradação de membranas densas e porosas de PLLA em tampão fosfato (pH=7,4) e em meio de cultura HAM F10 mostram que o efeito autocatalítico é observado nas estruturas densas quando comparadas às porosas, entretanto, o tamanho do poro não mostrou ter influência na morfologia das amostras durante o período de degradação, nem em função da adesão celular. Comumente, os fatores que influenciam a degradação são estudados conjuntamente. LU et al. avaliaram a composição química e a morfologia durante a degradação *in vitro* e *in vivo* de copolímeros de PLGA. Foram preparadas estruturas porosas de PLGA (85/15) e PLGA (50/50) através do processo de adição de sal e subsequente evaporação do solvente. Os autores concluem que a variação da concentração e tamanho dos poros também não tem influência na degradação dos materiais e que estruturas de PLGA (50/50) degradam mais rapidamente que as estruturas de PLGA (85/15), devido à maior porcentagem de unidades de ácido glicólico (BARBANTI, S. H. et al. 2005).

#### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

A tabela 2 mostra os reagentes utilizados nas sínteses dos pré-polímeros, PLLA, PDLLA, lactide, poli (lactide), assim como os reagentes utilizados nas análises destes.

Tabela 2: Reagentes utilizados nas sínteses e análises dos polímeros

Produto	Origem	MM (g/mol)	Pureza e/ou observações	Secagem e/ou purificação
L-ácido láctico $C_3H_6O_3$	SYNTH	90	85%	
D,L ácido láctico	NUCLEAR	90	85%	
Lactide $C_6H_8O_4$	SIGMA	104		
Dióxido de carbono $CO_2$	AIR Products	44	99,993%	
Acetona P. A $CH_3COCH_3$	MERCK	58,08		Destilado e guardado sob atmosfera inerte
Clorofórmio $CHCl_3$	MERCK	119,38		
Metanol $CH_3OH$	MERCK	32,0		
Diclorometano P. A $CH_2Cl_2$	MERCK	84,93	d=1,33	
Dibutoxidibutil estanho $Bu_2Sn(OBu)_2$	ALDRICH/SIGMA	379,15	d=1,11	
2-etilhexanoato de Sn (II) $Sn (Oct)_2$	SIGMA	405,11	d=1,251	

## 4.1 Síntese por policondensação

Inicialmente foi sintetizado através do método de policondensação direta um pré-polímero L-ácido láctico de baixa massa molar. A partir dele foi sintetizado o poli (L-ácido láctico) conforme descrito na literatura (HYON, S.H. 1997), com o catalisador dibutildibutóxi-estanho.

### 4.1.1 Síntese do pré-polímero

Inicialmente, foi realizada a síntese do pré-polímero através da retirada de água por policondensação com aquecimento de 160° por 4 horas, sob agitação mecânica e atmosfera inerte (gás nitrogênio). A figura 13 mostra o sistema utilizado para síntese do pré-polímero.

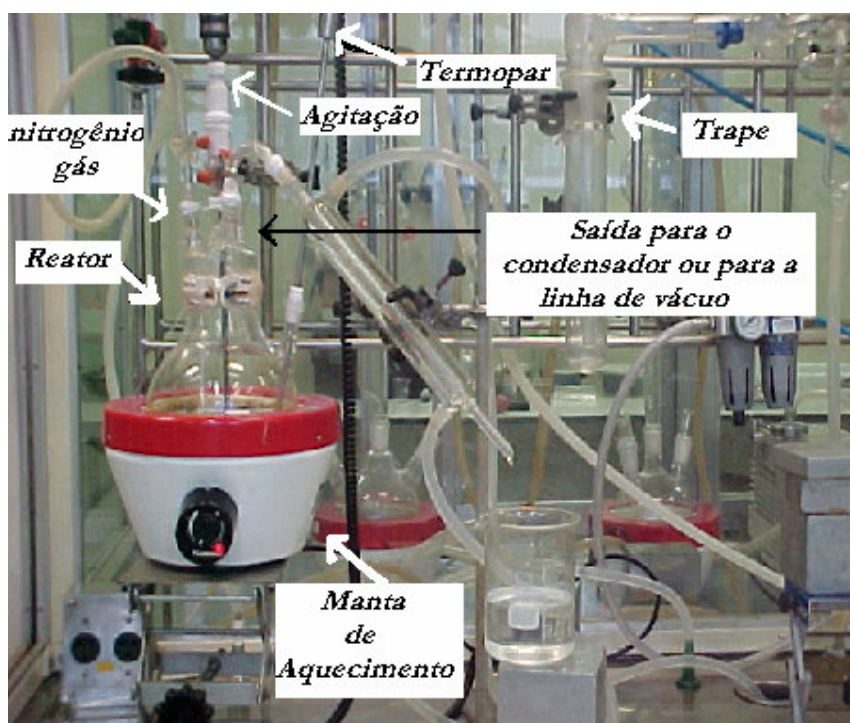


Figura 13: Montagem para a síntese do pré-polímero PLLA.

#### 4.1.2 Síntese do PLLA

Na segunda etapa, utilizou-se a pressão reduzida para retirada do residual de água através de uma linha de vácuo-gás inerte. Nesta etapa foi adicionado o catalisador de estanho.

As figuras 14 e 15 apresentam, respectivamente, os sistemas: linha vácuo-atmosfera inerte e o reator de polimerização.



Figura 14: Linha de vácuo-gás inerte



Figura 15: Reator de vidro utilizado para polimerização com o catalisador.



Na última etapa foi feita polimerização em estado sólido sob pressão reduzida (0,05mmHg) e a 80°C, até chegar a 350h de tempo de vácuo com objetivo de aumentar a massa molar do polímero PLLA. Foram retiradas amostras do PLLA em diferentes tempos: 100h, 200h e 350h. A figura 16 mostra o reator utilizado para o aumento de massa molar.



Figura 16: Reator de vidro utilizado para o aumento de massa molar.

#### 4.1.3 Purificação do polímero PLLA

O polímero PLLA foi dissolvido em clorofórmio,  $\text{CHCl}_3$ , sob agitação por 24 horas para completa dissolução do polímero. Depois de dissolvido o polímero foi precipitado em metanol. O volume de solvente metanol foi cinco (5) vezes o de clorofórmio. Uma parte do solvente foi retirada por rotavapor com uma rotação de 60rpm e com uma temperatura de 50°C. Após foi aplicado vácuo (0,05mmHg) com aquecimento ( $\sim 100^\circ\text{C}$ ) para eliminar qualquer solvente residual do polímero purificado.

## 4.2 Síntese do PLLA em meio supercrítico

Em uma típica polimerização em meio supercrítico( $scCO_2$ ), adicionou-se 7,2 g do pré-polímero em um reator de aço inox do tipo batelada de volume interno de 100 mL com agitação magnética. Em seguida, adicionou-se 0,243g do catalisador 2-etilhexanoato de Sn (II), e após gás  $CO_2$  suficiente para atingir uma pressão de 80 atm na temperatura de 90°C, por 4 horas. A figura 17 apresenta o reator de aço inox utilizado para a polimerização do PLLA em meio de  $CO_2$  supercrítico.

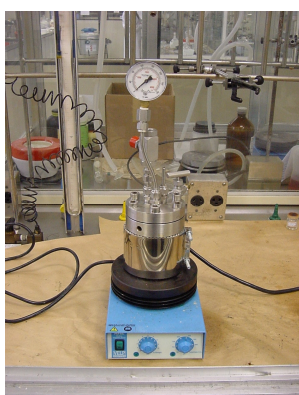


Figura 17: Reator de aço inox utilizado na polimerização em meio supercrítico.

## 4.3 PDLA

No início deste trabalho foram realizadas algumas reações utilizando o D, L-ácido láctico em  $scCO_2$  em função da disponibilidade deste reagente no laboratório.

### 4.3.1 Síntese do pré-polímero de D, L-ácido láctico.

O pré-polímero do poli (D, L-ácido láctico) foi obtido através da reação direta de 1000 mL do D,L-ácido láctico em um reator de vidro em temperatura não superior a 190 °C e sob atmosfera de gás  $N_2$ . A retirada de água formada na reação foi realizada através de um condensador. Após a retirada da água, a mistura reacional foi aquecida à 140°C e mantida sob vácuo (0,05mmHg) por uma(1) hora.

### 4.3.2 Síntese do poli (D,L - ácido láctico).

Em uma típica polimerização em  $scCO_2$  adicionou-se 7,3 g do pré-polímero em um reator de aço inox do tipo batelada de volume interno de 100 mL com agitação magnética. Em seguida, adicionou-se 0,115g do catalisador dibutildibutóxi estanho e após, gás  $CO_2$  suficiente para atingir à 105 atm na temperatura de 90°C, essa reação foi realizada em 2,5horas e também em 4 horas.

## 4.4 Síntese por abertura do anel do lactide

Em um balão de 500 mL adicionou-se 250 mL de L-ácido láctico e elevou-se a 200°C de temperatura, sob agitação e gás inerte ( $N_2$ ). Foi retirada a água por 2 horas e então foi sintetizado cristais de lactide através da destilação do pré-polímero. Este foi purificado em acetona e recristalizado a baixa temperatura ( $\sim 2^\circ C$ ) durante 5 dias. Os cristais de lactide foram separados do solvente, sob vácuo (0,05mmHg) e aquecimento ( $\sim 100^\circ C$ ), conforme processo descrito na literatura (PEREGO, G. et al.1994).

### 4.4.1 Síntese do poli (lactide)

Foi realizada a polimerização por abertura de anel do lactide usando o 2-etilhexanoato de Sn (II) (0,05g) como catalisador. Em um Schlenk foi colocado 0,37g de lactide sob agitação à 140°C até o monômero ser fundido e o catalisador misturado completamente, sendo mantido nestas condições por 25 horas até total polimerização.

Também foi realizada a polimerização, por abertura de anel de lactide comercial com o mesmo catalisador, para efeito comparativo de resultados. Em um Schlenk foi colocado 1,60g de lactide, sob agitação constante à 140°C até o monômero ser fundido e após adicionou-se o catalisador(0,05g), sendo mantido nestas condições por 25 horas até total polimerização.

O polímero PLLA obtido foi purificado, dissolvendo-o em diclorometano e precipitando-o em metanol. A retirada do solvente foi feita sob pressão reduzida e aquecimento (0,05mmHg, e  $\sim 100^\circ C$ ) para que o polímero ficasse isento de solvente.

## 4.5 Estudo da degradação do poli (L-ácido láctico)

Para o estudo da degradação do polímero sem purificação em condições de estocagem e em temperatura ambiente, através da diminuição da massa molar em função do tempo, foi separado em um frasco de vidro transparente de 25mL uma amostra do polímero de 100 horas de vácuo, e assim foram feitas para as amostras de 200 horas e 350 horas de vácuo. Estes foram fechados apenas com uma tampa de plástico e sem atmosfera inerte. Após 1 ano, 6 meses e 3 meses, foram realizadas análises de cromatografia de permeação em gel (GPC) para verificar se houve diminuição da massa molar.

Para verificar a degradação do PLLA purificado (350h) em meio aquoso (água destilada, pH igual a 6), foi colocado uma peça em formato redondo (12 mm x 4 mm) em 50 mL de água destilada, e foi deixado por cinco (5) dias.

## 4.6 Caracterização dos pré-polímeros e dos polímeros

Os polímeros foram caracterizados por diferentes técnicas para avaliar a estrutura, composição, propriedades térmicas e massa molecular.

### 4.6.1 GPC - Cromatografia de Permeação em Gel

A cromatografia de permeação em gel (GPC) tem sido utilizada como uma técnica relativamente rápida e segura para determinar a distribuição de massa molar, a massa molar numérica média ( $M_n$ ), a massa molar ponderal média ( $M_w$ ) e o índice de polidispersão (IP), de polímeros. Baseia-se no princípio de separação por tamanho de partículas (MOREIRA, J. et al, 2004).

Através do GPC obteve-se a massa molar numérica média ( $M_n$ ), a massa molar ponderal média ( $M_w$ ) e o índice de polidispersão (IP) em um cromatógrafo equipado com uma bomba isocrática -1515 e detector de índice de refração -2414 da Waters Instruments, utilizando tolueno como eluente. As amostras foram solubilizadas em clorofórmio.

#### 4.6.2 IV - Espectroscopia na região do Infravermelho

A espectroscopia de infravermelho fornece informações diretas sobre os modos vibracionais das moléculas de uma substância. O interesse da técnica está no fato de que o conjunto de bandas do espectro é específico de cada substância, em particular, as bandas isoladas vinculam-se a vibrações de um determinado grupo funcional ou de um certo tipo de ligação do composto estudado. Dessa forma pode-se estabelecer a composição e configuração estrutural da espécie química através de seu espectro de infravermelho.

As posições das bandas do espectro infravermelho são apresentadas em número de onda ( $\nu$ ). As intensidades das bandas são expressas como transmitância ou absorbância. A identificação da frequência de vibração da ligação correspondente, o chamado assinalamento das bandas, é obtida através da comparação destes com tabelas de espectroscópica (SILVERSTEIN, 1994).

Os espectros de IV foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Helmer-(célula de seleneto de zinco - acessório HATR) em valores de transmitância.

#### 4.6.3 DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

A análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC) consiste na avaliação da quantidade de calor absorvido ou liberado por uma amostra quando da ocorrência de eventos térmicos. Entende-se por evento térmicos, transformações físicas, químicas ou fisico-químicas ocorridas na amostra quando esta é submetida a um programa de temperatura. Como eventos térmicos de materiais poliméricos podemos citar:

- Transição vítrea (temperatura de transição vítrea,  $T_g$ ): É a temperatura abaixo da qual a cadeia principal do polímero não possui mobilidade.
- Fusão (temperatura de fusão,  $T_m$ ): É importante salientar que este evento térmico só ocorre em materiais com um mínimo de cristalinidade. Em materiais totalmente amorfos este evento não ocorre.
- Cristalização (percentual de cristalinidade,  $X_c$ ): As propriedades físicas como dureza, resistência mecânica, densidade, etc., variam consideravelmente com o percentual de cristalinidade, que relaciona a quantidade de material cristalino e material amorfo de uma amostra, tanto no processamento quanto uma aplicação dos materiais

poliméricos é importante saber a temperatura e o percentual de cristalinidade para poder se estabelecer os parâmetros do processo como tempo de ciclo, temperatura de injeção, etc.

Para a determinação das propriedades térmicas dos polímeros foi usado um aparelho DSC-2010 TA Instruments com uma taxa de aquecimento de 10°C/min em atmosfera de nitrogênio (rampa de temperatura -50° até 200°C). A temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) foi determinada no ponto médio da variação da capacidade calorífica e a temperatura de fusão ( $T_m$ ) no ponto correspondente ao máximo do pico endotérmico.

A entalpia de fusão ( $\Delta H_m$ ) e a entalpia de cristalização ( $\Delta H_c$ ) foram calculadas a partir da área de cada pico. Para o cálculo do grau de cristalinidade ( $X_c$ ) das amostras considerou-se a relação descrita abaixo (AURAS, R.A. et al, 2003).

$$X_c = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_{100\%}} \times 100\%$$

Onde:  $\Delta H_m$  = entalpia de fusão experimental (J/g)

$$\Delta H_{100\%} = 93,7 \text{ J/g} (*)$$

(\*) Entalpia de fusão supondo o polímero PLLA 100% cristalino.

#### 4.6.4 RMN de $^1\text{H}$ - Ressonância Magnética Nuclear de Próton

Esta é atualmente a técnica de rotina por excelência para a identificação de substâncias orgânicas e organometálicas, com o objetivo de elucidar ou confirmar a estrutura de moléculas complexas e novos materiais.

Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN foram obtidos em um espectrofotômetro Varian INOVA-300- 300MHz usando  $\text{CDCl}_3$  como solvente e  $\text{SiMe}_4$ , as atribuições foram feitas em relação ao sinal do  $\text{CDCl}_3$  em 7.27 ppm. As amostras (~20mg) foram solubilizadas em 1mL de  $\text{CDCl}_3$ .

#### 4.6.5 TGA – Análise Termogravimétrica

A TGA mede a mudança da massa de uma amostra com a temperatura através de uma termobalança. Termobalança é a combinação de uma microbalança eletrônica com um forno e associado a um programador de temperaturas, este sistema deve funcionar em um local onde a atmosfera pode ser controlada.

As curvas termogravimétricas foram obtidas com uma balança termogravimétrica-TGA 2050 da TA Instruments com uma rampa de aquecimento de 20°C/min em atmosfera de nitrogênio para a análise da temperatura de degradação.

Polímeros naturais e sintéticos podem apresentar certa instabilidade química sob a ação de determinados agentes. Entre eles podem ser citados: radiações eletromagnéticas (raios gama, ultravioleta, infravermelha, etc.) e cisalhamento. Porém, o efeito do calor sobre a estabilidade dos materiais poliméricos é o mais preocupante. Os polímeros quando submetidos a um tratamento térmico podem apresentar mudanças estruturais caracterizadas por ruptura de ligações químicas nas cadeias principais e laterais. Essas modificações são evidenciadas pela diminuição na massa molar com evolução de produtos voláteis (LUCAS, E.F. et al, 2001).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Caracterização dos polímeros PLLA obtidos por policondensação.

O PLLA obtidos por policondensação com catalisador de estanho foi caracterizada por Cromatografia de Permeação em Gel (GPC), Espectroscopia no Infravermelho (IV), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Análise Termogravimétrica (TGA) e Ressonância Magnética Nuclear de Próton ( $^1\text{H-RMN}$ ), e estes serão discutidos a seguir.

#### 5.1.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

A partir da análise de GPC foram obtidas a massa molar numérica média ( $M_n$ ) e a massa molar ponderal média ( $M_w$ ) do pré-polímero e do PLLA obtidos em diversos tempos de reação, como é mostrado na Tabela 3.

Tabela 3: Massas molares ( $M_w$  e  $M_n$ ) do pré-polímero do ácido L-láctico e do poli (ácido L-láctico)

Entrada	Polímeros	$M_n(\text{g/mol})$	$M_w(\text{g/mol})$
1	Pré-polímero	882	1798
2	PLLA (100 h)	6413	16032
3	PLLA (200 h)	11348	20669
4	PLLA (350h)	11424	23902

- Solvente: Clorofórmio, Catalisador dibutildibutóxi estanho.

Observa-se com estes dados que houve um aumento considerável da massa molar do polímero obtido PLLA quando comparado ao pré-polímero (entrada 1 e 2) e este aumento é observado também em função do tempo de reação (entrada 2 a 4).

Como era esperado, a massa molar do PLLA sintetizado aumentou, passando de um valor de  $M_w$  de 1798 g/mol no pré-polímero, para um valor de  $M_w$  de 23902 g/mol no PLLA de 350 horas de tempo de reação.

TUOMINEN, J. et al (2002) descrevem que a polimerização por condensação é a rota mais barata para produzir poliésteres, mas é difícil obter um polímero de alta massa molar



em um sistema livre de solvente, neste caso, para a polimerização do ácido láctico, a massa molar geralmente fica na faixa de 10.000 a 20.000 g/mol devido à alta viscosidade do poliéster, que dificulta a remoção eficiente da água levando a despolimerização.

A literatura descreve que polímeros com massa molar entre 10.000-50.000 g/mol possuem propriedades mecânicas para serem usados comercialmente como materiais estruturais. Estes materiais possuem viscosidade relativamente baixa tornando fácil seu processamento (ROGERS, M.E.2003; LUCAS et al, 2001).

### 5.1.2 Espectroscopia na região do Infravermelho

Os espectros de IV do pré-polímero e do polímero PLLA sintetizados com o catalisador dibutóxido de estanho são mostrados na Figura 18.

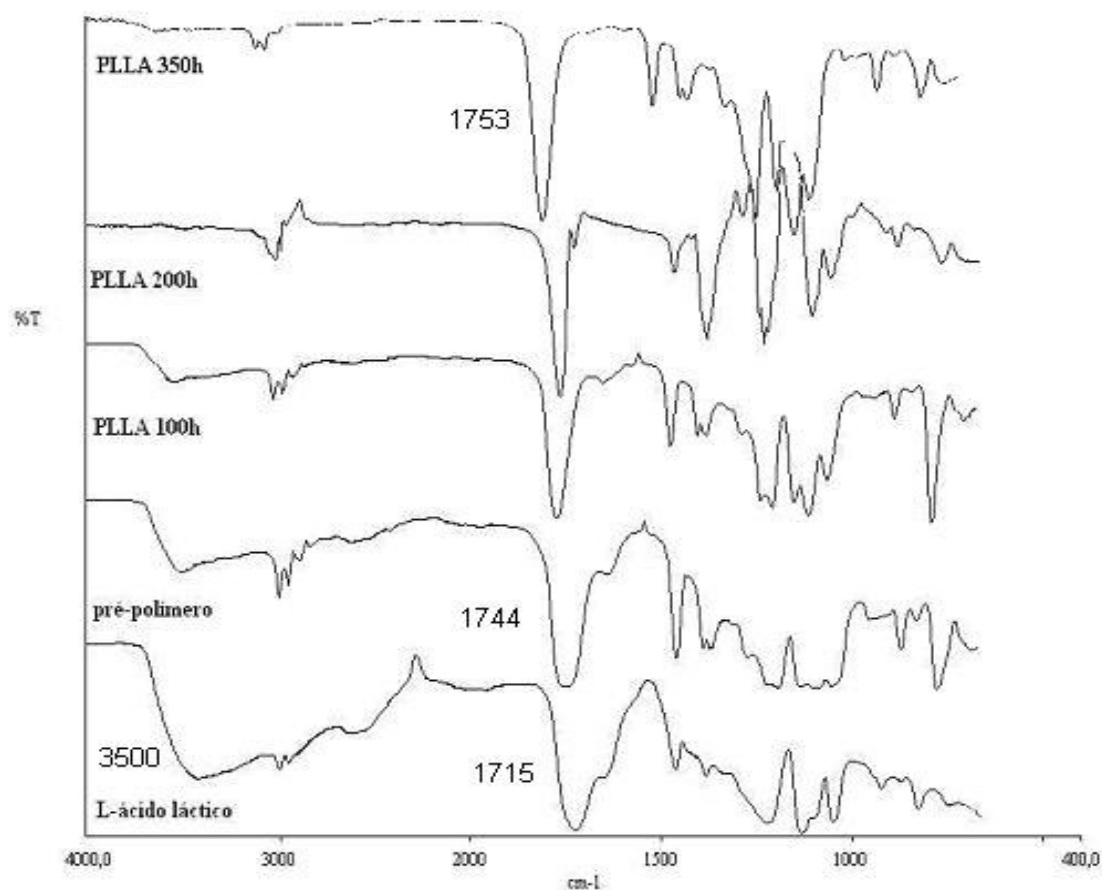


Figura 18: Espectros de IV do pré-polímero e do PLLA obtido com o catalisador dibutóxido de estanho, em diferentes tempos de vácuo.

Na Tabela 4 são mostradas as atribuições em relação às bandas de absorção de acordo com os dados da literatura (CHEN et al, 2003; KRICHELDORF, H.R, 1988; HINTUNEN, K. et al, 1996).

Tabela 4: Atribuições para os espectros de IV do pré-polímero e do PLLA obtido com o catalisador dibutóxidibutil estanho, em diferentes tempos de vácuo apresentados na figura 18.

<b>Pré-polímero</b> <b>Bandas de absorção</b> <b>(cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>PLLA 350h</b> <b>Bandas de absorção (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Atribuição</b>
3500	-	médio, νO-H
2994 e 2945	2988 e 2952	fraco, νC-H
1744	1753	forte, νC=O
1452	1451	forte, δC-H(CH <sub>3</sub> )
1382 e 1360	1362	fraco, δC-H(CH e CH <sub>3</sub> )
1160	1185	fraco, νC-O(COO)
1042	1045	fraco, νC-O(O-CH)
771	750	fraco, δC-H

A banda larga em torno de 3500 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento do grupo OH diminui no pré-polímero e praticamente desaparece no polímero PLLA. Observa-se um deslocamento da banda referente ao estiramento do C=O no monômero em 1715 cm<sup>-1</sup> para 1744 cm<sup>-1</sup> no pré-polímero e 1753 cm<sup>-1</sup> no polímero obtido com 350 horas de vácuo, assim como, um deslocamento da banda de C-O em 1160 cm<sup>-1</sup> do pré-polímero para 1185 cm<sup>-1</sup> no PLLA indicando que houve a formação do polímero.

Tanto o pré-polímero quanto o PLLA, apresentam as mesmas bandas de absorção, se diferenciando apenas na intensidade da banda em torno de 3500(νO-H), que desaparece com o tempo de vácuo, devido à reação de poliesterificação direta que consome os grupamentos OH quando estes reagem com os grupamentos ácidos para formar a ligação éster. Essas atribuições são análogas às descritas na literatura (CHEN et al, 2003; KRICHELDORF, H.R, 1988; HINTUNEN, K. et al, 1996).

CHEN, C-C, et al.(2003) sintetizaram o PLLA e PDLLA. As bandas de C=O, C-O-C e C-C mostraram picos visivelmente limpos em 1754, 1175 e 1200 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, no espectro de IV.

### 5.1.3. $^1\text{H}$ RMN – Ressonância Magnética Nuclear de Próton

As análises de RMN- $^1\text{H}$  nos permitem observar a formação do polímero PLLA. Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN do pré-polímero de L-ácido láctico e do poli (L-ácido láctico) de 350h, são mostrados na Figura 19. Optou-se por analisar a amostra de maior peso molecular, tendo em vista o seu potencial uso e que a tendência dos demais polímeros seria a mesma.

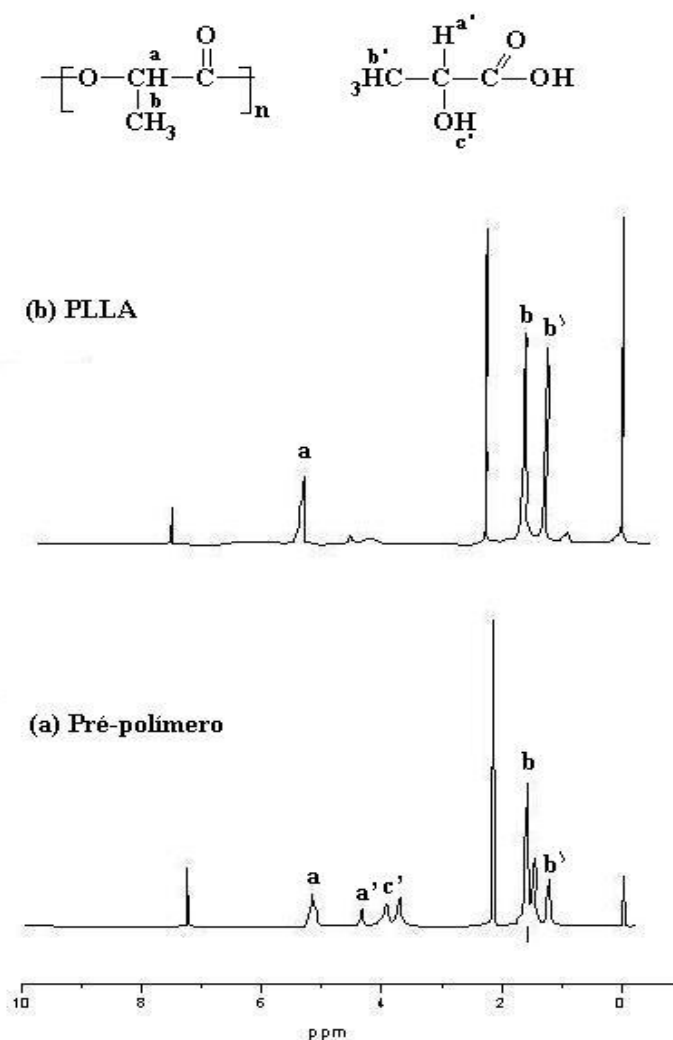


Figura 19: Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (a) pré-polímero de L-ácido láctico e (b) poli (L-ácido láctico).

A figura 19 mostra os deslocamentos químicos do pré-polímero para poli (L-ácido láctico). O espectro do pré-polímero mostra um sinal em 1,59 ppm (triplete,  $^3J = 6.9$  Hz), que

é atribuído aos hidrogênios do grupo CH<sub>3</sub> e um sinal em 5,18 ppm (multiplete,  $^3J = 7.0$  Hz), que é atribuído ao hidrogênio do grupo CH. No espectro do PLLA (350h) mostra um sinal em 1,58 ppm (quadriplete,  $^3J = 7.0$  Hz), que é atribuído aos hidrogênios do grupo CH<sub>3</sub> e um sinal em 5,18 ppm (dublete,  $^3J = 7.0$  Hz), que é atribuído ao hidrogênio do grupo CH. Estas atribuições estão de acordo com a literatura (KRICHELDORF, 1988). Podemos verificar ainda que existe um residual de ácido láctico, que no pré-polímero o sinal em 4,37 ppm (quadriplete,  $^3J = 7.0$  Hz) é referente ao hidrogênio do grupo CH e o sinal em 1,24 ppm (multiplete,  $^3J = 7.0$  Hz) são atribuídos aos hidrogênios do grupo CH<sub>3</sub>, já no polímero podemos verificar o deslocamento dos sinais para 4,85 ppm (quadriplete,  $^3J = 7.0$  Hz) atribuído ao hidrogênio do grupo CH e para 1,26 ppm (singlete) referente aos hidrogênios do grupo CH<sub>3</sub>. Ainda os espectros mostram os hidrogênios referente ao grupo hidroxila -OH- do monômero de partida (3,95 ppm e 4,1 ppm). Além dos sinais principais discutidos acima, alguns outros sinais de umas intensidades muito mais baixas foram detectados que se referem oligômeros (3,76 ppm, 1,53 ppm e 1,50 ppm) (VERT, M., et al. 1992).

### 5.1.4 DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

A Figura 20 apresenta curva de DSC obtida no segundo aquecimento para uma amostra do PLLA com 350h de vácuo.

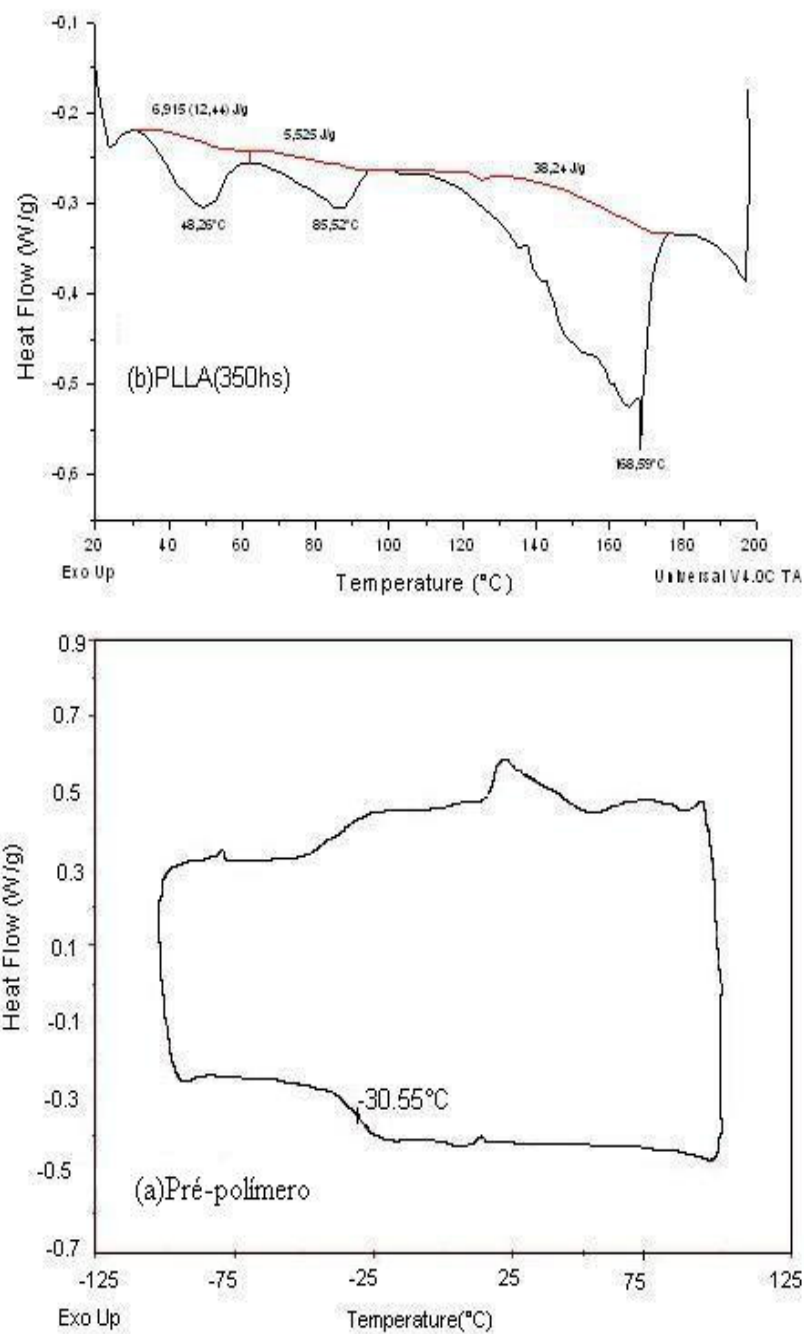


Figura 20: Análise térmica (a) do pré-polímero (b) polímero PLLA obtido em 350 horas.

Os resultados de DSC mostram que o PLLA (350h de vácuo), apresenta uma temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) igual a 49,17°C e uma temperatura de fusão ( $T_m$ ) igual a 168,59°C, indicando que o polímero é um poliéster termoplástico semicristalino. Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura que descreve que o PLLA tem sua  $T_g$  numa faixa de 50 a 80°C e  $T_m$  de 130 a 180 °C (AURAS, et al. 2003).

A técnica de DSC nos fornece o valor da entalpia de fusão( $\Delta H_m$ ) igual a 38,24 J/g para o PLLA sintetizado em 350 h de vácuo, na qual está muito próximo da descrita por CHEN et al, 2003 que achou um valor de  $\Delta H_m$  39,8 J/g.

Para o cálculo do grau de cristalinidade ( $X_c$ ) das amostras considerou-se a relação descrita por AURAS, R.A. et al (2003), mostrada abaixo:

$$X_c = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_{100\%}} \times 100\%$$

Onde:  $\Delta H_m$  = entalpia de fusão experimental (J/g)

$$\Delta H_{100\%} = 93,7 \text{ J/g} (*)$$

(\*) Entalpia de fusão supondo o polímero 100% cristalino.

O valor obtido de cristalinidade  $X_c$  para a amostra foi de 40,81%. O valor encontrado foi muito próximo do valor encontrado por Chen et al e SUNG-II Moon et al, porém esse último autor realizou a polimerização com o catalisador cloreto de estanho em 55 horas de vácuo (0,5mmHg).

É importante enfatizar que o tempo de reação é um parâmetro importante para mudar as propriedades dos materiais obtidos, por isso é apresentado à análise somente da amostra de maior peso molecular, mostrando uma grande diferença quando comparado aos valores obtidos para o pré-polímero.

Segundo LUCAS (2001), a  $T_g$  apresenta uma tendência de aumentar com a massa molar, tornando-se constante a partir de determinado valor. Este comportamento se repete para a maioria dos polímeros e o valor limite de massa molar, no qual a  $T_g$  se mantém constante, é função da estrutura química do polímero. Quanto menor for a massa molar, maior será o nº relativo de terminais de cadeia, os quais estão mais livres para se movimentar que os segmentos posicionados no meio da cadeia, e também menor o nº de emaranhamentos formados pelas cadeias, os quais dificultam o movimento molar.

### 5.1.5 TGA – Análise Termogravimétrica

A Figuras 21 mostram as curvas termogravimétricas para o pré-polímero e para o PLLA de 100h de vácuo.

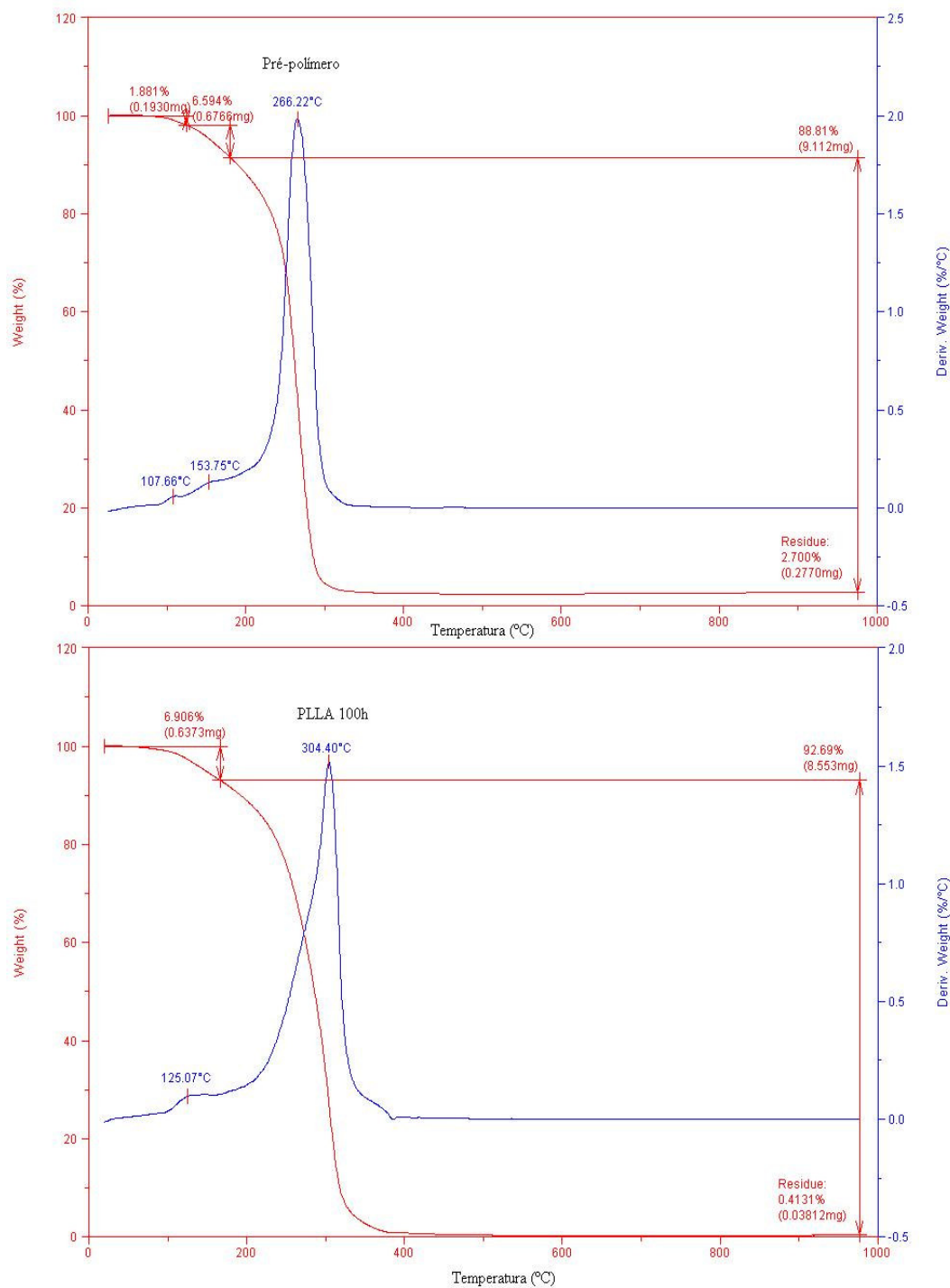


Figura 21: Termograma do (a) pré-polímero e do (b) PLLA (100h).

As temperaturas de degradação obtidas pela análise de TGA mostraram valores diferentes para os dois materiais. Para o PLLA (100h) foi de 304.40°C e para o pré-polímero foi de 266.22°C. Estes valores estão de acordo com a literatura (329,8°C do PLLA) (CHEN et al 2003). A estabilidade térmica de materiais poliméricos pode variar em função da sua massa molar (LUCAS et al 2001). Neste caso, a temperatura do pré-polímero foi menor que do polímero PLLA, devido à massa molar. Quanto menor a massa molar, maior o n° de terminais de cadeias, menor a estabilidade térmica, conseqüentemente menor a temperatura de degradação (LUCAS et al 2001). CHEN, C-C, et al. (2003) sintetizaram o PLLA e PDLLA e eles obtiveram como temperatura inicial de degradação destes polímeros de 329.81°C e 308.81°C.

O PLLA (350h) obtido por policondensação, devido suas propriedades apresentadas nas caracterizações, tem aplicação potencial para o uso em dispositivos médicos, como liberação controlada de drogas, microesferas injetáveis e como membranas.

## 5.2 Caracterização do polímero PLLA obtidos em *scCO*<sub>2</sub>.

### 5.2.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

Com a análise de GPC foi obtidas a massa molar numérica média ( $M_n$ ) e a massa molar ponderal média ( $M_w$ ) do pré-polímero e pelo PLLA obtido em 4 horas é mostrado na tabela 5.

Tabela 5: Massas molares ( $M_w$  e  $M_n$ ) do pré-polímero ácido L-láctico e do poli (ácido L-láctico) por *scCO*<sub>2</sub>.

Materials	$M_n$ (g/mol)	$M_w$ (g/mol)
Pré-polímero	882	1798
PLLA	1841	2205

- Solvente: Clorofórmio, Catalisador 2-etilhexanoato de Sn(II).

A massa molar ponderal média do PLLA ( $M_w=2205$ ) é levemente superior à obtida para o pré-polímero ( $M_w=1798$ ). Estas condições (reação em *scCO*<sub>2</sub>) mostraram-se uma rota sintética não eficaz para obter um polímero com massa molar elevada. A baixa massa molar obtida na reação em *scCO*<sub>2</sub> provavelmente deve estar relacionada ao processo de



despolimerização do pré-polímero utilizado em função de alguma quantidade residual de água contida no pré-polímero. É de conhecimento que para se obter polímeros de peso molecular elevados é necessário que a reação seja feita na ausência de água (TUOMINEN, N, 2002). Segundo ANDREOPOULOS, A.G. et al (2002) um polímero PLLA de Mw de 2500 pode ser aplicado em preparações de sistemas de liberação controlada de drogas. O PLLA sintetizado em CO<sub>2</sub> supercrítico possui aplicação potencial, em virtude do tamanho de cadeia.

### 5.2.2 Espectroscopia na região do Infravermelho

Os espectros de IV do pré-polímero e do poli (L-ácido láctico) obtido em *scCO*<sub>2</sub> são mostrados na Figura 22 e suas atribuições são apresentadas na Tabela 6.

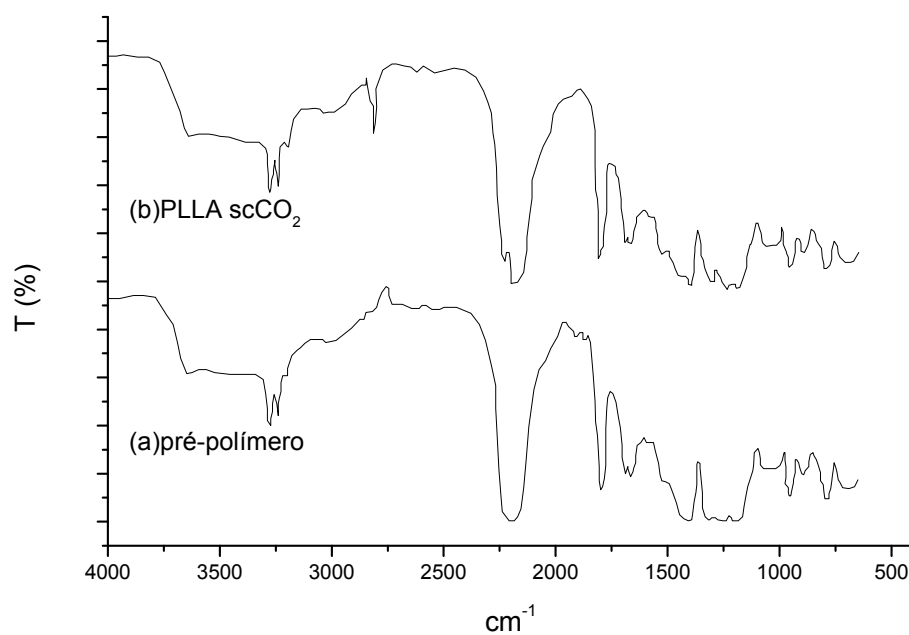


Figura 22: Espectros de IV do (a) pré-polímero (L – ácido láctico) e do (b) poli (L-ácido láctico).

Tabela 6: Atribuições para os espectros de IV do (a) pré-polímero (L – ácido láctico) e do (b) poli (L-ácido láctico) apresentados na Figura 22.

<b>Pré-polímero</b> Bandas de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ )	<b>PLLA</b> Bandas de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ )	<b>Atribuição</b>
3500	-	médio, $\nu\text{O-H}$
2994 e 2945	2993 e 2944	fraco, $\nu\text{C-H}$
1744	1760 e 1715	forte, $\nu\text{C=O}$
1452	1452	forte, $\delta\text{C-H}(\text{CH}_3)$
1382 e 1360	1390 e 1360	fraco, $\delta\text{C-H}(\text{CH e CH}_3)$
1160	1176	fraco, $\nu\text{C-O}(\text{COO})$
1042	1024	fraco, $\nu\text{C-O}(\text{O-CH})$
771	780	fraco, $\delta\text{C-H}$

Estas atribuições estão de acordo com o descrito na literatura (CHEN, 2003, DUBOIS, Ph. et al. 1991, KRICHELDORF, H.R.1988, HINTUNEN, K. 1996).

Nos espectros do pré-polímero e do PLLA uma faixa larga em  $3500 \text{ cm}^{-1}$  do estiramento OH do monômero residual. Observa-se um deslocamento da banda referente ao estiramento do C=O no monômero em  $1715 \text{ cm}^{-1}$  para  $1744 \text{ cm}^{-1}$  no pré-polímero e  $1760 \text{ cm}^{-1}$  no polímero obtido com 4 horas de vácuo, assim como, um deslocamento da banda de C-O, atribuídos a estiramento do C-O dos ésteres, em  $1160 \text{ cm}^{-1}$  do pré-polímero para  $1176 \text{ cm}^{-1}$  no PLLA indicando que houve a formação do polímero.

### 5.2.3. RMN de $^1\text{H}$ – Ressonância Magnética Nuclear de Próton.

As análises de RMN- $^1\text{H}$  nos permitem observar a formação do polímero PLLA, o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do pré-polímero de L-ácido láctico e do poli (L-ácido láctico) são mostrados na Figura 23.

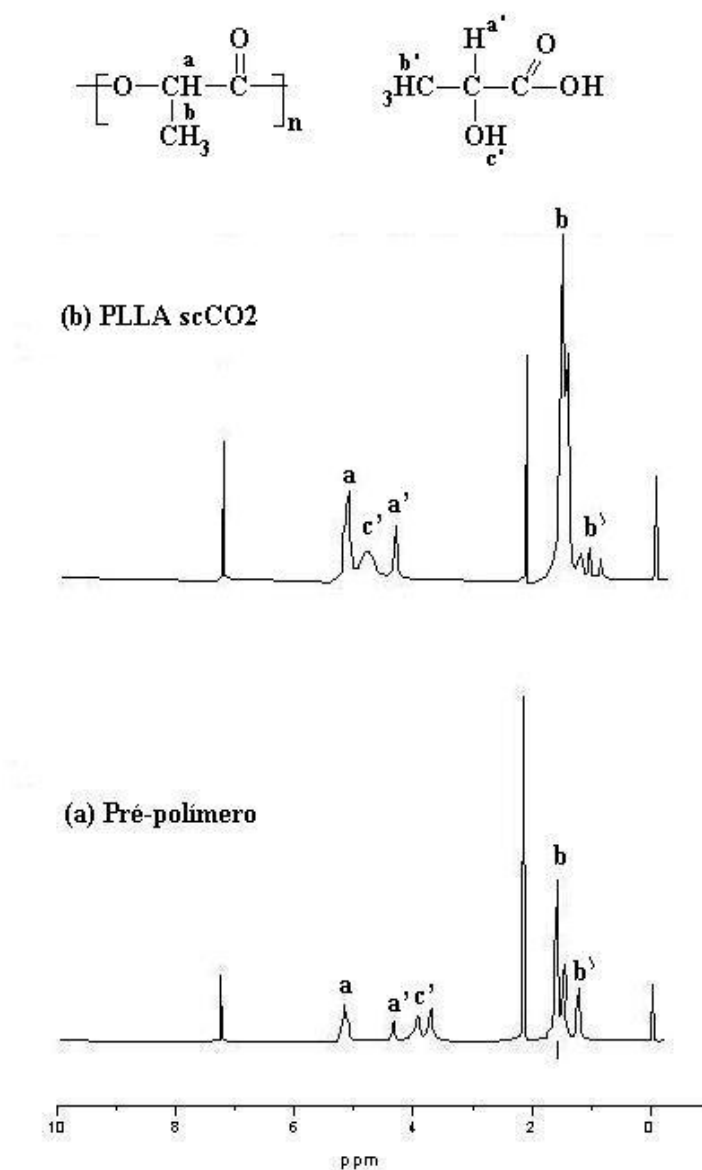


Figura 23: Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (a) pré-polímero de L-ácido láctico e (b) poli (L-ácido láctico) obtido por  $\text{scCO}_2$ .

A figura 23 mostra os deslocamentos químicos do pré-polímero para poli (L-ácido láctico), o sinal em 1,48 ppm é atribuído aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_3$  e o sinal em 5,20 ppm é atribuído aos hidrogênios do grupo CH. Estas atribuições estão de acordo com a literatura (KRICHELDORF, 1988). Pode-se verificar, ainda, que há um residual de ácido láctico. No pré-polímero, o sinal em 4,37 ppm é referente ao hidrogênio do grupo CH e o sinal em 1,24 ppm são atribuídos aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_3$ , já no polímero podemos verificar o deslocamento dos sinais para 4,36 ppm atribuídos ao hidrogênio do grupo CH e para 1,26 ppm referente aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_3$ . Ainda nos espectros e na tabela mostra os hidrogênios referente ao grupo hidroxila (OH) do monômero de partida (3,95 ppm e 4,86 ppm). Além dos sinais principais discutidos acima, diversos outros sinais de umas intensidades muito mais baixas foram detectados que se referem a oligômeros (3,76 ppm, 1,53 ppm e 1,44 ppm) (VERT, M., et al. 1992).

O PLLA sintetizado em  $\text{CO}_2$  supercrítico, não possui aplicação potencial, em virtude da baixa massa molar obtida.

### 5.3 Caracterização do polímero PDLLA obtidos em $scCO_2$

O pré-polímero e o polímero do DL-ácido láctico sintetizados foram caracterizados por análise de RMN- $^1H$ , IV, DSC, TGA e GPC como é mostrado a seguir.

#### 5.3.1 RMN de $^1H$ – Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1H$  para o pré-polímero e o polímero sintetizado em  $scCO_2$  são mostrados na figura 24.

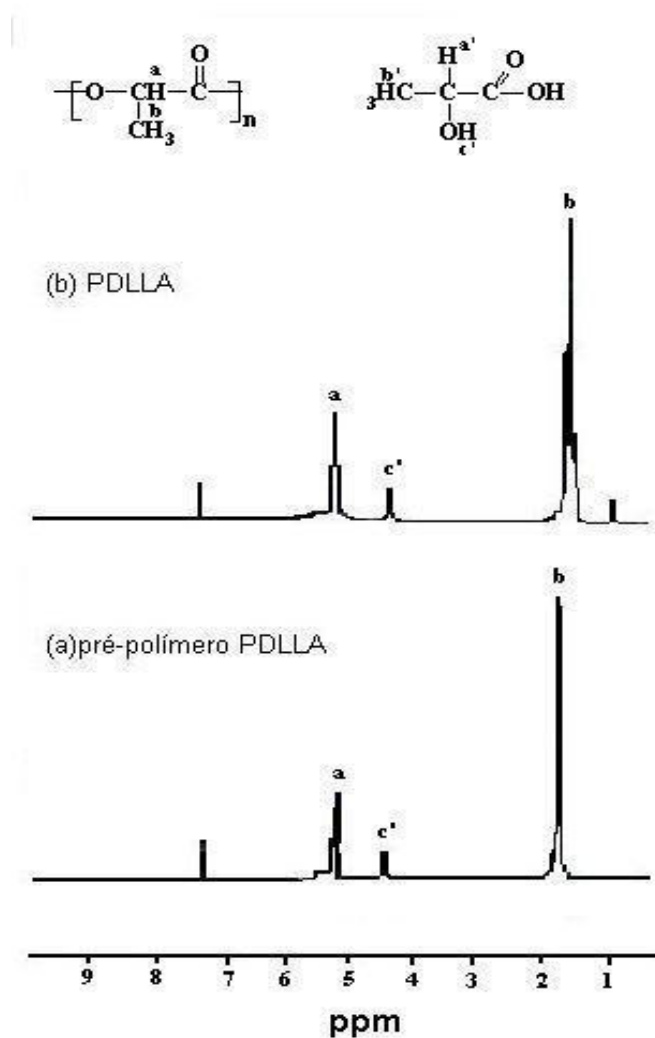


Figura 24: Espectros de ressonância magnética nuclear de próton ( $^1H$ -RMN) (a) pré-polímero de DL-ácido láctico e (b) poli (DL-ácido láctico).

O espectro do pré-polímero do DL-ácido láctico (Fig. 24a) mostra um sinal em 1.59 ppm referente aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_3^b$  e um sinal em 5.18 ppm referente aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}^a$ . O espectro para o PDLLA (Fig. 24b), apresenta um sinal em 1.52 ppm referente aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_3^b$  e um sinal em 5.16 ppm referente aos hidrogênios do  $\text{CH}^a$ . Observa-se nos dois espectros um sinal em 4.37 ppm que pode ser atribuído, provavelmente, ao hidrogênio do OH do monômero de partida. Os resultados conferem com o da literatura encontrada [KRICHELDORF, H.R.1988].

### 5.3.2 Espectroscopia na região do Infravermelho

Os espectros de IV do pré-polímero e do polímero (D, L-ácido láctico) são mostrados na figura 25. Na Tabela 7 são mostrados as atribuições em relação às bandas de absorção em acordo com os dados da literatura [CHEN,C-C.,2003; KRICHELDORF, H.R.1988; HINTUNEN, K.,1996].

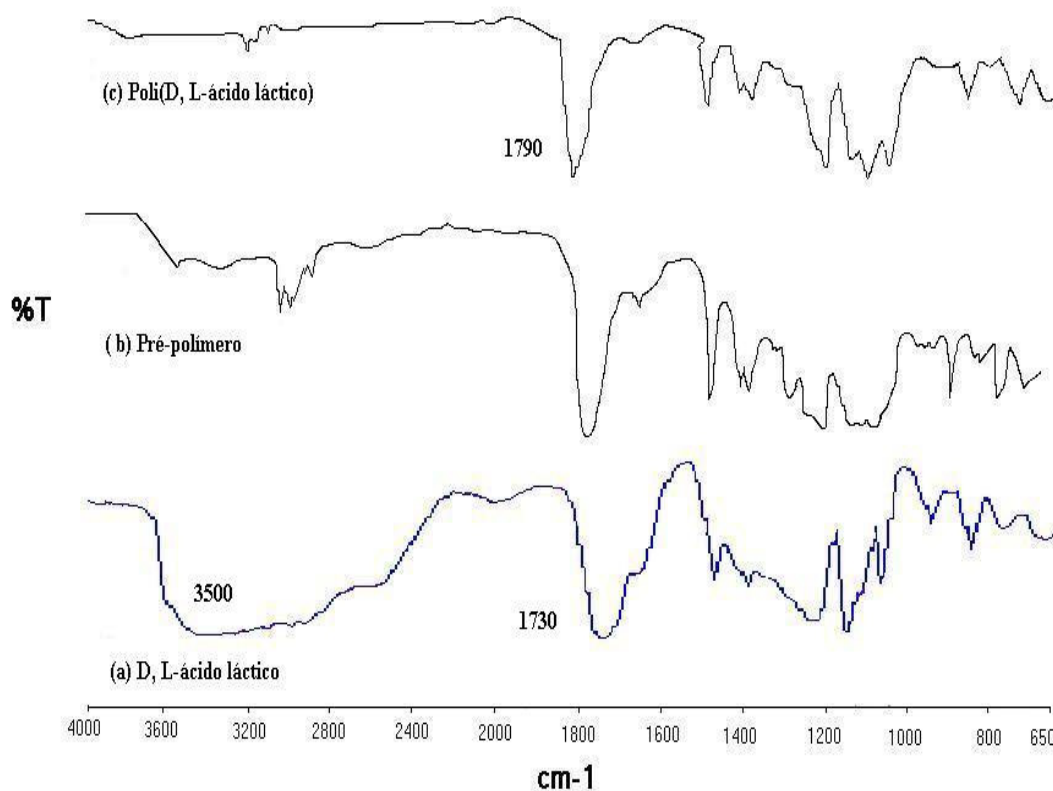


Figura 25: Espectros de IV: (a) D, L-ácido láctico; (b) pré-polímero D, L-ácido láctico e (c) poli (D, L-ácido láctico).

Tabela 7: Atribuições para os espectros de IV: (a) D, L-ácido láctico; (b) pré-polímero D, L-ácido láctico e (c) poli (D, L-ácido láctico) apresentados na figura 25.

<b>Pré-polímero</b> <b>Bandas de absorção (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>PLLA</b> <b>Bandas de absorção (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Atribuição</b>
3500	3512	v OH
3000	2850	v CH e CH <sub>3</sub>
1730	1790	v C=O do COO
1450	1460	δ CH <sub>3</sub>
1360	1390	δ CH e CH <sub>3</sub>
1180	1190	v C-O do COO
1040	1130	v C-O do O-CH
771	780	δ C-H

A banda larga em torno de 3500 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento do grupo OH (Fig. 25a), desaparece no pré-polímero (Fig. 25b) e no PDLLA (Fig. 25c). Na região de 1730-1790 cm<sup>-1</sup> observa-se o deslocamento da banda referente ao estiramento do C=O para n° de ondas maiores nos espectros do pré-polímero (Fig. 25b) e do PDLLA (Fig. 25c) em relação ao substrato de partida (Fig. 25a) indicando que houve formação do polímero. Essas atribuições são análogas as descritas na literatura [CHEN,C-C.,2003; HINTUNEN, K.,1996; MOTTA,A.C.,2002].

### 5.3.3 DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

Através da análise de DSC pode-se determinar a temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>) destes materiais. O valor de T<sub>g</sub> encontrado para o pré-polímero foi de -15,65°C e para o polímero PDLLA foi de -9,15°C. Observou-se ainda que, o tempo de polimerização influenciou nas temperaturas de transição vítrea. O polímero PDLLA feito em 2,5 horas tem uma T<sub>g</sub> de -19,31°C, enquanto o mesmo polímero feito em 4 horas obteve uma T<sub>g</sub> de -9,15°C. Podemos observar uma mudança na T<sub>g</sub> do PDLLA com o tempo de reação, como mostra a figura 26. Segundo LUCAS (2001), para um homopolímero amorfo, a curva de DSC irá mostrar somente uma T<sub>g</sub>. Sendo assim, o polímero PDLLA é amorfo.

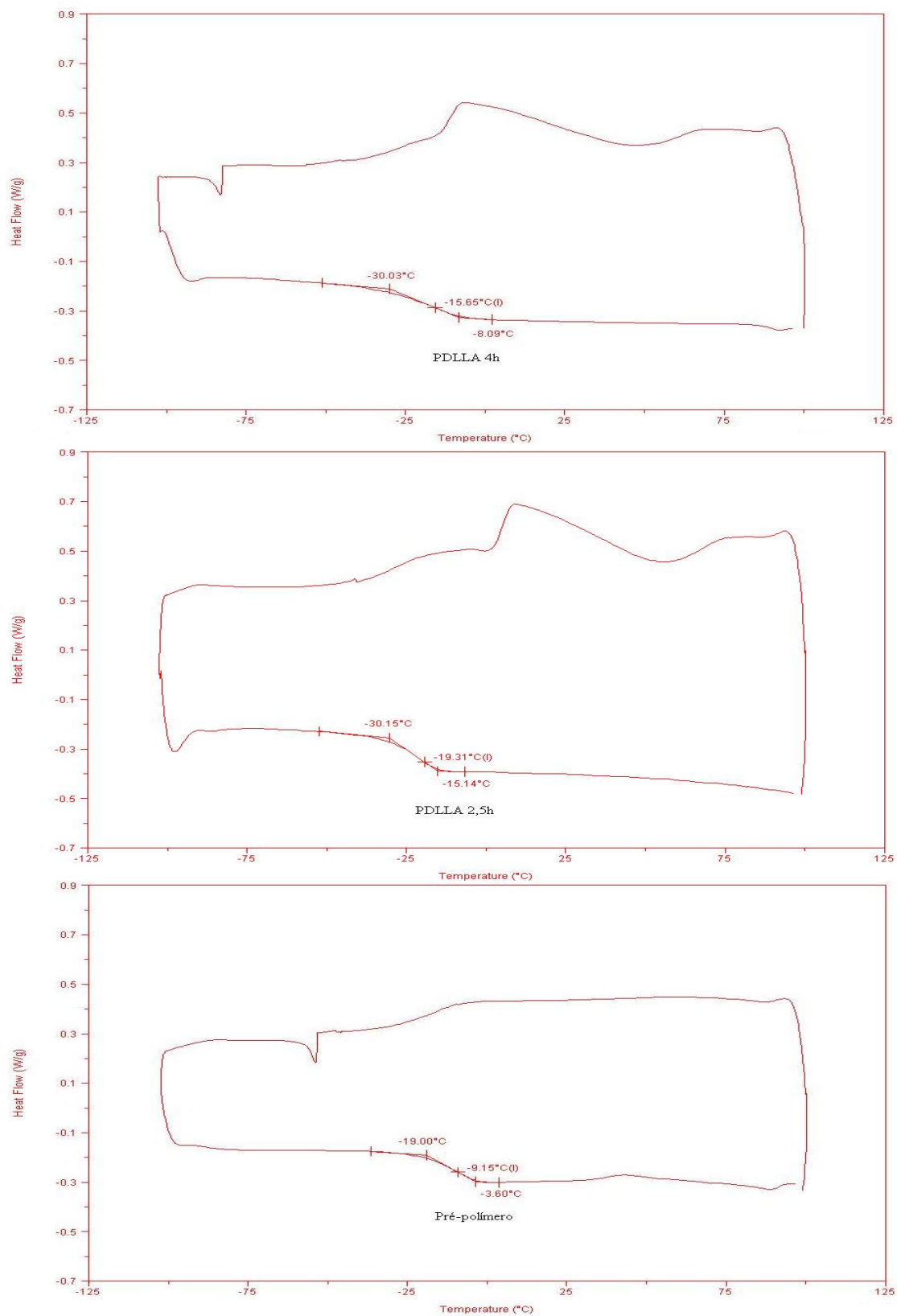


Figura 26: Análise térmica (a) do pré-polímero (b) PDLLA obtido em 2,5horas e (c) PDLLA obtido em 4horas.



### 5.3.4 TGA – Análise Termogravimétrica

Através da análise termogravimétrica (TGA) como mostra a figura 27, observa-se que o pré-polímero inicia sua degradação em 287,91°C enquanto o polímero PDLA tem sua degradação em 325,46°C. CHEN, C-C, et al. (2003) sintetizaram o PLLA e PDLA e eles conseguiram como temperatura inicial de degradação destes polímeros de 329.81°C e 308.81°C, respectivamente.

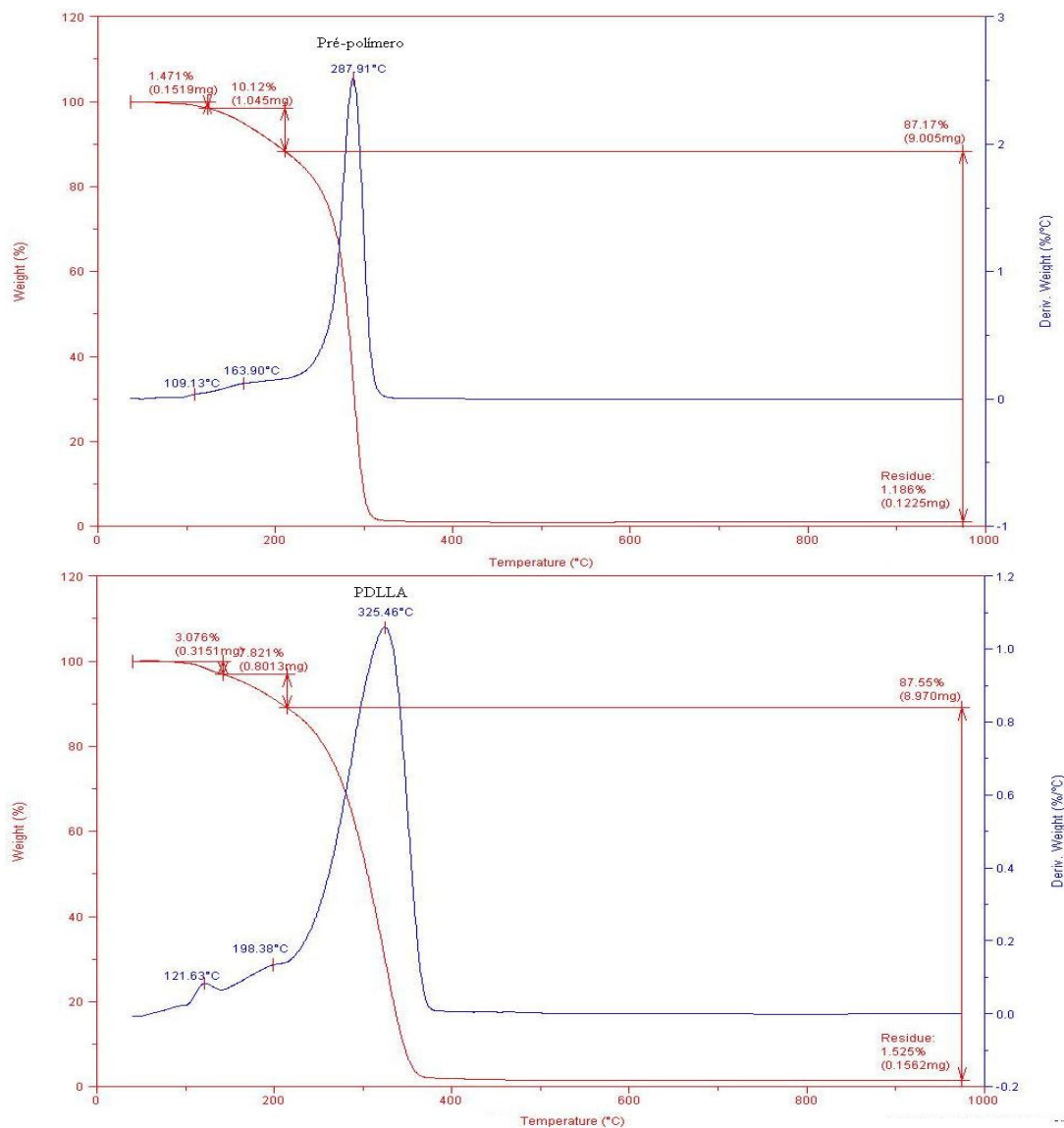


Figura 27: Termograma do (a) pré-polímero e do (b) PDLA.

### 5.3.5 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

Através das análises de GPC foram obtidos os valores da massa molar numérica média ( $M_n$ ) e massa molar ponderal média ( $M_w$ ) como é mostrado na tabela 8.

Tabela 8: Massas molares ( $M_w$  e  $M_n$ ) do pré-polímero ácido DL-láctico e do poli (ácido DL-láctico) da reação de 4 horas em  $scCO_2$ .

	$M_n$ (g/mol)	$M_w$ (g/mol)
Pré-polímero ácido DL-láctico	453	1281
PDLLA	389	1180

Os resultados de GPC apresentados na tabela 8 mostraram que, para a reação realizada em  $CO_2$  supercrítico pode ter ocorrido uma despolimerização parcial do polímero PDLLA, já que houve uma pequena diminuição nos valores de  $M_n$  e  $M_w$  deste polímero em relação ao pré-polímero. Segundo ANDREOPOULOS, A.G. et al(2002) um polímero PDLLA de  $M_w$  de 2500 pode ser aplicado em preparações de sistemas de liberação controlada de drogas. O PDLLA sintetizado em  $CO_2$  supercrítico, não possui aplicação potencial, em virtude do tamanho de cadeia.

## 5.4 Caracterização do lactide sintetizado

### 5.4.1 RMN de $^1\text{H}$ – Ressonância Magnética Nuclear

As análises de RMN nos permitem observar a formação do lactide sintetizado, em relação ao espectro de RMN do lactide comercial. Os espectros do lactide sintetizado e do lactide comercial são mostrados na Figura 28.

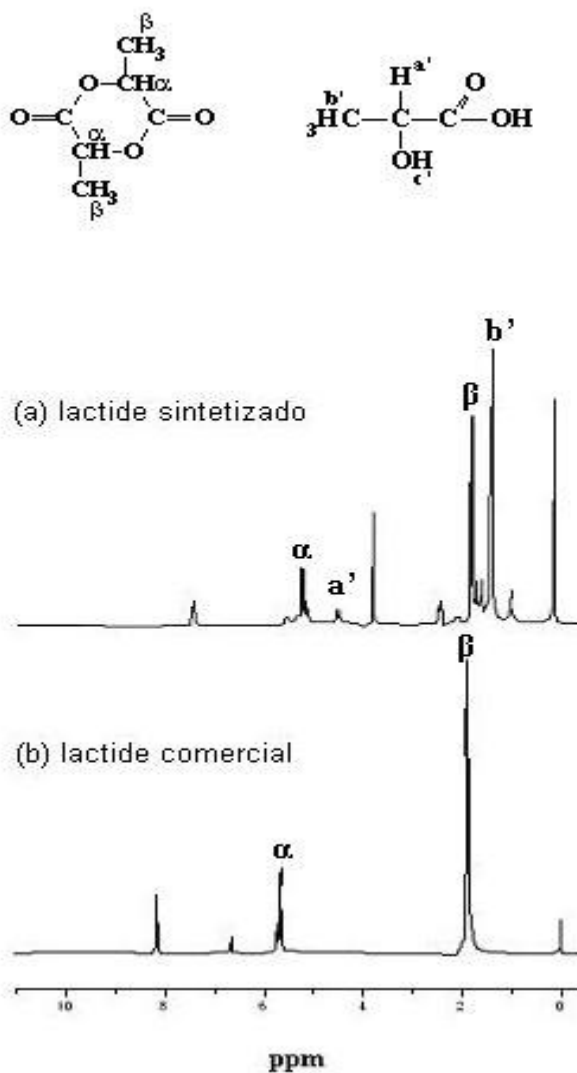


Figura 28: Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (a) lactide sintetizado e (b) lactide comercial.

A partir dos dados da Figura 28a, pode-se caracterizar o lactide sintetizado. O sinal em 1,67 ppm (dublete,  $^3J = 6.6$  Hz) é atribuído aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_3$  e o sinal em

5,08 ppm (quadriplete,  $^3J= 6,7$  Hz) é atribuído aos hidrogênios do grupo CH. Estas atribuições estão de acordo com a literatura (KRICHELDORF, 1988). Podemos verificar ainda existe um residual de ácido láctico, que no lactide o sinal em 4,35 ppm (quadriplete,  $^3J=7.0$  Hz) é referente ao hidrogênio do grupo CH e o sinal em 1,25 ppm (singlete,  $^3J=7.0$  Hz) são atribuídos aos hidrogênios do grupo CH<sub>3</sub>. Além dos sinais principais discutidos acima, diversos outros sinais de umas intensidades muito mais baixas foram detectados que se referem à trímeros e a tetrâmeros (3,76 ppm, 1,59 ppm e 1,46 ppm) (VERT, M., et al. 1992). Para efeito de comparação, foi realizada a análise de RMN do lactide comercial, Figura 28b, este apresentou sinais em 5,05 ppm (quadriplete,  $^3J=7.0$  Hz) referentes ao hidrogênio do grupo CH e um sinal em 1,66 ppm (tripleto,  $^3J= 6.9$  Hz) atribuído aos hidrogênios do grupo CH<sub>3</sub>.

### 5.4.2 Espectroscopia na região do Infravermelho

Através do espectro de IV, mostrado na figura 29, pode-se verificar as bandas características do lactide.

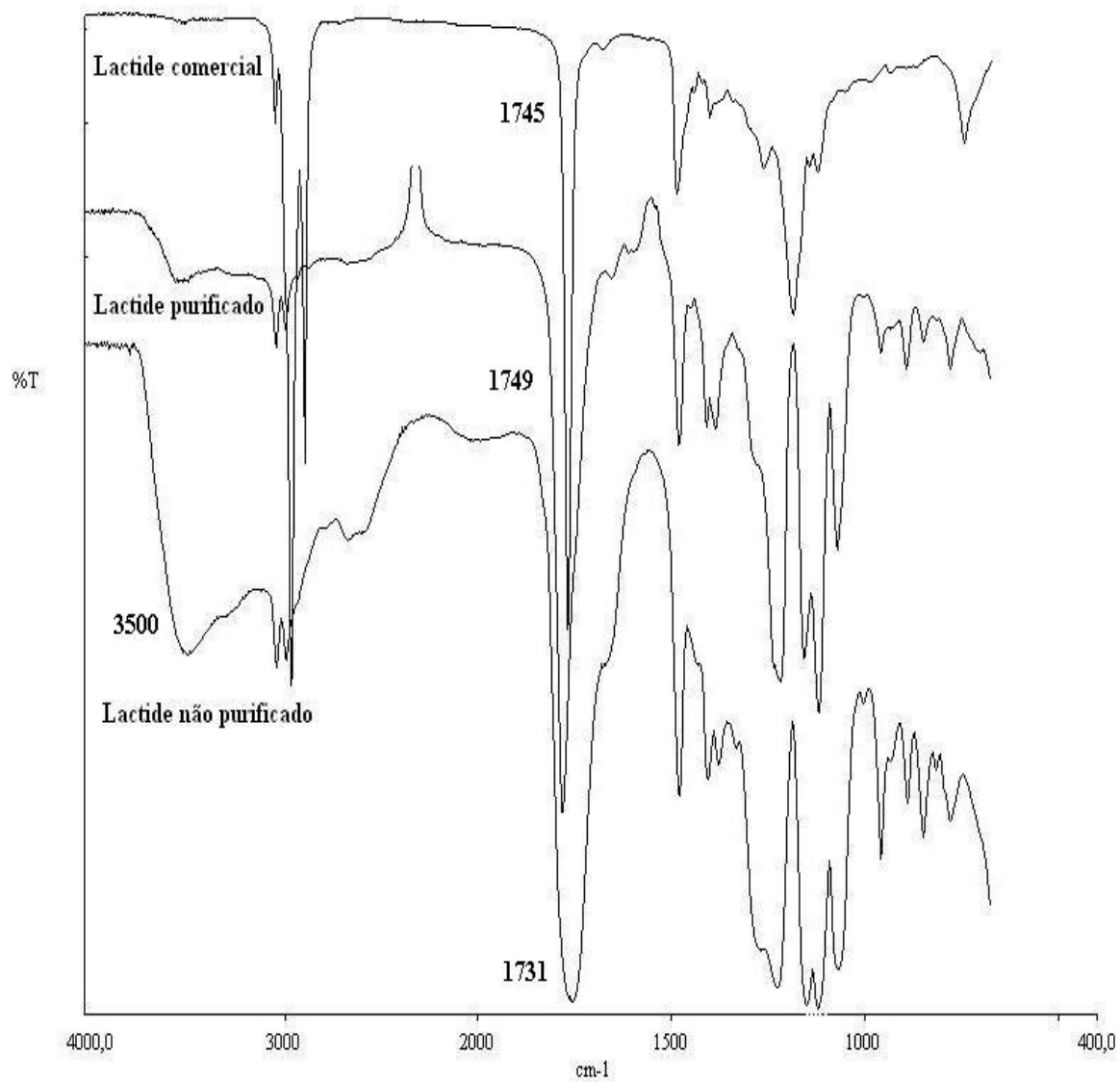


Figura 29: Espectros de IV do (a) lactide sintetizado no laboratório não purificado, (b) do lactide purificado e (c) do lactide comercial.

Tabela 9: Atribuições para os espectros de IV do (a) lactide sintetizado no laboratório não purificado, (b) do lactide purificado e (c) do lactide comercial apresentados na Figura 29.

Lactide sintetizado (cm <sup>-1</sup> )	Lactide purificado (cm <sup>-1</sup> )	Lactide comercial (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3451	-	-	médio, νO-H
2993 e 2944	2988 e 2944	2915 e 2848	fraco, νC-H
1731	1749	1745	forte, νC=O
1454	1454	1461	forte, δC-H(CH <sub>3</sub> )
1379 e 1352	1380 e 1358	1376	fraco, δC-H(CH e CH <sub>3</sub> )
1123	1196	1159	fraco, νC-O(COO)
1042	1041	1096	fraco, νC-O(O-CH)
755	750	720	fraco, δC-H

A banda larga em torno de 3500 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento do grupo OH, diminui no lactide purificado e desaparece no lactide comercial. Na região de 1731 a 1745 cm<sup>-1</sup> observa-se a banda referente ao estiramento do C=O, além das bandas característica do lactide, indicando assim que obtivemos o lactide (CHEN et al, 2003; KRICHELDORF, H.R, 1988; HINTUNEN, K. et al, 1996).

## 5.5 Caracterização do Poli (lactide) obtido a partir do lactide

### 5.5.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

Pela análise de GPC como mostra a Tabela 10, observa-se a formação dos polímeros partindo do lactide sintetizado (purificado) e do lactide comercial. O poli (lactide) partindo do lactide sintetizado, apesar de possuir baixa massa molar ( $M_n = 16385 \text{ g/mol}$ ), foi obtido apenas em 25 horas de vácuo, ou seja, em um menor tempo de polimerização do que o PLLA obtido por policondensação. Já o poli (lactide) partindo do lactide comercial, foi obtido um alto peso molar ( $M_n = 126691 \text{ g/mol}$ ), também obtido em 25 horas de vácuo. Este valor se justifica pelo produto de partida já ser purificado, não contendo nenhum residual do monômero de partida, ácido láctico. massa molar ponderal média ( $M_w$ ) do poli (lactide) e do poli (lactide) comercial, ambos sintetizados no laboratório,.

Tabela 10: Massas molares ( $M_w$  e  $M_n$ ) do poli (lactide) e do poli (lactide) comercial.

Síntese	Polímeros	$M_n$ (g/mol)	$M_w$ (g/mol)
1	Poli (lactide)	16385	17539
2	Poli (lactide) comercial	126691	177790

\* Solvente: Clorofórmio, catalisador 2-etilhexanoato de Sn(II).

## 5.6 Estudo da degradação do poli (L-ácido láctico)

Através da análise do GPC podemos observar o início da degradação do PLLA em condição ambiente pelo decréscimo da massa molar com o tempo, mostrado na tabela 11:

Tabela 11: Massas molares ( $M_w$  e  $M_n$ ) do pré-polímero ácido L-láctico e do poli (ácido L-láctico).

Entrada	Polímeros	$M_n$ (g/mol)	$M_w$ (g/mol)
1	Pré-polímero	882	1798
2	PLLA (100 h)	6413	16032
2a	PLLA (100h)	5051	5451
3	PLLA (200 h)	11348	20669
3b	PLLA (200 h)	7593	8353
4	PLLA (350h)	11424	23902
4c	PLLA (350h)	7628	9378

\*Solvente: Clorofórmio, Catalisador dibutildibutóxi estanho. a após 1 ano; b após meio ano (6meses) e c após 3 meses em contato com ar e temperatura ambiente.

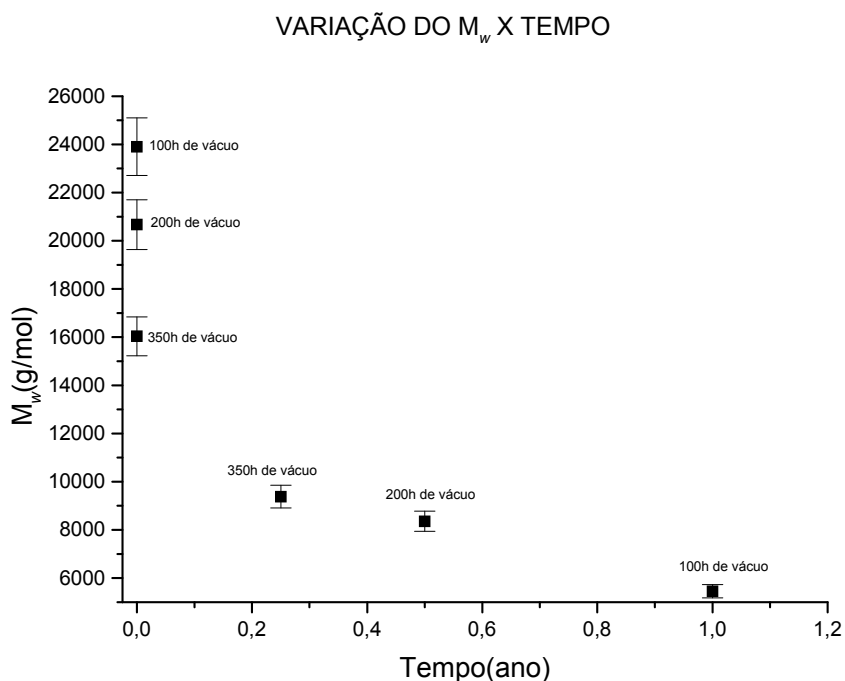


Figura 30: Variação da massa molar ponderal média ( $M_w$ ) em função do tempo (ano).

Através da tabela 11 e do gráfico  $M_n$  x Tempo mostrado na figura 30, pode-se verificar que houve um decréscimo significativo da massa molar em função do tempo para todos os polímeros obtidos. Isto ocorre devido à degradação do polímero, o qual sofre hidrólise, deixando sua cadeia instável. A hidrólise química de cadeias instáveis é o principal mecanismo na degradação polimérica (VANIN, M. et al, 2004). O primeiro evento mensurável na degradação dos poli (hidróxi ésteres) é o decréscimo da massa molar.

Podemos observar, ainda que os polímeros de maior massa molecular apresentaram uma redução mais acentuada de massa molecular, considerando-se que esta ocorra de forma linear para efeitos de discussão dos dados obtidos.

Para verificar a degradação em meio aquoso (água destilada, pH 6,0), também foi colocada uma peça de PLLA (350 hs) em formato cilíndrico (12 mm x 4 mm) em 50 mL de água destilada, e foi deixado por cinco(5) dias. Através da figura 31, podemos verificar que a partir de 48 horas começa a haver diminuição do pH. Isto ocorre devido à degradação do polímero, liberando ácido láctico no meio e assim acidificando este.



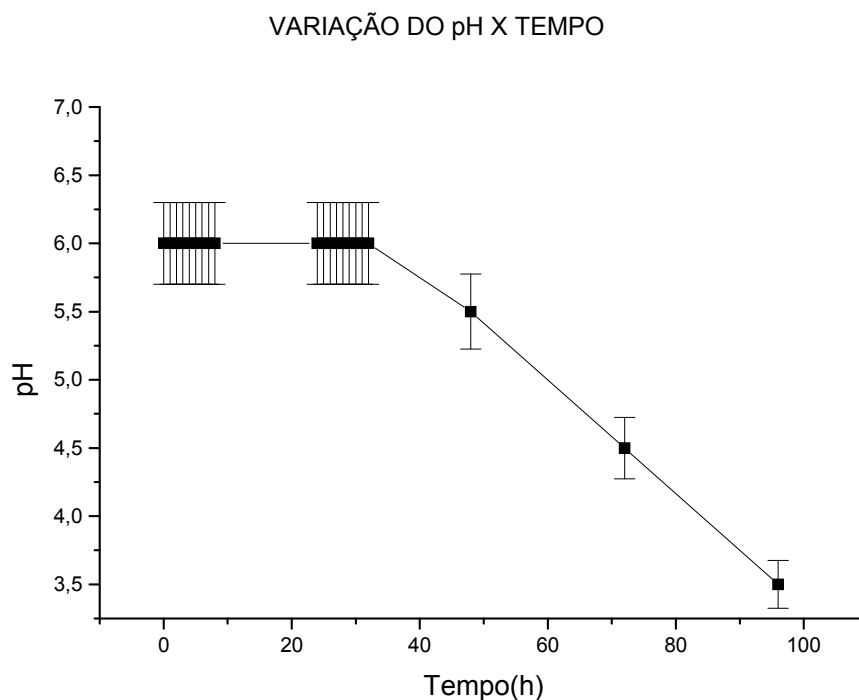


Figura 31: Variação do pH da água em função do tempo.

Para polímeros semicristalinos a degradação hidrolítica ocorre em duas fases. Na primeira fase, a água penetra na superfície do dispositivo, atacando preferencialmente as cadeias químicas da fase amorfa, convertendo longas cadeias poliméricas em cadeias menores, e finalmente em fragmentos solúveis. Devido a isso, ocorre inicialmente uma redução na massa molar da fase amorfa sem a perda das propriedades físicas. Em seguida, inicia-se a perda das propriedades físicas e a água começa a fragmentar o dispositivo. Na segunda fase, ocorre o ataque enzimático dos fragmentos. A metabolização aos fragmentos resulta em uma rápida perda de massa polimérica (VANIN, M. et al, 2004).

Segundo PEZZIN, A.P.T. et al(2002) quando o polímero é imerso em um meio aquoso, ocorre a absorção de água e inicia-se a clivagem hidrolítica das ligações éster, ocasionando uma diminuição da massa molar. No início, a degradação é mais rápida na superfície do que no centro, devido ao gradiente de absorção de água. Os produtos da degradação são formados tanto na superfície quanto no centro, mas aqueles localizados perto da superfície dissolvem-se mais facilmente no meio, pois os localizados no interior devem difundir-se através da massa. Logo, a concentração de grupamentos ácido carboxílicos aumenta muito mais no interior do que na superfície, catalisando a degradação.

A redução do pH do meio era um efeito esperado, tendo em vista a degradação do PLLA. O tempo de 48 horas para o início da degradação, verificado pela redução do pH do meio, pode ser considerado adequado para o biomaterial. Os fluidos do corpo humano usualmente têm pH em torno de 7,4. Logo após a cirurgia, ocorre na interface tecido/implante fenômenos bioquímicos com rápida diminuição de pH, levando dias para que o pH retorne a valores normais. Caso haja má drenagem na área, com formação de hematomas e coágulos, o pH ácido será mantido por várias semanas, podendo chegar até o pH 5. Pode ocorrer ainda infecção, o que representa uma solicitação ainda maior, podendo chegar a pH 3. Dessa forma, os materiais para implante devem suportar tais efeitos, para que não tenham suas propriedades mecânicas afetadas pela variação de pH. Desta forma, os valores reduzidos de pH do PLLA após 24 horas podem ser suportados pelos tecidos, apesar do efeito inflamatório que possam provocar.

Deve-se levar ainda em consideração que os fluidos corpóreos são tamponados, de forma que a manutenção do pH em torno de 7,4 é favorecida. Outro fator a ser considerado é que os fluidos no local de implante são constantemente renovados pelo sistema circulatório e linfático, eliminando os materiais de degradação e permitindo a regularização do pH em valores mais adequados, o que é impossível de ser reproduzido em laboratório.

Pela literatura, um material polimérico não causa processos inflamatórios decorrentes da liberação de íons metálicos ao redor do implante, ao contrário, libera substâncias que podem até gerar energia ou participar de processos de metabolização protéica no organismo. É preciso levar em conta que implantes temporários também podem causar processos inflamatórios devido a outros fatores, mas estes têm sido cada vez mais compreendidos e minimizados. Assim, os materiais absorvíveis fazem-se cada vez mais indicados para fixação de fraturas internas (REZENDE, C. A.2003).

## 6 CONCLUSÕES

1. Foram obtidos polímeros poli (ácido lático) a partir de matérias-primas nacionais.
2. Os polímeros obtidos por policondensação possuem potencial para uso clínico como materiais de implante.
3. A polimerização por policondensação resulta em polímeros com massa molar muito superior aquela obtida em  $scCO_2$ .
4. A polimerização por meio supercrítico utilizada, entretanto, revelou-se ineficiente na obtenção de um polímero de elevado peso molecular para ser usado em dispositivos biomédicos.
5. Através das caracterizações foi possível observar um deslocamento da banda referente ao estiramento do C=O no monômero para o PLLA obtido com 350 horas de vácuo por policondensação, assim como, um deslocamento da banda de C-O, indicando que houve a formação do polímero. Tanto o pré-polímero quanto o PLLA, apresentam a banda em torno de 3500( $\nu$ O-H), que diminui com o tempo de vácuo, devido à reação de poliesterificação direta que consome os grupamentos OH quando estes reagem com os grupamentos ácidos para formar a ligação éster. Os espectros de RMN mostraram os deslocamentos químicos do pré-polímero para poli (L-ácido lático) e estes estão de acordo com a literatura. As temperaturas de degradação obtidas pela análise de TGA mostraram valores diferentes para os dois materiais. Para o PLLA (100h) foi de 304,40°C e para o pré-polímero foi de 266,2°C devido às diferentes massas molares destes polímeros.
6. A massa molar baixa obtida na reação com  $scCO_2$  pode ser relacionada ao processo da despolimerização do pré-polímero utilizado.
7. A escolha da utilização de um pré-polímero deveria impedir a formação da água dentro do reator proveniente da reação da policondensação, evitando reações reversas que levassem à massa molares baixas, o que não foi observado.
8. Observou-se também um deslocamento da banda referente ao estiramento do C=O no monômero para o PLLA obtido  $scCO_2$ , assim como, um deslocamento da banda de C-O, indicando que houve a formação do polímero.
9. O PDLLA sintetizado em  $CO_2$  supercrítico não possui aplicação potencial, em virtude do tamanho de cadeia.

10. As análises realizadas para caracterizar o lactide sintetizado conferem com a literatura encontrada e confirmam que a rota sintética escolhida é promissora.
11. Podemos verificar que houve um decréscimo significativo da massa molar dos polímeros obtidos em função do tempo de estocagem ao ar.
12. Podemos verificar que o pH em água do PLLA começa a reduzir-se a partir de 48 horas, devido a degradação do polímero.

## 7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Avaliação do processo de degradação destes polímeros, bem como o efeito de seus produtos de degradação no organismo vivo.
- Estudo “in vitro” e “in vivo” destes polímeros.
- Estudo de polimerizações com extensores de cadeia destes polímeros a fim de aumentar a massa molar dos mesmos.
- Processamento dos polímeros.
- Blendas dos polímeros com outros biopolímeros existentes no mercado.
- Copolímeros dos polímeros com biocerâmicos.
- Sistemas de liberação controlados de drogas com os polímeros sintetizados.
- Avaliação do residual de metal oriundo do catalisador.

## 8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AN, Y.H.; WOOLF,S.K. and FRIEDMAN,R.J. Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices. **Biomaterials**,2000. v.21, p.2635-2652.

ANDREOPOULOS,A .G. et al. Release of Propranolol and Diclofenac from Low Mw DL-Poly(lactic acid). **Journal of Biomaterials Applications**, 2002. v. 16, p. 177-190.

ATALA, Mooeny et. al. **Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds**. Boston, MA: Birkhauser, 1997.

ATHANASIOU, K.A. et al. Orthopaedic applications for PLA/PGA biodegradable polymers. **Arthrosc: J Arthrosc Relat Surg** 1998. 14(7) p. 726-737.

AURAS, R. A. et al. Mechanical, physical, and barrier properties of poly (lactide) films. **Journal of Plastic Film & Sheeting**, 2003. v.19, p.123-135

AURAS, R.A.; HARTE, B., and SELKE, S. **Mechanical, Physical, and Barrier Properties of Poly(lactic acid) Films**. School of Packaging, MSU, East Lansing, MI. 48824-1223. 1992.USA

BARBANTI, S. H. et al. - Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 2005. vol. 15, nº 1, p. 13-21.

BARROWS, T.H. Degradable implant materials: a review of synthetic absorbable polymers and their applications. **Clin Mater**, 1986. v.1, p.233-257.

BENDIX, D. **Polym. Degrad. Stabil**. 1998. 59, p.129.

BÖSTMAN,O.M. Current concepts review absorbable implants for the fixation fractures. **The Journal of Bone and joint Surgery**, 1991. v.73-A, p.148-153.

BRUNSKI, J.B.; PULEO, D.A. and NANCI, A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, 2000. v.15, p.15-46.

CANELAS, D. A. and DESIMONE, J. M. Polymerizations em líquido e gás carbônico de supercritical. **Advances in Polymer Science**, 1997. v.133, p. 104- 137.

CARRILHO, E.;TAVARES,M.C. e LANÇAS,F.M. Flúidos supercríticos em Química analítica.I.Cromatografia com fluido supercrítico: conceitos termodinâmicos. **Quím.Nova**,2001. v.24, n°4, p. 509-515.

CHEN, C-C, et al. Preparation and characterization of biodegradable PLA polymeric blends. **Biomaterials**, 2003. v.24, p.1167-1173,

CHRISTIAN, P., et al. The wall effect: how metal/radical interactions can affect polymerisations in supercritical carbon dioxide. **Polymer**, 2000. v.41 , p. 1251–1256.

CHU,C.C. The in vitro degradation of poly(glycolic acid) sutures –effect of pH. **J.Biomed.Mater.Res.**,981. v.15,p.795.

CHU,C.C. and CAMPBELL,N.D. Scanning electron microscopic study of the hydrolytic degradation of poly(glycolic acid) suture. **J.Biomed.Mater.Res.**,1982. v.16, p.417.

CIAPETTI, G., et al. In vitro testing of the potential for orthopedic bone cements to cause apoptosis of osteoblast-like cells. **Biomaterials**, 2002. v.23, p-. 617-27.

COMPENDIUM OF MACROMOLECULAR NOMENCLATURE;  
<http://www.ima.ufjf.br/bibliot/nomportdef.htm>. acesso 15/12/2004.

DOMB, A.J. et al. Polyanhydrides as carriers of drugs. In: Shalaby SW, editor. **Biomedical polymers Designed to degrade systems**. New York: Hanser, 1994. p. 69-96.

DRUMRIGHT, R.E.; PATRICK R.G and HENTON, D. E. Poly lactic Acid Technology. **Advanced Materials**, 2000. 12(23): p. 1841-1846.

DUBBIS et al. **Macromolecules**, 1991. 24,2266.

DUBOIS, Ph. et al. Macromolecular engineering of polylactonas and polylactides.4. Mechanism and kinetics of lactide homopolymerization by aluminum isopropoxide. **Macromolecules**, 1991. v.24, p.2266-2270.

DUTKIEWICZ, S.; LAPIENIS, D. and TOMASZEWSKI, W. Synthesis of Poly (L (+) Lactic Acid) by Polycondensation Method in Solution. **FIBRES & TEXTILES**,2003. v. 11, No. 4 (43)

EL-AMIN, S.F., et al. Extracellular matrix production by human osteoblasts cultured on biodegradable polymers applicable for tissue engineering. **Biomaterials**, 2003. v.24, p.1213-21.

EL-AMIN, S.F., et al. Integrin expression by human osteoblasts cultured on degradable polymeric materials applicable for tissue engineered bone. **J Orthop Res.**, 2002. v.20, p.20-8.

FERREIRA, B.M.P. et al. Films of poly (L-lactic acid)/Poly (hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) blends: In vitro degradation. **Mat. Res.** 2001. v.4,n1,p.1516.

FILHO, J.R.L.; et al. Fixação interna rígida reabsorvível. **Rev. Cir. Traumat. Buco - Maxilo-Facial**, 2002. v.2, n.2, p. 31-40.

FINI, M., et al. Bone substitute composed of polymethylmethacrilate and alpha-tricalcium phosphate: results in terms of osteoblast function and bone tissue formation. **Biomaterials**, 2002. v.23, p.4523-31.

GAO, Q. Et al. Direct synthesis with melt polycondensation and microstruture analysis of poly (L-lactic acid-co-glycolic acid). **Polymer Journal**, 2002. v.34,nº11, p.786-793.

GOUGH, J.E. and DOWNES, S. Osteoblast cell death on methacrylate polymers involves apoptosis. **J Biomed Mater Res.** 2001 v.57, p. 497-505.

GROSS, J.S. Bone grafting materials for dental application: a practical guide. **Commend Contain Educe Dent**, 1997. v.18, p. 1013-8.

GILDING, D.K.and REED, A.M. Biodegradable polymers for use in surgery polyglycolic/poly (lactic acid) homo and copolymers: 1. **Polymer**, 1979. v.20, p.1459-1464.

HELLER, J. and DANIELS, A.U. Poly (orthoesters). In: Shalaby SW, editor. **Biomedical polymers. Designed to degrade systems.** New York:Hanser, 1994. p. 35-68.

HENCH, L. L.; WILSON, J. **Introduction to bioceramics.** Singapore:Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 1993, p. 1-15.



HILTUNEN, K., SEPPÄLÄ, J. V. and HÄRKÖNEN, M. **Macromolecules**, 1997. v.30,p.373-379.

HINTUNEN, K., et al. Synthesis and characterization of lactic acid based terechelic prepolymers. **Macromolecules**, 1996. v.29, p.8677-8682.

HUN, Y., et al. Porous polymer scaffolds surface-modified with arginine-glycine-aspartic acid enhance bone cell attachment and differentiation in vitro. **J Biomed Mater Res.**, 2003. v.64A, p. 583-90.

HILE, D. and PISHKO, M.V. Ring-opening precipitation polymerization of poly (D,L-lactide-*co*-glycolide) in supercritical carbon dioxide. **Macromol. Rapid Commun.**,1999. v.20, p. 511-514.

HOLLAND,S.J. et al. Polymers for biodegradable medical devices. 1. The potencial of polyesters as controlled macromolecular release systems. **J.Controlled Rel.**,1986. v.4, p.155-180.

HOLLINGER,J.O. and BATTISTONE,G.C. Biodegradable bone repair materials –synthetic polymers and ceramics. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, 1986. n°207, p.291-305.

HYON, S.H., JAMSHIDI, K. and IKADA, Y. Synthesis of polylactides with different molecular weights. **Biomaterials**, 1997. v.18, p.1503-1508.

JORPLAST- <http://www.jorplast.com.br/secoes/Abr98.htm> . Acesso:05/07/2005.

KOHN, J. and LANGER, R. Bioresorbable and bioerodible materials. In:Ratner BD, Homan AS, Schoen FJ, Lemons JE, editors. **Biomaterials science**. New York: Academic Press, 1996. p. 64-72.

KONY, F.E. et al. The mechanism of the ring-opening polymerization of lactide and glycolide. **Eur. Polym.**, 1983. v.19, No. 12, p. 1081-1088.

KOPECEK,J. and ULBRICH,K. Biodegradation on biomedical polymers. **Prog.Polym. Sci.**,1983. v.9, p.1-58.

KRICHELDORF, H.R. and SUMBEL ,M .V. **Macromolek.Chem.**, 1988. p.189-317.

KRICHELDORF, H.R.; KREISER-SAUNDERS, I.; BOETTCHER, C. Polylactones: 31. Sn(II) octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study. **Polymer**, 1995. v.36, p.1253.

KULKARNI, R.K. et al. Polylactic acid for surgical implants. **Arch.Surg.**, 1966. v.93, p.839-843.

LEE, J.H. et al. Thermal and mechanical characteristics of poly(L-lactic acid) nanocomposite scaffold. **Biomaterials**, 24, p.2773-2778. 2003.

LEENSLAG, J.W. and PENNING, A.J. Synthesis of high-molecular weight poly(L-lactide) initiated with tin 2-ethylhexanoate. **Makromol. Chem.** 1987. v.188, p. 1809-1814.

LI, S.; GARREU, H. & VERT, M. **J. Mater. Sci. Mater. Med.** 1990. 1, p.198.

LUCAS, E. F. et al. **Caracterização de polímeros e papers**. Rio de Janeiro. 2001. p.366.

LUNT, J. Large-scale production, properties and commercial applications of polylactic acid polymers. **Polymer Degradation and Stability**, 1998. v.59, p.145-152.

MANNINEN, M.J. **J. Mater. Sci.: Mater. Med.**, 1993. v.4, p.179.

MENDEZ, J.A., et al. New acrylic bone cements conjugated to vitamin E: curing parameters, properties, and biocompatibility. **J Biomed Mater Res**, 2002. v.62, p.299-307.

MIKOS, A. G. et al. **Biotech. Bioeng.**, 1993. 42, p.716.

MIDDLETON, J.C. e TIPTON, A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. **Biomaterials** 2000. v.21, p. 2335-2346.

MILLER, R. A.; BRADY, J. M. & CUTRIGHT, D. E. **J. Biomed. Mater. Res.**, 1977. 11, p.711.

MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J. and TERAOKA, N. **Biomaterials**, 1989. v. 10, p. 475-480.

MOON, S. et al. Synthesis and properties of high-molecular-weight poly (L-lactic acid) by melt/solid polycondensation under different reaction conditions. **High Perform. Polym.** 2001. v.13 , p.189–196.

MOORE, W.R.; GRAVES, S.E. and BAIN, G.I. Synthetic bone graft substitutes. **ANZ J. Surg.** 2001. v.71, p. 354-61.

MOREIRA, J. Et al. Determinação das constantes K e  $\alpha$  da equação de Mark-Houwink de poli(p-acetóxiestireno). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 2004. v.14, n°2, p.80-82.

MOTTA, A.C. **Síntese e caracterização do poli (L-ácido láctico)-PLLA e Poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico)- PGLA e estudo da degradação in vitro.** Campinas, 2002. 85p. Dissertação de Mestrado, FEM/IQ/ UNICAMP.

MOURSI, A.M., et al. Enhanced osteoblast response to a polymethylmethacrylate-hydroxyapatite composite. **Biomaterials**, 2002. v.23, p. 133-144.

MÜHLEN, C. von e LANÇAS, F. M. Cromatografia Unificada. **Quim. Nova**, 2004. v. 27, No. 5, 747-753.

NANCI, A., et al. Chemical modification of titanium surfaces for covalent attachment of biological molecules. **J. Biomed Mater Res**, 1998. v.40, p.324-35.

NAVARRO, M., et al. Development and cell response of a new biodegradable composite scaffold for guided bone regeneration. **J Mater Sci Mater Med.**, 2004. v.15, p.419-22.

OSHAWA, K., et al. Tissue responses around polymethylmethacrylate particles implanted into bone: analysis of expression of bone matrix protein mRNAs by in situ hybridization. **J. Biomed Mater Res**, 2001. v.54, p.501-508.

PARK, J. B. **Biomaterials**, an introduction. New York: Plenum Press, 1979.

PEREGO, G. et al. New nerve guides from poly(L-lactide-co-6caprolactone). **Biomaterials** 1994. v. 15, n. 3, p.189-193.

PEZZIN A.P.T and DUEK, E.A.R. Hydrolytic degradation of poly (para-dioxanone) films prepared by casting or phase separation. **Polymer Degradation and stability**, 2002. v.78, p.405-411.

POLYSCIENCES, <http://www.funakoshi.co.jp/datasheet/POL/18599.pdf>. Acesso: 04/05/2005.

PROIKAKIS, C.S.; TARANTILI, P.A. and ANDREOPOULOS, A.G. **J. of Elastomers and Plastics**. 2002. v.34, p.49-63.

QUEIROZ, D.P. **Diagrama de fases, propriedades térmicas e morfológicas de blendas de poli(ácido láctico) e poli(metacrilato de metila)**. Tese de Doutorado, Universidade estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP, 2000.

RAMCHANDANI, M. and ROBINSON, D. In vitro and in vivo release of ciprofloxacin from PLGA 50:50 implants. **J Control Release**, 1998. v.54, p.167-75.

RAVAGLIOLI, A. and KRAJEWSKI, A. **Bioceramics: materials, properties, applications**. New York: Chapman & Hall. 1992.

RAY, J.A. et al. A polydioxanone(PDS), a novel monofilament synthetic absorbable suture. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, 1081. v.153, p.497-507.

REZENDE, Camila A. de and DUEK, Eliana Ap. R. Poly (lactide-co-glycolide) acid/poly (lactic acid) blends: *in vitro* degradation. **Polímeros**, 2003. v.13, no.1, p.36-44. ISSN 0104-1428.

RIZZI, S.C., et al. Biodegradable polymer/hydroxyapatite composites: surface analysis and initial attachment of human osteoblasts. **J Biomed Mater Res.**, 2001. v.55, p.475-86.

ROGERS,M.E. and Long, T. **Synthetic methods in step-growth polymers**. Wiley-interscience. 604p.2003.

SCHROEDER,A . et al. **Implantologia dental**. Editorial Médica Panamericana. 1994

SHALABY, S.W. and JOHNSON, R.A. Synthetic absorbable polyesters. In: Shalaby SW, editor. **Biomedical polymers. Designed to degrade systems**. New York: Hanser, 1994. p. 1-34.

SILVERSTEIN, R.M. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1994. 387p.

SUNG-II Moon et al. Synthesis and properties of high-molecular-weight poly(L-lactic acid) by melt;solid polycondensation under different reaction conditions. **High Perform. Polym.** 2001. v.13, 189-196.

TSUJI,H.,et al. **Macromolecules**, 1991. v.24, nº10, p.2719-2724.

TSUJI,H.; HYON S.H. and IKADA Y. Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s.4. Differential scanning calorimetric studies on precipitates from mixed solutions of poly(D-lactic acid) and poly(L-lactic acid). **Macromolecules**, 1991. v.24, p.5657-5662.

TSUJI,M. and IKADA,Y. **J. Applied Polym.Sci**, 1997. v.63,p.855-863.

TSUJI,H., FUKUI, I., DAIMON,H., FUJIE,K. Poly(L-lactide)XI.Lactide formation by thermal depolymerisation of poly(L-lactide) in a closed system. **Polymer Degradation and Stability**, 2003. v.81, p.501-509.

TSUJI,H., IKARASHI,K., FUKUDA,N. Poly(L-lactide): XII. Formation, growth, and morphology of crystalline residues as extended-chain crystallites through hydrolysis of poly(L-lactide) films in phosphate-buffered solution. **Polymer Degradation and Stability**, 2004. 84, p.515-523.

TUOMINEN,N.;KYLMÄ,J.SEPPÄLA,J. **Polymer** 2002. 43,3.

UFMG - <http://www.demet.ufmg.br/docentes/rodrigo/dentalmat.htm>.acesso: 31/03/2005.

VANIN, M. et al. Estudo da degradação “In Vitro” de blendas de PHB/PLLA na forma de filmes. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 2004 .v. 14, nº 3, p. 187-193.

VERT, M., et al. **J.Mater.Sci. Mater.Med**, 1992. v.3,p.432-446.

W. CHENG et al. Fabrication and characterization of h-dicalcium silicate/poly(d,l-lactic acid) composite scaffolds. **Materials Letters** 2005; 59:2214–2218.

WILLIAMS, D.F. Definitions in biomaterials. **Progress in Biomedical Engineering**, 1987. v.4.

WITZKE, D.R. **Introduction to Properties, Engineering, and Prospects of Polylactide Polymers**. Michigan, 1997. p. 32–72, PhD Thesis, Dept. of Chemical Engineering, Michigan State University, East Lansing.

YANG K.K. et al. Kinetics of thermal degradation and thermal oxidative degradation of poly(p-dioxanona). **European Polymer Journal**, 2003. v.39, p.1567-1574.

YOUNG. T.J. and JOHNSTON,K.P. Microencapsulation of proteins by rapid expansion of supercritical solution with a nonsolvent. **Materials,Interfaces, and Electrochemical Phenomena**,2000. v.46, n°4, p.857865.