AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA DE SÍNTESE E PURIFICAÇÃO DOS DÍMEROS
L-LACTÍDEO E GLICOLÍDEO PARA PRODUÇÃO DO POLI(ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDO
GLICÓLICO) PARA UTILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE FONTES RADIOATIVAS**

Fernando dos Santos Peleias Júnior

**Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

**Orientador:
Prof. Dr. Carlos Alberto Zeituni**

**São Paulo
2017**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA DE SÍNTESE E PURIFICAÇÃO DOS DÍMEROS L-
LACTÍDEO E GLICOLÍDEO PARA PRODUÇÃO DO POLI(ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDO
GLICÓLICO) PARA UTILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE FONTES RADIOATIVAS**

Fernando dos Santos Peleias Júnior

**Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

**Orientador:
Prof. Dr. Carlos Alberto Zeituni**

Versão Corrigida
Versão Original disponível no IPEN

São Paulo
2017

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Fernando dos Santos Peleias Júnior

Título: Desenvolvimento da metodologia de síntese e purificação dos dímeros L-lactídeo e glicolídeo para produção do poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) para utilização na produção de fontes radioativas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Tecnologia Nuclear da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: 31/07/2017

Banca Examinadora

Prof. Dr.: Carlos Alberto Zeituni

Instituição: CTR – IPEN/CNEN-SP

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Leonardo Gondim de Andrade e Silva

Instituição: CTR – IPEN/CNEN-SP

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Antônio Jedson Caldeira Brant

Instituição: CNEN-SP – Externo

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Guilhermino José Macêdo Fachine

Instituição: UPM – Externo

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Marco Antonio Rodrigues Fernandes

Instituição: FM-UNESP – Externo

Julgamento: Aprovado

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Carlos Alberto Zeituni, pela orientação, amizade e confiança. Muito obrigado por ter tornado minha jornada mais agradável.

Aos meus pais Kátia e Fernando, que tudo fizeram por mim, permitindo a conclusão desta etapa.

À Suellen pelo apoio incondicional e auxílio nas horas difíceis.

Ao Dr. Matthew D. Jones, da University of Bath, por ter me aceitado como aluno visitante pelo período de 1 ano. Sua ajuda foi extremamente valiosa para a conclusão deste trabalho.

Ao Dr. Paulo Moreira Firmino Junior, da faculdade de engenharia química da USP. Uma das pessoas mais geniais que conheci. Seu apelido de MacGyver certamente não é por acaso. Sem sua ajuda esse trabalho levaria no mínimo o dobro do tempo para ser concluído. Muito obrigado!

À Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato, por toda a ajuda, conselhos e amizade. Foi um grande prazer ter feito parte do seu grupo de pesquisa!

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa concedida.

Ao programa Ciência sem Fronteiras, por ter permitido minha experiência internacional em um grupo de pesquisa de excelência.

À Dra. Verônica Carranza, por ter me apresentado o grupo de polímeros da faculdade de engenharia química da USP. Sua ajuda foi muito importante!

Ao Dr. Reinaldo Giuduci, por ter permitido que eu utilizasse seus equipamentos para a realização das minhas reações.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), pela oportunidade.

À Dra. Maria da Conceição Costa Pereira, por ter gentilmente permitido a utilização de seu laboratório.

À Dra. Luci Diva Brocardo Machado, por ter permitido a utilização de seu laboratório para a realização de análises térmicas.

Aos meus amigos da Inglaterra Dr. Paul Mckeown, Dra. Sarah Kirk, MSc Helena Quilter, Dra. Heather Parker, MSc. James Coombs, MSc. Emma Sackville, Dra. Georgina Gregory e todos os outros alunos do CSCT. Muito obrigado por terem a paciência de me

ensinar os macetes do laboratório e tornado minha estadia em Bath ainda mais prazerosa. Cheers guys!

Ao Dr. Leonardo Gondim de Andrade e Silva, por ter generosamente cedido seu laboratório para a realização de ensaios.

Aos amigos MSc. Diego Vergaças e Dr. João Francisco Trencher Martins, por sempre estarem dispostos a ajudar com as dificuldades enfrentadas no dia a dia.

Aos meus grandes amigos MSc. Marcos Benega, Dra. Carla Daruich, MSc. Maria Eugênia, Dr. Fernando Setti Gimenes e MSc. Fernando Kondo, por me ajudarem a manter minha sanidade nos momentos mais difíceis.

Aos amigos do grupo de braquiterapia do IPEN: Dr. João Augusto Moura, Dr. Anselmo Feher, Dr. Osvaldo Luiz da Costa, Raquel Valério de Souza, MSc. Beatriz Nogueira, MSc. Rodrigo Tiezzi, MSc. Daiane Cristini e MSc. Bruna Teiga. Muito obrigado por tudo!

A todos aqueles que, direta ou indireamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

PELEIAS JÚNIOR, F. S. **Desenvolvimento da metodologia de síntese e purificação dos dímeros L-lactídeo e glicolídeo para produção do poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) para utilização na produção de fontes radioativas.** 2017. 143 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata o câncer como uma das principais causas de morte no mundo. O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais prevalente em homens, com cerca de 1,1 milhão de casos diagnosticados em 2012. Braquiterapia com iodo-125 é um método de radioterapia que consiste na introdução de sementes com material radioativo no interior do órgão a ser tratado. As sementes de iodo-125 podem ser inseridas soltas ou em cordas poliméricas bioabsorvíveis, mais comumente o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA). A função do polímero é reduzir a possibilidade de migração das sementes, o que poderia ser prejudicial para órgãos e tecidos saudáveis. De modo a reduzir os custos do tratamento, a síntese dos dímeros L-lactídeo e glicolídeo, para posterior utilização para preparação do PLGA, por meio da polimerização por abertura de anel, é proposta neste trabalho. Adicionalmente, propõe-se a utilização do amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) como alternativa ao usual octanoato de estanho (SnOct_2), uma vez que a toxicidade do estanho permanece como obstáculo na produção do PLGA para aplicações biomédicas. Embora o iniciador de zircônio seja mais lento do que o SnOct_2 , massas molares relativamente elevadas foram obtidas quando razões monômero/iniciador (M/I) de 1000/1 (24 h), e 5000/1 (48 h) foram utilizadas. Considerando que as unidades glicolila (GA) são mais reativas do que as unidades lactila (LA), tempos longos de reação são necessários para atingir uma razão LA/GA próxima do objetivo do trabalho (85/15). O grau de racemização também depende do iniciador utilizado. As reações de polimerização realizadas com o iniciador de zircônio mostraram um maior grau de racemização, quando comparadas com aquelas realizadas com o SnOct_2 . Também foi observado um ligeiro aumento na racemização com o tempo. Considerando os resultados obtidos na síntese e purificação dos dímeros, e na síntese do PLGA em condições semelhantes às industriais, foi

possível preparar o polímero de alta massa molar com um custo dezenas de vezes inferior ao custo do PLGA no mercado internacional. Os efeitos da radiação gama no PLGA também foram estudados. Doses normalmente aplicadas para esterilizar materiais para aplicações biomédicas foram empregadas: 10, 18, 25 e 50 kGy. A massa molar de todas as amostras irradiadas diminuiu de uma forma proporcional à dose – até 56% de perda para 10 kGy e 72% para 50 kGy – porém, são menos pronunciadas para doses mais elevadas. Alterações nas propriedades térmicas, tais como temperatura de fusão, temperatura de transição vítrea e a entalpia de cristalização e fusão foram também observadas após a irradiação.

Palavras-chave: braquiterapia; polimerização por abertura de anel; polímero bioabsorvível; PLGA

ABSTRACT

PELEIAS JÚNIOR, F. S. **Development of a methodology for the synthesis and purification of the dimers L-lactide and glycolide for the production of poly(lactic acid-co-glycolic acid) for use in the manufacture of radioactive sources.** 2017. 143 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo

The World Health Organization (WHO), reports cancer a leading cause of death worldwide. Prostate cancer is the second most common cancer in men, with 1.1 million diagnoses in 2012. Brachytherapy is a method of radiotherapy where encapsulated radioactive sources (seeds) are placed inside or very close to the area requiring treatment. Iodine-125 seeds can be inserted loose or stranded in bioresorbable materials most commonly poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA). The main function of the polymer is to reduce the possibility of seeds migration, which could potentially harm healthy organs and tissues. In order to reduce the cost of the treatment, we propose in this work the synthesis of L-lactide and glycolide dimers, for the production of PLGA using the ring-opening polymerisation route. Additionally, we also propose the use of a Zr (IV) amine tris(phenolate) alkoxide initiator as an alternative to the usual SnOct₂, which is still considered an unsolved problem for biomedical applications due to its toxicity. Although the zirconium alkoxide initiator is less active and slower than SnOct₂, relatively high molecular weights were obtained at a temperature of 130 °C, for a monomer to initiator ratio of 1000/1 (24 h), and 5000/1, in 48 h. Since glycolyl units are more reactive than lactyl counterpart, longer reaction times are needed to achieve a LA/GA ratio closer to the initial (85/15). The degree of racemisation of the polymer depended upon the initiator used. The reactions carried out with the zirconium initiator showed a higher degree of racemisation when compared to those carried out with SnOct₂. A modest increase in the degree of racemisation with time was also observed. Considering the results obtained for the synthesis and purification of the dimers, and for the synthesis of PLGA under industrial-like conditions, we concluded that it was possible to produce a high molecular weight polymer that costs far less than the usual price of PLGA on the market. The effects of gamma radiation on PLGA were also studied. We used doses commonly applied to

sterilise materials for biomedical applications: 10, 18, 25 and 50 kGy. All irradiated samples showed a reduction in the molecular weight in a dose dependent fashion - up to 56% loss for 10 kGy and 72% for 50 kGy - but these reductions were less pronounced for higher doses. Changes in thermal properties, such as melting point, glass transition temperature and enthalpy of crystallisation and fusion were also observed after irradiation.

Keywords: brachytherapy; ring opening polymerisation; bioresorbable polymer; PLGA

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Câncer de próstata.....	16
1.2	Formas de tratamento do câncer de próstata	18
1.3	Sementes de iodo-125.....	20
1.4	Cordas poliméricas	23
2	OBJETIVOS.....	25
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	26
3.1	Biomateriais e polímeros bioabsorvíveis.....	26
3.2	Polímeros bioabsorvíveis	26
3.2.1	Poli(α -hidroxiácido carboxílico)s	30
3.2.1.1	Poli (ácido glicólico) – (PGA)	30
3.2.1.2	Poli (ácido láctico) – (PLA).....	32
3.2.1.3	Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) – (PLGA).....	35
3.2.1.4	Processos de degradação dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s	38
3.2.1.5	Processos de absorção dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s	40
3.2.1.6	Métodos para síntese de poli(α -hidroxiácido carboxílico)s	41
3.2.1.6.1	Polimerização por policondensação.....	42
3.2.1.6.2	Policondensação no estado sólido.....	46
3.2.1.6.3	Polimerização por abertura de anel (ROP)	49
3.2.1.6.3.1	Polimerização catiônica	50
3.2.1.6.3.2	Polimerização aniônica	51
3.2.1.6.3.3	Polimerização por coordenação-inserção	53
3.2.1.6.4	Iniciadores alternativos para preparação do PLGA	56
3.2.1.7	Síntese dos dímeros lactídeo e glicolídeo	59
3.3	Esterilização de materiais para aplicações biomédicas	63
4	MATERIAIS E MÉTODOS	66
4.1	Síntese do PLLA e formação do L-lactídeo	66
4.2	Síntese do PGA e formação do glicolídeo	69
4.3	Preparação dos iniciadores e coiniciadores	70
4.4	Síntese do PLGA na proporção 85/15.....	72
4.5	Preparação de filmes e irradiação do PLGA.....	73
4.6	Caracterização dos dímeros e polímeros sintetizados	73

4.6.1	Espectroscopia na região do infravermelho	73
4.6.1.1	Parâmetros utilizados para análise de FTIR	74
4.6.2	Ressonância magnética nuclear (RMN) de H^1 e C^{13}	74
4.6.2.1	Parâmetros utilizados para análise de RMN	75
4.6.3	Cromatografia de permeação em gel	75
4.6.3.1	Massa molecular média numérica (M_n).....	76
4.6.3.2	Massa molecular média ponderal (M_w).....	76
4.6.3.3	Massa molecular Z (M_z)	76
4.6.3.4	Curvas de distribuição de massa molecular	76
4.6.3.5	Parâmetros utilizados para análise de GPC	77
4.6.4	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	77
4.6.4.1	Parâmetros utilizados para as análises de DSC	78
4.6.5	Termogravimetria (TG)	78
4.6.5.1	Parâmetros utilizados para as análises de TG	79
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	80
5.1	Cálculo de rendimento e caracterização do L-lactídeo	80
5.1.1	Caracterização do L-lactídeo por FTIR	81
5.1.2	Caracterização do L-lactídeo por RMN de H^1 e C^{13}	82
5.1.3	Determinação do excesso enantiomérico do L-lactídeo	85
5.1.4	Caracterização do L-lactídeo por DSC	86
5.2	Cálculo de rendimento e caracterização do glicolídeo	88
5.2.1	Determinação do solvente ideal para purificação do glicolídeo	89
5.2.2	Caracterização do glicolídeo por FTIR.....	91
5.2.3	Caracterização do glicolídeo por DSC.....	93
5.3	Resultados da preparação do iniciador de zircônio.....	94
5.3.1	Caracterização do iniciador de zircônio por RMN	95
5.4	Resultados da polimerização e caracterização do PLGA.....	98
5.4.1	Caracterização do PLGA por RMN.....	100
5.4.2	Caracterização do PLGA por FTIR	106
5.4.3	Resultados da polimerização do PLGA com o glicolídeo sintetizado.....	108
5.4.3.1	Caracterização do PLGA por DSC	110
5.4.3.2	Caracterização do PLGA por TG.....	112
5.5	Efeitos da radiação gama sobre o PLGA.....	114
5.6	Análise dos custos envolvidos na produção do PLGA.....	117

6	CONCLUSÕES.....	120
6.1	Sugestões para trabalhos futuros	121
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	122

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Sistema urinário e detalhe da próstata	16
FIGURA 2 – Esquema de implante com sementes radioativas na próstata	19
FIGURA 3 – Esquema da semente de iodo-125 desenvolvida no Brasil	20
FIGURA 4 - Comparação entre diferentes tipos de sementes de iodo-125	21
FIGURA 5 - Comparação da taxa de migração entre sementes soltas, em corda e mistas	22
FIGURA 6 – Sementes em cordas RAPID-Strand®	23
FIGURA 7 - Fio de sutura DEXON®	31
FIGURA 8 - Estrutura do ácido glicólico, glicolídeo e PGA	32
FIGURA 9 - Isômeros do ácido láctico e lactídeo.....	33
FIGURA 10 - Placas, parafusos e pinos feitos de PLLA	34
FIGURA 11 - Estruturas moleculares do ácido láctico e ácido glicólico.....	35
FIGURA 12 - Estrutura genérica do PLGA	36
FIGURA 13 - Meia-vida (meses) do PLGA em diferentes proporções	37
FIGURA 14 - Mecanismo de hidrólise do PLA	39
FIGURA 15 - Rota metabólica de absorção do PGA, PLA e PLGA	41
FIGURA 16 - Exemplo de uma reação de polimerização por policondensação	42
FIGURA 17 - Reações presentes no processo de policondensação	43
FIGURA 18 - Mecanismo de condensação do PLA em um sistema com Sn (II) e TSA ...	44
FIGURA 19 - Polimerização por policondensação no estado sólido	46
FIGURA 20 - Esquema de reações em uma policondensação no estado sólido do PLA ...	47
FIGURA 21 - Variação da cristalinidade com teor do glicolídeo no PLGA	48
FIGURA 22 - Etapas envolvidas na polimerização por abertura de anel.....	49
FIGURA 23 - Mecanismo de reação da polimerização catiônica em uma ROP	50
FIGURA 24 - Mecanismo de polimerização aniônica em ROP	51
FIGURA 25 - Desprotonação do lactídeo em ROP aniônica	52
FIGURA 26 - Exemplos de reações de transesterificação inter e intramolecular	53
FIGURA 27 - Mecanismo de coordenação-inserção na polimerização de PLA	54
FIGURA 28 - Relação entre a razão monômero/SnOct ₂ e o grau de polimerização (GP) em PLLA e PDLLA.	55
FIGURA 29 - Mecanismo de síntese do PLA utilizando SnOct ₂ na presença de metanol	56
FIGURA 30 - Estrutura molecular do amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV).....	57
FIGURA 31 - Formação do lactídeo a partir do ácido láctico	59
FIGURA 32 - Possibilidade de quebra de ligações durante transesterificação em PLA	60
FIGURA 33 - Tautomerismo observado no lactídeo e seu respectivo oligômero	61
FIGURA 34 - Reator utilizado na síntese do L-lactídeo	66
FIGURA 35 - Sublimador do tipo "dedo frio".....	68
FIGURA 36 - Esquema da vidraria utilizada para a síntese dos dímeros.....	68
FIGURA 37 - Síntese do ligante para preparo do iniciador de zircônio.....	71
FIGURA 38 - Complexação do ligante com o propóxido de zircônio (IV)	72
FIGURA 39 - Curva de distribuição de massa molar mostrando as principais médias	77
FIGURA 40 - Características de uma curva termogravimétrica	79

FIGURA 41 - Variação de cor do lactídeo impuro e recristalizado	81
FIGURA 42 - Espectro FTIR do lactídeo sintetizado e purificado	81
FIGURA 43 - Espectro FTIR do L-lactídeo encontrado na literatura [295]	82
FIGURA 44 - Comparação entre o lactídeo impuro e em diferentes estágios de purificação	83
FIGURA 45 - Espectro de RMN ^1H do lactídeo sintetizado e purificado	84
FIGURA 46 - Espectro de RMN ^{13}C do lactídeo sintetizado e purificado	85
FIGURA 47 - Curva de DSC do lactídeo sintetizado e purificado	87
FIGURA 48 - Aspecto do glicolídeo antes (esq.) e depois da purificação (dir.)	88
FIGURA 49 - Comparação entre o glicolídeo impuro e recristalizado com diferentes solventes	89
FIGURA 50 - Espectro de RMN ^1H do glicolídeo após o processo de recristalização e sublimação	90
FIGURA 51 - Espectro de RMN ^{13}C do glicolídeo sintetizado e purificado	91
FIGURA 52 - Espectro FTIR do glicolídeo sintetizado e purificado	92
FIGURA 53 - Espectro FTIR do glicolídeo encontrado na literatura	93
FIGURA 54 - Curva de DSC do glicolídeo sintetizado e purificado	94
FIGURA 55 - Espectro de RMN de ^1H para o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV)	96
FIGURA 56 - Espectro de RMN de ^{13}C para o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV)	97
FIGURA 57 - Espectro RMN ^1H completo do PLGA sintetizado	100
FIGURA 58 - Espectro RMN ^{13}C completo do PLGA sintetizado	102
FIGURA 59 - Espectro RMN de ^1H do PLGA na região 4,5-5,5 ppm	103
FIGURA 60 - Espectro RMN ^{13}C na região da carbonila do PLGA	105
FIGURA 61 - Espectro de RMN ^{13}C NMR do PLGA na região do metino	106
FIGURA 62 - Espectro FTIR do PLGA sintetizado e purificado	106
FIGURA 63 - Espectro FTIR do PLGA teórico [306]	107
FIGURA 64 - Curva de DSC do PLGA sintetizado - Reação 9	111
FIGURA 65 - Curva de DSC do PLGA sintetizado - Reação 19	112
FIGURA 66 - Curva termogravimétrica característica do PLGA sintetizado	114
FIGURA 67 - Variação do Gs em função da massa molar para uma dose de 10 kGy	116

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Total de sementes soltas e em cordas comercializadas em 2005-2011	22
TABELA 2 - Principais classes de polímeros bioabsorvíveis e suas aplicações.....	29
TABELA 3 - Valores de massa utilizados e obtidos na reação de síntese do lactídeo.....	80
TABELA 4 - Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho....	82
TABELA 5 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de H1 do lactídeo.....	84
TABELA 6 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de C ¹³ do lactídeo	85
TABELA 7 - Resultados de atividade óptica obtidos para o L-lactídeo	86
TABELA 8 - Comparação entre o T _m e ΔH_{fus} do lactídeo teórico e experimental	87
TABELA 9 - Valores de massa utilizados e obtidos na reação de síntese do glicolídeo	88
TABELA 10 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de H1 do glicolídeo.....	89
TABELA 11 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de C13 do glicolídeo.....	91
TABELA 12 - Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho	92
TABELA 13 - Comparação entre o T _m e ΔH_{fus} do glicolídeo teórico e experimental	94
TABELA 14 - Rendimento da prep. do ligante e complexação com o (Zr(OiPr) ₄ iPrOH) .	95
TABELA 15 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de H1 do iniciador de Zr.....	96
TABELA 16 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de C ¹³ do iniciador de Zr	97
TABELA 17 - Parâmetros e resultados das reações de polimerização do PLGA	99
TABELA 18 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de H1 do PLGA	101
TABELA 19 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de C ¹³ do PLGA.....	102
TABELA 20 – Resultados síntese do PLGA: Razão LA/GA, racemização e estrutura....	104
TABELA 21 - Atribuição das bandas de absorção na região do infravermelho	107
TABELA 22 - Resultados das reações de síntese do PLGA com o glicolídeo sintetizado	108
TABELA 23 – Cont. dos resultados da síntese do PLGA com glicolídeo sintetizado.....	109
TABELA 24 - Resultados das análises de DSC realizadas no PLGA.....	110
TABELA 25 - Resultados das análises de TG realizadas no PLGA	113
TABELA 26 - Massa molar e PDI após irradiação	114
TABELA 27 - Propriedades térmicas do PLGA após irradiação	116
TABELA 28 - Estimativa dos custos de síntese dos dímeros e do PLGA	118

1 INTRODUÇÃO

Câncer é o termo utilizado para designar um conjunto de mais de 100 tipos de doenças em que há o crescimento desordenado de células anormais com um potencial invasivo [1,2]. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), órgão intergovernamental da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo. Em 2012, foram 14,1 milhões de casos novos diagnosticados e 8,2 milhões de óbitos, cerca de 14,6% do total mundial. Estima-se que em 2030 serão 21,4 milhões de novos casos diagnosticados e 13,2 milhões de óbitos em todo o mundo [1,3,4]. O aumento da participação do câncer na carga global de mortes deve-se principalmente ao envelhecimento contínuo, redução da mortalidade infantil e mortes por doenças infecciosas, principalmente em países em desenvolvimento [1].

Os dados mais recentes divulgados pela OMS apontam que os tipos de câncer com maior mortalidade em 2012 foram: pulmão (1.590.000), fígado (746.000), estômago (723.000), cólon (694.000), mama (522.000), esôfago (400.000) e próstata (307.000) [3,4].

Muito além das estatísticas, estão as repercussões de ordem econômica e social causadas pelo câncer. Para os doentes e família, as implicações são a dor, o sofrimento, a incapacidade e eventualmente a morte. Pouco discutido está o impacto econômico causado pelo câncer na sociedade. Uma vasta quantidade de recursos são destinados anualmente à detecção, diagnóstico e tratamento, e ainda há os recursos econômicos perdidos anualmente pela redução do potencial de trabalho humano. Em 2008, o impacto do câncer na economia foi de 895 bilhões de dólares, o que representa 1,5% do produto interno bruto (PIB) mundial, ou cerca de 50% do PIB brasileiro [5]. No mesmo ano, estima-se que 169 milhões de anos de vida foram perdidos no mundo devido ao câncer [3].

O Brasil também vem sofrendo uma série de mudanças em seu perfil demográfico, notadamente o envelhecimento da população. Essa mudança, associada à transformações nas relações entre pessoas e meio ambiente, e avanços da ciência e tecnologia, fez com que as doenças parasitárias e infecciosas não fossem mais a principal causa de morte no país, sendo substituídas por doenças do aparelho circulatório e neoplasias [1,6]. As estimativas para o ano de 2016, também válidas para 2017, apontam para a ocorrência de aproximadamente 600.000 casos novos de câncer [7]. Os tipos mais incidentes, a exemplo do que ocorre no resto do mundo (exceto o câncer de pele do tipo não melanoma) serão os

cânceres de próstata (61.200 casos), mama (58.000), cólon e reto (34.000), pulmão (28.000), estômago (21.000) e cólo do útero (16.000) [7].

No ano de 2013, a taxa de mortalidade para todas as neoplasias, ajustadas para 100.000 habitantes, foi de 117,8 para homens e 82,9 para mulheres, enquanto que a taxa mundial é de 108,5 para homens e 77,1 para mulheres. É importante ressaltar que em 1979, quando a estatística começou a ser realizada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), a mesma taxa de óbito era de 62,1 para homens e 47,0 para mulheres, e desde então, não parou de aumentar [8]. É de extrema importância, portanto, que a prevenção, o controle e o tratamento do câncer recebam uma atenção cuidadosa pelos órgãos competentes.

1.1 Câncer de Próstata

A próstata é uma glândula localizada na pelve masculina, em torno do canal uretral, e apresenta as dimensões próximas a de uma noz, e cujo peso normal é de aproximadamente 20 g [9]. A próstata é responsável pelo transporte da urina da bexiga para o exterior e também pela produção de aproximadamente metade dos fluidos que constituem o sêmen, garantindo a proteção e nutrientes fundamentais à sobrevivência dos espermatozóides [9,10]. Na FIGURA 1 é mostrado o sistema urinário masculino [11].

FIGURA 1 – Sistema urinário e detalhe da próstata [11]

À medida que o homem envelhece, a próstata comumente aumenta de tamanho. Por esse motivo, é comum que em homens de 50 anos ou mais haja um certo estrangulamento do canal uretral, ocasionando graus variados na dificuldade para eliminação da urina [9]. Esse crescimento anormal da próstata pode ser originado a partir de um tumor benigno,

também chamado de hiperplasia prostática benigna, ou de um tumor maligno, que é o câncer de próstata propriamente dito [9,12].

O câncer de próstata apresenta na maioria dos casos, um crescimento lento e de longo tempo de duplicação, sendo necessário entre 4 a 10 anos para que uma célula produza um tumor de 1 cm³. No entanto, esse crescimento pode levar a próstata a atingir cinco vezes o seu tamanho normal, podendo chegar a pesar 100 g [9,13]. O câncer se limita à próstata nos estágios iniciais, porém, se deixado sem tratamento, pode se espalhar para órgãos próximos, como a bexiga e a uretra, ou até mesmo órgãos distantes, como pulmões, fígado e ossos. Neste estágio o tratamento é inviabilizado e as consequências são fatais [9,14].

Na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, o câncer de próstata é o tipo de câncer com maior incidência em homens, (excluindo-se os casos de câncer de pele do tipo não melanoma) [2–4]. As últimas estatísticas divulgadas pela OMS mostram que, em 2012, foram 1,1 milhão de casos diagnosticados, cerca de 15% do total dos casos de câncer em homens [4]. Cerca de 70% dos casos diagnosticados ocorrem nos países desenvolvidos [3,7,8]. É também considerado o câncer da terceira idade, uma vez que a grande maioria dos casos ocorrem em homens acima de 65 anos, e menos de 1% dos casos são diagnosticados em homens com menos de 50 anos [7].

A taxa de incidência mundial cresceu rapidamente no final da década de 80 e início da década de 90, sendo grande parte desse aumento reflexo das práticas de rastreamento por meio do teste antígeno prostático específico (PSA) [2]. Essa substância é uma glicoproteína, produzida apenas pela próstata, e é possível determinar sua quantidade por meio de exame de sangue [9]. O valor do PSA é correlacionado com a quantidade de tecido prostático, isto é, quanto maior a próstata, maior é a quantidade do PSA. A célula cancerosa produz mais PSA do que uma célula prostática normal [15,16]. Esse exame deve ser realizado em conjunto com o exame de toque, já que se registram falhas na identificação pelo toque em cerca de 30% a 40% dos casos e, pelo PSA, em 20% [13,14].

O crescimento da expectativa de vida mundial é o principal responsável pelo aumento do número de casos de câncer de próstata. Além da idade, a etnia e o histórico familiar da doença também são considerados fatores de risco para esse tipo de neoplasia [1,2,7,9]. Por motivos desconhecidos, o câncer de próstata é aproximadamente 60% mais comum em homens negros do que em homens brancos [2]. Homens com histórico da doença entre parentes próximos apresentam um aumento de duas a três vezes no risco de desenvolver a neoplasia [7]. Outro fator importante na etiologia desse tipo de câncer é a

dieta. Consumo excessivo de carne vermelha, gordura animal, embutidos e cálcio têm sido associadas ao aumento no risco de desenvolver câncer da próstata [2,7,9,17].

No Brasil, houve um crescimento significativo da taxa de incidência do câncer de próstata nos últimos anos. Esse fenômeno pode ser explicado pelas mudanças no contexto econômico, social e de saúde que o país sofreu nas últimas décadas, combinadas com a melhoria e a evolução dos métodos de diagnósticos do câncer de próstata [1,6,7]. O número estimado de novos casos para 2016 é de 61.200 casos, ou cerca de 61,82 casos novos a cada 100.000 homens [7].

O câncer da próstata atinge principalmente homens com mais de 50 anos e a sua frequência cresce constantemente com a idade, atingindo cerca de 50% dos indivíduos com 80 anos, e chegando a quase 100% dos homens com 100 anos [9]. Espera-se um aumento de 60% na incidência mundial do câncer de próstata, provocada principalmente pelo aumento da expectativa de vida [7].

Nos estágios iniciais, o câncer de próstata costuma ser assintomático. No entanto, com o passar do tempo e evolução da doença, alguns homens podem encontrar dificuldades no ato miccional, jato urinário fraco, aumento da frequência de micções, presença de sangue na urina ou dor ao urinar [9,18]. Um em cada nove homens com câncer de próstata pode apresentar tais manifestações clínicas, entretanto, tais sintomas estão presentes nos casos de crescimento benigno da próstata. Dessa maneira, a simples presença destes sintomas não indica necessariamente a existência do câncer, exigindo portanto, uma avaliação médica completa [9,17,19,20] .

1.2 Formas de tratamento do câncer de próstata

Diversos fatores devem ser considerados na escolha do melhor tratamento para o câncer de próstata. Dentre os principais, destacam-se o tamanho e extensão do tumor, agressividade (características patológicas), idade, saúde e preferências do paciente [21–23]. O tratamento do câncer de próstata pode ser por meio de prostatectomia, radioterapia, quimioterapia, ou apenas observação vigilante [23]. Em casos onde a doença já se encontra em estágios mais avançados, é possível combinar métodos de tratamento, por exemplo, cirurgia ou radioterapia juntamente com tratamento hormonal [24].

A primeira opção, prostatectomia radical, é um tipo de intervenção cirúrgica em que a próstata e os tecidos vizinhos são completamente removidos. Os principais efeitos colaterais são a incontinência urinária, impotência sexual e ausência de ejaculação. Os

índices de incontinência urinária após a remoção da próstata variam bastante de acordo com a literatura, podendo chegar a 80% dos casos [25]. No caso de impotência sexual, os índices podem ser superiores a 70%, e a ausência de ejaculação ocorre em 100% dos casos [26–28].

A segunda opção é a terapia com radiação, que pode ser realizada de duas formas distintas: teleterapia e braquiterapia. A teleterapia é o método mais utilizado e consiste na utilização de uma fonte externa de radiação para o tratamento do órgão e tecidos próximos. O feixe de radiação é proveniente de um acelerador de elétrons [29]. A outra modalidade de tratamento, chamada braquiterapia, consiste na introdução de minúsculas fontes contendo material radioativo (sementes) no interior ou próximas do órgão a ser tratado. Atualmente, o isótopo radioativo Iodo-125 é um dos mais usados em braquiterapia prostática [30–34].

A braquiterapia vem sendo bastante utilizada em estágios iniciais e intermediários da doença e, dentre suas principais vantagens, destaca-se a diminuição de dano aos órgãos e tecidos vizinhos sadios [30,35–37]. Na FIGURA 2 é mostrado o esquema de um implante de sementes na próstata de um paciente [38].

FIGURA 2 – Esquema de implante com sementes radioativas na próstata [38]

Devido à redução na ocorrência de efeitos colaterais com a braquiterapia, 85% dos homens de até 70 anos de idade, que não sofriam com impotência, não apresentam alteração na atividade sexual. Adicionalmente, são raros os casos de incontinência urinária entre os pacientes que se submeteram a esse tipo de intervenção [39].

1.3 Sementes de Iodo-125

O uso da braquiterapia com sementes de Iodo-125 para o tratamento de câncer de próstata se tornou bastante popular nas duas últimas décadas [35]. No Brasil, este procedimento é realizado com sementes importadas, que possuem um custo estimado em US\$ 45,00. O número de sementes de Iodo-125 utilizadas por paciente varia entre 80 e 120 unidades [34,40,41]. O alto custo das sementes, combinado com os custos de internação ainda são obstáculos para sua popularização no Brasil [33]. De forma a reduzir os custos com as sementes, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares iniciou um projeto, chefiado pela Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato, que visa ao desenvolvimento e à produção das sementes de Iodo-125 no país. Uma redução significativa dos custos possibilitaria a distribuição das sementes para as entidades públicas de saúde, uma vez que há uma alta demanda para esse tipo de intervenção no país [34].

O protótipo da semente de Iodo-125 desenvolvido no Brasil é composto por um fio diminuto de prata (substrato) com 0,5 mm de espessura e 3 mm de comprimento. Este fio é envolto por uma cápsula de titânio com 0,8 mm de diâmetro externo, 0,05 mm de espessura de parede e 4,5 mm de comprimento. O esquema do protótipo desenvolvido no Brasil é mostrado na FIGURA 3.

FIGURA 3 – Esquema da semente de iodo-125 desenvolvida no Brasil (medidas em mm) [41]

O material radioativo se encontra adsorvido na superfície do fio de prata [31,34,41]. A estrutura interna de outros modelos de sementes disponíveis no mercado podem apresentar outras configurações, porém, é importante escolher um substrato que torne as sementes visíveis em exames de imagem [35,42]. A escolha do titânio como revestimento para o fio

de prata se deve pelo fato de ser um material inerte e, portanto, biocompatível. A atividade típica das sementes de Iodo-125 é de 18,50 MBq (0,5 mCi) [34,43,44].

Além das baixas taxas de impotência sexual e incontinência urinária associadas ao tratamento do câncer de próstata por braquiterapia, uma outra vantagem é o retorno do paciente à sua rotina normal dentro de 1 a 3 dias, sentindo pouca ou nenhuma dor. No caso da prostatectomia radical, o paciente deve permanecer no hospital por até 5 dias [30,45]. A recuperação também é lenta, e o paciente deve permanecer em repouso em casa por diversas semanas. Dentre os pacientes tratados por teleterapia, é necessário o deslocamento até o centro de tratamento diariamente, por um período que pode chegar a 10 semanas [45,46].

As sementes de Iodo-125 podem ser inseridas soltas ou em cordas poliméricas bioabsorvíveis, cuja principal função é reduzir a possibilidade de migração das sementes para outras partes do corpo, além de facilitar o implante e a dosimetria [47–49]. Na FIGURA 4 é mostrada uma comparação entre dois modelos de sementes soltas e um em cordas poliméricas.

FIGURA 4 - Comparação entre diferentes tipos de sementes de iodo-125 [50]

Apesar de as sementes em cordas poliméricas apresentarem, na teoria, as vantagens citadas acima e serem as mais utilizadas, seu uso ainda gera controvérsias e alguns médicos preferem utilizar sementes soltas [48,51–55]. No mercado nacional, a grande maioria dos procedimentos são realizados utilizando sementes em cordas poliméricas. A TABELA 1 apresenta o número de sementes soltas e em cordas poliméricas comercializadas no Brasil, no período entre 2005 e 2011 [56].

TABELA 1 - Total de sementes soltas e em cordas comercializadas nos anos de 2005-2011 [56]

Ano	Sementes Soltas	Sementes em Cordas	Total
2005	6343 (18,8%)	27360 (81,2%)	33703
2006	5609 (19,2%)	23594 (80,8%)	29203
2007	7495 (21,5%)	27330 (78,5%)	34825
2008	5835 (17,6%)	27380 (82,4%)	33215
2009	6071 (17,6%)	28400 (82,4%)	34471
2010	5383 (16,8%)	26720 (83,2%)	32103
2011	3494 (8,8%)	36240 (91,2%)	39734

Observando os dados da TABELA 1, nota-se que o número de sementes em cordas poliméricas comercializadas no Brasil, entre 2005 e 2011, foi muito superior que o de sementes soltas, chegando a mais de 90% do número total em 2011. A justificativa da classe médica concentra-se na redução da possibilidade de migração das sementes, evento que, na teoria, poderia afetar a dosimetria da região e ainda causar danos desnecessários a tecidos ou órgãos sadios [47,50,57–59]. A FIGURA 5 mostra o impacto da utilização de cordas poliméricas na migração das sementes.

FIGURA 5 - Comparação da taxa de migração entre sementes soltas, em corda e mistas [50]

Analisando os dados expostos na FIGURA 5, percebe-se que a utilização exclusiva de sementes em cordas poliméricas reduz drasticamente a migração das mesmas. Na amostragem estudada, ao utilizar apenas sementes soltas, 46% dos pacientes apresentaram

migração de sementes, número que diminuiu para 10,3% com a utilização mista de sementes soltas e em cordas. Quando utilizadas apenas sementes em cordas poliméricas, o número de pacientes com problemas de migração foi de apenas 1,4%. A maioria das sementes que migram acabam alojadas na vasculatura pulmonar, mas foram reportados casos de alojamento no ventrículo direito e artéria coronária [47,57,58]. Como o número de sementes que migram raramente é superior a 1%, a eficácia do tratamento dificilmente será comprometida [57]. Entretanto, ainda que nenhuma consequência grave devido a migração das sementes tenha sido observada, a redução desta ocorrência é bastante desejável pela classe médica [57,58].

1.4 Cordas Poliméricas

O material utilizado para produção das cordas poliméricas usadas com as sementes de Iodo-125 é o poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) 910, com uma cobertura de 50% de PLGA 370 e 50% de estearato de cálcio (Vicryl®). A versão comercial mais popular das sementes em cordas é o RAPID-Strand® (FIGURA 6). Este produto consiste em 11 espaçadores absorvíveis de colocação de sementes, contendo 10 sementes de Iodo-125 espaçadas a uma distância fixa no material de sutura absorvível endurecido, que por fim é esterilizado por óxido de etileno [60,61].

FIGURA 6 – Sementes em cordas RAPID-Strand® [62]

O material de sutura mantém cerca de 75% da força de tração original em 2 semanas após o implante, e após 4 ou 5 semanas, toda a força de tração original desaparece. A absorção completa do PLGA 910 se dá em pouco mais de 2 meses [63–65]. Considerando que esse é o método preferido de implante de sementes de Iodo-125 para tratamento de

câncer de próstata por braquiterapia no Brasil, iniciou-se o estudo de uma metodologia para a síntese do PLGA.

2 OBJETIVOS

Em face desses aspectos e visando à redução de custos na técnica de braquiterapia, a busca de iniciadores menos tóxicos para a síntese do PLGA e o estudo da influência de baixas doses de radiação gama no PLGA, os objetivos do trabalho são os seguintes:

- Sintetizar os dímeros L-lactídeo e glicolídeo a partir da despolimerização do poli(L-ácido láctico) (PLLA) e poli(ácido glicólico) (PGA) de baixas massas molares. O PLLA e PGA serão produzidos por policondensação.
- Caracterizar os dímeros L-lactídeo e glicolídeo produzidos por espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), ressonância magnética (RMN) de ^1H e ^{13}C , e calorimetria exploratória diferencial (DSC).
- Sintetizar o PLGA, utilizando os dímeros produzidos e o iniciador amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV). Comparar o desempenho deste iniciador com o convencional SnOct_2 .
- Caracterizar o PLGA produzido no item anterior por cromatografia de permeação em gel (GPC), RMN de ^1H e ^{13}C , DSC e Termogravimetria (TG).
- Irradiar o polímero produzido com doses de 10 kGy, 18 kGy, 25 kGy e 50 kGy. Verificar a variação da massa molar após a irradiação por GPC, e possíveis alterações em suas propriedades térmicas por DSC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Biomateriais e Polímeros Bioabsorvíveis

Os polímeros sintéticos derivados do petróleo tiveram um enorme impacto industrial desde a década de 40 do século passado. Embora estes materiais apresentem uma série de vantagens, existem ainda dois grandes problemas associados a eles. O primeiro está relacionando ao uso de uma fonte não renovável para a sua fabricação, e o segundo, ao enorme tempo de degradação quando descartados de maneira comum [66,67]. Estes dois fatores estimularam o interesse no desenvolvimento de polímeros sintetizados a partir de fontes renováveis e/ou biodegradáveis.

As pesquisas na primeira metade do século XX, com polímeros preparados principalmente a partir do ácido láctico e glicólico, foram abandonadas pelo fato de o material resultante ser instável para utilizações industriais de longo prazo. Posteriormente, percebeu-se que essa propriedade poderia ser interessante para aplicações biomédicas [68]. Esse tipo de material possibilitaria atender uma determinada função dentro de um organismo apenas por um tempo específico, sendo degradado e eliminado posteriormente por processos naturais [69].

Um biomaterial pode ser definido como um material projetado para interagir com sistemas biológicos para tratar, aumentar ou substituir quaisquer tecidos, órgãos ou funções do corpo [70]. Neste capítulo, será dada ênfase aos polímeros bioabsorvíveis usados como biomateriais.

3.2 Polímeros Bioabsorvíveis

Polímeros bioabsorvíveis são um grupo particular de polímeros que permitem que o material seja implantado dentro de um organismo vivo para atender determinada função, para que seja gradativamente degradado, metabolizado e eliminado do organismo [68]. Na literatura científica, é possível também encontrar os termos “absorvível”, “reabsorvível” e até mesmo “biodegradável” para polímeros que se enquadram na categoria descrita anteriormente. A confusão surge principalmente devido ao modo pelo qual o polímero sofre degradação. Embora o termo “biodegradável” esteja mais restrito aos polímeros desenvolvíveis para fins ecológicos, é bastante comum encontrá-lo na descrição de biomateriais [71]. Neste trabalho se dará preferência ao termo bioabsorvível.

As aplicações para fins biomédicos de polímeros naturais degradáveis por ação enzimática, por exemplo, o colágeno, remontam a milhares de anos. No entanto, a utilização de polímeros de origem sintética na medicina se iniciou no final dos anos 60, com um crescimento expressivo na década de 90 [68,69]. As áreas de aplicação para este tipo de material polimérico na medicina variam desde os mais tradicionais, como fios de sutura, implantes e próteses ortopédicas, até os mais modernos, em liberação controlada de fármacos [72,73]. Progressivamente, a maioria dos implantes permanentes usados para fins terapêuticos temporários têm sido substituídos por implantes preparados com polímeros bioabsorvíveis [69].

Existem várias razões para a substituição dos dispositivos permanentes para os preparados com polímeros bioabsorvíveis. O principal argumento é a questão dos problemas associados à biocompatibilidade a longo prazo em implantes permanentes, onde muitas vezes é necessário uma segunda cirurgia para corrigir o problema ou remover o implante. Existem casos em que os polímeros bioabsorvíveis promovem uma recuperação mais rápida do tecido em tratamento [68,69,72–74]. Uma outra vantagem é a versatilidade dos materiais poliméricos, muito superior à de outras classes de materiais, como ligas metálicas e cerâmicas. Pode-se também citar: facilidade de manipulação, ausência de geração de corrente eletrolítica, fatores estéticos, entre outros [75].

Houve um expressivo aumento ao longo dos últimos anos no mercado dos biomateriais. Em 2012, estima-se que as vendas de biomateriais foram de cerca de US\$ 44 bilhões, podendo chegar a US\$ 88 bilhões em 2017 [76]. Além da popularização do uso dos polímeros bioabsorvíveis em tratamentos mais tradicionais, novas tecnologias biomédicas também contribuíram para o esse crescimento. Dentre essas novas tecnologias, as principais são: entrega controlada de fármacos por meio da degradação do polímero, engenharia de tecidos, bionanotecnologia e terapia genética [69,77].

Embora essa classe de materiais tenha apresentado uma popularização repentina, a evolução no desenvolvimento de polímeros bioabsorvíveis pode ser considerada lenta, quando comparada com a ciência dos polímeros convencionais. Isso ocorre devido às restrições dos requisitos médicos para o dispositivo, uma vez que este deve cumprir sua função sem causar qualquer distúrbio na fisiologia do paciente [54,69]. As propriedades químicas, físicas e biológicas do material biodegradável são alteradas com o tempo, e os produtos de degradação podem ter diferentes níveis de compatibilidade do material original. Por esse motivo, o comportamento do material *in vivo*, bem como o seu processo de degradação, necessitam ter sido exaustivamente estudados. A escolha do material mais

apropriado para determinada aplicação é uma tarefa crítica e envolve o trabalho conjunto de pesquisadores de diferentes áreas [69,72,75,77].

Os fatores que afetam o desempenho dos polímeros bioabsorvíveis são bem estabelecidos na literatura científica. Destacam-se o tipo de monômero, tipo de iniciador, parâmetros utilizados na síntese e presença de aditivo. Estes fatores determinam as propriedades do polímero resultante, tais como grau de cristalinidade, hidrofiliicidade, temperatura de transição vítrea, ponto de fusão e massa molar [68].

De uma maneira geral, o polímero ideal para uma determinada aplicação biomédica deve satisfazer as seguintes condições [68,72]:

- não induzir uma resposta inflamatória/tóxica desproporcional ao benefício de sua utilização;
- ser metabolizado o mais rápido possível após cumprir sua função e de forma previsível;
- possuir propriedades mecânicas compatíveis e apropriadas para o seu uso;
- ser facilmente processado na forma do produto final;
- ser facilmente esterilizável;
- os produtos de degradação devem ser não-tóxicos e facilmente metabolizados pelo organismo;

Os polímeros bioabsorvíveis podem ser classificados em naturais ou sintéticos, ambos já bastante estudados. Os polímeros naturais foram os primeiros tipos de biomateriais utilizados clinicamente. Esses materiais possuem algumas vantagens inerentes, como bioatividade, capacidade de interagir com receptores celulares via reconhecimento biológico, susceptibilidade à degradação proteolítica e remodelagem natural [69,77]. A bioatividade inerente também pode trazer algumas desvantagens, como uma forte resposta imunológica, complexos métodos de purificação e a possibilidade de transmissão de doenças [69]. Os principais exemplos dessa categoria são o colágeno e os polissacarídeos, como amido, celulose, quitina, quitosana e ácido algínico [69,78,79].

Os polímeros sintéticos, por sua vez, costumam ser biologicamente inertes, possuem propriedades muito mais previsíveis e uma maior uniformidade entre diferentes lotes de materiais, além da possibilidade do desenvolvimento de um produto com características

específicas para atender determinada função [69]. Os principais representantes desta classe são os poli(α -hidroxiácido carboxílico)s, poliuretanos e polianidridos .

Outra forma de classificação utilizada é por meio do tipo de degradação que estes materiais sofrem: hidrolítica ou enzimática. De um modo geral, a maioria dos polímeros naturais degradam por processos enzimáticos, enquanto que a maioria dos polímeros sintéticos sofre degradação hidrolítica. A taxa de degradação enzimática *in vivo* que estes polímeros sofrem varia significativamente de acordo com o local do implante, pois este está diretamente relacionada com a concentração e disponibilidade de enzimas [69,80]. Alterações químicas nas cadeias destes polímeros também podem afetar significativamente a taxa de degradação. Por esse motivo, é preferível utilizar polímeros que sofrem degradação hidrolítica para aplicações biomédicas [80].

Existem inúmeros polímeros sintéticos de grande importância para aplicações biomédicas. Neste trabalho, será dado maior relevância aos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s, por ser a classe onde se enquadra o poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA). Para fins informativos a TABELA 2 apresenta de forma resumida, as principais classes de polímeros sintéticos bioabsorvíveis, com suas respectivas aplicações, vantagens, desvantagens e estrutura genérica [81].

TABELA 2 - Principais classes de polímeros bioabsorvíveis e suas aplicações [81] (continua)

Classe do Polímero	Aplicações	Vantagens	Desvantagens	Estrutura Geral
Polifosfazenos	Adjuvante de vacinas Engenharia de tecidos	Propriedades mecânicas controláveis	Síntese complexa	$\left(\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -P=N- \\ \\ R_2 \end{array} \right)_n$
Polianidridos	Entrega de fármacos Engenharia de tecidos	Flexibilidade de monômero Degradação controlável	Baixa massa molar Propriedades mecânicas ruins	$\left(\begin{array}{c} O \\ \\ -C-R-C-O- \\ \\ O \end{array} \right)_n$
Poliacetais	Entrega de fármacos	Acidez dos produto de degradação moderada Degradação sensível ao pH	Baixa massa molar Síntese complexa	$\left(\begin{array}{c} R_2 \\ \\ -R_1-O-C-O- \\ \\ R_3 \end{array} \right)_n$
Poliortoésteres	Entrega de fármacos	Degradação controlável Degradação sensível ao pH	Propriedades mecânicas ruins Síntese complexa	$\left(\begin{array}{c} R_2 \\ \\ -R_1-O-C-O- \\ \\ O \\ \\ R_3 \end{array} \right)_n$
Polifosfoésteres	Entrega de fármacos Engenharia de tecidos	Alta biocompatibilidade do polímero e produtos de degradação	Síntese complexa	$\left(\begin{array}{c} O \\ \\ -R_1-O-P-O- \\ \\ R_2 \end{array} \right)_n$

TABELA 2 - Principais classes de polímeros bioabsorvíveis e suas aplicações [81] (continuação)

Classe do Polímero	Aplicações	Vantagens	Desvantagens	Estrutura Geral
Policaprolactona	Engenharia de tecidos	Alta processabilidade Alta disponibilidade comercial	Degradação limitada	$\left(\text{O} - \left(\text{CH}_2 \right)_5 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}} \right)_n$
Poliuretanos	Próteses Engenharia de tecidos	Excelentes propriedades mecânicas	Degradação limitada Copolimerização necessária	$\left(\text{R} - \underset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N}}} - \overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}} - \text{O} \right)_n$
Polilactídeos	Próteses Engenharia de tecidos Entrega de fármacos	Alta processabilidade Alta disponibilidade comercial	Degradação limitada Produtos de degradação ácidos	$\left(\text{O} - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}} - \overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}} \right)_n$
Policarbonatos	Engenharia de tecidos Entrega de fármacos	Propriedades mecânicas variáveis	Degradação limitada Copolimerização necessária	$\left(\text{R} - \text{O} - \overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}} - \text{O} \right)_n$

3.2.1 Poli(α -hidroxiácido carboxílico)s

Os poli(α -hidroxiácido carboxílico)s são uma classe de polímeros que pertencem à categoria dos poliésteres, ou seja, se caracterizam por possuírem tanto o grupo funcional éster na sua cadeia principal como um grupo hidroxila no carbono alfa. Esses polímeros constituem uma das classes mais estudadas dos polímeros bioabsorvíveis e uma das primeiras classes de polímeros sintéticos a serem utilizadas como biomateriais [69,82,83]. O destaque deste grupo é justificado por sua grande versatilidade e diversidade. Os processos mais utilizados para a síntese dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s são a policondensação dos monômeros ou polimerização por abertura de anel (ROP) dos dímeros cíclicos. Rotas biológicas envolvendo bactérias também têm sido reportadas [69,84].

Dentro da categoria dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s, os polímeros com maior relevância tecnológica e comercial são o poli(ácido glicólico) (PGA), o poli(ácido lático) (PLA) e o poli(ácido lático-*co*-ácido glicólico) (PLGA) [85].

3.2.1.1 Poli (ácido glicólico) – (PGA)

O PGA é o poliéster alifático linear mais simples que pode ser obtido, derivado do ácido glicólico. Na década de 60, ele foi utilizado no desenvolvimento do primeiro fio de sutura totalmente absorvível e aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo bastante conhecido pelo seu nome de mercado, DEXON® (FIGURA 7). Por esse motivo,

considera-se que o PGA foi um dos primeiros polímeros sintéticos bioabsorvíveis utilizados para aplicações biomédicas [68,86].

FIGURA 7 - Fio de sutura DEXON®

Além do DEXON®, o PGA também foi comercializado entre 1984 e 1996 na forma de um pino ósseo, de nome comercial Biofix®. No entanto, acabou sendo substituído posteriormente pelo PLA, de modo a ter uma maior estabilidade a longo prazo [81].

O PGA possui alto grau de cristalinidade (45-55%), e portanto possui excelentes propriedades mecânicas, como alto módulo de elasticidade. Versões autorreforçadas de PGA são significativamente mais rígidas do que qualquer outro polímero aprovado para aplicações biomédicas [87,88]. O PGA possui temperatura alta de fusão (superior a 200 °C), e uma temperatura de transição vítrea (T_g) que varia entre 35 °C – 40 °C [68,69]. Devido a sua elevada cristalinidade, a solubilidade do PGA é bastante restrita e limita-se aos solventes fluorados, como o hexafluoroisopropanol (HFIP). Apesar desta limitação, o PGA pode ser fabricado por diversas maneiras e em diferentes formatos, por meio de extrusão, injeção, compressão e evaporação de solvente com adição e lixiviação de sal [69,89,90].

Além da solubilidade, um outro problema do PGA é a sua rápida degradação. Ele sofre degradação em massa (“*bulk*”) por meio da cisão do grupo funcional éster da cadeia principal [69]. Os fios de sutura preparados a partir deste polímero perdem 50% da sua força após 2 semanas e 100% após 4 semanas, com absorção total ocorrendo normalmente dentro de 6 meses [68].

Apesar de o ácido glicólico liberado pela degradação do PGA ser convertido em glicina e posteriormente absorvido pelas células e metabolizado via ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs), altos níveis de ácido glicólico têm sido relacionados a fortes e indesejáveis respostas inflamatórias em tecidos próximos [81,91]. Por esse motivo, a aplicação é um

pouco limitada, sendo utilizado principalmente para fabricação de suportes de curta duração para engenharia de tecidos. Diversos copolímeros contendo unidades de ácido glicólico também foram desenvolvidos para superar as limitações inerentes do PGA, por exemplo, o PLGA [68,69,81,87].

A principal rota de síntese do PGA para aplicações biomédicas é a polimerização por abertura de anel (ROP) do dímero cíclico glicolídeo, que é preparado a partir do ácido glicólico. Este método é capaz de gerar polímeros com alta massa molar. A policondensação direta do ácido glicólico não é recomendada, devido a sua limitação na obtenção de polímeros com alta massa molar [92–95]. Na FIGURA 8 é mostrada a estrutura molar do ácido glicólico, do dímero glicolídeo e do PGA.

FIGURA 8 - Estrutura do ácido glicólico, glicolídeo e PGA

3.2.1.2 Poli (ácido láctico) – (PLA)

O poli (ácido láctico) (PLA) é um outro tipo de polímero bioabsorvível, derivado de unidades de ácido láctico. Ao contrário do ácido glicólico, o ácido láctico possui um centro quiral e portanto, existe em duas formas estereoisoméricas: L-ácido láctico e D-ácido láctico. Por esse motivo, polímeros com diferentes propriedades podem ser obtidos dependendo das unidades monoméricas utilizadas – PLLA (L-ácido láctico), PLDA (D-ácido láctico) ou ainda PDLLA (mistura entre L-ácido láctico e D-ácido láctico) [72,96,97].

Ainda devido à presença de um carbono assimétrico no ácido láctico, existem 3 variações do dímero cíclico do ácido láctico: L-lactídeo, D-lactídeo e *meso*-lactídeo. O primeiro é composto por duas unidades de L-ácido láctico, o segundo por duas unidades de D-ácido láctico, e o último contém uma unidade L e uma D no anel, sendo portanto,

opticamente inativo [96]. A utilização do *meso*-lactídeo para produção de PLA é pouco estudada, devido a sua complexa obtenção [72]. Uma outra variedade bastante popular é a mistura racêmica do L e D-lactídeo, chamada *rac*-lactídeo.

A maior parte do ácido láctico encontrada naturalmente é do tipo L, ou em alguns casos, uma mistura racêmica. Devido ao fato de o ácido láctico produzido no corpo humano corresponder à forma enantiomérica L, o foco das pesquisas envolvendo a utilização de PLA para fins biomédicos se concentra nos tipos PLLA e PDLLA [96,98,99]. O L-ácido láctico é obtido majoritariamente por processos convencionais de fermentação de carboidratos. No entanto, dependendo da cepa de bactérias utilizadas, também é possível a obtenção do D-ácido láctico [100]. A mistura racêmica pode ser produzida por meio de processos químicos, tendo a lactonitrila como reagente inicial [101]. Na FIGURA 9 é mostrada a estrutura dos diferentes isômeros do ácido láctico e lactídeo.

FIGURA 9 - Isômeros do ácido láctico e lactídeo

O PLLA e o PDLA são polímeros semicristalinos, com um grau de cristalinidade de aproximadamente 35%, sendo este número dependente da massa molar e da rota de síntese. As propriedades químicas e físicas de ambos são iguais, e possuem uma temperatura de transição vítrea (T_g) que varia entre 50-70 °C e a temperatura de fusão entre 170-190 °C [96,99,102]. Os valores exatos dependem de vários fatores, como metodologia e parâmetros de síntese e massa molar. A utilização de uma combinação entre uma mistura dos isômeros

do ácido láctico/lactídeo para a síntese do PDLA resulta em um polímero amorfo, devido à distribuição aleatória das unidades D e L dos monômeros. Por esse motivo, não se observa temperatura de fusão no PDLA, no entanto, a T_g não sofre grandes variações [67,69].

O PLLA possui excelentes propriedades mecânicas e um alto valor de módulo de elasticidade (4,8 GPa), o que o torna uma opção ideal para aplicações como suporte biomédico. O PLLA obteve aprovação pelo *FDA* em 1971, quando foi utilizado na fabricação de fios de sutura melhorados, como alternativa ao DEXON® [69,103]. Desde então, teve sua aplicação expandida e atualmente conta com dezenas de modelos comerciais, sendo utilizado na fabricação de pinos, placas, parafusos, âncoras de sutura, construção de vasos sanguíneos artificiais e até mesmo na correção da perda de gordura facial [69,104]. Na FIGURA 10 são mostrados alguns materiais utilizados em implantes feitos a partir do PLLA [105].

FIGURA 10 - Placas, parafusos e pinos feitos de PLLA [105]

A velocidade de degradação do PLLA é muito mais lenta do que do PGA, devido ao seu caráter hidrofóbico. Esse comportamento é causado pelo grupo metila adicional (em comparação com o PGA), que exerce um impedimento estérico maior e dificulta o acesso das moléculas de água e, consequentemente, da hidrólise [67]. Na FIGURA 11 é mostrado a diferença entre essas duas estruturas.

Estudos demonstram que o PLLA de alta massa molar leva em média 2 a 6 anos para total absorção *in vivo*, podendo inclusive superar esses valores [68,106,107]. Assim como observado no PGA, a taxa de degradação também depende do grau de cristalinidade do polímero e da porosidade do material [69].

FIGURA 11 - Estruturas moleculares do ácido láctico e ácido glicólico

Embora o material comece a perder resistência em aproximadamente 6 meses após o implante, variações significativas na massa do polímero necessitam de muito mais tempo. Por esse motivo, em aplicações em que um tempo de degradação menor é fundamental, utiliza-se o PDLA ou o PLGA [106,108].

O PDLA possui uma taxa de degradação muito maior que o PLLA devido à natureza amorfa do material. Por esse motivo, suas propriedades mecânicas são inferiores às do PLLA, possuindo uma resistência à tração menor e um módulo de elasticidade de cerca de 1,9 GPa [69]. O PDLA começa a demonstrar perda de resistência dentro de 2 meses após início do processo de hidrólise e sofre perdas significativas de massa entre 12 e 16 meses [87,96]. Devido a essa característica, o PDLA se tornou um dos candidatos favoritos para utilização em dispositivos de entrega controlada de fármacos e material de suporte para regeneração de tecidos de baixa rigidez [68,69].

Assim como no PGA, o método preferível para síntese de PLA de alta massa molar é a polimerização por abertura de anel do dímero cíclico. No entanto, a policondensação direta dos monômeros, polimerização em solução e polimerização no estado sólido também podem ser utilizadas [67,109,110].

3.2.1.3 Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) – (PLGA)

O PLGA é um copolímero linear preparado a partir do ácido láctico e ácido glicólico, ou do lactídeo e glicolídeo [111]. Os copolímeros são polímeros que apresentam em sua composição dois ou mais monômeros. O processo de copolimerização resulta em uma grande versatilidade no que diz respeito às propriedades e o desempenho de materiais. As

propriedades do copolímero resultante variam de acordo com a porcentagem utilizada de cada monômero, bem como sua distribuição ao longo da cadeia [111–114]. A estrutura do PLGA pode ser observada na FIGURA 12, em que x representa o número de unidades de ácido lático e y o número de unidades do ácido glicólico

FIGURA 12 - Estrutura genérica do PLGA [115]

No caso particular do PLGA, a utilização de proporções diferentes entre o ácido lático e glicólico, ou ainda, utilização dos diferentes isômeros do ácido lático, permite a obtenção de um produto com variadas taxas de degradação e propriedades mecânicas [69]. A possibilidade da otimização das características do polímero e sua taxa de degradação, tornou o PLGA um dos produtos mais populares para aplicações biomédicas [81].

A propriedade mais sensível a estas variações é a cristalinidade do polímero resultante [116]. Conforme mencionado anteriormente, a taxa de degradação do polímero possui relação direta com esta propriedade. De um modo geral, desde que um dos monômeros esteja em grande maioria, quanto maior o teor de ácido glicólico, menor o tempo necessário para a degradação [117]. Considera-se que o PLGA com uma proporção entre 25-75% de unidades de ácido glicólico é totalmente amorfo, devido à interrupção da regularidade da cadeia polimérica pelas unidades de ácido lático [68,81,118]. Este aumento na velocidade de degradação está relacionado com as características mais hidrofílicas das unidades do ácido glicólico, conforme explicado anteriormente. Normalmente, considera-se que, para aplicações de curto prazo (até 1 mês), deve-se optar pelo PLGA amorfo com alta hidrofílicidade. Para aplicações de médio prazo (1-6 meses), o mais indicado seria o PLGA amorfo com alta massa molar, e finalmente, para aplicações de longo prazo (> 6 meses), o ideal seria o PLGA cristalino e com alta massa molar [119].

É importante ressaltar que quando se utiliza uma proporção semelhante de monômeros (ex. 50:50), o polímero resultante é hidroliticamente instável, e portanto, apresenta as maiores taxas de degradação possíveis (1-2 meses). Para fins de comparação, o

PLGA 75:25 (ácido lático / ácido glicólico) possui um tempo de degradação na faixa de 4-5 meses, enquanto que um polímero com razão de 85:15 necessita de 5-6 meses. Um exemplo genérico mostrando a relação da razão dos monômeros e o tempo de meia-vida do PLGA é apresentado na FIGURA 13.

FIGURA 13 - Meia-vida (meses) do PLGA em diferentes proporções

O PLGA tem sido utilizado como fio de sutura desde 1974, sendo conhecido pelo seu nome comercial Vycril®. Este fio de sutura é composto por PLGA 90:10 (ácido glicólico / ácido lático), revestido por 50% de PLGA 30:70 e 50% de estearato de cálcio. O Vycril® ainda é bastante popular e atualmente, existe também em uma versão alternativa, chamada Vycril Rapide®. A composição desse produto é exatamente a mesma, no entanto, ele é previamente tratado com radiação, reduzindo o seu tempo de degradação pela metade [65,120]. O Panacryl® também é um fio de sutura preparado a partir do PLGA, recomendado para aplicações em que é necessário manter a resistência dos fios por mais tempo. Esse material possui o oposto da razão entre o ácido glicólico e ácido lático do Vycril®, e consequentemente seu tempo de degradação é muito mais longo [81].

Assim como o PGA e o PLA, o PLGA sofre degradação em “*bulk*”, devido à hidrólise do grupo funcional éster em presença de água. Uma discussão mais detalhada sobre o processo de degradação dos poli(α-hidroxiácidos carboxílicos) será abordada na próxima seção. Em dispositivos utilizados para entrega controlada de fármacos, é necessário um

cuidado adicional na escolha do PLGA ideal, pois o tipo de medicamento utilizado também afeta o tempo de degradação do polímero [119] .

O método de síntese preferido do PLGA para aplicações biomédicas são os mesmos já mencionados para o PGA e PLA (polimerização por abertura de anel dos dímeros cíclicos), o qual será explicado com mais detalhes adiante [92].

A grande popularidade do PLGA deve-se à sua versatilidade, facilidade de processamento e, naturalmente, o fato de que os monômeros produzidos pela sua hidrólise, sob condições fisiológicas normais, são subprodutos de processos metabólicos que ocorrem no corpo humano [67–69,117]. Considerando que o corpo é capaz de lidar de forma eficaz com ambos os monômeros, não há toxicidade sistêmica associada ao uso do PLGA [72].

3.2.1.4 Processos de degradação e absorção dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s

O processo de degradação de um polímero pode ser entendido como a quebra hidrolítica (hidrólise) das ligações poliméricas, ocasionando a formação dos respectivos oligômeros, e subsequentemente, dos monômeros. Esses processos podem ser catalisados por enzimas ou não. Em polímeros bioabsorvíveis, os subprodutos formados são assimilados e consequentemente eliminados por processos metabólicos do próprio organismo [121,122].

Em polímeros biodegradáveis, a degradação pode ser do tipo erosão de superfície ou degradação em massa (“*bulk*”). Como o próprio nome sugere, na erosão de superfície o material é degradado a partir da superfície externa do mesmo, e normalmente, permanece constante até a degradação total do polímero [81,121–124]. Isto ocorre pelo fato de a taxa de degradação do polímero ser superior à velocidade de difusão da água para o interior do material. De um modo geral, este processo ocorre em polímeros com alta hidrofobicidade [122,123].

Na degradação em massa ocorre o oposto, ou seja, a taxa de difusão é maior do que a taxa de degradação. Por esse motivo, a penetração da água no interior do polímero é mais rápida do que a dissolução dos oligômeros formados na superfície, e consequentemente, a degradação ocorre no polímero como um todo [81,89,122]. Conforme mencionado anteriormente, os dispositivos e suturas dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s sofrem este tipo de degradação [69,123,125].

O processo de degradação dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s pode ser descrito como uma sucessão de eventos, em que 4 estágios são observáveis [89,126]. O primeiro deles é chamado de hidratação, que é causada pela exposição aos fluidos corpóreos e consiste

do rompimento das interações de Van der Waals e ligações de hidrogênio. As quebras de ligações nessa etapa são desprezíveis. A taxa e a intensidade deste estágio são variáveis, uma vez que dependem da natureza do polímero, podendo ser completadas em minutos ou horas [126].

No segundo estágio ocorre a quebra das ligações covalentes da cadeia principal do polímero, provocada pela água que foi absorvida durante o processo de hidratação. Na FIGURA 14 é mostrado o mecanismo de hidrólise do PLLA (em que poly significa a continuidade da cadeia polimérica). Ocorre também o início da perda da resistência e das propriedades mecânicas do polímero de forma irreversível. A intensidade dessa perda é dependente de uma série de propriedades, como da temperatura, do pH e principalmente da cristalinidade inicial do polímero [72,126,127]. Polímeros com um grau de cristalinidade maior são capazes de manter suas propriedades originais por mais tempo. É importante ressaltar que nesta etapa ainda não ocorre a redução ou absorção da massa original do polímero [126].

FIGURA 14 - Mecanismo de hidrólise do PLA

O terceiro estágio é a continuação do segundo, em que as ligações covalentes continuam a ser quebradas, porém, a massa molar do polímero é reduzida a um valor inferior ao necessário para que o material mantenha sua estrutura [89,126]. Ocorre a formação de uma massa gelatinosa ou quebradiça, que pode ser fragmentada ou parcialmente solubilizada. A redução da massa molar necessária para que o polímero atinja esse estágio

depende de vários fatores e não pode ser facilmente estabelecida [117]. Nesta etapa há o início da perda de massa, seguida de absorção do polímero [126].

É importante mencionar que no terceiro estágio também pode ocorrer a autocatálise do processo de degradação, causada pelo aumento da acidez local devido a uma maior concentração dos grupos terminais carboxila [111,128–130]. Este efeito é mais pronunciado em implantes de tamanhos maiores, uma vez que há uma maior dificuldade na dispersão dos produtos de degradação. Implantes com baixa porosidade também degradam mais rápido que os de alta porosidade, ainda devido à dificuldade da dispersão dos produtos de degradação [111,130].

No quarto estágio, o processo de perda de massa e absorção é intensificado, até que o polímero seja totalmente absorvido. O polímero pode perder sua massa por simples solubilização dos oligômeros de baixa massa molar, ou simplesmente, remoção de pequenos fragmentos por fagócitos para o sistema linfático, onde ocorrerá a solubilização total [89,122,127].

Um outro fator com papel importante na taxa de degradação do polímero é o local do implante. Os dispositivos com tamanhos maiores, implantados em áreas de baixa vascularização, também podem apresentar o efeito autocatalítico discutido anteriormente, uma vez que haverá uma dificuldade maior na dispersão dos produtos da reação [68]. Novamente, será criado um ambiente ácido que irá catalisar as reações, causando uma redução ainda maior do pH. Esta redução do pH pode induzir uma resposta inflamatória no local do implante [131]. Todavia, essas complicações aparecem em uma taxa menor que 10%, no caso de implantes ortopédicos, o que permite dizer que os resultados em seres humanos são bastante favoráveis [132].

3.2.1.5 Processos de absorção dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s por organismos vivos

A absorção dos subprodutos de degradação dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s citados ocorre devido ao fato de as mesmas substâncias químicas serem metabólitos participantes do ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs) [87,89]. No caso do PLA, após hidrólise, ocorre formação do ácido lático, que será convertido em lactato. Em seguida, o lactato é oxidado a piruvato e, por meio de um processo de descarboxilação, é transformado em acetilcoenzima A, que será finalmente incorporada no ciclo do ácido cítrico para

produção de energia [89]. Os subprodutos deste processo são CO_2 e H_2O , que podem ser eliminados pela urina ou respiração [69,94].

No caso do PGA, as unidades de ácido glicólico são convertidas em glicina, que são convertidas em serina, e finalmente em piruvato por meio da enzima serina desidratase [133,134]. Uma vez formado o piruvato, o processo segue com o mesmo mecanismo descrito acima, com produção de CO_2 e H_2O , após o término do ciclo de Krebs [69,72,117]. Para o PLGA, ambos os monômeros (ácido lático e ácido glicólico) são formados após o início da degradação, sendo metabolizados igualmente da maneira descrita acima. A FIGURA 15 ilustra o processo do ciclo de Krebs [89].

FIGURA 15 - Rota metabólica de absorção do PGA, PLA e PLGA [89]

3.2.1.6 Métodos para síntese de poli(α -hidroxiácido carboxílico)s

O método mais indicado para obtenção dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s depende principalmente da massa molar desejada. Os principais métodos utilizados são policondensação direta e a polimerização por abertura de anel (ROP) [93]. O primeiro é utilizado quando não é necessário que o polímero produzido possua alta massa molar, e o

último para obter polímeros de alta massa molar [135,136]. Existem também duas variações do processo de policondensação que podem ser utilizadas: policondensação azeotrópica e policondensação no estado sólido (SSP) [92]. Esses processos podem superar a limitação da baixa massa molar e serão discutidos em mais detalhes nas seções a seguir.

É importante ressaltar que o processo de obtenção dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s exige que os monômeros ou dímeros utilizados tenham alto teor de pureza, uma vez que as impurezas podem interferir significativamente nos caminhos da reação gerando polímeros de baixa qualidade, principalmente na polimerização por abertura de anel. Dentre essas impurezas destacam-se a água e compostos contendo os grupos funcionais hidroxila e carboxila, que podem ocasionar uma redução significativa da taxa de polimerização e da massa molar [96,137]. Em escala industrial, o iniciador mais utilizado nos processos mencionados é 2-etil-hexanoato de estanho (II) (octanoato de estanho – SnOct₂). No entanto, alcóxidos de estanho (II e IV) e o isopropóxido de alumínio também foram extensivamente estudados e são bastante utilizados [82,138–144].

3.2.1.6.1 Polimerização por policondensação

A polimerização por policondensação pode ser definida de uma maneira simples como uma condensação sucessiva de grupos funcionais dos materiais iniciais, ocasionando um aumento no tamanho das moléculas, com a formação de subprodutos. Na FIGURA 16 é mostrada a reação de policondensação envolvendo um diácido e um diálcool, gerando um éster como produto e água como subproduto [78,92].

FIGURA 16 - Exemplo de uma reação de polimerização por policondensação [78]

Repetindo-se a reação mostrada na FIGURA 16 diversas vezes, tem-se um poliéster gerado pelo processo de policondensação. Uma das principais características deste tipo de reação é a eliminação de moléculas de baixa massa molar, como por exemplo a molécula de água mostrada no exemplo anterior [78,92,109]. Os monômeros reagem entre si simultaneamente, sendo que, no início da polimerização, a taxa de monômeros não reagidos é mínima. Esse fenômeno pode ser explicado pela maior mobilidade dos monômeros, em comparação à mobilidade do polímero. A massa molar da polímero vai aumentando com o

tempo, conforme moléculas maiores vão se combinando. Os catalisadores não são obrigatoriamente exigidos, uma vez que os monômeros reagem entre si, porém, são comumente utilizados para acelerar o processo [78].

A policondensação em massa para produção do PLGA é caracterizada por gerar produtos com baixa massa molar (geralmente não maior que 10.000 g/mol). Esta limitação deve-se à dificuldade da remoção da água, gerada pelo processo, da mistura final altamente viscosa. Consequentemente, não é possível deslocar o equilíbrio da reação de desidratação no sentido da reação de esterificação [109,145]. Além da reação de desidratação, o processo de formação do dímero cíclico a partir do polímero também está presente. O controle do equilíbrio químico de ambas as reações desempenha uma função crítica na obtenção de um polímero de alta massa molar. A FIGURA 17 exemplifica as reações citadas para o PLA [109].

FIGURA 17 - Reações presentes no processo de policondensação [109]

Altas temperaturas permitem taxas de reação iniciais maiores, no entanto, o grau de polimerização no final do reação poderá ser menor. Isso acontece pelo fato de o processo de policondensação ser exotérmico e, portanto, o equilíbrio poder ser deslocado no sentido de formação reagentes. De um modo geral, tempos mais longos de reação geram cadeias maiores, mas, em excesso, podem provocar reações de transesterificação, capazes de reduzir a massa molar do polímero final e aumentar o valor do índice de polidispersão [78,146].

Tempos longos de reação e temperaturas altas também podem provocar a descoloração do polímero produzido. Inicialmente, o polímero se torna amarelado, e mantendo-se as condições de reação, mudará para marrom, e por fim, preto [109]. Com o aumento da massa molar do polímero durante a reação de policondensação, os sítios de coordenação do iniciador não são preenchidos com os grupos terminais. Essa vacância pode

induzir reações indesejadas, por exemplo, a decomposição dos dímeros, o que causa a mudança de cor do polímero [109,147]. A adição do ácido *p*-toluenossulfônico (TSA) junto ao iniciador reduz significativamente este problema. Como o TSA não participa diretamente da reação de esterificação, ele pode preencher a vacância nos sítios de coordenação do iniciador e, conseqüentemente, prevenir as reações indesejadas que causam a descoloração [109,148,149]. A FIGURA 18 exemplifica o mecanismo de condensação de um poli(α -hidroxiácido carboxílico) proposto por MOON *et al.*, em um sistema contendo um iniciador de Sn (II) e o TSA [147].

FIGURA 18 - Mecanismo de condensação do PLA em um sistema com Sn (II) e TSA[109,147]

Além de preencher as vacâncias originalmente ocupadas pelos terminais da cadeia polimérica, o TSA também estimula a desidratação do composto 3 mostrado na FIGURA 18 para a formação do composto 5, aumentando conseqüentemente a taxa da reação de formação do polímero [109] .

A estereorregularidade do polímero formado pelo processo de policondensação não pode ser controlada, o que, combinado com a baixa massa molar, pode gerar um polímero com propriedades mecânicas inferiores [92]. Uma forma de aumentar a massa molar do polímero final é a utilização de agentes de acoplamento. Estes compostos reagem preferencialmente com os terminais hidroxila ou carboxila, dependendo do composto utilizado [92,150]. A policondensação dos poli(α -hidroxiácido carboxílico)s resulta em um polímero com concentrações equimolares de terminais hidroxila e carboxila. Utilizando pequenas quantidades de um comonômero bi ou multifuncional, é possível obter-se um

polímero apenas com terminais hidroxila (1,4-butanodiol / glicerol) ou apenas carboxila (ácido maleico / ácido adípico) [92,151]. O polímero telequérico formado pode então dar origem a um polímero de alta massa molar, com a utilização de di-isocianatos ou um bis(amino-éter) [109,152–154].

A racemização do polímero também pode ser induzida durante o processo de policondensação. A explicação mais provável é devida as trocas dos grupamentos éster entre as cadeias do polímero. A clivagem das ligações éster entre unidades do ácido láctico pode ocorrer na região acil/oxigênio ou alquil/oxigênio. Esta última envolve o carbono quiral da unidade do ácido láctico e, portanto, após a clivagem e formação de uma nova ligação, a inversão da configuração pode ocorrer [155]. O aumento de temperatura favorece a clivagem das ligações na região alquil/oxigênio, aumentando portanto, a probabilidade de racemização [155,156]. A utilização de um sistema binário de catalisadores/iniciadores pode ser eficiente na diminuição do processo de racemização durante o processo de polimerização [157].

A dificuldade de remoção da água eliminada pelo processo de policondensação pode ser reduzida por meio da utilização de um solvente orgânico compatível, que formará um azeótropo com a água. A mistura dos líquidos é posteriormente removida por destilação azeotrópica e, por esse motivo, o método é bastante conhecido como policondensação azeotrópica ou policondensação com desidratação azeotrópica [109,148]. Originalmente proposto pela empresa *Mitsui Chemicals* na década de 90, esse método é capaz de fornecer polímeros com massas molares superiores a 300.000 Da [158–160]. Devido à temperatura utilizada na preparação dos polímeros, solventes com alta temperatura de ebulição devem ser empregados, tais como *para*-xileno, *orto*-diclorobenzeno, *orto*-clorotolueno e éter difenílico [109,145,161]. Após a eliminação do solvente, este deve ser secado com a utilização de agentes dessecantes ou peneira molecular, e adicionado novamente ao meio reacional [96].

Embora o método de policondensação com desidratação azeotrópica tenha resolvido o problema da baixa massa molar, a utilização de solventes torna o processo menos atrativo do ponto de vista industrial [158]. Além de acrescentar riscos adicionais à produção devido aos problemas de toxicidade e inflamabilidade, também é necessária a utilização de reatores e instalações mais complexas, aumentando o custo final do polímero [109]. É importante ressaltar que a utilização de solventes com alta temperatura de ebulição também torna sua remoção do produto final mais complicada e, conseqüentemente, aumenta o custo de obtenção de um material com alto teor de pureza [83,135,158].

3.2.1.6.2 Policondensação no estado sólido

A polimerização por policondensação no estado sólido é um método que já foi bastante estudado para a síntese de poliamidas, policarbonatos e polietileno tereftalato (PET). No entanto, a quantidade de informação sobre a produção de PLA, PGA e PLGA utilizando este método ainda é limitada [109,162–164].

Na policondensação no estado sólido, é necessário ter um prepolímero de baixa massa molar e semicristalino, que pode ser preparado pelo método de policondensação direta convencional. Em uma segunda etapa, o polímero deve então ser aquecido a uma temperatura abaixo da temperatura de fusão (T_m) na presença de um catalisador/iniciador adequado. É indispensável que a temperatura utilizada seja superior à temperatura de transição vítrea (T_g), de modo a garantir a mobilidade e subsequente reação dos grupos terminais [109,163]. Também é necessária a remoção simultânea dos subprodutos da reação, formados na superfície do material por volatilização sob pressão reduzida ou por arraste utilizando um gás inerte [109,165,166]. O esquema da metodologia é mostrado na FIGURA 19.

FIGURA 19 - Polimerização por policondensação no estado sólido

O mecanismo prevalente no processo de policondensação no estado sólido ainda não foi totalmente esclarecido, uma vez que os processos físicos de difusão e cristalização influenciam diretamente a cinética da reação [163]. Entretanto, especula-se que as reações que ocorrem em um processo de policondensação convencional são as mesmas que ocorrem na fase amorfa na policondensação no estado sólido [162,163,167]. No início da reação, quando a conversão dos monômeros ainda é baixa, o sistema é homogêneo, contendo os monômeros no estado líquido. À medida que os monômeros vão sendo consumidos, o polímero começa a exibir sinais de cristalização, concentrando os monômeros, catalisador e os grupos terminais na região amorfa [137,162–168]. Isso possibilita o deslocamento da reação no sentido de formação de polímero, além de suprimir outras reações secundárias

indesejadas, como ciclização do polímero para formação dos dímeros (lactídeo/glicolídeo). Por esse motivo, o consumo dos monômeros pode chegar muito próximo de 100%, ao contrário do que ocorre no processo de policondensação convencional, em que o processo de ciclização para formação dos dímeros é muito mais evidente [165,168].

À medida que a reação prossegue, as cadeias poliméricas alongadas podem participar do processo de cristalização, fazendo com que a mobilidade dessas cadeias seja reduzida. A redução da mobilidade das cadeias dificulta o ataque dos grupos de baixa massa molar na fase amorfa e também a remoção dos subprodutos da reação [165]. Nesse estágio, a reação de esterificação dos grupos terminais do polímero se torna bem lenta, favorecendo reações intramoleculares com subsequente formação dos dímeros cíclicos e oligômeros lineares [165,168,169]. Esse fenômeno pode provocar um aumento no índice de polidispersividade (PDI), além da diminuição da cristalinidade do polímero e variações na massa molar [165]. As reações mencionadas anteriormente podem ser vistas no esquema mostrado FIGURA 20 [168].

FIGURA 20 - Esquema de reações em uma policondensação no estado sólido do PLA [168]

A reação de policondensação no estado sólido é afetada por diversos parâmetros, como temperatura, massa molar do prepolímero, tamanho e geometria das partículas, sistema de remoção dos subprodutos da reação (vácuo ou gás de arraste), grau de cristalinidade, tipo de catalisador, tempo de reação, entre outros [163]. A temperatura é a variável mais

importante do processo, e de um modo geral, utilizam-se valores entre 10 °C e 40 °C abaixo da temperatura de fusão do polímero [163,170]. Este valor garante a mobilidade dos grupos terminais sem provocar aglomeração de partículas no reator [162,163]. Outro fator importante é o grau de cristalinidade do prepolímero, que afeta a taxa de difusão e mobilidade dos grupos terminais. De forma genérica, o valor ideal para o grau de cristalinidade é de cerca de 40%, o que permitiria a concentração dos grupos terminais na fase amorfa sem causar a imobilização das cadeias e dificuldade na remoção dos subprodutos [163-166,168].

O valor do grau de cristalinidade recomendado para a policondensação no estado sólido restringe o seu uso para a produção do PLGA. Na FIGURA 21 é mostrada a variação da cristalinidade do polímero com a variação do teor de glicolídeo do mesmo [171]. É possível observar que para se ter um grau de cristalinidade próximo do recomendado, a quantidade de glicolídeo no copolímero deve ser baixíssima (< 5%), ou superior a 85 %.

FIGURA 21 - Variação da cristalinidade com teor do glicolídeo no PLGA [171]

As vantagens desse método são: reações em temperaturas relativamente baixas (prevenindo degradações térmicas, hidrolíticas e oxidativas), redução da descoloração do polímero, possibilidade de atingir massas molares maiores e consequentemente uma melhora nas propriedades mecânicas, menor impacto ambiental devido à ausência de solventes e a menores custos de investimento inicial e de operação [163]. As principais desvantagens são: velocidade de reação mais lenta devida à utilização de temperaturas mais baixas, ocasionando longos tempos de reação, necessidade de um prepolímero para início da reação e ainda problemas de processabilidade das partículas sólidas devidos à sinterização [109,162].

3.2.1.6.3 Polimerização por abertura de anel (ROP)

Realizada pela primeira vez em 1932, a polimerização por abertura de anel é o método preferido para produção do PLGA [172]. Neste tipo de polimerização, parte-se de um dímero cíclico, que forma um anel e funciona como uma unidade monomérica. Por meio da abertura desse anel, tem-se a geração de uma bifuncionalidade, e conforme as unidades vão reagindo entre si, tem-se a formação de uma cadeia polimérica [66,82]. Neste tipo de polimerização não há a formação de subprodutos durante a reação, uma vez que estes já foram removidos durante a preparação dos dímeros cíclicos [83]. Os dímeros são preparados a partir da despolimerização de polímeros de baixa massa molar obtidos por policondensação [69,92]. A FIGURA 22 mostra, de um modo simplificado, as principais reações envolvidas para síntese de um polímero por abertura de anel [78].

FIGURA 22 - Etapas envolvidas na polimerização por abertura de anel [78]

A síntese de polímeros por abertura de anel é o método mais popular empregado para preparar o PLGA, principalmente devido à possibilidade de variar as propriedades dos polímeros resultantes de forma mais controlada, ampliando o seu campo de aplicação [66,83,173]. Massa molar previsível, baixa índice de polidispersividade (PDI), facilidade em controlar a sequência dos monômeros e arquitetura molecular estão entre essas propriedades [83]. O grau de polimerização dos polímeros resultantes são usualmente iguais ou proporcionais à taxa de conversão do monômero multiplicado pela proporção utilizada de monômero/iniciador [66].

Os dímeros lactídeo e glicolídeo usados para a produção do PLGA por ROP estão entre os raros exemplos de compostos cíclicos com 6 membros polimerizáveis [66,174]. Análises de cristalografia de raios X mostram que essa característica peculiar deve-se a um

aumento da tensão no anel causado pela presença de duas frações com grupamento éster com uma conformação planar [175]. Entretanto, esse aumento da tensão não impede que a reação de formação do dímero a partir do polímero seja negligenciada em altas temperaturas [66,176]. A concentração do lactídeo no equilíbrio durante uma reação de polimerização pode passar de 0,058 mol/L a 80 °C para 0,152 mol/L a 133 °C [174]. É extremamente importante que os dímeros utilizados em um processo de ROP para o preparo do PLGA sejam bastante purificados. A utilização de dímeros com vestígios de ácido láctico, ácido glicólico e/ou seus respectivos oligômeros, levará à formação de um polímero de baixa qualidade, com baixa massa molar e alto grau de racemização [92].

O processo de polimerização por abertura de anel pode ser classificado de acordo com os diferentes mecanismos de reação e iniciadores utilizados. Os mais relevantes para a síntese do PLGA e que serão abordados nesse trabalho são: polimerização catiônica, aniônica ou por coordenação-inserção.

3.2.1.6.3.1 Polimerização catiônica

A polimerização catiônica ocorre quando o oxigênio exocíclico da carbonila do dímero utilizado sofre alquilação ou protonação causada pelo iniciador, resultando em uma carga positiva na ligação O-CH. Por meio de um ataque nucleofílico de um segundo dímero, a ligação O-CH é quebrada e tem-se a formação de um novo carbocátion [92]. A etapa de propagação da polimerização se repete como explicado anteriormente até ser terminada pelo ataque de um nucleófilo monofuncional, como a água. Um esquema do mecanismo de reação explicado é mostrado na FIGURA 23 [92].

FIGURA 23 - Mecanismo de reação da polimerização catiônica em uma ROP [92]

Neste tipo de mecanismo, altas temperaturas podem provocar elevados índices de racemização (no caso do lactídeo), uma vez que o segundo dímero ataca o carbono quiral na cadeia de propagação do polímero. A racemização pode ser minimizada com a utilização de temperaturas mais baixas, o que diminuiria a velocidade da reação e limitaria a massa molar do polímero produzido [92,177].

Além de o processo de polimerização catiônica ser mais difícil de ser controlado, é também bem menos eficiente para a polimerização de lactonas do que os métodos de polimerização aniônica e polimerização por coordenação-inserção [66,82,92]. O número de iniciadores compatíveis também é bastante restrito, limitando-se, de um modo geral, ao ácido trifluorometanossulfônico (HOTf) e trifluorometanossulfonato de metila (MeOTf - FIGURA 23) [66,178]. Resultados promissores foram obtidos na polimerização da ϵ -caprolactona ao combinar ácido clorídrico em éter dietílico (HCl·Et₂O) com um agente prótico (água ou um álcool) [179]. No entanto, não se sabe se os mesmos resultados promissores seriam obtidos com o PLA/PGA/PLGA.

3.2.1.6.3.2 Polimerização aniônica

Neste tipo de reação, o início se dá por meio do ataque nucleofílico de um iniciador negativamente carregado ao carbono da carbonila, ou ao carbono adjacente ao oxigênio ligado ao grupo acila. A molécula resultante fica negativamente carregada e dará continuidade à propagação da polimerização (FIGURA 24) [82].

FIGURA 24 - Mecanismo de polimerização aniônica em ROP [82]

Durante a polimerização aniônica de lactonas com 4 ou 5 membros, tanto a rota 1 como a 2 mostradas na FIGURA 24 são possíveis, dando origem a um carboxilato ou um alcóxido. Em lactonas maiores, como o lactídeo, glicolídeo ou ϵ -caprolactona, apenas o

ataque ao carbono da carbonila é possível (rota 1), e, portanto, ocorre somente a formação de alcóxidos para a propagação da reação de polimerização [82,180–182].

A utilização de iniciadores altamente nucleofílicos pode ocasionar a desprotonação dos monômeros (FIGURA 25) e causar racemização excessiva em casos de monômeros com centro quiral, como o lactídeo [66,92,183]. Por meio da análise dos grupos terminais é possível determinar se a reação ocorreu por desprotonação do monômero ou por ataque nucleofílico. No último caso, os fragmentos do iniciador estão presentes nos grupos terminais do polímero, enquanto que os mesmos estão ausentes em casa de desprotonação dos monômeros [66].

FIGURA 25 - Desprotonação do lactídeo em ROP aniônica [183]

Além da racemização, a combinação de iniciadores muito ativos com temperaturas elevadas intensifica reações de transesterificação intermolecular ou intramolecular (*back-biting*), e outras reações secundárias (FIGURA 26). Em diversos casos, essas reações indesejadas provocam a inibição da propagação da cadeia polimérica e, consequentemente, a obtenção de polímeros com baixa massa molar [66,82,184].

FIGURA 26 - Exemplos de reações de transesterificação inter e intramolecular [92]

Exemplos de iniciadores utilizados na preparação do PLGA por ROP aniônica são os alcóxidos de metais alcalinos, por exemplo, o *tert*-butoxido de potássio, *n*-butil-lítio e metóxido de potássio, além do dibutilmagnésio, cloreto de dibutilmagnésio e outras superbases [66,78,180,185,186]. Embora alguns resultados promissores tenham sido obtidos utilizando os iniciadores mencionados, a ROP aniônica para preparação de lactonas ainda é muito pouco utilizada [82,92,187].

3.2.1.6.3.3 Polimerização por coordenação-inserção

O método de ROP que utiliza o mecanismo de coordenação-inserção é o mais estudado e utilizado para a obtenção do PLGA de alta massa molar [66,92,188]. Neste tipo de reação, é necessário a presença de um iniciador catalítico, que contenha um metal eletropositivo que não se transforme em um cátion imediatamente [183]. O mecanismo se inicia por meio da formação de um composto de coordenação temporário entre o metal do iniciador e o oxigênio da carbonila do monômero. Essa ligação aumenta a nucleofilicidade do iniciador, assim como a eletrofilicidade do grupo carbonila presente no dímero. Em seguida, o monômero é inserido na ligação metal/alcóxido devido ao ataque do oxigênio (grupo alcóxido) ao carbono da carbonila do monômero [183,189,190]. No segundo passo, a ligação acila – oxigênio é quebrada, e o metal novamente forma um composto de coordenação com a cadeia monômero-alcóxido formada [183]. A reação continua conforme os anéis de outras moléculas dos monômeros são abertos e inseridos no catalisador entre o átomo do metal e oxigênio adjacente [66,189–191]. A reação de polimerização pode ser terminada pela adição de um doador de prótons, geralmente o metanol, que hidrolisa o grupo terminal contendo o metal [183].

Na FIGURA 27 é mostrado o mecanismo de coordenação inserção, por meio da polimerização do lactídeo, utilizando o isopropóxido de alumínio como iniciador [92].

FIGURA 27 - Mecanismo de coordenação-inserção na polimerização de PLA [92]

Os iniciadores baseados em alcóxidos de alumínio foram bastante utilizados nesse tipo de reação para a compreensão dos mecanismos envolvidos [66]. No entanto, embora sejam considerados iniciadores eficientes e versáteis para a polimerização de ésteres cíclicos via ROP por coordenação-inserção, ainda são significativamente menos ativos do que o popular (SnOct_2) [66,139]. Tempos de reação de vários dias são normalmente necessários, e a massa molar obtida geralmente é inferior a 100.000 Da [192]. Essas desvantagens, associadas à ausência da participação do alumínio no metabolismo humano e possíveis relações com a doença de Alzheimer, explicam a resistência na utilização desses iniciadores [66,193].

O iniciador mais utilizado para a preparação do PLGA em escala industrial é o 2-etil-hexanoato de estanho (II), conhecido como octanoato de estanho (SnOct_2). Sua preferência deve-se a sua excelente atividade, boa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos e monômeros, baixo custo, taxa de racemização aceitável quando comparado a outros iniciadores e, finalmente, por ter aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em aplicações biomédicas e cosméticas [66,92,137,192,194].

Embora o SnOct_2 seja naturalmente um iniciador bastante ativo, observou-se que a utilização de um solvente prótico como coiniciador tornava as reações ainda mais rápidas e também permitia um melhor controle do processo [66]. Existem diversos trabalhos que

reportam os mecanismos de reação envolvidos em uma polimerização por abertura de anel com o SnOct_2 , porém, este ainda é um assunto bastante controverso [137,194–201]. O conceito de que reagentes próticos, como álcool benzílico ou metanol, reagem com o SnOct_2 para formar um alcóxido de estanho (que por sua vez iniciará a reação) é bastante aceito na comunidade científica [66,137,200,202]. As primeiras especulações surgiram após a observação da relação direta entre a quantidade de álcool adicionada à reação (e não do SnOct_2) e a massa molar/grau de polimerização do polímero [137,203,204]. Outros estudos ainda mostraram que, mesmo sem a adição de um álcool, o alcóxido de estanho ainda pode ser formado, devido aos traços de impurezas presentes nos monômeros ou no próprio SnOct_2 [205,206]. Nessas circunstâncias, a quantidade de alcóxido de estanho que iniciará a reação será menor do que a quantidade de SnOct_2 adicionada, o que explicaria o porquê de o grau de polimerização ser maior do que a relação monômero/iniciador em alguns casos, como mostrado na FIGURA 28, em que a linha contínua representa o grau de polimerização (GP) teórico, e os pontos e triângulos, os valores experimentais obtidos [137,207,208].

FIGURA 28 - Relação entre a razão monômero/ SnOct_2 e o grau de polimerização (GP) em PLLA e PDLLA. [137]

O fenômeno discutido reforça a importância da utilização de um coiniciador para um melhor controle e previsibilidade da reação. A discussão mais recente sobre esse mecanismo de reação se concentra nas possibilidades de a etapa de coordenação acontecer com a retenção do ligante octanoato, ou com a liberação do ácido octanoico. Especula-se que as condições da reação, como temperatura, solvente, razão iniciador/coiniciador, influenciam esse processo. [66,137,144,195,196,209–211]. Na FIGURA 29 é mostrado um modelo teórico com as etapas envolvidas na preparação do PLA com SnOct_2 e metanol [66].

FIGURA 29 - Mecanismo de síntese do PLA utilizando SnOct_2 na presença de metanol [66]

Observa-se que duas moléculas de metanol formam um composto de coordenação com o SnOct_2 . Neste modelo, o ligante octanoato permanece ligado ao metal, e há a formação de ligações de hidrogênio entre o metanol e o ligante. No segundo passo, o monômero se coordena com o metal, provocando a migração de um próton do metanol ao ligante octanoato mais próximo, convertendo-o em um alcóxido. A reação então prossegue do mesmo modo já explicado anteriormente (FIGURA 27) com o ataque nucleofílico do alcóxido no monômero coordenado, e subsequente abertura do anel e inserção do monômero na cadeia principal [66,196,209]. Os cálculos teóricos sugerem que a porção ácido octanoico permanece coordenada ao estanho durante a propagação, porém, considerando as possíveis condições de reação, a liberação dessa porção não pode ser totalmente descartada [198].

3.2.1.6.4 Iniciadores alternativos para preparação do PLGA

Apesar de ser aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como aditivo alimentar, a toxicidade dos compostos de estanho pode ser um obstáculo para as aplicações biomédicas, e sua utilização para estes fins permanece questionável [194,212–215]. A quantidade de estanho residual encontrada no PLGA comercial pode chegar a 530 ppm, e é lentamente incorporada na corrente sanguínea do paciente [213]. Compostos contendo estanho, mesmo em quantidades traço, são conhecidos por prejudicar funções do tecido

cerebral, especialmente em crianças [212,216,217]. Existem também relatos na literatura de que o íon estano (Sn²⁺) é capaz de formar espécies reativas de oxigênio, o que poderia potencialmente causar danos ao DNA [218].

De modo a evitar os problemas associados aos compostos orgânicos contendo estanho, diversas tentativas de sintetizar polímeros para fins biomédicos utilizando outros metais foram realizadas. Dentre os metais mais estudadas para este fim, destacam-se o potássio, ferro, zinco, zircônio, lítio e alumínio [66,213,214,219–221]. Alguns desses iniciadores apresentaram resultados promissores, como lactato de zinco (Znlac₂), cloreto de zinco (ZnCl₂), acetilacetato de zircônio (Zr(acac)₄), acetilacetato de ferro (III) (Fe(acac)₃) hexametildissilazida de potássio KN[SiMe₃]₂, além de outros contendo metais do grupo 4 [211–214,219–226]. Ainda assim, os resultados não foram suficientes para encorajar a substituição do SnOct₂ para a polimerização de ésteres cíclicos em escala industrial [187].

Recentemente, CHMURA *et al.* propuseram o uso do amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV), com simetria C₃ (FIGURA 30), para a síntese do poli(ácido láctico) (PLA), a partir do *rac*-lactídeo, obtendo uma excelente conversão em curto tempo e gerando um polímero com alto grau de heterotaticidade [226].

FIGURA 30 - Estrutura molecular do amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV)

A estereosseletividade de um iniciador pode ser quantificada por meio da análise na região do grupo metino de um espectro de ressonância magnética nuclear com desacoplamento homonuclear ¹H-¹H [143,227,228]. Utilizando métodos estatísticos, é possível calcular a probabilidade de encadeamento racêmico (P_r), ou encadeamento *meso* (P_m). Quando P_r=1, a probabilidade de formação de um polímero heterotático é 100 % (a probabilidade de inserção de um monômero D após a inserção de um L é 1). Quando P_m = 1, a probabilidade de formação de um polímero isotático é 100% (a probabilidade de inserção de um monômero D após a inserção de um L é 0) [227]. Na prática, um polímero

perfeitamente heterotático ou isotático, a partir do *rac*-lactídeo, não pode ser obtido, já que a incorporação de defeitos (estereoerros) é inerente ao processo. No entanto, se um iniciador apresenta P_m ou $P_r > 0,80$, este pode ser considerado bastante seletivo [227,229].

O amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) foi o primeiro caso em que um iniciador apresentou uma combinação de alta atividade (95% de conversão em tempo < 30 minutos) e alta estereosseletividade ($P_r > 0,90$), em uma reação de polimerização livre de solventes e, em teoria, compatível com as condições de processos contínuos utilizados industrialmente [226].

Especula-se que o fenômeno de estereosseletividade apresentado pelo amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) esteja relacionado com o processo de inversão da quiralidade axial durante a reação de propagação da cadeia polimérica, alterando a estereoquímica do centro metálico, em um processo denominado “controle pelo sítio enantiomórfico” [224,226,230]. No caso de um iniciador aquiral, a estereorregularidade do polímero resultante é influenciada pela configuração do centro assimétrico do último monômero inserido. Se a influência do último monômero é significativa, o modo de regulação estereoquímica é referido como “controle pelo terminal da cadeia polimérica” [231,232].

A importância do tipo de simetria C_3 na heterotaticidade do iniciador foi observada por JONES *et al.* em 2009. Compostos análogos ao amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV), porém sem simetria C_3 , foram preparados, e os polímeros resultantes apresentaram P_r em torno de 0,55 [227,233]. Esse valor é bastante inferior aos valores obtidos com o alcóxido de zircônio com simetria C_3 ($P_r > 0,90$) [226]. Em um outro trabalho, observou-se que a utilização de ligantes menos volumosos também resultou em polímeros com heterotaticidade reduzida [227,234]. Adicionalmente, ligantes menos volumosos também provocaram o aumento do índice de polidispersividade (PI) do polímero resultante, devido a um aumento na taxa de reações de transesterificação indesejáveis [234,235].

A utilização do amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) com L-lactídeo, em vez de *rac*-lactídeo também é possível, porém, a reação é mais lenta. A razão entre as velocidades de reação nos dois casos é proporcional a estereosseletividade do iniciador. O mesmo fenômeno também foi observado em reações utilizando outros iniciadores estereosseletivos, como compostos derivados do β -di-iminato de zinco [226,236].

Até o momento, não há na literatura trabalhos envolvendo amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) para a produção do copolímero PLGA. Levando-se em conta que o glicolídeo é consideravelmente mais reativo que o lactídeo (razão de atividade

$r_G/r_L \sim 10$), um estudo mais detalhado envolvendo a síntese do PLGA é necessário, de modo a determinar a sua viabilidade para produção em maior escala.

Por fim, estima-se que os compostos de zircônio são, em geral, cerca de 10 a 20 vezes menos tóxicos do que compostos de estanho. Levando-se em conta os possíveis efeitos deletérios já mencionados do estanho, e que o iniciador permanece ligado à cadeia polimérica, a substituição do estanho por zircônio seria altamente benéfica em polímeros para aplicações biomédicas. É importante ressaltar que a utilização de compostos contendo zircônio em cosméticos e fármacos também tem aprovação do *FDA* [212,213].

3.2.1.7 Síntese dos dímeros lactídeo e glicolídeo

Existem poucos trabalhos na literatura referentes à síntese desses dois dímeros. No entanto, sabe-se que eles podem ser produzidos por despolimerização, à pressão reduzida e sob aquecimento, a partir dos polímeros PLA e PGA de baixas massas molares (1kDa-5kDa) [73,105,237,238]. Este, por sua vez, pode ser sintetizado por policondensação simples dos monômeros ácido láctico e ácido glicólico. Como alternativa à utilização do ácido láctico, poderia ser usado também o lactato de etila [239].

A produção do anel do dímero ocorre devido às reações do tipo *back-biting* e *end-biting*. Reações do tipo *back-biting* são aquelas em que ocorre o ataque dos grupos terminais hidroxila no grupo éster da própria cadeia, ocorrendo, portanto, a formação de um composto cíclico e um linear. Já nas reações do tipo *end-biting*, ocorre o fechamento do anel de uma cadeia linear, formando apenas um composto cíclico e água [237]. O esquema da formação do dímero lactídeo é mostrado na FIGURA 31.

FIGURA 31 - Formação do lactídeo a partir do ácido láctico [237]

O preço dos dímeros glicolídeo e lactídeo adequados para a síntese do PLGA é muito alto, de modo que para que a produção do polímero seja economicamente viável, os dímeros devem ser sintetizados a partir dos respectivos monômeros [237,240]. O que torna o preço dos dímeros em questão elevado é o processo trabalhoso e demorado de purificação. Adicionalmente, o dímero proveniente do ácido láctico, por ter um centro quiral, pode sofrer racemização durante o processo de síntese [96,237,240–243]. Na maioria dos casos, esse efeito é indesejado e deve ser evitado, para que o polímero produzido com o dímero possa ter propriedades mais previsíveis.

Em um estudo conduzido por HILTUNEN *et al.*, observou-se que o tipo de catalisador e a temperatura utilizados na produção do lactídeo influenciam diretamente na taxa de racemização [243]. Quanto maior a temperatura utilizada na reação, maior será a racemização do lactídeo, independentemente do tipo de catalisador utilizado (com exceção do ácido sulfúrico) [237,243]. Além da temperatura, maiores quantidades de catalisador também provocaram um aumento na taxa de racemização [243].

Por meio da comparação entre reações com e sem catalisador, foi proposto que as reações de transesterificação durante a policondensação possuem um papel importante no processo de racemização. Nesse tipo de reação, a clivagem da ligação éster pode ocorrer em dois pontos da cadeia polimérica (FIGURA 32). Apenas a quebra da ligação marcada com o número 1 na FIGURA 32 pode promover a racemização [237,243]. Em baixas temperaturas, o processo de racemização ocorre normalmente pelo rompimento da ligação carbonila-oxigênio (2). Em temperaturas maiores, há um aumento na possibilidade de rompimento da ligação alquila-oxigênio (1). Alguns catalisadores também são responsáveis pelo aumento da clivagem de ligações na posição 1 durante reações de transesterificação, como o SnOct_2 e ZnCl_2 [243].

FIGURA 32 - Possibilidade de quebra de ligações durante transesterificação em PLA [243]

Além do processo descrito anteriormente, a racemização do lactídeo também pode ocorrer via tautomerismo éster-semiacetal, não somente no oligômero, mas no próprio

dímero cíclico [241,242]. As reações envolvidas são mostradas na FIGURA 33. Assim como nas reações de transesterificação, o processo também é intensificado em temperaturas maiores, e ocorre mesmo na ausência de catalisadores, ainda que em menor grau [242].

FIGURA 33 - Tautomerismo observado no lactídeo e seu respectivo oligômero [242]

Em um outro estudo conduzido por NODA e OKUYAMA avaliou-se a influência de vários catalisadores na conversão de oligômeros do L-ácido láctico em L-lactídeo [244]. As reações foram realizadas em temperaturas na faixa de 190-245 °C, sob vácuo (5 mmHg). Os catalisadores utilizados eram à base de alumínio, titânio, zinco e zircônio, além do tradicional octanoato de estanho. Os catalisadores à base de titânio apresentaram os rendimentos mais baixos; cerca de 45% nos tempos estudados. Observou-se também que neste caso não há dependência entre a concentração do catalisador e o rendimento do lactídeo. A pureza óptica do L-lactídeo obtido foi de aproximadamente 90% (10% de unidades D e *meso*). Os catalisadores à base de alumínio apresentaram rendimentos entre 60 e 75%, com pureza óptica entre 78% e 88%, dependendo do tempo e da quantidade de catalisador usada. O aumento da quantidade de catalisador aumenta o rendimento da reação e reduz a pureza óptica do lactídeo produzido. Já os catalisadores à base de zinco e zircônio apresentaram rendimentos maiores, da ordem de 70-90%, com pureza óptica entre 90-97%, dependendo do tempo de reação e quantidade de catalisador. Embora os catalisadores de zinco e zircônio tenham apresentado resultados interessantes, não foram superiores aos resultados obtidos com o SnOct₂. Este último apresentou rendimento de 90%, com 98% de pureza óptica, com uma concentração de catalisador cinco vezes menor do que os melhores resultados com outros catalisadores, e em apenas metade do tempo [244].

Em um trabalho realizado por YOO *et al.*, foram analisados os efeitos de temperatura, pressão e diferentes catalisadores contendo estanho, na síntese do lactídeo a partir do PLA de baixa massa molar [245]. Dentro da faixa de temperatura estudada (200-240 °C), observou-se que o rendimento do lactídeo impuro era maior com o aumento da temperatura. No entanto, assim como observado no trabalho realizado por Hiltunen *et al.*, temperaturas maiores provocaram um aumento da racemização [243,245]. Foi proposto que o mecanismo de desprotonação do lactídeo, catalisado pelo aumento da temperatura, também é responsável pelo aumento da racemização. Nesse processo, há abstração de um próton do carbono quiral do lactídeo, com subsequente inserção do mesmo pelo lado oposto, formando uma molécula com configuração invertida. Em relação a pressão, dentro da faixa estudada (10-100 Torr), concluiu-se que quanto menor a pressão, maior é o rendimento do lactídeo e menor a racemização. Especula-se que a diminuição da racemização deve-se à aceleração da eliminação de impurezas básicas em pressões mais baixas. Não houve grandes diferenças de rendimento e racemização entre os catalisadores estudados [245].

Independente do método e catalisadores escolhidos para a produção do lactídeo, é fundamental que ele seja criteriosamente purificado para remoção de possíveis oligômeros, ácido lático, água, *meso*-lactídeo, resquícios de solventes, entre outros [96]. A presença destas impurezas, mesmo em quantidades baixas, impedirá a obtenção de um polímero de alta massa molar. Um dos processos mais utilizados para a purificação do lactídeo é a recristalização em tolueno anidro, embora outros solventes como acetona e acetato de etila também possam ser utilizados [96,105,246–251]. A repetição do processo de recristalização normalmente é necessária. Terminada a recristalização, é comum a realização de um procedimento de sublimação do lactídeo em um condensador do tipo “dedo-frio” [174,178,234,247,249–252]. Esta etapa remove traços de umidade e solvente residual da recristalização, que ainda possam estar presentes no lactídeo. Após o processo de purificação, o lactídeo deve ser mantido em atmosfera inerte para evitar a contaminação ou hidrólise.

Em relação à síntese e purificação do glicolídeo, as informações disponíveis na literatura encontram-se quase que exclusivamente em patentes. De um modo geral, a descrição dos experimentos se assemelham aos utilizados para a síntese do lactídeo. No entanto, não é possível concluir quais os melhores parâmetros para otimizar a reação, uma vez que os dados disponíveis são bastante genéricos [250,253–257]. Devido à temperatura de fusão do PGA ser maior que o do PLA, pode-se assumir que as temperaturas necessárias para a despolimerização do PGA serão maiores [258].

Ao contrário do lactídeo, o glicolídeo não possui carbono assimétrico, não apresentando, portanto, isomeria óptica. Porém, o glicolídeo existe em duas formas polimórficas: α -glicolídeo e β -glicolídeo [258–260]. O primeiro se encontra arranjado em um sistema cristalino ortorrômbico e é termodinamicamente estável entre 42-85 °C. O último possui arranjo cristalino monoclinico, é estável em temperaturas menores que 42 °C e é mais sensível a umidade, mesmo em pequenas quantidades. Quando exposto a atmosfera convencional, α -glicolídeo pode ser convertido em β -glicolídeo de maneira lenta, porém imprevisível [258,260]. Por esse motivo, é fundamental que, após purificado, o dímero seja conservado em atmosfera inerte, preferencialmente em uma *glove box*. Desconsiderando a possível presença de produtos de degradação, a reação de polimerização do glicolídeo ocorre da mesma maneira, independente do arranjo cristalino do glicolídeo.

Os procedimentos de purificação do glicolídeo encontrados na literatura também são bastante genéricos. Há relatos do uso do procedimento de recristalização com isopropanol, diclorometanol, tetraidrofurano (THF), acetato de etila, acetona, tolueno, benzeno, cicloexano, entre outros solventes [197,255,256,258,261,262]. Assim como na purificação do lactídeo, a sublimação do glicolídeo pós-recristalização é recomendado para o preparo de polímeros de alta massa molar [255,257].

3.3 Esterilização de materiais para aplicações biomédicas

Os polímeros preparados com a intenção de serem utilizados em aplicações biomédicas precisam ser esterilizados, de modo a reduzir o risco de infecções e complicações pós-operatórias. Os métodos mais utilizados para a esterização são: esterilização térmica por calor seco, esterilização térmica por vapor saturado, esterilização por radiação ionizante e esterilização química, sendo o óxido de etileno (EtO) o composto mais utilizado nessa categoria [263,264]. De um modo geral, aceita-se que um material é estéril quando a possibilidade de sobrevivência de micro-organismos viáveis é da ordem de 10^{-6} [265]. Devido à natureza agressiva dos processos citados, é comum haver alterações nas características e propriedades do material submetido à esterilização. Por esse motivo, o método ideal de esterilização varia de acordo com o material, e será aquele capaz de reduzir a carga microbiana de acordo com a legislação, causando o menor impacto possível nas propriedades do material.

Os métodos de esterilização por calor seco ou úmido, frequentemente usados para esterilizar instrumentos cirúrgicos, empregam temperaturas superiores a 100 °C e possuem

uso bastante limitado para a esterilização do PLGA, uma vez que podem causar deformações, e/ou degradações hidrolíticas, fusão do polímero, alteração de suas propriedades mecânicas, entre outras [263]. Estudos mostram que, no processo de esterilização por calor úmido, a utilização de uma temperatura de 129 °C, por apenas 60 segundos, é suficiente para provocar uma redução significativa da massa molar do polímero, acarretando uma alteração na sua cinética de degradação [263,266]. O processo de esterilização por calor seco não é utilizado para o PLGA, devido à necessidade da utilização de temperaturas ainda mais altas (160–190 °C) [263].

A esterilização química com EtO pode ser uma solução para polímeros sensíveis ao calor e/ou a umidade. Embora as alterações nas propriedades do material sejam drasticamente reduzidas com a utilização do EtO, frequentemente são encontrados resíduos tóxicos remanescentes na superfície ou dentro do material, mesmo após um longo período de armazenamento [263,267]. Por esse motivo, é fundamental que o material seja submetido a um processo de aeração pós-esterilização, para que a quantidade de EtO ainda presente atinja valores aceitáveis. A quantidade de gás absorvida durante o processo e o tempo necessário de aeração, para sua posterior eliminação, dependem do tipo de material a ser esterilizado e das condições de esterilização/aeração [267]. Além de ser tóxico, o EtO é também um gás altamente inflamável e deve ser manuseado apenas por operadores habilitados [265,268,269].

A esterilização por radiação gama é um método que tem-se mostrado bastante eficiente para tratar materiais médicos ou farmacêuticos [263–265,268,270]. Devido ao aumento da utilização de dispositivos médicos descartáveis nos últimos anos, houve um aumento considerável na utilização desse tipo de procedimento. Em 2012, eram cerca de 160 irradiadores comerciais de cobalto-60 utilizados para esterilização de materiais, espalhados em 47 países [271]. Ao contrário da esterilização química, o processo por radiação gama não deixa resíduos, além de ser rápido (processo contínuo e automático), fácil (apenas controle de tempo de exposição e dose) eficiente, seguro, e poder ser realizado com o produto já em sua embalagem final [263,265,271].

Assim como outros métodos citados, a utilização da radiação gama para esterilização do PLGA também pode causar a degradação do polímero e alteração de suas propriedades [265]. Após a exposição à radiação, ocorre a formação de radicais livres devido à cisão de cadeias, o que geralmente provoca uma diminuição da massa molar. De um modo geral, essa variação é dependente da dose e do tipo de polímero, além das condições utilizadas durante o processo [118,268,272–274]. Há na literatura relatos de que

doses usualmente utilizadas para esterilização (25 kGy) são suficientes para provocar redução da massa molar em PGA, PLA e PLGA [118,263]. Ainda que a resistência à tração permaneça com valores similares imediatamente após radiação, assim que a hidrólise se inicia, as estruturas cristalinas são desfeitas e a redução ocorre de maneira muito mais drástica e rápida [118].

Após a irradiação, observou-se também que a diminuição do valor da massa molar média numérica ($\bar{M}_n$) é mais acentuada que o da massa molar média ponderal ($\bar{M}_w$). Este fenômeno sugere que o impacto da radiação é maior em cadeias mais curtas [118,264,275,276]. Pelo mesmo motivo, concluiu-se que o mecanismo de cisão pelos grupos terminais da cadeia polimérica exerce um impacto maior que o de cisão aleatória [118,277,278]. Portanto, a análise da extensão do dano causado pela radiação em determinado polímero deve ser realizado utilizando amostras com diferentes valores de massa molar inicial.

Alguns trabalhos reportam a influência da radiação nas propriedades do PLGA usando altas doses, porém, estudos mostrando a influência de baixas doses usadas para esterilização (~ 25 kGy) são escassos [264,270,272,274]. Embora a dose de 25 kGy seja considerada padrão para esterilização de dispositivos médicos, doses menores podem ser utilizadas, se a validação do processo for possível [265,271].

Considerando o exposto anteriormente e o fato de o IPEN possuir um irradiador multipropósito de cobalto-60 em suas instalações, o método de esterilização por radiação gama seria o escolhido para a esterilização do PLGA. Para tanto, o impacto da radiação gama nas propriedades do PLGA de diferentes massas molares necessita ser estudado.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O preparo dos dímeros L-lactídeo e glicolídeo envolve duas etapas: a produção dos prepolímeros (PLLA e PGA) de baixas massas molares por policondensação, com subsequente produção dos dímeros a partir destes. Os detalhes da metodologia utilizada estão descritos a seguir

4.1 Síntese do PLLA por policondensação e formação do l-lactídeo

Para a síntese do L-lactídeo, utilizou-se o reator do edifício semi-industrial da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo (FIGURA 34). Um condensador foi conectado ao reator, juntamente a uma bomba de vácuo, para que a água liberada na reação de policondensação fosse constantemente removida por destilação à vácuo.

Adicionou-se 1 litro de ácido L-lático (Quimesp) 85% no vaso do reator. A primeira etapa da reação é a remoção da água contida no reagente. Após a adição do reagente, ajustou-se a temperatura do sistema para 120 °C e a pressão em 65 mbar. O tempo necessário para a completa remoção da água pode variar de acordo com a quantidade de reagente utilizada. Neste caso, em 4 horas, 230 mL de água foram coletados. Após esse período, a velocidade de remoção da água diminuiu drasticamente e, então, o iniciador SnOct_2 foi adicionado na proporção de 0,5% em peso. A temperatura do sistema foi lentamente aumentada até 180 °C, e a pressão mantida em 65 mbar.

FIGURA 34 - Reator utilizado na síntese do L-lactídeo

Após cerca de 4 horas, 150 mL adicionais de água foram coletados, totalizando 380 mL. Após 15 minutos sem gotejamento no coletor, ainda a 180 °C, um líquido de

aspecto amarelado passou a ser coletado lentamente. Os primeiros 20 mL do líquido foram descartados e a primeira etapa da reação foi finalizada. Os valores de temperatura e pressão utilizados no experimento foram baseados em valores encontrados na literatura e no tipo de equipamento disponível [73,105,237–239,243–245].

A segunda etapa da reação consiste da despolimerização do PLLA de baixa massa molar produzido anteriormente. Para tanto, a temperatura do sistema foi aumentada para 200 °C, e a temperatura do condensador do reator químico foi ajustada para 90 °C, de modo que o lactídeo desprendido da massa no estado gasoso seja liquefeito e então coletado. Para atingir a temperatura desejada, utilizou-se uma fita de aquecimento conectada a um autotransformador. A pressão do sistema foi mantida em 65 mbar. A reação de despolimerização foi conduzida a 200 °C por 4 horas. Durante esse tempo, o líquido amarelado continuou a ser coletado com velocidade praticamente constante. Após as 4 horas, houve uma redução na velocidade do gotejamento, e a temperatura foi aumentada lentamente até atingir 220 °C. Após o aumento, o líquido continuou a ser coletado por mais 2 horas, quando então o gotejamento parou por completo.

O material solidificado foi recolhido e iniciou-se o processo de purificação. Nesta etapa, o dímero foi dissolvido em tolueno a 85 °C, e posteriormente colocado em um *freezer* para ser recristalizado em uma temperatura de -15 °C. Após 24 horas, o material foi submetido ao processo de filtração à vácuo e levado a um dessecador à vácuo por aproximadamente 2 horas. Todo o procedimento de recristalização foi repetido. Posteriormente, o lactídeo seco foi sublimado duas vezes, utilizando um condensador do tipo “dedo frio” (FIGURA 35), mergulhado em um banho de silicone a 90 °C. Após a segunda sublimação, o produto purificado foi levado a uma *glove box* e o rendimento da reação foi calculado. O procedimento descrito foi realizado duas vezes, mantendo-se os parâmetros.

Devido às limitações do reator utilizado, não foi possível a utilização de pressões menores que 65 mbar. Por esse motivo, a reação foi realizada mais duas vezes, utilizando a aparelhagem esquematizada na FIGURA 36. Nessas circunstâncias, a pressão utilizada na segunda etapa da reação, foi de 0,2 mbar. A quantidade de monômero adicionada ao balão nesse caso foi de 500 mL, em vez de 1 L. Por esse motivo, o tempo necessário para a finalização da reação foi menor. O restante dos parâmetros, como temperatura da reação, temperatura do condensador e quantidade de iniciador utilizada permaneceram os mesmos.

FIGURA 35 - Sublimador do tipo "dedo frio"

FIGURA 36 - Esquema da vidraria utilizada para a síntese dos dímeros

O L-lactídeo purificado foi caracterizado por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). O excesso enantiomérico foi determinado por polarimetria.

4.2 Síntese do PGA por policondensação e formação do glicolídeo

A metodologia utilizada para a preparação do glicolídeo foi similar à do L-lactídeo. No entanto, não foi possível obter o produto no reator químico mostrado na FIGURA 34. Devido às limitações de pressão já mencionadas, o PGA de baixa massa molar sofreu degradação antes de atingir a temperatura ideal de despolimerização. Por esse motivo, consideraram-se apenas os testes realizados com a aparelhagem mostrada na FIGURA 36.

No balão de duas bocas, adicionaram-se 500 mL de ácido glicólico 70% (Dinâmica). Assim como na síntese do L-lactídeo, a primeira etapa da reação consiste da remoção inicial da água contida no reagente, seguida da reação de policondensação do ácido glicólico. O procedimento de remoção da água foi realizado a 120 °C e a vácuo, por cerca de 2 horas. Após a remoção inicial da água (cerca de 150 mL), a temperatura do banho foi ajustada para 180 °C e o iniciador SnOct_2 foi adicionado ao balão, na mesma proporção utilizada para o PLLA (0,5% em peso). Após 2 horas, cerca de 55 mL de água provenientes da policondensação foram coletados e a primeira etapa foi finalizada. Os parâmetros de temperatura para a síntese do prepolímero PGA são mais limitados, uma vez que o ponto de fusão do PGA é maior do que o do PLLA. Uma temperatura menor que 170 °C já é suficiente para deixá-lo no estado sólido, mesmo considerando uma baixa massa molar.

A mesma fita de aquecimento foi enrolada no condensador, porém, como o ponto de fusão do glicolídeo é menor, a temperatura da fita foi ajustada para 85 °C. A pressão do sistema foi ajustada para 0,2 mbar e a temperatura do banho de silicone foi aumentada em cerca de 5 °C a cada 20 minutos, até que houvesse o gotejamento do glicolídeo no coletor. Observou-se experimentalmente que a formação do glicolídeo requer temperaturas mais elevadas do que as utilizadas para o L-lactídeo, uma vez que a coleta do material se iniciou apenas quando a temperatura estava em 220 °C. A razão do aquecimento se manteve constante até que a temperatura do sistema estivesse em 250 °C, que foi então mantida até o término da reação. O tempo da segunda etapa da reação foi de aproximadamente 6 horas.

Conforme já mencionado, não existe na literatura um procedimento considerado padrão para a purificação do glicolídeo. Por esse motivo, para determinar o solvente mais adequado para o processo de recristalização do glicolídeo, utilizaram-se três solventes

diferentes: tolueno, acetato de etila e álcool isopropílico. A escolha dos solventes foi baseada na sugestão de outros trabalhos disponíveis na literatura [255,256,258,261,262].

Separaram-se três alíquotas de 20 g do glicolídeo impuro para serem dissolvidas em cada um dos solventes a 75 °C. Posteriormente, as misturas foram colocadas em um congelador para serem recristalizadas em uma temperatura de -15 °C. Após 24 horas, os produtos recristalizados foram submetidos ao processo de filtração a vácuo e levados a um dessecador a vácuo por 2 horas. Todo o procedimento de recristalização foi repetido. Finalizada a recristalização, realizou-se uma análise de ressonância magnética nuclear de ^1H para determinar qual o solvente mais efetivo para a purificação do glicolídeo. Uma vez determinado o solvente ideal, o procedimento de recristalização foi realizado mais duas vezes no glicolídeo impuro restante. Posteriormente, o produto recristalizado e seco foi sublimado duas vezes, utilizando o mesmo procedimento descrito para o L-lactídeo, porém ajustando a temperatura do banho em 82 °C. Por fim, o glicolídeo purificado foi levado a uma *glove box* e pesado para o cálculo do rendimento. Todo o procedimento de síntese foi realizado três vezes. O glicolídeo purificado também foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , FTIR e DSC.

4.3 Preparação dos iniciadores e coiniciadores

As reações envolvendo a preparação do amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) foram realizadas em atmosfera de argônio anidro, utilizando técnicas de síntese em atmosfera inerte e *glove box*. Os solventes utilizados foram previamente purificados por agentes secantes, destilação e desgaseificação antes do uso.

O iniciador amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) foi preparado conforme descrito na literatura por CHMURA *et al.*, KOL *et al.* e DARGAVILLE *et al.* [226,279,280]. Esse procedimento pode ser dividido em 2 partes: a síntese do ligante 2,2',2'' – [nitrilotris(metileno)]tris[4,6-di-*terc*-butilfenol)], e a complexação do ligante com o propóxido de zircônio em isopropanol ($\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_4^i\text{PrOH}$). As duas etapas são descritas a seguir.

Para a síntese do ligante, adicionaram-se em um frasco 8,25 g (40 mmol) de 2,4-di-*terc*-butilfenol, 0,47 g (3,3 mmol) de hexametenotetramina e 1,21 g (14,2 mmol) de uma solução aquosa de formaldeído (35,3%). A mistura foi aquecida a 125 °C e mantida sob refluxo e agitação constante por 48 horas (FIGURA 37). Após esse tempo, a reação foi interrompida pela adição de 100 mL de clorofórmio, e o produto resultante foi lavado 3 vezes

FIGURA 37 - Síntese do ligante para preparo do iniciador de zircônio

Na segunda etapa, 1,55 g (4 mmol) de $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_4\text{PrOH}$, dissolvido em 5 mL de tolueno, foi adicionado gota a gota em um balão volumétrico contendo 2,6 g (4 mmol) do ligante purificado dissolvido em 20 mL de tolueno (FIGURA 38). O propóxido de zircônio (IV) foi adquirido da empresa Sigma-Aldrich e utilizado sem etapas adicionais de purificação. A adição do $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_4\text{PrOH}$ foi feita sob agitação a 0 °C. Após o término da adição, o resfriamento foi interrompido, e a mistura foi mantida sob agitação por 4 horas a temperatura ambiente. Após esse tempo, o tolueno foi removido sob pressão reduzida, e mais 20 mL de tolueno foram adicionados à mistura. Com o auxílio de um soprador de calor, a mistura foi aquecida e posteriormente filtrada para remoção de sólidos insolúveis. Após a filtração, o produto foi mantido em uma temperatura de -15 °C por 24 horas para recristalização. O sólido incolor obtido foi lavado com hexano refrigerado e submetido a um processo de secagem à vácuo, para ser posteriormente armazenado em uma *glove box*. Após esse processo, o rendimento foi calculado. A estrutura molecular do iniciador foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C .

O iniciador SnOct_2 foi adquirido da empresa Sigma-Aldrich e utilizado sem necessidade de purificação.

FIGURA 38 - Complexação do ligante com o propóxido de zircônio (IV)

4.4 Síntese do PLGA na proporção 85/15

Para todas as reações de polimerização, os monômeros, iniciador e coiniciador (se aplicável) foram adicionados em um tubo de *Schlenk* previamente condicionado em uma *glove box*. As reações de síntese do PLGA na proporção 85/15 foram divididas em duas etapas. Na primeira etapa, o objetivo principal era determinar as condições ótimas de síntese do PLGA de alta massa molar, utilizando dois tipos de iniciadores diferentes. Por esse motivo, inicialmente utilizou-se o L-lactídeo sintetizado de acordo com o procedimento descrito e o glicolídeo adquirido da empresa Sigma-Aldrich®. Dessa maneira, possíveis interferências de impurezas no lactídeo sintetizado poderiam ser isoladas com maior facilidade. Uma vez determinada as melhores condições de síntese, as reações foram repetidas utilizando ambos os dímeros sintetizados e purificados.

A razão entre os monômeros L-lactídeo e glicolídeo utilizada foi de 85:15 em mol, para todas as reações, e a soma da massa dos monômeros foi de aproximadamente 2 gramas. O tipo e quantidades de iniciador, coiniciador e tempo utilizados nas reações estão indicados individualmente junto aos resultados obtidos em cada reação. A temperatura utilizada foi de 130 °C em todos os casos.

Decorrido o tempo de reação proposto, o tubo de *Schlenk* foi aberto e algumas gotas de metanol foram adicionadas para interromper a reação. O polímero resultante foi dissolvido em cerca de 50 mL de diclorometano, e a solução (polímero + solvente) foi transferida para um balão de fundo redondo para remoção do solvente utilizando um evaporador rotativo. O sólido resultante foi analisado via RMN de ^1H para determinação da conversão dos dímeros. Posteriormente, o material foi lavado duas vezes com 50 mL de metanol, e analisado novamente por RMN de ^1H para a determinação da razão lactídeo/glicolídeo no produto final

e por RMN de ^{13}C para determinação da sequência dos monômeros e taxa de racemização. A massa molar média numérica ($\bar{M}_n$), massa molar média ponderal ($\bar{M}_w$) e o índice de polidispersividade (PDI) foram determinados por cromatografia de permeação em gel (GPC). Algumas amostras foram analisadas por DSC e termogravimetria (TG) para determinação de suas propriedades térmicas.

4.5 Preparação de filmes e irradiação do PLGA

Filmes de PLGA foram preparados utilizando a técnica de evaporação de solvente. Aproximadamente 0,5 g de cada amostra de PLGA com diferentes valores de massa molar (34500 Da, 45700 Da, 64800 Da, 82900 Da, 99800 Da e 149300 Da) foi dissolvido em 6 mL de clorofórmio. Cada mistura foi agitada à temperatura ambiente e a solução foi despejada em placas de Petri com 75 mm de diâmetro. As amostras foram deixadas à temperatura ambiente por 24 horas para completa evaporação do solvente. Os filmes preparados foram irradiados no irradiador multipropósito de cobalto-60 do Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) do IPEN (fontes modelo C-188 fornecidas pela MDS Nordion – Canadá). As doses utilizadas foram de 10 kGy, 18 kGy, 25 kGy e 50 kGy (valores próximos aos utilizados para esterilização) com uma taxa de dose de 3,75 kGy/h. Os filmes foram irradiados em atmosfera comum, à temperatura ambiente. Após o processo de irradiação, a massa molar de cada uma das amostras foi determinada novamente por GPC.

4.6 Caracterização dos dímeros e polímeros sintetizados

A seguir são discutidos os parâmetros utilizados em cada uma das técnicas usadas para a caracterização do material produzido

4.6.1 Espectroscopia na região do infravermelho

Espectroscopia na região do infravermelho é uma técnica instrumental simples e rápida que permite a identificação de grupos funcionais. Assim como todas as outras formas de espectroscopia, o método é baseado na interação das moléculas e átomos com a radiação eletromagnética. Quando uma molécula recebe radiação eletromagnética, a energia será absorvida caso a frequência da radiação seja compatível com a frequência da vibração de átomos e grupos de átomos do composto em questão. A absorção dessa energia promove um

aumento na amplitude de vibração desses átomos ao redor das ligações covalentes que os ligam [281]. Uma vez que os grupos funcionais possuem diferentes arranjos de átomos e ligações químicas, a absorção da radiação infravermelha será de maneira característica a estes tipos de arranjos. Ao comparar a radiação emitida com a transmitida, um espectro característico aos grupos funcionais presentes na estrutura da amostra é gerado [282].

Uma das principais limitações do método de espectroscopia convencional era o longo tempo de aquisição. Com a finalidade de reduzir o tempo necessário para cada análise, foi desenvolvido o método de espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). Neste método, todas as frequências de infravermelho são medidas simultaneamente, em vez de individualmente, como no método convencional [283,284]. A solução foi encontrada utilizando um dispositivo óptico chamado interferômetro, que produz um único tipo de sinal contendo todas as frequências de infravermelho codificadas. Para decodificar o sinal produzido e transformá-lo em um espectro, utiliza-se um método matemático chamado transformada de Fourier. Utilizando esta técnica, o tempo necessário para aquisição de um espectro foi reduzido para apenas alguns segundos [284].

4.6.1.1 Parâmetros utilizados para análise de FTIR

Os espectros das amostras do L-lactídeo, glicolídeo e PLGA foram obtidos em um espectrômetro FTIR Spectrum 100 da marca Perkin Elmer®. Este equipamento conta com um acessório de refletância total atenuada (ATR) com cristal de diamante, dispensando o tradicional método de preparação de amostras pela técnica da pastilha de brometo de potássio. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente, no estado sólido, utilizando o intervalo de 650-4000 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} .

4.6.2 Ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C

O núcleo de certos elementos químicos e isótopos se comportam como se fossem ímãs girando em torno de um eixo. Exemplos de isótopos com estas propriedades são: ^1H e ^{13}C . Quando estes compostos são submetidos a um forte campo magnético e irradiados com radiação eletromagnética, o núcleo dos compostos pode absorver energia, provocando a excitação do *spin* do núcleo. Quando os núcleos sofrem relaxamento, a energia liberada (diferença entre o estado normal/excitado do *spin*) é detectada pelo equipamento, que os apresenta como um registro da frequência do sinal *versus* sua intensidade. Estes

espectrômetros utilizam ímãs potentes e radiação eletromagnética na frequência de ondas de rádio [282]. Além ^1H e ^{13}C , outros isótopos podem ser utilizados, como o ^{15}N , ^{19}F , e ^{31}P .

4.6.2.1 Parâmetros utilizados para análise de RMN

Os espectros de RMN foram realizados em espectrômetro Bruker, modelo Avance III, operando a 400 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C . As aquisições dos espectros foram realizadas a 25 °C, utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente para o iniciador, L-lactídeo e PLGA, e acetona deuterada para o glicolídeo. As concentrações utilizadas foram de aproximadamente 5 mg/mL para a RMN de ^1H e 40 mg/mL para a RMN de ^{13}C . Para as análises de RMN de ^1H utilizaram-se 16 varreduras, enquanto que para as análises de RMN ^{13}C utilizaram-se 1024 varreduras.

4.6.3 Cromatografia de permeação em gel

A cromatografia de permeação em gel (GPC) é uma técnica de fracionamento de cadeias poliméricas, baseada no volume hidrodinâmico que cada uma delas ocupa em solução. O princípio do fracionamento da GPC consiste da separação do polímero em um número grande de frações, com variadas massas molares. A separação ocorre por meio do bombeamento de uma solução do polímero através de uma coluna recheada com um gel poroso, fazendo com que as cadeias poliméricas menores penetrem nos poros, enquanto que as cadeias maiores, contornam as partículas da coluna [285,286]. Por terem penetrado nos poros, as cadeias menores percorrem um caminho maior que as cadeias maiores e, conseqüentemente, necessitam de mais tempo para sair da coluna. Fazendo-se uma relação com o tempo de eluição de amostras de polímeros com massas molares conhecidas, é possível determinar o valor da massa molar de uma amostra [285,287].

Durante o processo de polimerização, o crescimento de cada uma das cadeias poliméricas é independente, ou seja, ao final da reação serão produzidas cadeias poliméricas com comprimentos variados, oscilando em torno de uma média. O cálculo da massa molar média de uma amostra deve ser estatístico, pois necessariamente representa uma distribuição de valores. Dependendo das considerações feitas no transcorrer dos cálculos matemáticos, pode-se obter diferentes tipos de massas molares médias [285,288,289]. Os tipos mais utilizados para representar os valores de massa molar dos polímeros são brevemente explicados a seguir.

4.6.3.1 Massa molar média numérica ($\bar{M}_n$)

A $\bar{M}_n$ é calculada pela soma das massas molares de todas as cadeias, dividido pelo número de cadeias, isto é, uma média numérica convencional. Este cálculo atribui um peso maior ao número de cadeias presentes na amostra. O cálculo da $\bar{M}_n$ é mostrado na equação 1 [285,289].

$$\bar{M}_n = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi}{\sum_{i=1}^{\infty} Ni} = \frac{\text{massa total do sistema polimérico}}{\text{nº total de moléculas do sistema}} \quad (1)$$

sendo Ni o número de cadeias com massa molar Mi .

4.6.3.2 Massa molar média ponderal ($\bar{M}_w$)

Neste tipo de cálculo, a massa das cadeias presentes em cada fração é o item mais importante, e contribui de maneira ponderada para o cálculo da média total. O cálculo da $\bar{M}_w$ é mostrado na equação 2 [285,289].

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi^2}{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi} = \sum_{i=1}^{\infty} wi.Mi \quad (2)$$

em que wi é a fração em massa do polímero que possui massa molar Mi .

4.6.3.3 Massa molar Z ($\bar{M}_z$)

Quando se deseja atribuir um peso ainda maior à massa molar de cada fração, usa-se a $\bar{M}_z$. Este valor é mais sensível às frações de altas massas molares do que as demais médias. O cálculo da $\bar{M}_z$ é mostrado na equação 3 [285,289].

$$\bar{M}_z = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi^3}{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi^2} \quad (3)$$

4.6.3.4 Curvas de distribuição de massa molar

A distribuição ponderal das várias massas molares existentes em uma amostra polimérica é conhecida por curva de distribuição de massa molar. Nela estão representados

todos os valores de média explicados anteriormente [285]. Uma representação esquemática dessa curva é apresentada na FIGURA 39 [289].

FIGURA 39 - Curva de distribuição de massa molar mostrando as principais médias [289]

Para conhecer o quão larga ou estreita é a curva de distribuição, calcula-se o índice de polidispersão ou polidispersividade (PDI), que é definida pela relação $\bar{M}_w/\bar{M}_n$ [285].

4.6.3.5 Parâmetros utilizados para análise de GPC

Para a obtenção dos dados referentes às massas molares do PLGA sintetizado, utilizou-se um cromatógrafo PL-GPC 50 Integrated da marca *Agilent Technologies*, equipado com colunas PolarGel-M, também da marca *Agilent Technologies*, previamente calibradas com padrões de poliestireno de baixo PDI. Em pequenos frascos, as amostras dos materiais foram dissolvidas em tetraidrofurano (THF) padrão GPC, em concentração aproximada de 2 mg/mL. As condições de operação foram as seguintes: taxa de bombeamento de 1 mL/min, temperatura de 35 °C e volume de injeção de 100 µL.

4.6.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial é um tipo de análise térmica que monitora a diferença de energia fornecida a uma determinada substância e um material referência, em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma variação controlada de temperatura. Utilizando essa técnica, é possível observar os efeitos de calor associados com alterações físicas da amostra, como mudanças de fase ou até

mesmo reações químicas, como desidratação, degradação, óxidorredução, etc. [290]. Na ciência dos polímeros em particular, é muito importante obter informações como temperatura de fusão (T_m), temperatura de transição vítrea (T_g) (ganho de mobilidade em domínios amorfos), temperatura de cristalização (T_c), bem como as energias envolvidas em cada um desses processos, já que afetam diretamente sua aplicação e processabilidade. Uma vez que todas essas transições envolvem alterações na capacidade calorífica do material, é possível detectá-las pela análise de DSC [291].

4.6.4.1 Parâmetros utilizados para as análises de DSC

As análises de DSC foram feitas em um equipamento modelo DSC Q20, da marca *TA Instruments*. As curvas foram obtidas sob atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 50 mL/min. A razão de aquecimento/resfriamento utilizada foi de 10 °C/min. As amostras foram aquecidas a partir de 25 °C até 170 °C, sendo posteriormente resfriadas até -10 °C e finalmente aquecidas até 195 °C novamente. Os valores de temperatura de fusão (T_m), temperatura de transição vítrea (T_g) e a temperatura de cristalização a frio (T_{cc}) foram obtidos a partir do segundo ciclo de aquecimento. Utilizaram-se massas em torno de 5-8 mg para todas as análises.

4.6.5 Análise termogravimétrica (TG)

A análise termogravimétrica (TG) é um tipo de análise térmica em que a variação da massa da amostra é monitorada em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma variação controlada de temperatura (normalmente, porém não limitada a uma taxa constante). Por meio dessa técnica é possível detectar alterações que o aquecimento pode provocar na massa das substâncias, determinar a faixa de temperatura em que possuem composição fixa e definida e a temperatura de degradação da amostra [292].

As curvas de variação de massa em função do tempo e/ou temperatura são denominadas curvas termogravimétricas. Um exemplo deste tipo de curva é mostrado na FIGURA 40 [293]. Nesta figura, observa-se que a substância analisada é termicamente estável entre os pontos 1 e 2 (patamar inicial). O ponto 2 corresponde à T_i (temperatura inicial), onde inicia-se o processo de decomposição térmica, com a liberação da substância volátil Z_g . O ponto 3 corresponde à T_f (temperatura final) e representa o término da decomposição térmica, uma vez que não há mais variação da massa. O degrau 2-3 permite

obter dados quantitativos sobre a variação de massa sofrida pela amostra em relação ao tempo e/ou à temperatura. Extrapolando as linhas de base e a linha T, obtém-se os pontos T_{onset} e T_{endset} , definidos como início e fim do evento térmico, uma vez que são mais fáceis de serem determinados do que a T_i e T_f [292,293]. Dentre as principais aplicações da TG destacam-se a determinação da estabilidade térmica, o teor de umidade, a determinação de carga inorgânica em polímeros, o acompanhamento de reações de cura em tintas, entre outras [293].

FIGURA 40 - Características de uma curva termogravimétrica [293]

4.6.5.1 Parâmetros utilizados para as análises de TG

As análises de TG foram realizadas em um equipamento modelo SDT Q600, da marca *TA Instruments*. As curvas termogravimétricas foram obtidas sob atmosfera de ar comprimido, com fluxo de 100 mL/min. As amostras foram aquecidas, a partir da temperatura ambiente, até 450 °C, com uma taxa de aquecimento de 20 °C/min. Assim como para as análises de DSC, utilizaram-se massas de amostras em torno de 5-8 mg.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Cálculo de rendimento e caracterização do L-lactídeo

Na TABELA 3 são apresentados os resultados obtidos após a síntese do L-lactídeo, utilizando os dois tipos de aparelhos mencionados na seção anterior.

TABELA 3 - Valores de massa utilizados e obtidos na reação de síntese do lactídeo

Reação	Massa total da solução de ácido L-lático (g)	Massa da água removida (g)	Massa restante (g)	Massa de lactídeo purificado ^c (g)	Rendimento ^c (%)
1 ^a	1210	382	828	158	19,1
2 ^a	1210	366	844	169	20,0
3 ^b	605	199	406	106	26,1
4 ^b	605	202	403	111	27,5

^a Reações utilizando reator semi-industrial / ^b Reações utilizando vidraria comum / ^c Após 2 processos de recristalização (excluindo sublimação)

O rendimento da reação apresentado na TABELA 3 foi calculado utilizando a equação 4, ou seja, o valor da massa da água removida na reação foi desconsiderado no cálculo.

$$\% \text{ Rendimento} = \frac{\text{Massa do lactídeo purificado}}{\text{Massa restante}} \times 100 \quad (4)$$

O procedimento de sublimação também não foi considerado no cálculo, uma vez que este não foi realizado na massa total de lactídeo recuperado após a recristalização. A sublimação do material foi feita conforme necessidade de uso, com um rendimento entre 88-92%, calculado após a repetição do processo.

Analisando os resultados de rendimento expostos na TABELA 3, observou-se que o rendimento das reações 3 e 4 (realizadas com vidraria convencional) foi cerca de 35 % superior aos rendimentos das reações 1 e 2 (reator semi-industrial). Uma possível explicação para esta variação é a pressão menor utilizada para as reações 3 e 4 (0,2 mbar x 65 mbar para as reações 1 e 2).

Na FIGURA 41 é mostrada a variação de cor entre o lactídeo impuro e parcialmente

purificado. A primeira e a segunda foto representam o lactídeo coletado imediatamente após a despolimerização. A cor amarelada é devido a reações secundárias durante o processo, como a decomposição parcial dos dímeros [109,147]. Após a recristalização, os subprodutos foram removidos e o produto passou a ter sua cor branca característica.

FIGURA 41 - Variação de cor do lactídeo impuro e recristalizado

5.1.1 Caracterização do L-lactídeo por FTIR

Após submeter as amostras de lactídeo ao procedimento completo de purificação, o espectro FTIR mostrado na FIGURA 42 foi obtido.

FIGURA 42 - Espectro FTIR do lactídeo sintetizado e purificado

Para facilitar a identificação dos grupos funcionais, as bandas destacadas no espectro da FIGURA 42 são apresentadas na TABELA 4, com as suas respectivas atribuições.

TABELA 4 - Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho [93,153,294]

Banda de absorção (cm ⁻¹)	Atribuição
3000-2700	Estiramento CH ₃ e CH
1750	Estiramento C=O do COO
1500-1300	Deformação CH ₃
1250	Estiramento C-COO
1145	Estiramento CH ₃
1097	Estiramento COC
1055-950	Estiramento CH ₃

Analisando a TABELA 4 com as respectivas bandas de absorção, observou-se que os grupos funcionais esperados para o L-lactídeo foram identificados (CH₃, CH, C=O e C-O). O espectro obtido também está de acordo com o espectro de FTIR teórico para o L-lactídeo (FIGURA 43) [93,295].

FIGURA 43 - Espectro FTIR do L-lactídeo encontrado na literatura [295]

5.1.2 Caracterização do L-lactídeo por RMN de ¹H e ¹³C

Análises de RMN também foram realizadas com o propósito de confirmar a estrutura esperada do L-lactídeo.

Na FIGURA 44 é mostrada uma comparação dos espectros de RMN de ^1H do L-lactídeo impuro, apenas recristalizado, e recristalizado e sublimado duas vezes. Nesta figura, destacou-se a região entre 4,3 e 5,4 ppm, onde observaram-se três picos distintos. O primeiro, em 4,38 ppm, é um quadrupletos referente ao hidrogênio do grupo CH do ácido láctico. O segundo e maior pico, em 5,04 ppm, é um quadrupletos referente ao hidrogênio do grupo CH do lactídeo. Por fim, tem-se o pico em 5,20 ppm, referente ao grupo metil de um oligômero do ácido láctico, proveniente de um processo de polimerização parcial do lactídeo impuro. Evidentemente, o primeiro e terceiro picos devem estar ausentes no lactídeo purificado. É possível observar na figura que uma única recristalização com tolueno (II) não foi suficiente para eliminar todas as impurezas, uma vez que os picos provenientes do ácido láctico e do PLA ainda estão presentes, ainda que em menor intensidade. Já no espectro III, apenas o quadrupletos referente ao CH do lactídeo foi observado. Este resultado confirma a necessidade da repetição do processo de recristalização e sublimação.

FIGURA 44 - Comparação entre o lactídeo impuro e em diferentes estágios de purificação

O espectro de RMN ^1H completo do lactídeo purificado é apresentado na FIGURA 45. Neste espectro, além do quadrupletos em 5,04 ppm referente ao CH do lactídeo, observou-

se também o dubleto em 1,67 ppm, referente ao grupamento CH_3 . As informações das atribuições dos sinais são resumidas na TABELA 5. Todos os valores encontrados estão de acordo com a literatura [93,153]. A ausência de picos provenientes do ácido láctico, na região de 4,4 ppm, e PLA, na região de 5,2 ppm, também confirma que o lactídeo preparado é adequado para a síntese do PLGA de alta massa molar.

FIGURA 45 - Espectro de RMN ^1H do lactídeo sintetizado e purificado

TABELA 5 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de ^1H do lactídeo

Desl. quím. (ppm)	Multiplicidade	Atribuição	Nº de ^1H
1,67	Singlete	CH_3 - Lactídeo	6
5,04	Quadrupeto	CH - Lactídeo	2

O espectro de RMN ^{13}C do lactídeo purificado é apresentado na FIGURA 46. Neste espectro, observaram-se os 3 picos esperados para o lactídeo. O primeiro deles, em 14,91 ppm, corresponde ao carbono do grupamento metil. O segundo pico, na região de 72 ppm, é referente ao carbono do grupo metino. Por fim, o pico em torno de 168 ppm é referente ao carbono presente na carbonila do produto. As atribuições dos sinais encontrados no espectro

são resumidas na TABELA 6. Assim como no espectro de RMN ^1H , todos os picos esperados para o lactídeo foram encontrados e estão de acordo com literatura [93,153,243].

FIGURA 46 - Espectro de RMN ^{13}C do lactídeo sintetizado e purificado

TABELA 6 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de ^{13}C do lactídeo

Deslocamento químico (ppm)	Atribuição
14,91	CH_3
72,20	CH
168,05	C=O

5.1.3 Determinação do excesso enantiomérico do L-lactídeo

O excesso enantiomérico do L-lactídeo preparado neste trabalho foi determinado por meio da medida da rotação óptica de uma amostra dissolvida em clorofórmio (1 g/dm^3), utilizando um polarímetro com uma lâmpada de vapor de sódio (589 nm) e um caminho óptico de 10 cm. A rotação específica foi calculada utilizando a equação 5 [296]:

$$[\alpha]_{\lambda} = \frac{100 \cdot \alpha}{c \cdot l} \quad (5)$$

em que α é a rotação observada no polarímetro, c é a concentração da solução em g/dm³ e l é o caminho óptico em decímetros.

O procedimento foi realizado em 4 amostras, sendo estas representantes das reações 1-4 realizadas. Os resultados obtidos são apresentados na TABELA 7.

TABELA 7 - Resultados de atividade óptica obtidos para o L-lactídeo

Reação	Rotação observada (°)	Rotação específica (°)	Excesso enantiomérico (%)	Fração L-lactídeo (%)
1	2,40	240	92,3	96,2
2	2,42	242	93,1	96,6
3	2,47	247	95,0	97,5
4	2,45	245	94,2	97,1

O valor do excesso enantiomérico, mostrado na TABELA 7, foi calculado com base no valor da rotação específica do L-lactídeo enantiomericamente puro encontrado na literatura (260 °) [96]. Analisando os resultados, observou-se que a taxa de racemização nas reações 3 e 4 foram menores. Esse resultado está de acordo com outros estudos realizados, em que se verificou a utilização de pressões menores provocou uma redução na racemização do lactídeo. Essa variação deve-se à aceleração da eliminação de impurezas básicas em pressões mais baixas [245]. Para fins de comparação, a fração do isômero L do L-lactídeo comercial fornecido pela *Sigma-Aldrich* é de cerca de 98 %.

5.1.4 Caracterização do L-lactídeo por DSC

Por meio da análise de DSC, determinou-se a temperatura de fusão (T_m) e o valor da entalpia de fusão (ΔH_{fus}) do L-lactídeo sintetizado. Para o cálculo desses valores, utilizou-se o segundo ciclo de aquecimento da análise. O termograma obtido é apresentado na FIGURA 47.

FIGURA 47 -Curva de DSC do lactídeo sintetizado e purificado

A partir da FIGURA 47, observou-se um pico endotérmico bem definido em 93,1 °C, que é correspondente à fusão do L-lactídeo. O valor da temperatura de fusão do L-lactídeo encontrado na literatura é de 92,8 °C [297]. Em relação ao L-lactídeo comercializado pela Sigma-Aldrich, este valor situa-se entre 92 °C – 94 °C, de acordo com o laudo fornecido. O valor da entalpia de fusão (ΔH_{fus}) foi determinado a partir do cálculo da área abaixo da curva referente ao ponto de fusão do lactídeo. O valor encontrado foi de 17,1 kJ/mol, valor muito próximo do encontrado na literatura (16,9 kJ/mol). A comparação entre a T_m e a ΔH_{fus} do lactídeo preparado e teórico é apresentada na TABELA 8.

TABELA 8 - Comparação entre a T_m e a ΔH_{fus} do lactídeo teórico e experimental

	T_m (°C)	ΔH_{fus} (kJ/mol)
L-lactídeo preparado	93,1	17,1
L-lactídeo teórico [297]	92,8	16,9

A partir das análises apresentadas, pode-se concluir que o dímero preparado possui características equivalentes às do comercial, e é adequado para as reações de polimerização propostas neste trabalho.

5.2 Cálculo de rendimento e caracterização do glicolídeo

Os resultados referentes à reação de síntese do glicolídeo são apresentados na TABELA 9. Assim como para o L-lactídeo, o rendimento de cada uma das reações foi calculado a partir da equação 4, desconsiderando a massa de água removida durante o processo.

TABELA 9 - Valores de massa utilizados e obtidos na reação de síntese do glicolídeo

Reação	Massa total da solução de ácido glicólico (g)	Massa da água removida (g)	Massa restante (g)	Massa de glicolídeo purificado ^a (g)	Rendimento ^a (%)
1	625	199	426	106	24,9
2	625	208	417	116	27,8
3	625	203	422	119	28,2

^a Após 2 processos de recristalização com isopropanol (excluindo sublimação)

Os valores de rendimento obtidos para a síntese do glicolídeo são bastante similares aos obtidos para o L-lactídeo (reações 3 e 4). O procedimento de sublimação também foi realizado conforme necessidade de uso, e apresentou rendimento um pouco inferior ao obtido com o L-lactídeo (83-86 %).

O glicolídeo impuro apresentou um aspecto de cristais levemente amarelados, mudando para branco após o processo de purificação. Essa variação na coloração é mostrada na FIGURA 48.

FIGURA 48 - Aspecto do glicolídeo antes (esq.) e depois da purificação (dir.)

5.2.1 Determinação do solvente ideal para purificação do glicolídeo

A escolha do melhor solvente para o processo de purificação do glicolídeo foi determinada após a realização da recristalização com acetato de etila, tolueno e isopropanol, seguida de análise de RMN de ^1H para observação na variação das bandas referentes às impurezas. O espectro de RMN de ^1H , na região de 4,10 a 5,40 ppm, contendo o glicolídeo impuro, e recristalizado com os 3 solventes é mostrado na FIGURA 49. Os principais picos presentes no espectro são apresentados na TABELA 10.

FIGURA 49 - Comparação entre o glicolídeo impuro e recristalizado com diferentes solventes

TABELA 10 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de ^1H do glicolídeo [298]

Deslocamento químico (ppm)	Atribuição
4,16	CH_2 – Ácido glicólico
4,27 ; 4,75	CH_2 – Dímero aberto
4,30 ; 4,80 ; 4,88; 4,90; 4,97	CH_2 – Tetrâmero / hexâmero
5,14	CH_2 – glicolídeo
4,94 ; 5,33	Bandas laterais

A partir da FIGURA 49, observou-se que os picos referentes às impurezas presentes no glicolídeo não purificado (ácido glicólico, dímero, tetrâmero. e hexâmero abertos) permaneceram nas amostras recristalizadas com tolueno e acetato de etila, ainda que em menor intensidade. Já na amostra recristalizada com isopropanol, os picos das impurezas praticamente desapareceram após o primeiro processo de recristalização. Por esse motivo, concluiu-se que, dentre as opções estudadas nesse trabalho, o isopropanol é o melhor solvente para a purificação do glicolídeo. Um novo espectro de RMN de ^1H foi obtido após a repetição da recristalização do glicolídeo com isopropanol seguida de sublimação. O resultado é mostrado na FIGURA 50.

FIGURA 50 - Espectro de RMN ^1H do glicolídeo após o processo de recristalização e sublimação

Como esperado, o único pico presente no espectro refere-se ao hidrogênio do grupamento CH_2 do glicolídeo, em 5,16 ppm. O pico em torno de 2,1 ppm observado na FIGURA 50 é devido ao solvente (acetona) utilizado para a preparação das amostras.

O espectro de RMN ^{13}C do lactídeo purificado é apresentado na FIGURA 51, e as respectivas atribuições são mostradas na TABELA 11.

FIGURA 51 - Espectro de RMN ^{13}C do glicolídeo sintetizado e purificado

TABELA 11 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de ^{13}C do glicolídeo

Deslocamento químico (ppm)	Atribuição
66,08	CH_2
165,67	$\text{C}=\text{O}$

No espectro da FIGURA 51 observaram-se os 2 picos esperados para o glicolídeo. O primeiro, em 66,08 ppm, refere-se ao carbono do grupo metileno. O segundo, em 165,67 ppm, é referente ao carbono do grupo carbonila do composto. Os picos encontrados nos espectros de RMN do glicolídeo estão de acordo com a literatura [298].

5.2.2 Caracterização do glicolídeo por FTIR

O glicolídeo purificado também foi caracterizado pelo método de espectroscopia na região do infravermelho (FTIR). O espectro obtido é mostrado na FIGURA 52. Para facilitar a interpretação, as principais bandas de absorção, com suas respectivas atribuições, são resumidas na TABELA 12.

FIGURA 52 - Espectro FTIR do glicolídeo sintetizado e purificado

TABELA 12 - Atribuição das principais bandas de absorção na região do infravermelho [93,153,294]

Banda de absorção (cm ⁻¹)	Atribuição
3050-2950	Estiramento CH ₂
1762	Estiramento C=O do COO
1500-1300	Deformação CH ₂
1300-1000	Estiramento COC
1292	Torção CH ₂
1055-950	Estiramento CH ₃
900-800	Rotação CH ₂

A partir da análise das bandas de absorção mostradas na FIGURA 52, juntamente com as respectivas atribuições da TABELA 12, conclui-se que todos grupos esperados foram identificados (CH₂, C=O e C-O). Nota-se também que a banda em torno de 3500 cm⁻¹, característica do grupo OH, é praticamente inexistente no espectro. Esse resultado está de acordo com os espectros de RMN, e confirma a remoção de impurezas como a água, o ácido glicólico e o dímero de cadeia aberta e seus respectivos múltiplos. Por último, para fins de comparação, o espectro do glicolídeo encontrado na literatura é apresentado na FIGURA 53.

FIGURA 53 - Espectro FTIR do glicolídeo encontrado na literatura

Novamente, notou-se que as bandas destacadas na FIGURA 53 são exatamente as mesmas encontradas no espectro de FTIR do glicolídeo sintetizado.

5.2.3 Caracterização do glicolídeo por DSC

A temperatura de fusão (T_m) e a entalpia de fusão (ΔH_{fus}) do glicolídeo foram determinadas por DSC. Assim como para o L-lactídeo, utilizou-se o segundo ciclo de aquecimento para o cálculo desses valores. O termograma obtido é mostrado na FIGURA 54. Os valores de T_m e ΔH_{fus} do glicolídeo sintetizado e a comparação com os valores teóricos são apresentados na TABELA 8.

Na FIGURA 54 observou-se um pico endotérmico em 83,9 °C, que corresponde à T_m do glicolídeo. O valor da T_m encontrado na literatura para o glicolídeo é de 83,1 °C, e para o glicolídeo fornecido pela Sigma-Aldrich, entre 82-86 °C [299]. O valor de ΔH_{fus} , calculado a partir da área abaixo do pico de fusão do glicolídeo, foi de 12,9 kJ/mol. A ΔH_{fus} teórico para o glicolídeo é de 12,7 kJ/mol [300].

FIGURA 54 – Curva de DSC do glicolídeo sintetizado e purificado

TABELA 13 - Comparação entre a T_m e a ΔH_{fus} do glicolídeo teórico e experimental

	T_m (°C)	ΔH_{fus} (kJ/mol)
Glicolídeo sintetizado	83,9	12,9
Glicolídeo teórico	83,1 [299]	12,7 [300]

Com base nos resultados dos espectros de NMR, FTIR e da análise de DSC, é possível concluir que o glicolídeo preparado possui as mesmas características do comercial, sendo portanto, adequado para a síntese do PLGA de alta massa molar.

5.3 Resultados da preparação do iniciador de zircônio

Os rendimentos da preparação do ligante 2,2',2'' – [nitrilotris(metileno)]tris[4,6-di-*terc*-butilfenol)] (**I**) e de sua posterior complexação com o propóxido de zircônio para síntese do iniciador amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) (**II**) são mostrados na TABELA 14.

TABELA 14 - Rendimento da preparação do ligante e complexação com o Zr(OiPr)₄iPrOH

Reação	Massa dos Reagentes (g)	Massa após purificação (g)	Rendimento (%)
I	9,93	6,00	60,4
II	4,15	0,96	30,1 ^a
Global	-	-	19,7

^a Desconsiderando a porção do (Zr(OⁱPr)₄iPrOH), que não é incorporada ao produto final

O rendimento das reações envolvendo a síntese do iniciador foi calculado separadamente. Na reação I, que envolve apenas a preparação do ligante, o rendimento foi de 60,4%. O valor de referência encontrado na literatura para comparação é de 68% [279]. Na segunda reação, envolvendo a complexação do ligante com o metal, o rendimento obtido foi de 30,1%. Neste cálculo, considerou-se apenas a porção do Zr(OiPr)₄iPrOH que é de fato incorporada ao ligante. O rendimento total, considerando ambas etapas, foi de 19,7%.

5.3.1 Caracterização do iniciador de zircônio por RMN

A estrutura do iniciador amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) foi confirmada por análises de RMN. O espectro de RMN de ¹H obtido é mostrado na FIGURA 55. As atribuições dos picos encontrados, bem como suas multiplicidades e o número de hidrogênio, são mostradas na TABELA 15. As atribuições dos picos dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram realizadas com base no trabalho publicado por CHMURA *et al.* [226]. O número de hidrogênios presentes em cada um dos sinais foi calculado utilizando como referência o valor da área do pico em 4,69 ppm do CH(CH₃)₂ (metino da porção isopropil do iniciador), uma vez que há apenas 1 hidrogênio correspondente a essa banda.

O primeiro pico, encontrado em 0,94 ppm, corresponde ao grupo metil do hexano, sendo este remanescente do processo de purificação. Em 1,32 ppm, há a sobreposição de dois picos, o do grupo metil da porção *terc*-butil, e do grupo metileno do hexano utilizado na recristalização. O número total de hidrogênios para este pico foi de 35, sendo 27 correspondente aos grupos metil do *terc*-butil, e 8 dos grupos metileno do hexano. O restante dos grupos metil da porção *terc*-butil do iniciador aparece em 1,49 ppm. Em 1,43 ppm, tem-se o dubleto referente ao grupo metil da porção isopropil (6 H). Os sinais do grupo metileno ligado ao nitrogênio aparecem em picos bastante largos, entre 2,5 e 4,5 ppm. A observação de picos bem definidos somente é possível por meio da realização da análise a temperaturas bastante baixas (- 60°C). O espectro de RMN obtido para este iniciador em baixas

temperaturas está disponível na literatura, e portanto, esse procedimento não foi realizado nesse trabalho. Por último, tem-se dois dubletos em 7,01 e 7,27 ppm, correspondentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos, sendo 3 hidrogênios atribuídos a cada um dos picos.

FIGURA 55 - Espectro de RMN de ^1H para o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV)

TABELA 15 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de ^1H do iniciador de Zr

Desl. Quím. (ppm)	Multiplicidade	Atribuição	Nº de H^1
0,94	Dubleto	CH_3 - Hexano ^a	6
1,32	Singleto	CH_3 (<i>t</i> -Butil) / CH_2 - Hexano ^a	35
1,43	Dubleto	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	6
1,49	Singleto	CH_3 (<i>t</i> -Butil)	27
~3,00 ^b	Sinal Largo	NCH_2	3
~4,00 ^b	Sinal Largo	NCH_2	3
4,69	Septeto	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1
7,01	Dubleto	Ar-H	3
7,27	Dubleto	Ar-H	3

^a Hexano remanescente da etapa de purificação / ^b Atribuição definida no ponto médio, como realizado na literatura

O espectro de RMN de ^{13}C realizado para o iniciador é mostrado na FIGURA 56, com as respectivas atribuições resumidas na TABELA 16.

FIGURA 56 - Espectro de RMN de ^{13}C para o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV)

TABELA 16 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de ^{13}C do iniciador de Zr

Desl. Quím. (ppm)	Atribuição	Desl. Quím. (ppm)	Atribuição
24,26	CH_2 - Hexano ^a	~77,00	Solvente CDCl_3
27,40	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	123,69	Ar-C
29,82	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - t-Butil	124,11	Ar-H
31,88	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - t-Butil / CH_2 - Hexano ^a	125,01	Ar-H
34,40	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - t-Butil	136,21	Ar-C
35,15	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - t-Butil	141,35	Ar-C
60,00	NCH_2	157,51	Ar-O
72,72	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		

^a Hexano remanescente da etapa de purificação

Assim como no espectro de RMN de ^1H , todos os picos esperados para o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) foram encontrados. Sinais referentes ao hexano utilizado na recristalização também foram encontrados na FIGURA 56, em 24,26 e 31,88 ppm. Os picos do carbono, da porção metil do grupo *terc*-butil, aparecem dois grandes picos, em 29,82 e 31,88 ppm. Os picos do carbono remanescente do grupo *terc*-butil

encontram-se em 34,40 e 35,15 ppm. Na região intermediária do espectro, encontram-se os picos do grupo metileno ligado ao nitrogênio, em 60,00 ppm, e do metino da porção isopropil, em 72,72 ppm. Por fim, têm-se os sinais dos carbonos relacionados às porções aromáticas. Em 123,69, 136,21 e 141,35 ppm, têm-se os sinais dos carbonos do anel aromático conectados ao grupo *terc*-butil, em 124,11 e 125,01 ppm os sinais dos carbonos do anel ligados ao hidrogênio, e finalmente, em 157,51 ppm, o sinal do carbono do anel ligado à hidroxila.

A partir dos resultados mostrados, foi possível concluir que o composto esperado foi sintetizado e purificado com sucesso.

5.4 Resultados da polimerização e caracterização do PLGA

Nesta seção são apresentados os resultados envolvendo a síntese e caracterização do PLGA. Os efeitos do tempo, tipo e quantidade de iniciador e coiniciador foram investigados. A temperatura e a razão dos monômeros utilizados foram mantidas em 130 °C e 85:15, respectivamente. Os resultados obtidos após as reações são mostrados na TABELA 17.

A taxa de conversão dos monômeros foi calculada por meio dos espectros de RMN de ¹H, comparando os picos referentes à porção metino e metileno dos monômeros (5,05 ppm - lactídeo (LA) e 4,99 ppm – glicolídeo (GA)), com os mesmos picos da porção metino e metileno do polímero (5,12-5,25 ppm (PLA) e 4,63 - 4,93 ppm (PGA) respectivamente). Os cálculos foram realizados utilizando a equação 6.

$$\% \text{ Conv.} = \frac{[PLA]}{[PLA]+[LA]} \times 0,85 + \frac{[PGA]}{[PGA]+[GA]} \times 0,15 \quad (6)$$

Observando os dados da TABELA 17 percebe-se que o iniciador de zircônio é mais lento que o convencional SnOct₂ para a polimerização do PLGA, quando as mesmas condições são usadas. Com uma razão monômero/iniciador ([M]/[I]) de 5000:1, em 24 horas, a reação com SnOct₂ atingiu 96 % de conversão, enquanto que com o iniciador de zircônio, o valor atingido foi de apenas 68%. Utilizando um tempo de reação de 48 horas, a conversão do PLGA com o iniciador de zircônio foi superior a 90 %. Massas molares altas foram obtidas com o iniciador de zircônio, utilizando um [M]/[I] de 1000:1 (24 horas), [M]/[I] de 5000:1 com álcool benzílico como coiniciador ([M]/[BnOH] de 1000; 48 horas).

TABELA 17 - Parâmetros e resultados das reações de polimerização do PLGA

Reação	Iniciador	[Monômero]/ [Iniciador]	Tempo (h)	^d Conversão (%)	^e $\overline{M}_n$ (Da)	^e $\overline{M}_w$ (Da)	^e PDI
1 ^a	Zr Alc.	600	4	72	34700	44800	1,29
2 ^a	Zr Alc.	600	16	89	45700	69000	1,51
3 ^a	Zr Alc.	600	24	87	49200	77200	1,57
4 ^a	Zr Alc.	1000	8	52	29700	35000	1,18
5 ^a	Zr Alc.	1000	24	94	96800	131600	1,36
6 ^b	Zr Alc.	5000	24	68	28000	33900	1,21
7 ^b	Zr Alc.	5000	36	72	30600	37000	1,21
8 ^b	Zr Alc.	5000	48	94	56300	88000	1,57
9 ^c	Zr Alc.	5000	48	92	98400	126000	1,28
10 ^c	Zr Alc.	5000	72	93	55100	77700	1,41
11 ^a	Sn(Oct) ₂	600	4	97	170900	254200	1,48
12 ^b	Sn(Oct) ₂	5000	8	82	57200	70900	1,24
13 ^b	Sn(Oct) ₂	5000	16	94	64800	87500	1,35
14 ^c	Sn(Oct) ₂	5000	24	96	35700	45300	1,27

Condições: ^a130 °C, sem coiniador. ^b 130 °C utilizando álcool benzílico (BnOH) como coiniador e razão [M]/[BnOH] de: 600:1. ^c 130 °C utilizando BnOH como coiniador e razão [M]/[BnOH] de 1000:1. ^d Determinado por RMN de ¹H. ^eDeterminado por GPC em THF.

Nas reações realizadas com o SnOct₂, houve grande variação da massa molar do polímero obtido, dependendo da razão [M]/[I] utilizada. Com uma razão [M]/[I] de 600:1, obteve-se uma massa molar de 170900 Da, com uma taxa de conversão de 97 % em apenas 4 horas. No entanto, ao utilizar condições semelhantes às industriais ([M]/[I] de 5000:1 e ([M]/[BnOH] de 600:1), a massa molar máxima obtida foi de 64800 Da, em 16 horas, com uma conversão de 94 % . A redução da quantidade de coiniador (BnOH) de 600:1 para 1000:1 não resultou em aumento da massa molar, como observado em reações com o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) (reações 8-9 e 13-14). Nessa circunstância, foi necessário o aumento do tempo de reação para 24 horas, para obtenção de uma conversão maior, o que provocou um aumento da taxa de reações secundárias, como reações de transesterificação, responsáveis pela redução da massa molar do polímero final [66,82,92,184]. Esse fenômeno pode ser confirmado devido à redução do tamanho da sequência de unidades provenientes do lactídeo (lactila - L_L) e glicolídeo (glicolila - L_G), conforme será mostrado adiante.

De acordo com a literatura, polímeros com M_w em torno de 100.000 Da são adequados para a preparação de fios de sutura [301]. Considerando esse número, em teoria, o PLGA preparado com o iniciador de zircônio em condições semelhantes às industriais (reação 9 - TABELA 17) seria compatível com essa aplicação.

5.4.1 Caracterização do PLGA por RMN

O PLGA preparado em todas as reações também foi caracterizado estruturalmente por análise de RMN de 1H e ^{13}C . Além de auxiliar no cálculo da conversão dos dímeros e na identificação dos grupos funcionais, os espectros também permitiram a determinação da taxa de racemização e tamanho da sequência das unidades lactila (L_L) e glicolila (L_G).

O espectro de RMN de 1H obtido para uma das amostras do PLGA sintetizado é ilustrado na FIGURA 57, com as respectivas atribuições na TABELA 18. Para facilitar a visualização dos picos, o espectro foi dividido em 4 regiões ampliadas.

FIGURA 57 - Espectro RMN 1H completo do PLGA sintetizado

TABELA 18 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de ^1H do PLGA

Desl. Quím. (ppm)	Multiplicidade	Atribuição
1,57	Dubleto	CH_3 – Lactila PLGA
1,67	Dubleto	CH_3 - Lactídeo
4,60-4,90	Multipleteo	CH_2 – Glicolila PLGA
5,02	Quadrupleto	CH - Lactídeo
5,10-5,25	Quadrupleto	CH – Lactila PLGA
5,30	Singleteo	Diclorometano ^a

^a Solvente utilizado no processo.

Na região I, tem-se o dubleto do grupo metil do polímero em 1,57 ppm e, logo em seguida, um pequeno dubleto em 1,67 ppm referente ao grupo metil originário do lactídeo não reagido. Na região II, encontra-se o sinal do grupo metileno do PLGA, originado do glicolídeo e incorporado no polímero. Esse sinal é um multipleteo e estende-se de 4,6 a 4,9 ppm, aproximadamente. Na região III tem-se um pequeno quadrupleto em 5,02 ppm, proveniente do grupo metino do lactídeo não reagido. O sinal do metileno do glicolídeo não reagido (singleteo em 5,00 ppm) não foi encontrado nos espectros. A ausência desse pico era esperada devida a maior reatividade do glicolídeo e ao fato de a razão LA/GA no polímero final ter sido maior que a inicial em praticamente todos os casos. Finalmente, na região IV encontra-se o sinal referente ao grupo metino do PLGA em 5,10-5,25 ppm (originário do lactídeo), e o pico do diclorometano em 5,30 ppm, solvente utilizado no processo.

Análises de RMN de ^{13}C também foram realizadas para confirmar a estrutura esperada do polímero. Um exemplo de um dos espectros obtidos é mostrado na FIGURA 58. As atribuições podem ser vistas na TABELA 19.

Os 4 picos esperados para o PLGA foram encontrados. O primeiro deles, em 16,60 ppm, é referente ao grupo metil do PLGA, proveniente do lactídeo. Em 60,78 ppm tem-se um pico de menor intensidade, referente ao grupo metileno, incorporado no polímero a partir do glicolídeo. Devido à menor proporção do glicolídeo utilizada nesse trabalho (15%), apenas um pico de baixa intensidade foi encontrado nessa região. Logo após o pico do metileno, encontra-se o pico do metino do polímero, em 68,95 ppm, fornecido pelo lactídeo. Por último, o sinal do carbonila foi encontrado em um pico principal, em 169,54; ppm, e em outros 3 menores, em 169,49, 169,35 e 166,44 ppm. Essa deslocalização do sinal deve-se a uma maior sensibilidade da carbonila às unidades vizinhas [72]. O pico em 169,54

e 169,35 ppm refere-se à carbonila de uma unidade lactila com outra unidade lactila na vizinhança. Em 166,44 ppm tem-se o oposto, pico da carbonila de uma unidade glicolila com outra unidade glicolila na vizinhança. Em 169,49 ppm encontra-se o pico da carbonila de uma unidade lactila, com uma unidade glicolila vizinha.

FIGURA 58 - Espectro RMN ^{13}C completo do PLGA sintetizado

TABELA 19 - Atribuição de sinais do espectro de RMN de ^{13}C do PLGA [72,302]

Deslocamento químico (ppm)	Atribuição
16,60	CH_3
60,78	CH_2
68,95	CH
169,70-169,30 ; 166,44	C=O

A proporção das unidades lactila e glicolila no polímero produzido foi calculada a partir da equação 7. Os valores de [lactila] e [glicolila] foram calculados a partir das áreas dos picos do metileno (glicolila - 4,6-4,9 ppm) e metino (lactila - 5,05-5,10 ppm), destacados nos espectros de RMN de ^1H mostrados na FIGURA 59.

$$\text{razão LA/GA} = \frac{2x[\text{lactila}]}{2x[\text{lactila}] + [\text{glicolila}]} \quad (7)$$

FIGURA 59 - Espectro RMN de ^1H do PLGA na região 4,5-5,5 ppm

Os valores calculados da razão LA/GA são mostrados na TABELA 20. Para facilitar a comparação, os parâmetros das reações e a conversão foram apresentados novamente. A partir da TABELA 20 observa-se que, com exceção da reação 14, as razões das unidades LA/GA de todas as reações conduzidas foram diferentes da razão inicial 85/15. A menor quantidade de unidades LA no polímero final deve-se ao fato de que o glicolídeo é mais reativo e tende a ser consumido primeiramente [66]. Nas reações em que o iniciador de zircônio foi utilizado, a diferença é ainda mais acentuada, e a razão LA/GA mais próxima à inicial obtida foi de 82/18. Essa diferença é devida ao fato desse iniciador ser mais lento que o SnOct_2 , conforme observado nos resultados anteriores.

TABELA 20 – Resultados da síntese do PLGA: Razão LA/GA, racemização e microestrutura

Reação	Iniciador	[M]/[I]	Tempo (h)	^d Conversão (%)	^d LA/GA	^e Racemização (%)	^f <i>L_L</i>	^f <i>L_G</i>
1 ^a	Zr Alc	600	4	72	76/24	29,08	16,05	5,41
2 ^a	Zr Alc	600	16	89	80/20	34,64	16,39	4,57
3 ^a	Zr Alc	600	24	87	81/19	34,21	15,75	4,25
4 ^a	Zr Alc	1000	8	52	65/35	31,97	10,09	5,54
5 ^a	Zr Alc	1000	24	94	82/18	31,03	15,82	3,50
6 ^b	Zr Alc	5000	24	68	72/28	28,05	9,28	3,50
7 ^b	Zr Alc	5000	36	72	77/23	30,06	10,34	2,92
8 ^b	Zr Alc	5000	48	94	81/19	30,95	12,91	3,08
9 ^c	Zr Alc	5000	48	92	82/18	26,47	14,57	3,12
10 ^c	Zr Alc	5000	72	93	82/18	26,49	12,23	2,56
11 ^a	Sn(Oct) ₂	600	4	97	84/16	18,78	15,87	3,67
12 ^b	Sn(Oct) ₂	5000	8	82	80/20	16,91	15,09	3,21
13 ^b	Sn(Oct) ₂	5000	16	94	83/17	21,87	14,92	3,12
14 ^c	Sn(Oct) ₂	5000	24	96	85/15	22,48	12,93	2,64

Condições: ^a130 °C, sem coiniciador. ^b 130 °C utilizando álcool benzílico (BnOH) como coiniciador e razão [M]/[BnOH] de: 600:1. ^c 130 °C utilizando BnOH como coiniciador e razão [M]/[BnOH] de 1000:1. ^d Determinado por RMN de ¹H. ^eDeterminado por RMN de ¹³C na região do metino. ^fDeterminado por RMN de ¹³C na região da carbonila.

A microestrutura do PLGA foi determinada por meio do espectro de RMN de ¹³C na região de 166-170 ppm (FIGURA 60). Os picos referentes à carbonila foram utilizados para estimar o tamanho da sequência das unidades lactila (*L_L*) e glicolila (*L_G*). A intensidade do sinal referente à sequência glicolila/glicolila (*I_{GG}*) foi calculada a partir do pico em 166,44 ppm. A intensidade do sinal da sequência lactila/lactila *I_{LL}* foi determinada por meio dos picos em 169,54 e 169,35 ppm. Por fim, a intensidade da sequência lactila/glicolila foi calculada pelo pico em 169,49 ppm. Os valores de *L_L* e *L_G* foram determinados a partir da equação 8 [72,147,302-304].

$$L_L = \frac{I_{LG} + I_{LL}}{I_{LG}} \quad L_G = \frac{I_{LG} + I_{GG}}{I_{LG}} \quad (8)$$

FIGURA 60 - Espectro RMN ^{13}C na região da carbonila do PLGA

O L_L e L_G calculados também podem ser usados para demonstrar a maior reatividade das unidades GA. Quando menores tempos de reação são utilizados, o glicolídeo é preferencialmente incorporado à cadeia do polímero, formando sequências de unidades GA maiores. Esse comportamento é evidenciado nas reações 1 - 4 mostrados na TABELA 20. Ao aumentar o tempo de reação, o lactídeo restante passa a ser incorporado no polímero e posteriormente, reações de transesterificação começam a acontecer. Esse fenômeno provoca uma diminuição do tamanho da sequência de ambas unidades GA e LA, e dependendo de sua extensão, causa também uma diminuição da massa molar do polímero, como pode ser visto ao comparar as reações 9-10 e 13-14 da TABELA 17.

Os picos do metino do espectro de RMN de ^{13}C (68,5-69,5 ppm) foram utilizados para determinar o grau de racemização, conforme proposto na literatura [146]. O valor foi calculado pelos picos referentes às regiões isotáticas (69,0 ppm) e sindiotáticas (69,1-69,3 ppm) das sequências de unidades lactila (FIGURA 61). Os resultados obtidos mostraram que a taxa de racemização é dependente do tipo de iniciador utilizado, sendo superior nas reações em que utilizou-se o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV). Essa diferença foi observada mesmo em reações com o mesmo tempo (reação 1 e 11 -TABELA 20). Ao comparar as reações 1-2, 6-7-8 e 13-14 nota-se um aumento na taxa de racemização com o aumento do tempo de reação, ainda que de modo mais discreto.

FIGURA 61 - Espectro de RMN ^{13}C NMR do PLGA na região do metino

5.4.2 Caracterização do PLGA por FTIR

Os polímeros preparados em cada uma das reações também foram analisados estruturalmente por FTIR. Todos os espectros obtidos continham as mesmas bandas de absorção, e um deles é representado na FIGURA 62.

FIGURA 62 - Espectro FTIR do PLGA sintetizado e purificado

As bandas destacadas no espectro da FIGURA 62 são apresentadas na TABELA 21 com as suas respectivas atribuições [72,93,294,305].

TABELA 21 - Atribuição das bandas de absorção na região do infravermelho [72,93,294,305]

Banda de absorção (cm ⁻¹)	Atribuição
3000-2950	Estiramento antissimétrico CH ₃ e CH ₂
1750	Estiramento C=O do COO
1454	Deformação CH ₃ e CH ₂
1380-1360	Deformação CH ₃ e CH
1180	Deformação C-O do COO
1130 - 1040	Estiramento C-O do CH-O ou CH ₂ -O
865	Estiramento C-COO
755	Deformação CH

Analisando a TABELA 21, nota-se que todos os grupos funcionais do PLGA foram encontrados. A banda de absorção em torno de 3500 cm⁻¹, característica do grupo OH não estava presente nos espectros. Esse sinal pode ser observado quando o polímero apresenta baixa massa molar, ou em casos em que houve absorção de umidade devido à exposição. Para fins de comparação, o espectro teórico do PLGA é mostrado na FIGURA 63 [306]. Observa-se que este é praticamente idêntico ao espectro obtido para o PLGA sintetizado. Por meio das análises realizadas e explicadas anteriormente, pode-se concluir que o PLGA foi produzido com sucesso neste trabalho.

FIGURA 63 - Espectro FTIR do PLGA teórico [306]

5.4.3 Resultados da polimerização do PLGA com o glicolídeo sintetizado

Conforme explicado anteriormente, nas reações de síntese do PLGA apresentadas nas TABELAS 19 e 20, utilizou-se o lactídeo preparado neste trabalho e o glicolídeo fornecido pela empresa Sigma-Aldrich. Com o propósito de avaliar a qualidade do glicolídeo sintetizado, as reações que apresentaram os melhores resultados (alta conversão e alta massa molar) foram repetidas. Para estas reações, a única alteração foi a origem do glicolídeo. As quantidades dos reagentes e os parâmetros utilizados foram mantidos. Os resultados de conversão, massa molar e PDI obtidos são apresentados na TABELA 22. As novas reações, feitas com o glicolídeo sintetizado, estão destacadas em negrito. Para facilitar a comparação, a reação equivalente realizada com o glicolídeo Sigma-Aldrich, é mostrada logo abaixo de cada uma das repetições. Os números das reações com o glicolídeo comercial (1ª coluna) foram mantidos.

TABELA 22 - Resultados das reações de síntese do PLGA com o glicolídeo sintetizado

Reação	Iniciador	[Monômero]/ [Iniciador]	Tempo (h)	^d Conversão (%)	^e $\bar{M}_n$ (Da)	^e $\bar{M}_w$ (Da)	^e PDI
15^a	Zr Alc.	600	16	91	47200	74100	1,57
2 ^a	Zr Alc.	600	16	89	45700	69000	1,51
16^a	Zr Alc.	1000	24	92	81500	115900	1,42
5 ^a	Zr Alc.	1000	24	94	96800	131600	1,56
17^b	Zr Alc.	5000	48	94	64000	89500	1,39
8 ^b	Zr Alc.	5000	48	94	56300	88000	1,57
18^c	Zr Alc.	5000	48	94	96000	135900	1,42
9 ^c	Zr Alc.	5000	48	92	98400	126000	1,28
19^a	Sn(Oct)₂	600	4	96	136000	229600	1,69
11 ^a	Sn(Oct) ₂	600	4	97	149300	206000	1,36
20^b	Sn(Oct)₂	5000	16	96	64000	90600	1,42
13 ^b	Sn(Oct) ₂	5000	16	94	64800	87500	1,35

Condições: ^a130 °C, sem coiniador. ^b 130 °C utilizando álcool benzílico (BnOH) como coiniador e razão [M]/[BnOH] de: 600:1. ^c 130 °C utilizando BnOH como coiniador e razão [M]/[BnOH] de 1000:1.

^dDeterminado por RMN de ¹H. ^eDeterminado por GPC em THF.

Ao analisar os dados da TABELA 22, observou-se que não houve diferença significativa entre as reações realizadas com o glicolídeo sintetizado e o comercial. Tanto os valores de conversão, quanto os de massa molar são bastante semelhantes. Observou-se apenas uma pequena variação em duas das reações, quando comparadas com os valores obtidos com o glicolídeo comercial (reação 17 e 19). Não houve variação nos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ou na região do infravermelho. O valor da razão LA/GA, taxa de racemização e tamanho da sequência das unidades lactila e glicolila, são apresentados na TABELA 23.

TABELA 23 – Continuação dos resultados da síntese do PLGA com glicolídeo sintetizado

Reação	Iniciador	[Monômero]/ [Iniciador]	Tempo (h)	^d Conversão (%)	^d LA/GA	^e Racemização (%)	^f L_L	^f L_G
15^a	Zr Alc.	600	16	91	81/19	29,75	13,63	3,81
2 ^a	Zr Alc.	600	16	89	80/20	34,64	16,39	4,57
16^a	Zr Alc.	1000	24	92	81/19	26,12	14,72	3,40
5 ^a	Zr Alc.	1000	24	94	82/18	31,03	15,82	3,50
17^b	Zr Alc.	5000	48	94	82/18	28,85	14,21	3,20
8 ^b	Zr Alc.	5000	48	94	81/19	27,96	12,91	3,08
18^c	Zr Alc.	5000	48	94	82/18	28,13	12,89	3,02
9 ^c	Zr Alc.	5000	48	92	82/18	26,47	14,57	3,12
19^a	Sn(Oct)₂	600	4	96	84/16	18,98	13,06	3,13
11 ^a	Sn(Oct) ₂	600	4	97	84/16	18,78	15,87	3,67
20^b	Sn(Oct)₂	5000	16	96	84/16	20,71	11,43	2,85
13 ^b	Sn(Oct) ₂	5000	16	94	83/17	21,87	14,92	3,12

Condições: ^a130 °C, sem coiniador. ^b 130 °C utilizando álcool benzílico (BnOH) como coiniador e razão [M]/[BnOH] de: 600:1. ^c 130 °C utilizando BnOH como coiniador e razão [M]/[BnOH] de 1000:1. ^dDeterminado por RMN de ^1H . ^eDeterminado por RMN de ^{13}C na região do metino. ^fDeterminado por RMN de ^{13}C na região da carbonila.

Os resultados apresentados na TABELA 23 também são bastante semelhantes. Observou-se apenas que há uma variação um pouco maior do tamanho da sequência das unidades L_G e L_L em alguns casos. Na reação 19, por exemplo, o tamanho da sequência das unidades de lactila foi de 13,06, comparado com 15,87 obtidos utilizando o glicolídeo

comercial. A redução desse valor é um indício de um aumento na intensidade de reações de transesterificação. Essa hipótese pode ser reforçada devido ao aumento do valor do PDI da mesma reação, mostrado na TABELA 22. Esses resultados permitem concluir que o desempenho do glicolídeo sintetizado, após a purificação, é compatível com o do glicolídeo comercial.

5.4.3.1 Caracterização do PLGA por DSC

Análises de DSC foram realizadas em todas as amostras preparadas com o lactídeo e o glicolídeo sintetizados. Os resultados obtidos são apresentados na TABELA 24. Os números originais das reações foram mantidos para facilitar a comparação.

TABELA 24 - Resultados das análises de DSC realizadas no PLGA

Reação	Iniciador	T_g (°C)	T_{cc} (°C)	ΔH_{cc} (J/g)	T_{m1} (°C)	ΔH_{f1} (J/g)	T_{m2} (°C)	ΔH_{f2} (J/g)
15^a	Zr Alc	45,3	-	-	-	-	-	-
2 ^a	Zr Alc	44,2	-	-	-	-	-	-
16^a	Zr Alc	46,1	-	-	-	-	-	-
5 ^a	Zr Alc	46,5	-	-	-	-	-	-
17^b	Zr Alc	43,3	-	-	-	-	-	-
8 ^b	Zr Alc	41,9	-	-	-	-	-	-
18^c	Zr Alc	46,9	-	-	-	-	-	-
9 ^c	Zr Alc	46,7	-	-	-	-	-	-
19^a	Sn(Oct)₂	52,3	122,7	27,8	158,5	13,2	148,5	6,5
11 ^a	Sn(Oct) ₂	53,8	122,2	26,9	158,9	16,0	147,0	3,1
20^b	Sn(Oct)₂	52,0	121,7	23,5	157,0	9,1	148,2	6,5
13 ^b	Sn(Oct) ₂	50,4	129,3	18,4	159,7	7,0	151,1	5,3

A temperatura de fusão e de cristalização não puderam ser determinadas para as amostras de PLGA preparadas com o iniciador de zircônio. Observando a TABELA 23, notou-se que a razão das unidades LA/GA para essas amostras variou entre 80/20 e 82/18 (84/16 para os testes realizados com SnOct₂), com uma taxa de racemização entre 26% e 35% (cerca de 18-20% com SnOct₂). A combinação desses dois fatores acarretou a formação de um polímero amorfo, logo, apenas a temperatura de transição vítrea (T_g) foi observada.

A ausência dos picos de fusão e cristalização já era esperada para polímeros com estas características [93]. A curva de DSC característica obtida para os polímeros preparados com o iniciador de zircônio é mostrado na FIGURA 64.

Os valores de T_g obtidos para as 8 primeiras reações da TABELA 24 foram bastante similares, entre cerca de 42 - 47 °C. A razão LA/GA também desempenha um papel no valor da T_g , porém, as variações dessa razão neste trabalho não foram grandes o suficiente para que pudessem ser relacionadas com as variações da T_g .

Nas reações preparadas com o SnOct_2 , foi possível identificar dois picos de fusão (T_{m1} e T_{m2}) e o pico de cristalização a frio (T_{cc}), além da T_g .

FIGURA 64 – Curva de DSC do PLGA sintetizado - Reação 9

A presença de um segundo pico de fusão pode ser devido à fusão de cristalitos gerados pelo processo de cristalização a frio, ou ainda pela diferença entre valores de massa molar na região amorfa e cristalina do polímero. O valor da massa molar na região amorfa do polímero tende a ser maior, uma vez que cadeias mais longas tem uma maior dificuldade para cristalização, quando comparadas com cadeias mais curtas. Como a temperatura de fusão (T_m) do polímero é menor quando a massa molar é menor, dois ou mais picos podem estar presentes no termograma [272]. Os valores de entalpia de fusão, (ΔH_f) e entalpia de cristalização (ΔH_{cc}) foram calculados a partir da área abaixo dos respectivos picos.

Os valores de T_m encontrados para essas reações são bastante similares entre si, em torno de 158 °C para o primeiro, e 148,5 °C para o segundo. Valores similares são reportados

na literatura para o PLGA com razão de LA/GA próxima à utilizada neste trabalho [72]. Naturalmente, os valores obtidos para o PLGA são inferiores aos esperados para os respectivos homopolímeros PGA e PLLA. Essa redução deve-se ao fato de que as unidades provenientes do glicolídeo tendem a ser excluídas dos cristalitos, provocando uma redução na cristalinidade no polímero e na formação de cristalitos menores [68,72]. Consequentemente, estes necessitarão de uma temperatura menor para fundirem. Ainda, a incorporação parcial das unidades do glicolídeo no polímero também resulta em um aumento dos defeitos na região cristalina, também responsável pela redução do valor de T_m [72].

Assim como para a T_g , devido ao fato de o valor da T_m ser influenciado por diversas outras propriedades, não é possível determinar a influência exata de cada uma dessas propriedades no valor da temperatura de fusão. Um exemplo da curva de DSC obtido para o PLGA, preparado com o SnOct₂ (reação 19), é mostrado na FIGURA 65.

FIGURA 65 – Curva de DSC do PLGA sintetizado - Reação 19

5.4.3.2 Caracterização do PLGA por TG

Análises de termogravimetria (TG) também foram realizadas nas amostras de PLGA preparadas com o lactídeo e o glicolídeo sintetizados. Os dados referentes à degradação térmica das amostras são apresentados na TABELA 25.

Em todos os casos, apenas um evento térmico é observado nas curvas obtidas, este relacionado ao processo de degradação do PLGA. Após o término das análises, não houve resíduo no cadinho utilizado. O valor de T_{onset} calculado para as amostras variou entre 290-328 °C. Os menores valores de T_{onset} foram obtidos nas amostras com os menores valores de massa molar (reações 2 e 15, 8 e 17, 13 e 20). No entanto, é comum encontrar na literatura variações da mesma ordem de grandeza no valor de T_{onset} , para amostras de PLGA com massas molares próximas. Por esse motivo, não é possível afirmar que os valores mais baixos da T_{onset} , devem-se exclusivamente à variação da massa molar.

TABELA 25 - Resultados das análises de TG realizadas no PLGA

Reação	Iniciador	Temp. do início da perda de massa (°C)	Temp. do fim da perda de massa (°C)	T_{onset} (°C)	T_{endset} (°C)
15^a	Zr Alc.	258,2	369,9	292,5	352,6
2 ^a	Zr Alc.	256,0	372,3	290,3	360,2
16^a	Zr Alc.	263,5	373,2	312,5	359,1
5 ^a	Zr Alc.	257,3	367,6	319,2	355,7
17^b	Zr Alc.	259,1	365,4	301,2	348,3
8 ^b	Zr Alc.	256,5	376,3	293,6	365,3
18^c	Zr Alc.	261,3	371,2	320,3	355,4
9 ^c	Zr Alc.	261,2	378,5	327,8	364,1
19^a	Sn(Oct)₂	265,3	368,1	319,8	356,2
11 ^a	Sn(Oct) ₂	266,9	376,9	323,2	366,6
20^b	Sn(Oct)₂	253,4	375,1	310,2	362,6
13 ^b	Sn(Oct) ₂	258,8	375,6	302,2	363,3

Especula-se também que quanto maior o teor de glicolídeo na cadeia do polímero, maior será a estabilidade térmica do polímero [72,118]. No entanto, neste trabalho, a variação na quantidade de glicolídeo no polímero final foi mínima. Logo, esse fenômeno não pôde ser observado. A FIGURA 66 ilustra a curva termogravimétrica característica obtida para as amostras do PLGA produzidas.

FIGURA 66 – Curva termogravimétrica característica do PLGA sintetizado

5.5 Efeitos da radiação gama sobre o PLGA

Os efeitos da radiação gama sobre as amostras de PLGA, com diferentes valores de massa molar, são apresentadas na TABELA 26.

TABELA 26 - Massa molar e PDI após irradiação

Nº	Dose (kGy)	$\bar{M}_n$ (Da)	PDI ^a	Retenção M_n (%)	G_S	Nº	Dose (kGy)	$\bar{M}_n$ (Da)	PDI ^a	Retenção M_n (%)	G_S
1	0	99800	1,64	100,0	-	4	0	45700	1,51	100,0	-
	10	63200	1,48	63,8	5,5		10	20300	1,50	44,5	26,3
	18	53700	1,60	53,8	4,6		18	18500	1,46	40,5	17,2
	25	49200	1,58	49,3	4,0		25	18100	1,51	39,6	12,9
	50	39200	1,55	39,2	3,0		50	15600	1,63	34,3	8,1
2	0	82900	1,56	100,0	-	5	0	34500	1,44	100,0	-
	10	36300	1,56	43,8	14,9		10	16900	1,45	48,9	29,3
	18	32100	1,59	38,8	10,2		18	16800	1,41	48,7	16,3
	25	29500	1,65	35,6	8,4		25	14900	1,54	43,1	14,8
	50	24300	1,63	29,3	5,6		50	14100	1,51	40,8	8,1
3	0	149300	1,38	100,0	-	6	0	64800	1,35	100,0	-
	10	71000	1,61	47,5	7,1		10	38300	1,56	59,1	10,3
	18	65000	1,65	43,6	4,6		18	34200	1,50	52,8	7,4
	25	56100	1,68	37,6	4,3		25	32400	1,62	50,0	6,0
	50	41700	1,70	28,0	3,3		50	25800	1,63	39,9	4,5

Uma diminuição significativa do valor da massa molar do polímero foi observada em todas as amostras irradiadas. A variação mais drástica ocorreu na dose mais baixa utilizada (10 kGy), em que a redução na massa molar ficou entre 36% e 56%, dependendo do valor da massa molar inicial. A redução do tamanho das moléculas é principalmente resultado da cisão das cadeias da estrutura principal do polímero, uma vez que o excesso de energia absorvida é dissipada pela quebra de ligações, formando cadeias menores e radicais livres. Na presença de oxigênio, os radicais livres podem ser convertidos em radicais peroxila, que por sua vez podem causar cisão das cadeias por abstração de hidrogênio. No entanto, esse mecanismo tem um efeito mais discreto na redução da massa molar [274,307]. Adicionalmente, a degradação se dá de forma mais rápida em regiões amorfas do polímero, enquanto que em regiões cristalinas é mais lenta e requer doses maiores de radiação [275].

O número de cisões de cadeia (G_S) é definido pelo número de clivagens causadas pela absorção de 100 eV de energia. Trata-se de um método extremamente útil para determinar a relação entre a diminuição da massa molar e outros parâmetros, como a dose e a massa molar inicial. O G_S pode ser calculado usando a equação 9 [308]:

$$G_S = \frac{N_A \left(\frac{1}{\bar{M}_n} - \frac{1}{\bar{M}_{n0}} \right)}{6.24 \times 10^{16} D} \quad (9)$$

em que N_A é o número de Avogadro, $\bar{M}_n$ é a massa molar após a irradiação, $\bar{M}_{n0}$ é a massa molar inicial e D é a dose em kGy

A partir dos dados apresentados na TABELA 26, é evidente que o G_S é substancialmente influenciado pela dose total absorvida e pela massa molar inicial das amostras. O valor mais alto do G_S (29,3) foi obtido para a amostra com o menor valor de massa molar inicial (34500 Da), quando comparados os dados para um mesmo valor de dose (10 kGy). Essa tendência foi observada em todas as amostras analisadas (FIGURA 67). Um comportamento similar foi obtido por TAHTAH *et al.*, ao comparar a influência da massa molar inicial e dose utilizada no valor do G_S para a quitosana tratada com radiação gama [275].

FIGURA 67 - Variação do G_s em função da massa molar para uma dose de 10 kGy

Ao comparar a influência da dose sobre o valor do G_s , para amostras com o mesmo valor de massa molar inicial, observou-se que quanto maior a dose, menor o valor do G_s encontrado. Esse comportamento pode ser explicado pelo fato de que as recombinações de radicais livres se tornam mais pronunciadas quando doses maiores são aplicadas, e podem até mesmo se tornar equivalentes às reações de cisão para doses de 200 kGy ou mais [308].

Análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram realizadas em amostras selecionadas (testes 2 e 13 – TABELA 17) antes e após a irradiação, a fim de investigar os efeitos da radiação gama nas propriedades térmicas do PLGA. Os resultados são apresentados na TABELA 27.

TABELA 27 - Propriedades térmicas do PLGA após irradiação

Nº	Iniciador	Dose (kGy)	T_g (°C)	T_{cc} (°C)	ΔH_{cc} (J/g)	T_{m1} (°C)	ΔH_{f1} (J/g)	T_{m2} (°C)	ΔH_{f2} (J/g)
1	Zr Alc	0	44,2	-	-	-	-	-	-
		10	36,7	-	-	-	-	-	-
		18	33,7	-	-	-	-	-	-
		25	32,1	-	-	-	-	-	-
		50	-	-	-	-	-	-	-
2	Sn(Oct) ₂	0	50,4	129,3	18,4	159,7	7,0	151,1	5,3
		10	43,5	114,1	27,6	155,8	13,8	142,1	1,5
		18	46,6	118,3	27,6	156,3	10,6	145,2	4,6
		25	44,2	113,9	26,2	155,7	9,9	141,3	1,6
		50	42,5	110,9	27,5	154,6	9,8	141,1	1,4

A temperatura de transição vítrea (T_g) de todas as amostras analisadas diminuiu após a irradiação, proporcionalmente à dose utilizada. De um modo geral, quanto maior a dose utilizada, maior a redução da T_g do PLGA, independentemente do iniciador utilizado. Conforme explicado anteriormente, a temperatura de fusão e de cristalização não pode ser determinada para o PLGA preparado com o iniciador de zircônio. Adicionalmente, não foi possível identificar a T_g na amostra preparada com o mesmo iniciador de zircônio e submetida a uma dose de 50 kGy.

Nas amostras de PLGA preparadas com $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, dois picos de fusão e um pico de cristalização foram encontrados tanto nas amostras irradiadas, quanto na amostra não irradiada. A presença de dois picos nestas amostras ocorreu pelo mesmo motivo já explicado – variação do valor da massa molar na região cristalina e amorfa. O comportamento da T_m e da temperatura de cristalização a frio (T_{cc}) seguiu a mesma tendência observada para a T_g – diminuição proporcional à dose utilizada. A diminuição da T_c é consequência da reorientação das cadeias amorfas mais curtas, formadas após os eventos de cisão, as quais requerem menos energia para cristalizar [274].

As entalpias de fusão do primeiro pico (ΔH_{f1}) e de cristalização (ΔH_{cc}) aumentaram após a irradiação. Conforme explicado anteriormente, cadeias menores formadas pela cisão provocada pela radiação se orientam no arranjo cristalino mais facilmente, levando a um aumento na espessura da lamela. Este efeito tende a ser mais pronunciado em doses menores que 50 kGy [307].

5.6 Análise dos custos envolvidos na produção do PLGA

A redução dos custos da síntese/obtenção do PLGA é um dos principais objetivos deste trabalho. No mercado internacional, não é incomum encontrar o PLGA para aplicações médicas por preços superiores a US\$ 5.000/kg, dependendo das especificações e quantidades. A compra dos dímeros adequados para a produção do PLGA também não seria financeiramente viável. Os preços do lactídeo e glicolídeo não são significativamente menores que o do polímero em si, e ainda precisariam ser tratados antes das reações, além de, obviamente, envolver posteriormente os gastos com a reação de síntese do polímero.

Uma estimativa dos custos envolvendo a síntese dos dímeros e a síntese do PLGA é apresentada na TABELA 28. É importante ressaltar que a estimativa realizada não considerou os gastos relativos ao processo em si (energia, mão de obra, entre outros), uma vez que estes dependem muito das quantidades a serem produzidas e do tipo de equipamento

utilizado. O objetivo principal desta estimativa é destacar a viabilidade econômica das reações e fornecer uma referência, para trabalhos futuros, dos custos dos reagentes envolvidos no processo. O custo dos solventes utilizados na purificação dos dímeros e do PLGA também não foram considerados, uma vez que estes podem ser recuperados após o uso.

TABELA 28 - Estimativa dos custos de síntese dos dímeros e do PLGA

Etapa	Reagente	Custo da Síntese(R\$)	Quantidade	Preço Comercial (R\$) ^a	Empresa
Síntese dos Dímeros	Ácido Láctico 85%	-	1 L	19,00	VETEC
	Ácido Glicólico 70%	-	1 L	21,00	VETEC
	SnOct ₂	-	250 g	385,00	Sigma-Aldrich
	Lactídeo	147,67 ^b	1000 g	3.300,00	Shenzhen Esun
	Glicolídeo	132,40 ^c	1000 g	3.102,00	Linyi Lixing
Síntese do Iniciador	2,4-di- <i>terc</i> -butilfenol	-	100 g	262,00	Sigma Aldrich
	Hexametilenotetramina	-	500 g	45,00	Dinâmica
	Formaldeído 37%	-	1 L	15,00	Dinâmica
	[Nitrilotris(metileno)]tris [4,6-di- <i>terc</i> -butilfenol)]	325,00 ^d	100 g	-	-
	Propóxido de zircônio em isopropanol	-	50 g	1180,00	Alfa Aesar
	Amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio	4658,00 ^d	100 g	-	-
Síntese de 1 kg de PLGA 85/15 c/ SnOct ₂ ^e	Lactídeo	136,15 ^b	922 g	3042,60	Shenzhen Esun
	Glicolídeo	17,21 ^c	130 g	403,30	Linyi Lixing
	SnOct ₂	-	0,61 g	0,94	Sigma-Aldrich
	BnOH	-	1,35 g	0,05	Dinâmica
	Total dímeros sintetizados	154,35	Total dímeros comercial		R\$ 3446,89
Síntese de 1 kg de PLGA 85/15 c/ Zr Alc. ^f	Lactídeo	139,10	942 g	3108,60	Shenzhen Esun
	Glicolídeo	17,61	133 g	412,57	Linyi Lixing
	Zr Alc.	58,22	1,25 g	-	-
	BnOH	-	0,82 g	0,03	Dinâmica
	Total dímeros sintetizados	214,96	Total dímeros comercial		R\$ 3544,49

^a Valores baseados em compras anteriores e orçamentos recebidos. ^b Cálculo baseado na média do rendimento do lactídeo apresentado na TABELA 3. ^c Cálculo baseado na média do rendimento do glicolídeo apresentado na TABELA 9. ^d Cálculo baseado no rendimento obtido na TABELA 14. ^e Cálculo baseado na média de conversão das reações 13 e 20. ^f Cálculo baseado na média de conversão das reações 9 e 18.

Os custos envolvendo a síntese dos dímeros são apresentados na primeira parte da TABELA 28. Para o cálculo, considerou-se o valor médio do rendimento das reações de síntese do lactídeo e glicolídeo, mostrados anteriormente nas TABELAS 3 e 9, respectivamente.

O custo estimado dos reagentes para o preparo de 1000 g do lactídeo é de R\$ 147,67, enquanto que do glicolídeo é de R\$ 132,40. Já a aquisição da mesma quantidade de lactídeo e glicolídeo no mercado internacional custaria cerca de R\$ 3.300,00 e R\$ 3.102,00, respectivamente. Esses valores não consideram possíveis impostos de importação. Os valores dos reagentes utilizados nessa síntese, e dos dímeros comerciais, foram baseados em cotações recentes recebidas das empresas relacionadas.

Na segunda parte da TABELA 28, têm-se os custos relacionados com a síntese do amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV). Não foi possível fazer a comparação com o valor do iniciador comercial, já que este não está disponível para a venda. Baseando-se nos rendimentos das reações de preparação do ligante [nitrilotris(metileno)]tris[4,6-di-*terc*-butilfenol] e sua complexação com o propóxido de zircônio (TABELA 14), estimou-se que o custo dos reagentes para produzir 100 g do iniciador de zircônio seria de aproximadamente R\$ 4.650,00. Embora esse valor seja aparentemente alto – especialmente quando se considera que o 250 g de SnOct₂ custam apenas R\$ 385,00 – as quantidades utilizadas para a síntese do PLGA são extremamente baixas (5000:1 em mol) e portanto, o custo não é proibitivo.

Por último, estimou-se os custos dos reagentes para a síntese do PLGA, utilizando ambos iniciadores, e fazendo uma comparação com a utilização dos dímeros comerciais. Para o PLGA preparado com o SnOct₂, considerou-se a média das conversões obtidas nas reações 13 e 20 (TABELA 22). Para produzir 1 quilo de PLGA com o SnOct₂, os custos dos reagentes seriam de aproximadamente R\$ 155,00 com os dímeros sintetizados e R\$ 3.445,00 com os dímeros comerciais. Utilizando o iniciador de zircônio, a mesma quantidade de PLGA custaria por volta de R\$ 215,00, com os dímeros sintetizados, e R\$ 3.545,00 com os dímeros comerciais. Embora a utilização do iniciador de zircônio torne o custo dos reagentes para produzir o PLGA cerca de 40% maior, uma possível redução na toxicidade ainda torna o processo interessante. Adicionalmente, esse valor ainda é drasticamente inferior ao custo do PLGA no mercado internacional (> R\$ 10.000,00/kg, sem impostos), que é tradicionalmente preparado com o SnOct₂. Ainda que o custo da síntese aumente após a inclusão dos gastos com o processo, dificilmente a tornará economicamente inviável.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos envolvendo a síntese dos dímeros L-lactídeo e glicolídeo, a partir dos monômeros ácido lático e ácido glicólico, foram bastante satisfatórios. Embora o rendimento obtido seja aparentemente baixo ($\sim 25\%$), esse valor já era esperado, devido à necessidade de um meticuloso processo de purificação, que é essencial para a produção do PLGA de alta massa molar. Todas as análises realizadas para a caracterização dos dímeros confirmaram que ambos apresentaram características equivalentes às das versões comerciais, com exceção do teor de D-lactídeo no dímero sintetizado, levemente superior ao comercializado pela Sigma-Aldrich (o primeiro com cerca de 3%, e o último com 1,5%). As análises realizadas também confirmaram que o procedimento de purificação foi realizado com sucesso. Também foi possível estabelecer que o isopropanol é o melhor solvente para a recristalização do glicolídeo, dentre as opções estudadas. Ainda que os custos referentes aos processo não possam ser estimados com precisão, os resultados sugeriram que a síntese dos dímeros seria economicamente viável.

Os dímeros sintetizados também foram testados em reações de polimerização para síntese do PLGA, utilizando dois iniciadores distintos: o tradicional octanoato de estanho (II) e o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV). Polímeros de alta massa molar foram obtidos com o iniciador de zircônio, quando se utilizou uma razão monômero/iniciador de 1000:1 (24 horas) e 5000:1 (48 horas), este último utilizando álcool benzílico como coiniciador (razão monômero/BnOH 1000:1). Embora o amino-alcóxido tris(fenolato) de zircônio (IV) tenha-se mostrado mais lento que o octanoato de estanho (II), seu uso pode trazer benefícios relacionados à redução da toxicidade do polímero final. Ainda que o octanoato de estanho (II) seja aprovado pelo *FDA*, o desenvolvimento de um produto com toxicidade reduzida seria um grande benefício em polímeros para aplicações biomédicas. Em termos econômicos, os custos dos reagentes para produção do PLGA, nas condições semelhantes às industriais, são dezenas de vezes inferior ao custo do polímero no mercado internacional.

Por fim, estudou-se o efeito da radiação gama na massa molar e propriedades térmicas de amostras de PLGA com diferentes massas molares. Na faixa de dose utilizada (10-50 kGy), observou-se que houve redução nítida nos valores da massa molar de todas as amostras estudadas. Embora essa redução seja dependente da dose utilizada, ela foi menos acentuada para as doses maiores. Uma possível explicação para esse fenômeno é o aumento da recombinação dos radicais livres, formados após o processo de irradiação, neutralizando

em parte os efeitos das cisões causadas pela radiação. Além disso, também houve redução nas temperaturas de fusão, temperatura de cristalização e temperatura de transição vítrea das amostras após a irradiação. Para possíveis aplicações comerciais desses materiais, o processo de esterilização deve ser mais detalhadamente estudado, de modo a garantir que as doses escolhidas são suficientes para esterilizar o produto.

6.1 Sugestões para trabalhos futuros

Estudo detalhado envolvendo a otimização da síntese dos dímeros L-lactídeo e glicolídeo.

Métodos para a formação de fios de PLGA para fabricação de suturas.

Efeito da radiação gama nas propriedades mecânicas de fios de sutura preparados com PLGA, e alteração de seu perfil de degradação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] (INCA), I.N. DO C., Estimativa 2014 - Incidência de câncer no Brasil, 2014. doi:978-85-7318-194-4.
- [2] SOCIETY, A.C., Cancer Facts & Statistics 2015, Atlanta, 2015.
<http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015/> Acesso em 20 de julho de 2015.
- [3] (IARC), I.A. FOR R. ON C., World cancer factsheet, (2014).
http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/product/cs_report_world.pdf Acesso em 27 de maio de 2015.
- [4] (IARC), I.A. FOR R. ON C., Fact Sheets by Cancer, **GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. (2015).
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Acesso em 20 de julho de 2015.
- [5] THE AMERICAN CANCER SOCIETY, The Global Economic Cost of Cancer, 2010.
- [6] (INCA), I.N. DO C., Estimativa 2012 - Incidência de Câncer no Brasil, 2011.
http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incidencia_cancer_2012.pdf. Acesso em 23 de julho de 2015.
- [7] (INCA), I.N. DO C., Estimativa 2016 - Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro, 2016. doi:978-85-7318-283-5.
- [8] (INCA), I.N. DO C., Atlas On-line de Mortalidade por Câncer, **Mortalidade INCA**. (2014).
<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em 23 de julho de 2015.
- [9] CRISTIAN, T., TONON, A., PAULO, J. and SCHOFFEN, F., Câncer de Próstata : Uma revisão da literatura, **Revista Saude E Pesquisa**. 2 (2009) 403–410.
- [10] SROUGI, M., A próstata como ela é, **Folha de São Paulo**. (2002).
<http://www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian/ff0311200217.htm>. Acesso em 23 de julho de 2015.
- [11] PINHEIRO, P., Para que serve a próstata?, **MD Saúde**. (2016).
<http://www.mdsaude.com/2012/06/o-que-e-prostata.html>. Acesso em 23 de julho de 2015.
- [12] SROUGI, M., and SIMON, S.D., Câncer Urológico, 2ª, Platina, São Paulo, 1996.
- [13] CALVETE, A.C., SROUGI, M., NESRALLAH, L.J., DALL’OGLIO, M.F. and ORTIZ, V., Avaliação da extensão da neoplasia em câncer da próstata: valor do PSA, da percentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason, **Revista Da Associação Médica Brasileira**. 49 (2003) 250–254. doi:10.1590/S0104-42302003000300026.
- [14] GOMES, R., REBELLO, L.E.F. DE S., ARAÚJO, F.C. DE and NASCIMENTO, E.F. DO, A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura, **Ciência & Saude Coletiva**. 13 (2008) 235–246. <http://www.scielo.br/pdf/csc/v13n1/26.pdf>. Acesso em 27 de julho de 2015.
- [15] ARMBRUSTER, D.A., Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application., **Clinical Chemistry**. 39 (1993) 181–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679336>. Acesso em 16 de novembro de 2016.

- [16] DA COSTA ROSE PAULINO, M., STEINMETZ, L., CABRAL DE MENEZES FILHO, H., KUPERMAN, H., DELLA MANNA, T., GILBERTO HENRIQUES VIEIRA, J., BLASBALG, R., BARONI, R., SETIAN, N. and DAMIANI, D., Pesquisa de tecido prostático em pacientes 46,XX portadoras da forma clássica de hiperplasia congênita das suprarrenais, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 53 (2009).
- [17] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA), Programa Nacional de Controle do Câncer de Próstata - Documento de Consenso, Rio de Janeiro, 2002.
- [18] GONÇALVES, I.R., PADOVANI, C. and POPIM, R.C., Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata, *Ciência & Saúde Coletiva*. 13 (2008) 1337–1342. doi:10.1590/S1413-81232008000400031.
- [19] CORRÊA, N.A.B., COSTA, G.F.M., MASSAMBANI, E.M., MATUMOTO, F.H. and PAULA, M.M.M., Diagnóstico precoce de carcinoma de próstata: Antígeno Prostático Específico (PSA), um marcador quase ideal, *Rev. Bras. Anal. Clin.* 35 (2003) 63–64.
- [20] (INCA), I.N. DO C., Câncer de Próstata - Sintomas, (2016). <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/sintomas+> Acesso em 10 de novembro de 2016.
- [21] MATZKIN, H., KAVER, I., BRAMANTE-SCHREIBER, L., AGAI, R., MERIMSKY, O. and INBAR, M., Comparison between two iodine-125 brachytherapy implant techniques: pre-planning and intra-operative by various dosimetry quality indicators, *Radiotherapy and Oncology*. 68 (2003) 289–294. doi:10.1016/S0167-8140(03)00242-1.
- [22] DAVISON, B.J., and BRECKON, E., Factors influencing treatment decision making and information preferences of prostate cancer patients on active surveillance, *Patient Education and Counseling*. 87 (2012) 369–374. doi:10.1016/j.pec.2011.11.009.
- [23] PRISMAN, E.Z., GAFNI, A. and FINELLI, A., A stochastic approach to risk management for prostate cancer patients on active surveillance, *Journal of Theoretical Biology*. 284 (2011) 61–70. doi:10.1016/j.jtbi.2011.06.013.
- [24] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA), Câncer de Próstata - Tratamento, (2016). <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/tratamento>. Acesso em 18 de novembro de 2016.
- [25] HOYLAND, K., VASDEV, N., ABROF, A. and BOUSTEAD, G., Post-radical prostatectomy incontinence: etiology and prevention., *Reviews in Urology*. 16 (2014) 181–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25548545>. Acesso em 18 de novembro de 2016.
- [26] CHUNG, E., BROCK, G. and SMITH, B.D., Sexual Rehabilitation and Cancer Survivorship: A State of Art Review of Current Literature and Management Strategies in Male Sexual Dysfunction Among Prostate Cancer Survivors, *The Journal of Sexual Medicine*. 10 (2013) 102–111. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.03005.x.
- [27] CHUNG, E., and GILLMAN, M., Prostate cancer survivorship: a review of erectile dysfunction and penile rehabilitation after prostate cancer therapy, *The Medical Journal of Australia*. 200 (2014) 582–585. doi:10.5694/mja13.11028.
- [28] MCCULLOUGH, A.R., Sexual dysfunction after radical prostatectomy., *Reviews in Urology*. 7 Suppl 2 (2005) S3–S10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985895> (accessed November 18, 2016).
- [29] HINNEN, K.A., Factors influencing outcome of I-125 prostate cancer brachytherapy, Universidade de Utrecht, 2011.

- [30] FRANCA, C.A.D.S., VIEIRA, S.L., BERNABE, A.J.S. and PENNA, A.B.R., The seven-year preliminary results of Brachytherapy with Iodine-125 seeds for localized prostate cancer treated at a Brazilian single-center, *International Braz J Urol.* 33 (2007) 752–763. doi:10.1590/S1677-55382007000600003.
- [31] D. SOUZA, C., ROSTELATO, M.E.C.M., ZEITUNI, C.A., PELEIAS, F.S., BENEGA, M.A.G., MOURA, J.A., FEHER, A., COSTA, O.L., TIEZZI, R., RODRIGUES, B.T., HUNKE DA SILVA, T., SORGATTI, A. and BARBOSA DE SOUZA, D.C., Comparing different methods for radioactive iodine fixation intended for brachytherapy sources manufacture, *Progress in Nuclear Energy.* 90 (2016). doi:10.1016/j.pnucene.2016.03.013.
- [32] SOUZA, C.D., PELEIAS, F.S., ROSTELATO, M.E.C.M., ZEITUNI, C.A., TIEZZI, R., RODRIGUES, B.T., FEHER, A., MOURA, J.A. and COSTA, O.L., Work with iodine-125: 8 years experience in brachy-therapy sources production lab, 2016. doi:10.1007/978-3-319-23024-5_45.
- [33] ROSTELATO, M., RELA, P., ZEITUNI, C., FEHER, A., MANZOLI, J., MOURA, J. A., MOURA, E.S. and SILVA, C.P.G., Development and production of radioactive sources used for cancer treatment in Brazil, *Nukleonika.* 53 (2008) S99–S103.
- [34] ROSTELATO, M.E.C.M., Estudo e desenvolvimento de uma nova metodologia para a confecção de sementes de Iodo-125 para aplicação em braquiterapia. Tese de doutorado. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2005.
- [35] BALTER, P.A., AGUIRRE, J.F. and HANSON, W.F., Practical Considerations for the Calibration of Low Energy/Low Activity Seeds, in: World Congr. Med. Phys. Biomed. Eng., Chicago, 2000.
- [36] JANI, A.B., FEINSTEIN, J.M., PASCIAK, R., KRENGEL, S. and WEICHSELBAUM, R.R., Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer., *Urology.* 67 (2006) 1007–11. doi:10.1016/j.urology.2005.11.008.
- [37] VARREGOSO, J., Braquiterapia Prostática, *Acta Urológica.* 23 (2006) 21–30. <http://www.apurologia.pt/acta/3-2006/braquit-prost.pdf>.
- [38] PRAXIS MARGARETEN, Brachytherapie bei Prostatakrebs, (2013). <http://www.praxis-margareten.at/2013/brachytherapie-prostatakrebs/> (accessed November 16, 2016).
- [39] AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, Clinical Guidelines Panel: The management of localized prostate cancer- a patient's guide, USA, 1998.
- [40] ZEITUNI, C.A., Dosimetria de fontes de Iodo-125 aplicadas em braquiterapia. Tese de doutorado Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2008.
- [41] SOUZA, C.D. DE, Comparação entre métodos de fixação de iodo radioativo em substrato de prata para confecção de fontes utilizadas em braquiterapia. Dissertação de mestrado Universidade de São Paulo, 2012.
- [42] WILLIAMSON, J.F., Brachytherapy technology and physics practice since 1950: a half-century of progress., *Physics in Medicine and Biology.* 51 (2006) R303-25. doi:10.1088/0031-9155/51/13/R18.
- [43] BLANK, L.E., GONZALEZ GONZALEZ, D., DE REIJKE, T.M., DABHOIWALA, N.F. and KOEDOODER, K., Brachytherapy with transperineal (125)Iodine seeds for localized prostate cancer., *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 57 (2000) 307–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104891>. Acesso em 21 de novembro de 2016.

- [44] BATTERMANN, J.J., BOON, T.A. and MOERLAND, M.A., Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution, *Radiotherapy and Oncology*. 71 (2004) 23–28. doi:10.1016/j.radonc.2004.01.020.
- [45] ARTERBERY, V.E., FRAZIER, A., DALMIA, P., SIEFER, J., LUTZ, M. and PORTER, A., Quality of life after permanent prostate implant, *Seminars in Surgical Oncology*. 13 (1997) 461–464. doi:10.1002/(SICI)1098-2388(199711/12)13:6<461::AID-SSU11>3.0.CO;2-W.
- [46] D’AMBROSIO, D.J., LI, T., HORWITZ, E.M., CHEN, D.Y.T., POLLACK, A. and BUYYOUNOUSKI, M.K., Does treatment duration affect outcome after radiotherapy for prostate cancer?, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 72 (2008) 1402–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.011.
- [47] TAPEN, E.M., BLASKO, J.C., GRIMM, P.D., RAGDE, H., LUSE, R., CLIFFORD, S., SYLVESTER, J. and GRIFFIN, T.W., Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 42 (1998) 1063–1067. doi:10.1016/S0360-3016(98)00353-8.
- [48] LEE, W.R., DEGUZMAN, A.F., TOMLINSON, S.K. and MCCULLOUGH, D.L., Radioactive sources embedded in suture are associated with improved postimplant dosimetry in men treated with prostate brachytherapy, *Radiotherapy and Oncology*. 65 (2002) 123–127. doi:10.1016/S0167-8140(02)00305-5.
- [49] DAVIS, B.J., KINNICK, R.R., FATEMI, M., LIEF, E.P., ROBB, R.A. and GREENLEAF, J.F., Measurement of the ultrasound backscatter signal from three seed types as a function of incidence angle: application to permanent prostate brachytherapy, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 57 (2003) 1174–82. doi:10.1016/S0360-3016(03)01566-9.
- [50] GOULET, C.C., DAVIS, B.J., HILLMAN, D.W., CHOO, C.R., FURUTANI, K.M., MYNDERSE, L.A., WILSON, T.M. and HERMAN, M.G., 2324: Comparison of Seed Migration to the Chest After Permanent Prostate Brachytherapy With Loose Seeds, Stranded Seeds, or Both, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 66 (2006). doi:10.1016/j.ijrobp.2006.07.732.
- [51] FULLER, D.B., KOZIOL, J.A. and FENG, A.C., Prostate brachytherapy seed migration and dosimetry: analysis of stranded sources and other potential predictive factors, *Brachytherapy*. 3 (2004) 10–19. doi:10.1016/j.brachy.2004.02.003.
- [52] FAGUNDES, H.M., KEYS, R.J., WOJCIK, M.F., RADDEN, M.A., BERTELSMAN, C.G. and CAVANAGH, W.A., Transperineal TRUS-guided prostate brachytherapy using loose seeds versus RAPIDStrand: A dosimetric analysis, *Brachytherapy*. 3 (2004) 136–140. doi:10.1016/j.brachy.2004.05.006.
- [53] KAPLAN, I.D., MESKELL, P.M., LIEBERFARB, M., SALTZMAN, B., BERG, S. and HOLUPKA, E.J., A comparison of the precision of seeds deposited as loose seeds versus suture embedded seeds: a randomized trial, *Brachytherapy*. 3 (2004) 7–9. doi:10.1016/j.brachy.2003.12.003.
- [54] HEYSEK, R. V., GWEDE, C.K., TORRES-ROCA, J., CANTOR, A., KELLEY, S., SAINI, A.S. and POW-SANG, J., A dosimetric analysis of unstranded seeds versus customized stranded seeds in transperineal interstitial permanent prostate seed brachytherapy, *Brachytherapy*. 5 (2006) 244–250. doi:10.1016/j.brachy.2006.08.003.
- [55] HINNEN, K.A., MOERLAND, M.A., BATTERMANN, J.J., VAN ROERMUND, J.G.H., MONNINKHOF, E.M., JÜRGENLIEMK-SCHULZ, I.M. and VAN VULPEN, M., Loose seeds versus stranded seeds in I-125 prostate brachytherapy: Differences in clinical outcome,

- Radiotherapy and Oncology**. 96 (2010) 30–33. doi:10.1016/j.radonc.2010.02.012.
- [56] PELEIAS JR, F.S., ZEITUNI, C.A., ROSTELATO, E.C.M., SOUZA, C.D., MATTOS, F.R. and BENEGA, M.A.G., Comparison between the Use of Loose and Stranded Seeds in Prostate Brachytherapy in Brazil, **Open Journal of Urology**. 2 (2012) 206–209. doi:10.4236/oju.2012.223036.
- [57] DAVIS, B.J., BRESNAHAN, J.F., STAFFORD, S.L., KARON, B.L., KING, B.F. and WILSON, T.M., Prostate Brachytherapy Seed Migration To A Coronary Artery Found During Angiography, **The Journal of Urology**. 168 (2002) 1103. doi:10.1016/S0022-5347(05)64589-2.
- [58] DAVIS, B.J., PFEIFER, E.A., WILSON, T.M., KING, B.F., ESHLEMAN, J.S. and PISANSKY, T.M., Prostate brachytherapy seed migration to the right ventricle found at autopsy following acute cardiac dysrhythmia, **The Journal of Urology**. 164 (2000) 1661. doi:10.1016/S0022-5347(05)67061-9.
- [59] REED, D.R., MUELLER, A., WALLNER, K., FORD, E. and MERRICK, G., Rapid strandTM vs. loose (iodine-125 seeds): A prospective randomized trial, **International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics**. 60 (2004) S461. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.679.
- [60] BUTLER, W.M., and MERRICK, G.S., I-125 Rapid StrandTM loading technique, **Radiation Oncology Investigations**. 4 (1996) 48–49. doi:10.1002/(SICI)1520-6823(1996)4:1<48::AID-ROI8>3.0.CO;2-M.
- [61] BUTLER, W.M., DORSEY, A.T., NELSON, K.R. and MERRICK, G.S., Quality Assurance Calibration of 125I Rapid Strand in a Sterile Environment, **International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics**. 41 (1998) 217–222. doi:10.1016/S0360-3016(97)00951-6.
- [62] PELEIAS JR, F.S., Desenvolvimento da metodologia para síntese do poli(ácido láctico- co-ácido glicólico) para utilização na produção de fontes radioativas, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2013.
- [63] REUL, G.J., Use of vicryl (polyglactin 910) sutures in general surgical and cardiothoracic procedures, **The American Journal of Surgery**. 134 (1977) 297–299. doi:10.1016/0002-9610(77)90367-1.
- [64] KUDUR, M.H., PAL, S.B. and PRABHU, S., Sutures and suturing Techniques, **Indian J Dermatol Venereol Leprol**. 75 (2009). doi:10.4103/0378-6323.53155.
- [65] INC., E., Wound Closure Manual, **Ethicon**. (2016). http://www.uphs.upenn.edu/surgery/Education/facilities/measey/Wound_Closure_Manual.pdf. Acesso em 22 de dezembro de 2016.
- [66] DECHY-CABARET, O., MARTIN-VACA, B. and BOURISSOU, D., Controlled ring-opening polymerization of lactide and glycolide., **Chemical Reviews**. 104 (2004) 6147–76. doi:10.1021/cr040002s.
- [67] VROMAN, I., and TIGHZERT, L., Biodegradable Polymers, **Materials**. 2 (2009) 307–344. doi:10.3390/ma2020307.
- [68] MIDDLETON, J.C., and TIPTON, A.J., Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, **Biomaterials**. 21 (2000) 2335–2346. doi:10.1016/S0142-9612(00)00101-0.
- [69] NAIR, L.S., and LAURENCIN, C.T., Biodegradable polymers as biomaterials, **Progress in Polymer Science**. 32 (2007) 762–798. doi:10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.

- [70] WILLIAMS, D.F. (DAVID F., The Williams: Dictionary of Biomaterials, Liverpool University Press, Liverpool, 1999.
- [71] IKADA, Y., and TSUJI, H., Biodegradable polyesters for medical and ecological applications, *Macromol. Rapid Commun.* 21 (2000) 117–132.
- [72] MOTTA, A.C., Síntese e caracterização do Poli (L-ácido láctico)- PLLA e Poli (L-ácido láctico- co- ácido glicólico)- PLGA e estudo da degradação in vitro, 2002.
- [73] CASARANO, R., Copolímeros degradáveis com potencial uso como biomateriais; Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, 2009.
- [74] Bioadaptability: An Innovative Concept for Biomaterials, *Journal of Materials Science & Technology*. 32 (2016) 801–809. doi:10.1016/j.jmst.2016.08.002.
- [75] SAINI, M., SINGH, Y., ARORA, P., ARORA, V. and JAIN, K., Implant biomaterials: A comprehensive review., *World Journal of Clinical Cases*. 3 (2015) 52–7. doi:10.12998/wjcc.v3.i1.52.
- [76] PIRES, A.L.R., BIERHALZ, A.C.K., MORAES, Â.M., PIRES, A.L.R., BIERHALZ, A.C.K. and MORAES, Â.M., Biomaterials: Types, applications and market, *Química Nova*. 38 (2015) 957–971. doi:10.5935/0100-4042.20150094.
- [77] VILLANOVA, J.C.O., ORÉFICE, R.L. and CUNHA, A.S., Aplicações farmacêuticas de polímeros, *Polímeros*. 20 (2010) 51–64. doi:10.1590/S0104-14282010005000009.
- [78] OLIVEIRA, L.F. DE, Síntese do Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) através da policondensação catalisada por resina de troca iônica contendo óxido de estanho como co-catalisador. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Goiás, 2008.
- [79] CHANDRA, R., and RUSTGI, R., Biodegradable polymers, *Progress in Polymer Science*. 23 (1998) 1273–1335. doi:10.1016/S0079-6700(97)00039-7.
- [80] KATTI, D., LAKSHMI, S., LANGER, R. and LAURENCIN, C., Toxicity, biodegradation and elimination of polyanhydrides, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 54 (2002) 933–961. doi:10.1016/S0169-409X(02)00052-2.
- [81] ULERY, B.D., NAIR, L.S. and LAURENCIN, C.T., Biomedical Applications of Biodegradable Polymers., *Journal of Polymer Science. Part B, Polymer Physics*. 49 (2011) 832–864. doi:10.1002/polb.22259.
- [82] STRIDSBERG, K.M., RYNER, M. and ALBERTSSON, A., Controlled Ring-Opening Polymerization : Polymers with designed Macromolecular Architecture, *Advances in Polymer Science*. 157 (2002) 41–67.
- [83] JÉRÔME, C., and LECOMTE, P., Recent advances in the synthesis of aliphatic polyesters by ring-opening polymerization, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 60 (2008) 1056–1076. doi:10.1016/j.addr.2008.02.008.
- [84] OKADA, M., Chemical syntheses of biodegradable polymers, *Progress in Polymer Science*. 27 (2002) 87–133. doi:10.1016/S0079-6700(01)00039-9.
- [85] GUNATILLAKE, P., MAYADUNNE, R. and ADHIKARI, R., Recent developments in biodegradable synthetic polymers, *Biotechnology Annual Review*. 12 (2006) 301–347. doi:10.1016/S1387-2656(06)12009-8.
- [86] SHALABY, S.W., Biomedical polymers : designed-to-degrade systems, Hanser Publishers, New York, 1994.

- [87] MAURUS, P.B., and KAEDING, C.C., Bioabsorbable implant material review, *Operative Techniques in Sports Medicine*. 12 (2004) 158–160. doi:10.1053/j.otsm.2004.07.015.
- [88] TÖRMÄLÄ, P., Biodegradable self-reinforced composite materials; Manufacturing structure and mechanical properties, *Clinical Materials*. 10 (1992) 29–34. doi:10.1016/0267-6605(92)90081-4.
- [89] BARBANTI, S.H., ZAVAGLIA, C.A.C. and DUEK, E.A.R., Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos, *Polímeros*. 15 (2005) 13–21. doi:10.1590/S0104-14282005000100006.
- [90] MIKOS, A.G., SARAOKINOS, G., LEITE, S.M., VACANT, J.P. and LANGER, R., Laminated three-dimensional biodegradable foams for use in tissue engineering, *Biomaterials*. 14 (1993) 323–330. doi:10.1016/0142-9612(93)90049-8.
- [91] CEONZO, K., GAYNOR, A., SHAFFER, L., KOJIMA, K., VACANTI, C.A. and STAHL, G.L., Polyglycolic Acid-Induced Inflammation: Role of Hydrolysis and Resulting Complement Activation, *Tissue Engineering*. 12 (2006) 301–308. doi:10.1089/ten.2006.12.301.
- [92] GUPTA, A. P., and KUMAR, V., New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique, *European Polymer Journal*. 43 (2007) 4053–4074. doi:10.1016/j.eurpolymj.2007.06.045.
- [93] D’AVILA CARVALHO ERBETTA, C., Synthesis and Characterization of Poly(D,L-Lactide-co-Glycolide) Copolymer, *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 3 (2012) 208–225. doi:10.4236/jbnt.2012.32027.
- [94] ZHOU, S., DENG, X., LI, X., JIA, W. and LIU, L., Synthesis and Characterization of Biodegradable Low Molecular Weight Aliphatic Polyesters and Their Use in Protein-Delivery Systems, (2002).
- [95] MENEMŞE KIREMITÇİ-GÜMÜŞDERELİOĞLU, G.D., Synthesis , Characterization and in Vitro Degradation of Poly (DL-Lactide)/ Poly (DL-Lactide-co-Glycolide) Films, *Turkish Journal of Chemistry*. 23 (1999) 153–161.
- [96] AURAS, R., LIM, L.-T., SELKE, S.E.M. and TSUJI, H., Poly(Lactic acid) - Synthesis, structures, properties, processing and application., First, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 2010.
- [97] KAISER, N.J., and COULOMBE, K.L.K., Physiologically inspired cardiac scaffolds for tailored in vivo function and heart regeneration., *Biomedical Materials (Bristol, England)*. 10 (2015) 34003. doi:10.1088/1748-6041/10/3/034003.
- [98] BLOMQUIST, J., RIS Metropolis Monte Carlo studies of poly(l-lactic), poly(l,d-lactic) and polyglycolic acids, *Polymer*. 42 (2001) 3515–3521. doi:10.1016/S0032-3861(00)00704-7.
- [99] ENGELBERG, I., and KOHN, J., Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications: a comparative study., *Biomaterials*. 12 (1991) 292–304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1649646>. Acesso em 9 de dezembro de 2016.
- [100] GHAFAR, T., IRSHAD, M., ANWAR, Z., AQIL, T., ZULIFQAR, Z., TARIQ, A., KAMRAN, M., EHSAN, N. and MEHMOOD, S., Recent trends in lactic acid biotechnology: A brief review on production to purification, *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. 7 (2014) 222–229. doi:10.1016/j.jrras.2014.03.002.
- [101] BOONTAWAN, P., KANCHANATHAWEE, S. and BOONTAWAN, A., Extractive fermentation of l-(+)-lactic acid by *Pediococcus pentosaceus* using electrodeionization (EDI) technique, *Biochemical Engineering Journal*. 54 (2011) 192–199. doi:10.1016/j.bej.2011.02.021.

- [102] BARROWS, T., Degradable implant materials: A review of synthetic absorbable polymers and their applications, *Clinical Materials*. 1 (1986) 233–257. doi:10.1016/S0267-6605(86)80015-4.
- [103] LU, H.H., COOPER, J.A., MANUEL, S., FREEMAN, J.W., ATTAWIA, M.A., KO, F.K. and LAURENCIN, C.T., Anterior cruciate ligament regeneration using braided biodegradable scaffolds: in vitro optimization studies, *Biomaterials*. 26 (2005) 4805–4816. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.11.050.
- [104] ZILBERMAN, M., NELSON, K.D. and EBERHART, R.C., Mechanical properties and in vitro degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 74B (2005) 792–799. doi:10.1002/jbm.b.30319.
- [105] JAHNO, V.D., Síntese e caracterização do poli(L-ácido láctico) para uso como biomaterial, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.
- [106] BERGSMAN, J.E., DE BRUIJN, W.C., ROZEMA, F.R., BOS, R.R.M. and BOERING, G., Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws, *Biomaterials*. 16 (1995) 25–31. doi:10.1016/0142-9612(95)91092-D.
- [107] BERGSMAN, J.E., ROZEMA, F.R., BOS, R.R.M., BOERING, G., DE BRUIJN, W.C. and PENNING, A.J., In vivo degradation and biocompatibility study of in vitro pre-degraded as-polymerized polylactide particles, *Biomaterials*. 16 (1995) 267–274. doi:10.1016/0142-9612(95)93253-A.
- [108] LEINONEN, S., SUOKAS, E., VEIRANTO, M., TÖRMÄLÄ, P., WARIS, T. and ASHAMMAKHI, N., Holding power of bioabsorbable ciprofloxacin-containing self-reinforced poly-L/DL-lactide 70/30 bioactive glass 13 miniscrews in human cadaver bone., *The Journal of Craniofacial Surgery*. 13 (2002) 212–8-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000875> Acesso em 9 de dezembro de 2016.
- [109] MAHARANA, T., MOHANTY, B. and NEGI, Y.S., Melt–solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability, *Progress in Polymer Science*. 34 (2009) 99–124. doi:10.1016/j.progpolymsci.2008.10.001.
- [110] ZENG, J.-B., LI, Y.-D., ZHU, Q.-Y., YANG, K.-K., WANG, X.-L. and WANG, Y.-Z., A novel biodegradable multiblock poly(ester urethane) containing poly(L-lactic acid) and poly(butylene succinate) blocks, *Polymer*. 50 (2009) 1178–1186. doi:10.1016/j.polymer.2009.01.001.
- [111] GENTILE, P., CHIONO, V., CARMAGNOLA, I. and HATTON, P. V., An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering., *International Journal of Molecular Sciences*. 15 (2014) 3640–59. doi:10.3390/ijms15033640.
- [112] MOTTA, A.C., and DUEK, E.A.R., Synthesis, characterization, and “in vitro” degradation of poly(L-lactic acid-co-glycolic acid), PLGA, *Matéria (Rio de Janeiro)*. 11 (2006) 340–350. doi:10.1590/S1517-70762006000300024.
- [113] ASTETE, C.E., and SABLIOV, C.M., Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 17 (2006) 247–289. doi:10.1163/156856206775997322.
- [114] QIAN, H., WOHL, A.R., CROW, J.T., MACOSKO, C.W. and HOYE, T.R., A Strategy for Control of “ Random ” Copolymerization of Lactide and Glycolide : Application to Synthesis of PEG- b -PLGA Block Polymers Having Narrow Dispersity, (2011) 7132–7140.
- [115] VASCONCELOS, F., Skeletal formula of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), *Wikipedia*.

- (2008). <https://en.wikipedia.org/wiki/File:PLGA.svg>. Acesso em 10 de dezembro de 2015.
- [116] JAIN, R.A., The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices, *Biomaterials*. 21 (2000) 2475–2490. doi:10.1016/S0142-9612(00)00115-0.
 - [117] MAKADIA, H.K., and SIEGEL, S.J., Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier., *Polymers*. 3 (2011) 1377–1397. doi:10.3390/polym3031377.
 - [118] GILDING, D.K., and REED, A.M., Biodegradable polymers for use in surgery—polyglycolic/poly(actic acid) homo- and copolymers: 1, *Polymer*. 20 (1979) 1459–1464. doi:10.1016/0032-3861(79)90009-0.
 - [119] MAKADIA, H.K., and SIEGEL, S.J., Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier., *Polymers*. 3 (2011) 1377–1397. doi:10.3390/polym3031377.
 - [120] ETHICON, VICRYL RAPIDE™ (polyglactin 910) Suture | Ethicon, *Wound Closure*. (2016). <http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/products/wound-closure/absorbable-sutures/vicryl-rapide-polyglactin-910#!description-and-specs> Acesso em 11 de dezembro de 2016.
 - [121] GONÇALVES, O.H., LEIMANN, F. V., STEINMACHER, L.B. and SAYER, C., Biodegradable Polymers. Volume 2: New Biomaterial Advancement and Challenges, 1st ed., Cornell University, Ithaca, 2015. https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=55893&osCsid=be410bfe49edb2ea0ea3239891d33244 (accessed December 13, 2016).
 - [122] HOELSCHER, F., Degradação hidrolítica de filmes e nanopartículas de poli(tioéster-éster), Universidade Federal de Santa Catarina, 2016.
 - [123] CAMPOS, I.M.F., Preparo e caracterização de nanopartículas de PLGA para liberação de acetato de dexametasona, Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.
 - [124] TAMADA, J.A., and LANGER, R., Erosion kinetics of hydrolytically degradable polymers., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 90 (1993) 552–6. doi:10.1073/PNAS.90.2.552.
 - [125] THERIN, M., CHRISTEL, P., LI, S., GARREAU, H. and VERT, M., In vivo degradation of massive poly(alpha-hydroxy acids): validation of in vitro findings., *Biomaterials*. 13 (1992) 594–600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1391406> Acesso em 11 de dezembro de 2016.
 - [126] KRONENTHAL, R.L., Biodegradable Polymers in Medicine and Surgery, in: Polym. Med. Surg., Springer US, Boston, MA, 1975: pp. 119–137. doi:10.1007/978-1-4684-7744-3_9.
 - [127] ZHOU, S., DENG, X., LI, X., JIA, W. and LIU, L., Synthesis and characterization of biodegradable low molecular weight aliphatic polyesters and their use in protein-delivery systems, *Journal of Applied Polymer Science*. 91 (2004) 1848–1856. doi:10.1002/app.13385.
 - [128] S. VIJU, G. THILAGAVATHI, B.G., Preparation and properties of PLLA/PLCL fibres for potential use as a monofilament suture, (n.d.). <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00405000902879718> Acesso em 26 de maio de 2015.
 - [129] AZIMI, B., NOURPANAH, P., RABIEE, M. and ARBAB, S., Poly (lactide-co-glycolide) Fiber:

- an Overview, *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*. 9 (2014) 47–66.
- [130] ATHANASIOU, K.A., SCHMITZ, J.P. and AGRAWAL, C.M., The Effects of Porosity on in Vitro Degradation of Polylactic Acid–Polyglycolic Acid Implants Used in Repair of Articular Cartilage, *Tissue Engineering*. 4 (1998) 53–63. doi:10.1089/ten.1998.4.53.
 - [131] SUGANUMA, J., and ALEXANDER, H., Biological response of intramedullary bone to poly-L-lactic acid, *Journal of Applied Biomaterials*. 4 (1993) 13–27. doi:10.1002/jab.770040103.
 - [132] ATHANASIOU, K., AGRAWAL, C., BARBER, F. and BURKHART, S., Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers, *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 14 (1998) 726–737. doi:10.1016/s0749-8063(98)70099-4.
 - [133] KOYATA, H., and HIRAGA, K., The glycine cleavage system: structure of a cDNA encoding human H-protein, and partial characterization of its gene in patients with hyperglycinemias., *American Journal of Human Genetics*. 48 (1991) 351–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1671321>. Acesso em 14 de dezembro de 2016.
 - [134] SNELL, K., Enzymes of serine metabolism in normal, developing and neoplastic rat tissues., *Advances in Enzyme Regulation*. 22 (1984) 325–400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6089514>. Acesso em 14 de dezembro de 2016.
 - [135] WANG, Z.-Y., ZHAO, Y.-M., WANG, F. and WANG, J., Syntheses of poly(lactic acid-co-glycolic acid) serial biodegradable polymer materials via direct melt polycondensation and their characterization, *Journal of Applied Polymer Science*. 99 (2006) 244–252.
doi:10.1002/app.22468.
 - [136] STRIDSBERG, K.M., Controlled ring-opening polymerization : Polymers with designed macromolecular architecture, Royal Institute of Technology, 2000.
 - [137] ZHANG, X., MACDONALD, D.A., GOOSEN, M.F.A. and MCAULEY, K.B., Mechanism of lactide polymerization in the presence of stannous octoate: The effect of hydroxy and carboxylic acid substances, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 32 (1994) 2965–2970. doi:10.1002/pola.1994.080321519.
 - [138] GRIJPMMA, D.W., ZONDERVAN, G.J. and PENNINGS, A.J., High molecular weight copolymers of L-lactide and caprolactone as biodegradable elastomeric implant materials, *Polymer Bulletin*. 25 (1991) 327–333. doi:10.1007/BF00316902.
 - [139] ADAM KOWALSKI, ANDRZEJ DUDA and PENCZEK, S., Polymerization of L,L-Lactide Initiated by Aluminum Isopropoxide Trimer or Tetramer, (1998). doi:10.1021/MA971737K.
 - [140] DUBOIS, P., JACOBS, C., JEROME, R. and TEYSSIE, P., Macromolecular engineering of polylactones and polylactides. 4. Mechanism and kinetics of lactide homopolymerization by aluminum isopropoxide, *Macromolecules*. 24 (1991) 2266–2270.
doi:10.1021/ma00009a022.
 - [141] LOEFGREN, A., ALBERTSSON, A.-C., DUBOIS, P., JEROME, R. and TEYSSIE, P., Synthesis and Characterization of Biodegradable Homopolymers and Block Copolymers Based on 1,5-Dioxepan-2-one, *Macromolecules*. 27 (1994) 5556–5562. doi:10.1021/ma00098a007.
 - [142] LOFCREN, A., RENSTAD, R. and ALBERTSSON, A.-C., Synthesis and characterization of a new degradable thermoplastic elastomer based on 1,5-dioxepan-2-one and ϵ -caprolactone, *Journal of Applied Polymer Science*. 55 (1995) 1589–1600.
doi:10.1002/app.1995.070551110.
 - [143] KRICHELDORF, H.R., BOETTCHER, C. and TÖNNES, K.-U., Polylactones: 23. Polymerization of racemic and meso,L-lactide with various organotin catalysts—stereochemical aspects,

- Polymer*. 33 (1992) 2817–2824. doi:10.1016/0032-3861(92)90459-A.
- [144] KOWALSKI, A., LIBISZOWSKI, J., DUDA, A. and PENCZEK, S., Polymerization of l,l-Dilactide Initiated by Tin(II) Butoxide, *Macromolecules*. 33 (2000) 1964–1971. doi:10.1021/MA991751S.
- [145] MIYOSHI, R., HASHIMOTO, N., KOYANAGI, K., SUMIHIRO, Y. and SAKAI, T., Biodegradable Poly(Lactic Acid) with High Molecular Weight, *International Polymer Processing*. 11 (1996) 320–328. doi:10.3139/217.960320.
- [146] GAO, Q., LAN, P., SHAO, H. and XU, X., Direct Synthesis with Melt Polycondensation and Microstructure Analysis of Poly (L -lactic acid- co -glycolic acid), *Polymer Journal*. 34 (2002) 786–793. doi:10.1295/polymj.34.786.
- [147] MOON, S. IL, LEE, C.W., MIYAMOTO, M. and KIMURA, Y., Melt polycondensation of L-lactic acid with Sn(II) catalysts activated by various proton acids: A direct manufacturing route to high molecular weight Poly(L-lactic acid), *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 38 (2000) 1673–1679. doi:10.1002/(SICI)1099-0518(20000501)38:9<1673::AID-POLA33>3.0.CO;2-T.
- [148] ZHANG, W., and WANG, Y., Synthesis and properties of high molecular weight poly(lactic acid) and its resultant fibers, *Chinese Journal of Polymer Science*. 26 (2008) 425–432. doi:10.1142/S0256767908003096.
- [149] MARQUES, D.S., GIL, M.H. and BAPTISTA, C.M.S.G., Improving lactic acid melt polycondensation: The role of co-catalyst, *Journal of Applied Polymer Science*. 128 (2012) n/a-n/a. doi:10.1002/app.38413.
- [150] BONSIGNORE, P. V., Production of high molecular weight polylactic acid, US5470944 A, 1992.
- [151] IBAY, A.C., and TENNET, L.P., Polymers from hydroxy acids and polycarboxylic acids, US 5206341 A, 1991.
- [152] HILTUNEN, K., SEPPALA, J. V. and HARKONEN, M., Lactic acid based poly(ester-urethanes): Use of hydroxyl terminated prepolymer in urethane synthesis, *Journal of Applied Polymer Science*. 63 (1997) 1091–1100. doi:10.1002/(SICI)1097-4628(19970222)63:8<1091::AID-APP16>3.0.CO;2-9.
- [153] HILTUNEN, K., HA, M. and SEPPA, J. V, Synthesis and Characterization of Lactic Acid Based Telechelic Prepolymers, 9297 (1996) 8677–8682.
- [154] AND, J.T., and SEPPÄLÄ*, J. V., Synthesis and Characterization of Lactic Acid Based Poly(ester–amide), (2000). doi:10.1021/MA991676L.
- [155] SHYAMROY, S., GARNAIK, B. and SIVARAM, S., Structure of poly(L-lactic acid)s prepared by the dehydropolycondensation of L-lactic acid with organotin catalysts, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*. 43 (2005) 2164–2177. doi:10.1002/pola.20679.
- [156] CHEN, G.-X., KIM, H.-S., KIM, E.-S. and YOON, J.-S., Synthesis of high-molecular-weight poly(l-lactic acid) through the direct condensation polymerization of l-lactic acid in bulk state, 2006. doi:10.1016/j.eurpolymj.2005.07.022.
- [157] MOON, S. IL, and KIMURA, Y., Melt polycondensation of L-lactic acid to poly(L-lactic acid) with Sn(II) catalysts combined with various metal alkoxides, *Polymer International*. 52 (2003) 299–303. doi:10.1002/pi.960.

- [158] REN, J., Biodegradable poly(lactic acid). Synthesis, modification, processing and applications, Springer, Beijing, 2010.
- [159] AJIOKA, M., ENOMOTO, K., SUZUKI, K. and YAMAGUCHI, A., The basic properties of poly(lactic acid) produced by the direct condensation polymerization of lactic acid, *Journal of Environmental Polymer Degradation*. 3 (1995) 225–234. doi:10.1007/BF02068677.
- [160] ENOMOTO, K., AJIOKA, M. and YAMAGUCHI, A., **Polyhydroxycarboxylic acid and preparation process thereof**, US 5310865 A, 1992.
<https://www.google.com/patents/US5310865> Acesso em 3 de maio de 2016.
- [161] DUTKIEWICZ, S., GROCHOWSKA-ŁAPIENIS, D. and TOMASZEWSKI, W., Synthesis of poly(L(+)) lactic acid) by polycondensation method in solution, *Fibres & Textiles in Eastern Europe October*. 11 (2003) 66–70.
- [162] VOUYIOUKA, S.N., KARAKATSANI, E.K. and PAPASPYRIDES, C.D., Solid state polymerization, *Progress in Polymer Science*. 30 (2005) 10–37.
doi:10.1016/j.progpolymsci.2004.11.001.
- [163] STEINBORN-ROGULSKA, I., and ROKICKI, G., Solid-state polycondensation (SSP) as a method to obtain high molecular weight polymers: Part II. Synthesis of polylactide and polyglycolide via SSP, *Polimery/Polymers*. 58 (2013) 85–92.
doi:10.14314/polimery.2013.085.
- [164] CHANG, T.M., Kinetics of thermally induced solid state polycondensation of poly(ethylene terephthalate), *Polymer Engineering and Science*. 10 (1970) 364–368.
doi:10.1002/pen.760100610.
- [165] MOON, S.-I., LEE, C.-W., TANIGUCHI, I., MIYAMOTO, M. and KIMURA, Y., Melt/solid polycondensation of L-lactic acid: an alternative route to poly(L-lactic acid) with high molecular weight, *Polymer*. 42 (2001) 5059–5062. doi:10.1016/S0032-3861(00)00889-2.
- [166] TAKAHASHI, K., TANIGUCHI, I., MIYAMOTO, M. and KIMURA, Y., Melt/solid polycondensation of glycolic acid to obtain high-molecular-weight poly(glycolic acid), *Polymer*. 41 (2000) 8725–8728. doi:10.1016/S0032-3861(00)00282-2.
- [167] MALLON, F.K., and RAY, W.H., Modeling of solid-state polycondensation. I. Particle models, *Journal of Applied Polymer Science*. 69 (1998) 1233–1250.
doi:10.1002/(SICI)1097-4628(19980808)69:6<1233::AID-APP19>3.0.CO;2-T.
- [168] SHINNO, K., MIYAMOTO, M., KIMURA, Y., HIRAI, Y. and YOSHITOME, H., Solid-State Postpolymerization of L-Lactide Promoted by Crystallization of Product Polymer: An Effective Method for Reduction of Remaining Monomer, *Macromolecules*. 30 (1997) 6438–6444. doi:10.1021/ma9704323.
- [169] MONTAUDO, G., MONTAUDO, M.S., PUGLISI, C., SAMPERI, F., SPASSKY, N., LEBORGNE, A. and WISNIEWSKI, M., Evidence for ester-exchange reactions and cyclic oligomer formation in the ring-opening polymerization of lactide with aluminum complex initiators, *Macromolecules*. 29 (1996) 6461–6465. doi:10.1021/ma960538i.
- [170] YOON, K.H., KWON, M.H., JEON, M.H. and PARK, O.O., Diffusion of Ethylene Glycol in Solid State Poly(ethylene terephthalate), *Polymer Journal*. 25 (1993) 219–226.
doi:10.1295/polymj.25.219.
- [171] AVGOUSTAKIS, K., Polylactic-Co-Glycolic Acid (PLGA), *Polylactic-Co-Glycolic Acid (PLGA) Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. (2005) 2259–2269.
doi:10.1081/E-EBBE-120013950.

- [172] CAROTHERS, W., DOROUGH, G. and VAN NATTA, F.J., Studies of Polymerization and ring formation. The reversible polymerization of six-membered cyclic esters, *Journal of the American Chemical Society*. 54 (1932) 761–772. doi:10.1021/ja01341a046.
- [173] LOU, X., DETREMBLEUR, C. and JÉRÔME, R., Novel aliphatic polyesters based on functional cyclic (Di)esters, *Macromolecular Rapid Communications*. 24 (2003) 161–172. doi:10.1002/marc.200390029.
- [174] DUDA, A., and PENCZEK, S., Thermodynamics of L-lactide polymerization. Equilibrium monomer concentration, *Macromolecules*. 23 (1990) 1636–1639. doi:10.1021/ma00208a012.
- [175] VAN HUMMEL, G.J., HARKEMA, S., KOHN, F.E., FEIJEN, J. and IUCR, Structure of 3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione [D-, D-(L-, L-)]lactide], *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. 38 (1982) 1679–1681. doi:10.1107/S0567740882006840.
- [176] SEDUSH, N.G., and CHVALUN, S.N., Kinetics and thermodynamics of l-lactide polymerization studied by differential scanning calorimetry, *European Polymer Journal*. 62 (2015) 198–203. doi:10.1016/j.eurpolymj.2014.11.038.
- [177] KRICHELDORF, H.R., and DUNSING, R., Polylactones, 8. Mechanism of the cationic polymerization of L,L- dilactide, *Die Makromolekulare Chemie*. 187 (1986) 1611–1625. doi:10.1002/macp.1986.021870706.
- [178] BASKO, M., and KUBISA, P., Mechanism of Propagation in the Cationic Polymerization of L,L-Lactide, *Journal of Polymer Science. Part A, Polymer Chemistry*. 46 (2008) 7919–7923. doi:DOI: 10.1002/pola.23074.
- [179] LOU, X., DETREMBLEUR, C. and JÉRÔME, R., Living cationic polymerization of δ -valerolactone and synthesis of high molecular weight homopolymer and asymmetric telechelic and block copolymer, *Macromolecules*. 35 (2002) 1190–1195. doi:10.1021/ma0113677.
- [180] JEDLIŃSKI, Z., WAŁACH, W., KURCOK, P. and ADAMUS, G., Polymerization of lactones, 12. Polymerization of L- dilactide and L,D- dilactide in the presence of potassium methoxide, *Macromolecular Chemistry and Physics*. 192 (1991) 2051–2057. doi:10.1002/MACP.1991.021920914.
- [181] DEFFIEUX, A., and BOILEAU, S., Use of Cryptates in Anionic Polymerization of Lactones, *Macromolecules*. 9 (1976) 369–371. doi:10.1021/ma60050a041.
- [182] HOFMAN, A., SŁOMKOWSKI, S. and PENCZEK, S., Structure of active centers and mechanism of the anionic polymerization of lactones, *Die Makromolekulare Chemie*. 185 (1984) 91–101. doi:10.1002/macp.1984.021850110.
- [183] HANCOCK, S.L., Preparation of Initiators for Sustainable Polymerisation. Tese de doutorado. University of Bath, 2013.
- [184] ITO, K., HASHIZUKA, Y. and YAMASHITA, Y., Equilibrium Cyclic Oligomer Formation in the Anionic Polymerization of ϵ -Caprolactone, *Macromolecules*. 10 (1977) 821–824. doi:10.1021/ma60058a019.
- [185] KRICHELDORF, H.R., and KREISER-SAUNDERS, I., Polylactones, 19. Anionic polymerization of L- lactide in solution, *Die Makromolekulare Chemie*. 191 (1990) 1057–1066. doi:10.1002/macp.1990.021910508.
- [186] KRICHELDORF, H.R., and LEE, S.-R., Polylactones: 32. High-molecular-weight polylactides

- by ring-opening polymerization with dibutylmagnesium or butylmagnesium chloride, *Polymer*. 36 (1995) 2995–3003. doi:10.1016/0032-3861(95)94350-3.
- [187] HU, Y., DAOUD, W., CHEUK, K. and LIN, C., Newly Developed Techniques on Polycondensation, Ring-Opening Polymerization and Polymer Modification: Focus on Poly(Lactic Acid), *Materials*. 9 (2016) 133. doi:10.3390/ma9030133.
- [188] ALBERTSSON, ANN CHRISTINE STRIDSBERG, K., Ring-opening polymerization of 1,5-dioxepan-2-one initiated by a cyclic tin-alkoxide initiator in different solvents, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*. 37 (1999) 3407–3417. doi:10.1002/(SICI)1099-0518(19990815)37:16<3407::AID-POLA40>3.0.CO;2-X.
- [189] KRICHELDORF, H.R., BERL, M. and SCHARNAGL, N., Poly(lactones). 9. Polymerization mechanism of metal alkoxide initiated polymerizations of lactide and various lactones, *Macromolecules*. 21 (1988) 286–293. doi:10.1021/ma00180a002.
- [190] KRICHELDORF, H.R., Syntheses and application of polylactides, *Chemosphere*. 43 (2001) 49–54. doi:10.1016/S0045-6535(00)00323-4.
- [191] STOLT, M., and SÖDERGÅRD, A., Use of monocarboxylic iron derivatives in the ring-opening polymerization of L-lactide, *Macromolecules*. 32 (1999) 6412–6417. doi:10.1021/ma9902753.
- [192] DEGEE, P., DUBOIS, P., JEROME, R., JACOBSEN, S. and FRITZ, H.G., New catalysis for fast bulk ring-opening polymerization of lactide monomers, *Macromolecular Symposia*. 144 (1999) 289–302. doi:10.1002/masy.19991440126.
- [193] RONDEAU, V., COMMENGES, D., JACQMIN-GADDA, H. and DARTIGUES, J.F., Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study., *American Journal of Epidemiology*. 152 (2000) 59–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10901330> (accessed April 19, 2017).
- [194] SCHWACH, G., COUDANE, J., ENGEL, R. and VERT, M., More about the polymerization of lactides in the presence of stannous octoate, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 35 (1997) 3431–3440. doi:10.1002/(SICI)1099-0518(19971130)35:16<3431::AID-POLA10>3.0.CO;2-G.
- [195] KRICHELDORF, H.R., KREISER-SAUNDERS, I. and STRICKER, A., Polylactones 48. SnOct₂ Initiated Polymerizations of Lactide: A Mechanistic Study, *Macromolecules*. 33 (2000) 702–709. doi:10.1021/MA991181W.
- [196] KRICHELDORF, H.R., KREISER-SAUNDERS, I. and BOETTCHER, C., Polylactones: 31. Sn(II)octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study, *Polymer*. 36 (1995) 1253–1259. doi:10.1016/0032-3861(95)93928-F.
- [197] KOHN, F.E., OMMEN, J.G.V.A.N. and FEUEN, J., The mechanism of the ring-opening polymerization of lactide and glycolide, 19 (1983) 1081–1088.
- [198] RYNER, M., STRIDSBERG, K., ALBERTSSON, A.C., VON SCHENCK, H. and SVENSSON, M., Mechanism of ring-opening polymerization of 1,5-dioxepan-2-one and L-lactide with stannous 2-ethylhexanoate. A theoretical study, *Macromolecules*. 34 (2001) 3877–3881. doi:10.1021/ma002096n.
- [199] PUAUX, J.-P., BANU, I., NAGY, I. and BOZGA, G., A Study of L-Lactide Ring-Opening Polymerization Kinetics, *Macromolecular Symposia*. 259 (2007) 318–326. doi:10.1002/masy.200751336.
- [200] KOWALSKI, A., DUDA, A. and PENCZEK, S., Kinetics and Mechanism of Cyclic Esters

- Polymerization Initiated with Tin(II) Octoate. 3.† Polymerization of L,L-Dilactide, *Macromolecules*. 33 (2000) 7359–7370. doi:10.1021/MA000125O.
- [201] KOWALSKI, A., DUDA, A., STANIS and PENCZEK, S., Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin(II) octoate, 1, Polymerization of ϵ -caprolactone, *Macromolecular Rapid Communications*. 19 (1998) 567–572. doi:10.1021/ma000125o.
- [202] DUDA, A., PENCZEK, S., KOWALSKI, A. and LIBISZOWSKI, J., Polymerizations of ϵ -caprolactone and L,L-dilactide initiated with stannous octoate and stannous butoxide - a comparison, *Macromolecular Symposia*. 153 (2000) 41–53. doi:10.1002/1521-3900(200003)153:1<41::AID-MASY41>3.0.CO;2-I.
- [203] SCHINDLER, A., HIBIONADA, Y.M. and PITT, C.G., Aliphatic polyesters. III. Molecular weight and molecular weight distribution in alcohol-initiated polymerizations of ϵ -caprolactone, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*. 20 (1982) 319–326. doi:10.1002/pol.1982.170200206.
- [204] KIM, S.H., HAN, Y.-K., KIM, Y.H. and HONG, S.I., Multifunctional initiation of lactide polymerization by stannous octoate/pentaerythritol, *Die Makromolekulare Chemie*. 193 (1992) 1623–1631. doi:10.1002/macp.1992.021930706.
- [205] NIJENHUIS, A.J., GRIJPM, D.W. and PENNING, A.J., Lewis acid catalyzed polymerization of L-lactide. Kinetics and mechanism of the bulk polymerization, *Macromolecules*. 25 (1992) 6419–6424. doi:10.1021/ma00050a006.
- [206] DIEZ, F. V., SASTRE, H. and COCA, J., Effect of the operating conditions on the preparation of stannous octanoate from stannous oxide, *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 27 (1988) 845–847. doi:10.1021/ie00077a021.
- [207] DAHLMANN, J., and RAFLER, G., Biodegradable polymers. 7th comm. On the mechanism of ring-opening polymerization of cyclic esters of aliphatic hydroxycarboxylic acids by means of different tin compounds, *Acta Polymerica*. 44 (1993) 103–107. doi:10.1002/actp.1993.010440209.
- [208] ZHANG, X., WYSS, U.P., PICHORA, D. and GOOSEN, M.F.A., An investigation of the synthesis and thermal stability of poly(DL-lactide), *Polymer Bulletin*. 27 (1992) 623–629. doi:10.1007/BF00310794.
- [209] KRICHELDORF, H.R., Tin-initiated polymerizations of lactones: mechanistic and preparative aspects, *Macromolecular Symposia*. 153 (2000) 55–65. doi:10.1002/1521-3900(200003)153:1<55::AID-MASY55>3.0.CO;2-T.
- [210] MAJERSKA, K., DUDA, A. and PENCZEK, S., Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerisation initiated with tin(II) octoate, 4. Influence of proton trapping agents on the kinetics of ϵ -caprolactone and L,L-dilactide polymerisation, *Macromolecular Rapid Communications*. 21 (2000) 1327–1332. doi:10.1002/1521-3927(20001201)21:18<1327::AID-MARC1327>3.0.CO;2-9.
- [211] KRICHELDORF, H.R., KREISER-SAUNDERS, I. and DAMRAU, D.-O., Resorbable initiators for polymerizations of lactones, *Macromolecular Symposia*. 159 (2000) 247–258. doi:10.1002/1521-3900(200010)159:1<247::AID-MASY247>3.0.CO;2-O.
- [212] DOBRZYNSKI, P., KASPERCZYK, J., JANECZEK, H. and BERO, M., Synthesis of Biodegradable Copolymers with the Use of Low Toxic Zirconium Compounds. 1. Copolymerization of Glycolide with L-Lactide Initiated by Zr(Acac)₄, *Macromolecules*. 34 (2001) 5090–5098. <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ma0018143> Acesso em 26 de maio de 2015.

- [213] ORCHEL, A., JELONEK, K., KASPERCZYK, J., DOBRZYNSKI, P., MARCINKOWSKI, A., PAMULA, E., ORCHEL, J., BIELECKI, I. and KULCZYCKA, A., The influence of chain microstructure of biodegradable copolyesters obtained with low-toxic zirconium initiator to in vitro biocompatibility., *BioMed Research International*. 2013 (2013) 176946. doi:10.1155/2013/176946.
- [214] DOBRZYNSKI, P., Synthesis of biodegradable copolymers with low-toxicity zirconium compounds. III. Synthesis and chain-microstructure analysis of terpolymer obtained from L-lactide, glycolide, and caprolactone initiated by zirconium(IV) acetylacetonate, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 40 (2002) 3129–3143. doi:10.1002/pola.10401.
- [215] TANZI, M.C., VERDERIO, P., LAMPUGNANI, M.G., RESNATI, M., DEJANA, E. and STURANI, E., Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 5 (1994) 393–396. doi:10.1007/BF00058971.
- [216] IRVING, S.N., *Dangerous Properties of Industrial Materials*, 8th ed., Reinhold, New York, 1957. <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471701343> (accessed June 2, 2015).
- [217] SALÁNKI, Y., D'ERI, Y., PLATOKHIN, A. and SH.-RÓZSA, K., The neurotoxicity of environmental pollutants: The effects of tin (Sn²⁺) on acetylcholine-induced currents in greater pond snail neurons, *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 30 (2000) 63–73. doi:10.1007/BF02461393.
- [218] DE MATTOS, J.C.P., DANTAS, F.J.S., BEZERRA, R.J.A.C., BERNARDO-FILHO, M., CABRAL-NETO, J.B., LAGE, C., LEITÃO, A.C. and CALDEIRA-DE-ARAÚJO, A., Damage induced by stannous chloride in plasmid DNA, *Toxicology Letters*. 116 (2000) 159–163. doi:10.1016/S0378-4274(00)00213-7.
- [219] DOBRZYNSKI, P., KASPERCZYK, J., JANECEK, H. and BERO, M., Synthesis of biodegradable glycolide/l-lactide copolymers using iron compounds as initiators, *Polymer*. 43 (2002) 2595–2601. doi:10.1016/S0032-3861(02)00079-4.
- [220] LEENSLAG, J.W., and PENNING, A.J., Synthesis of high- molecular- weight poly(L-lactide) initiated with tin 2- ethylhexanoate, *Die Makromolekulare Chemie*. 188 (1987) 1809–1814. doi:10.1002/macp.1987.021880804.
- [221] LEMMOUCHI, Y., PERRY, M.C., AMASS, A.J., CHAKRABORTY, K. and SCHACHT, E., A novel and versatile potassium-based catalyst for the ring opening polymerization of cyclic esters, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 46 (2008) 5348–5362. doi:10.1002/pola.22830.
- [222] KRICHELDORF, H.R., and DAMRAU, D.-O., Polylactones, 37. Polymerizations of L-lactide initiated with Zn(II) L-lactate and other resorbable Zn salts, *Macromolecular Chemistry and Physics*. 198 (1997) 1753–1766. doi:10.1002/macp.1997.021980605.
- [223] YOUNGJO KIM, G. K. JNANESHWARA, AND and VERKADE*, J.G., Titanium Alkoxides as Initiators for the Controlled Polymerization of Lactide, (2003). doi:10.1021/IC026139N.
- [224] CHMURA, A.J., CHUCK, C.J., DAVIDSON, M.G., JONES, M.D., LUNN, M.D., BULL, S.D. and MAHON, M.F., A Germanium Alkoxide Supported by a C₃-Symmetric Ligand for the Stereoselective Synthesis of Highly Heterotactic Polylactide under Solvent-Free Conditions, *Angewandte Chemie*. 119 (2007) 2280–2283. doi:10.1002/ange.200603944.
- [225] HSIEH, K.-C., LEE, W.-Y., HSUEH, L.-F., LEE, H.M. and HUANG, J.-H., Synthesis and Characterization of Zirconium and Hafnium Aryloxide Compounds and Their Reactivity

- Towards Lactide and ϵ -Caprolactone Polymerization, *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2006 (2006) 2306–2312. doi:10.1002/ejic.200500679.
- [226] CHMURA, A.J., DAVIDSON, M.G., FRANKIS, C.J., JONES, M.D., LUNN, M.D., ROBINSON, D., TURNER, L.E., MITCHELL, W.L. and WONG, S.S.F., Highly active and stereoselective zirconium and hafnium alkoxide initiators for solvent-free ring-opening polymerization of rac-lactide, *Chemical Communications*. 39 (2008) 1293–1295. doi:10.1039/B718678A.
- [227] NORTH, M., Sustainable Catalysis, GLD, The Royal Society of Chemistry, 2016.
- [228] NOMURA, N., ISHII, R., AKAKURA, M. and AOI, K., Stereoselective ring-opening polymerization of racemic lactide using aluminum-achiral ligand complexes: Exploration of a chain-end control mechanism, *Journal of the American Chemical Society*. 124 (2002) 5938–5939. doi:10.1021/ja0175789.
- [229] KRICHELDORF, H.R., and BOETTCHER, C., Polylactones, 24. Polymerizations of racemic and meso- D,L- lactide with $Al\square O$ initiators. Analyses of stereosequences, *Die Makromolekulare Chemie*. 194 (1993) 1653–1664. doi:10.1002/macp.1993.021940613.
- [230] MA, H., SPANIOLO, T.P. and OKUDA, J., Highly heteroselective ring-opening polymerization of rac-lactide initiated by bis(phenolato)scandium Complexes, *Angewandte Chemie - International Edition*. 45 (2006) 7818–7821. doi:10.1002/anie.200603178.
- [231] MARQUES, M. DE F. V., C. JUNIOR, P.A., GUIMARÃES, M.J.C. and COUTINHO, F.M.B., Catalisadores metalocênicos: aspectos gerais e heterogeneização, *Polímeros*. 8 (1998) 26–40. doi:10.1590/S0104-14281998000300005.
- [232] SOTO, N.I.J., Síntese de homo e copolímeros de propileno com catalisador metalogênico iso e sindioespecífico, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.
- [233] WHITELAW, E.L., JONES, M.D., MAHON, M.F., KOCIOK-KOHN, G., BENTHEM, R. VAN, MAK, M., HEISE, A., FRISSEN, A.E. and HAVEREN, J. VAN, Novel Ti(IV) and Zr(IV) complexes and their application in the ring-opening polymerisation of cyclic esters, *Macromol. Symp.* 183 (2002) 1–10. doi:10.1039/B911545E.
- [234] FORDER, T.R., MAHON, M.F., DAVIDSON, M.G., WOODMAN, T. and JONES, M.D., Synthesis and characterisation of unsymmetrical Zr(IV) amine tris(phenolate) complexes and their application in ROP of rac-LA., *Dalton Transactions*. 43 (2014) 12095–9. doi:10.1039/c4dt01260g.
- [235] WHITELAW, E.L., DAVIDSON, M.G. and JONES, M.D., Group 4 salen complexes for the production and degradation of polylactide, *Chemical Communications*. 47 (2011) 10004. doi:10.1039/c1cc13910j.
- [236] CHAMBERLAIN, B.M., CHENG, M., MOORE, D.R., OVITT, T.M., LOBKOVSKY, E.B., COATES, G.W., V, C.U., YORK, N., RECEI, V. and NO, V., Polymerization of Lactide with Zinc and Magnesium -Diiminate Complexes : Stereocontrol and Mechanism, *Journal of the American Chemical Society*. 123 (2001) 3229–3238.
- [237] XAVIER, A.M.M., Study of lactic acid polycondensation and lactide production, Dissertação de mestrado. Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 2010.
- [238] PEREGO, G., CELLA, G.D., ALDINI, N.N., FINI, M. and GIARDINO, R., Preparation of a new nerve guide from a poly(L-lactide-co-6-caprolactone), *Biomaterials*. 15 (1994) 189–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8199292> (accessed March 21, 2016).
- [239] UPARE, P.P., HWANG, Y.K., CHANG, J.-S. and HWANG, D.W., Synthesis of Lactide from Alkyl Lactate via a Prepolymer Route, *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 51

- (2012) 4837–4842. doi:10.1021/ie202714n.
- [240] HENTON, D., GRUBER, P., LUNT, J. and RANDALL, J., Polylactic Acid Technology, in: Nat. Fibers, Biopolym. Biocomposites, 1st ed., CRC Press, 2005: pp. 532–540. doi:10.1201/9780203508206.ch16.
- [241] KOPINKE, F.-D., REMMLER, M., MACKENZIE, K., MÖDER, M. and WACHSEN, O., Thermal decomposition of biodegradable polyesters—II. Poly(lactic acid), *Polymer Degradation and Stability*. 53 (1996) 329–342. doi:10.1016/0141-3910(96)00102-4.
- [242] TSUKEGI, T., MOTOYAMA, T., SHIRAI, Y., NISHIDA, H. and ENDO, T., Racemization behavior of L,L-lactide during heating, *Polymer Degradation and Stability*. 92 (2007) 552–559. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2007.01.009.
- [243] HILTUNEN, K., SEPPÄLÄ, J. V. and HÄRKÖNEN, M., Effect of Catalyst and Polymerization Conditions on the Preparation of Low Molecular Weight Lactic Acid Polymers, *Macromolecules*. 30 (1997) 373–379. doi:10.1021/ma960919w.
- [244] NODA, M., and OKUYAMA, H., Thermal Catalytic Depolymerization of Poly(L-Lactic Acid) Oligomer into LL-Lactide: Effects of Al, Ti, Zn and Zr Compounds as Catalysts, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 47 (1999) 467–471. doi:10.1248/cpb.47.467.
- [245] YOO, D.K., KIM, D. and LEE, D.S., Synthesis of lactide from oligomeric PLA: Effects of temperature, pressure, and catalyst, *Macromolecular Research*. 14 (2006) 510–516. doi:10.1007/BF03218717.
- [246] ZHANG, H., RUAN, J., ZHOU, Z. and LI, Y., Preparation of monomer of degradable biomaterial poly(L-lactide), *Journal of Central South University of Technology*. 12 (2005) 246–250. doi:10.1007/s11771-005-0136-4.
- [247] DOS SANTOS PELEIAS JUNIOR, F., JONES, M.D., ZEITUNI, C.A., ROSTELATO, M.E.C.M. and MOREIRA JUNIOR, P.F., Synthesis of PLGA using a C 3-symmetric Zr (IV) amine tris(phenolate) alkoxide initiator and the effects of gamma radiation on its properties, *Polymer Bulletin*. 74 (2017) 91–105. doi:10.1007/s00289-016-1699-y.
- [248] WILLIAMS, C.K., BREYFOGLE, L.E., CHOI, S.K., NAM, W., YOUNG, V.G., HILLMYER, M.A. and TOLMAN, W.B., A Highly Active Zinc Catalyst for the Controlled Polymerization of Lactide, *Journal of the American Chemical Society*. 125 (2003) 11350–11359. doi:10.1021/ja0359512.
- [249] DE VRIES, K.S., **Preparation of polylactic acid and copolymers of lactic acids**, US4797468 A, 1987. <http://www.google.fr/patents/US4797468> Acesso em 3 de maio de 2017.
- [250] DEPROSPERO, D.A., EPSTEIN, M., POLISTINA, R.A. and SCHMITT, E.E., Preparation of glycolide polymerizable into polyglycolic acid of consistently high molecular weight, US3597450 A, 1969. <https://www.google.com/patents/US3597450>. Acesso em 3 de maio de 2017.
- [251] JONES, M.D., WU, X., CHAUDHURI, J., DAVIDSON, M.G. and ELLIS, M.J., Zirconium amine tris(phenolate): A more effective initiator for biomedical lactide, *Materials Science and Engineering: C*. (2017). doi:10.1016/j.msec.2017.03.242.
- [252] HUANG, W., QI, Y., CHENG, N., ZONG, X., ZHANG, T., JIANG, W., LI, H. and ZHANG, Q., Green synthesis of enantiomerically pure L-lactide and D-lactide using biogenic creatinine catalyst, *Polymer Degradation and Stability*. 101 (2014) 18–23. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2014.01.022.

- [253] THAYER, C.A., and BELLIS, H.E., **Process for the synthesis of lactide or glycolide from lactic acid or glycolide acid oligomers**, US5374743 A, 1993.
<http://www.google.co.uk/patents/US5374743>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [254] YAMANE, K., and KAWAKAMI, Y., **Glycolide production process, and glycolic acid oligomer for glycolide production**, US20040122240 A1, 2002.
<https://www.google.ch/patents/US20040122240>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [255] EPSTEIN, M., POLISTINA, R.A. and SCHMITT, E.E., **Method for preparation of isomerically pure beta-glycolide and polymerization method for glycolide compositions employing partial hydrolyzate of said beta-glycolide**, US3435008 A, 1967.
<http://www.google.no/patents/US3435008>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [256] EPSTEIN, M., POLISTINA, R.A. and SCHMITT, E.E., **Alpha-glycolide and methods for the isolation thereof**, US3457280 A, 1967. <http://www.google.co.uk/patents/US3457280>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [257] BARRET, H., McDONALD, G. and ROSS, D., **Preparation of pure glycolide**, US3763190 A, 1972. <https://www.google.ch/patents/US3763190>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [258] FRAZZA, E.J., COMPANY, A.C., RIVER, P. and SCHMITT, E.E., A New Absorbable Suture, *Journal of Biomedical Materials Research*. 1 (1971) 43–58.
- [259] CHU, C.-C., VON FRAUNHOFER, J.A. and GREISLER, H.P., Wound closure biomaterials and devices, 1st ed., CRC Press, 1997.
<https://books.google.co.uk/books?id=oFIXOeHboL8C&pg=PA69&lpg=PA69&dq=monoclinic+orthorhombic+glycolide&source=bl&ots=fUtm1aR62j&sig=yyHgDUgP60gBma3gfz0T2q3BB3k&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwim9eLPrdbTAhWHLMAKHShrCtQQ6AEINDAC#v=onepage&q=monoclinic%2520orthorhombic>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [260] LIN, K., Glycolide purification process, US5223630 A, 1991.
<http://www.google.st/patents/US5223630>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [261] RHUM, D., and MATTHEWS, R.S., Purification of glycolide, US4650851 A, 1986.
<https://www.google.ch/patents/US4650851>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [262] MIAO, F., and EGGEMAN, T.J., Purifying cyclic esters by aqueous solvent extraction, US5686630 A, 1995. <http://www.google.co.uk/patents/US5686630>. Acesso em 4 de maio de 2017.
- [263] ATHANASIOU, K.A., NIEDERAUER, G.G. and AGRAWAL, C.M., Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid / polyglycolic acid copolymers, *Biomaterials*. 17 (1996) 93–102.
- [264] LEE, J.S., CHAE, G.S., KHANG, G. and GU, D., The Effect of Gamma Irradiation on PLGA and Release Behavior of BNCU from PLGA wafer, *Macromolecular Research*. 11 (2003) 352–356.
- [265] SILINDIR, M., and OZER, Y., The effect of radiation on a variety of pharmaceuticals and materials containing polymers., *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology / PDA*. 66 (2012) 184–99. doi:10.5731/pdajpst.2012.00774.
- [266] ROZEMA, F.R., BOS, R.R.M., BOERING, G., VAN ASTEN, J.A.A.M., NIJENHUIS, A.J. and PENNING, A.J., The effects of different steam-sterilization programs on material properties of poly(L-lactide), *Journal of Applied Biomaterials*. 2 (1991) 23–28.
doi:10.1002/jab.770020104.
- [267] VINK, P., and PLEISIER, K., Aeration of ethylene oxide-sterilized polymers, *Biomaterials*. 7

- (1986) 225–230. doi:10.1016/0142-9612(86)90108-0.
- [268] BOZDAG, S., and SU, H., Influence of irradiation sterilization on poly (lactide-co-glycolide) microspheres containing anti-inflammatory drugs, *II Farmaco*. 57 (2002) 55–62.
- [269] SANTOS, H.C.O., Validação do processo de esterilização por óxido de etileno para determinação do tempo de aeração em frascos enterais. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Goiás, 2010.
https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tde/2088/1/DISSERTACAO_HUGO_SANTOS_PDF.pdf. Acesso em 1 de maio de 2017.
- [270] SHAHABI, S., NAJAFI, F., MAJDABADI, A., HOOSHMAND, T., HAGHBIN NAZARPAK, M., KARIMI, B. and FATEMI, S.M., Effect of gamma irradiation on structural and biological properties of a PLGA-PEG-hydroxyapatite composite., *The Scientific WorldJ Ournal*. 2014 (2014) 420616. doi:10.1155/2014/420616.
- [271] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA), Trends in Radiation Sterilization of Health Care Products, 1st ed., International Atomic Energy Agency, Vienna, 2008.
http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1313_web.pdf. Acesso em 3 de abril de 2017.
- [272] JO, S.-Y., PARK, J.-S., GWON, H.-J., SHIN, Y.-M., KHIL, M.-S., NHO, Y.-C. and LIM, Y.-M., Degradation behavior of poly (l-lactide-co-glycolide) films through gamma-ray irradiation, *Radiation Physics and Chemistry*. 81 (2012) 846–850.
doi:10.1016/j.radphyschem.2012.03.013.
- [273] PHONG, L., HAN, E.S.C., XIONG, S., PAN, J. and LOO, S.C.J., Properties and hydrolysis of PLGA and PLLA cross-linked with electron beam radiation, *Polymer Degradation and Stability*. 95 (2010) 771–777. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2010.02.012.
- [274] LOO, S.C.J., OOI, C.P. and BOEY, Y.C.F., Influence of electron-beam radiation on the hydrolytic degradation behaviour of poly(lactide-co-glycolide) (PLGA), *Biomaterials*. 26 (2005) 3809–17. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.10.014.
- [275] TAHTAH, D., MAHLOUS, M., BENAMER, S., KHODJA, A.N. and YUCEF, S.L., Effect of molecular weight on radiation chemical degradation yield of chain scission of gamma-irradiated chitosan in solid state and in aqueous solution, *Radiation Physics and Chemistry*. 81 (2012) 659–665.
- [276] HAN, X., 10 – Molecular and multi-scale modelling methods of polymer device degradation, in: Model. Degrad. Bioresorbable Polym. Med. Devices, 2015: pp. 201–231.
doi:10.1533/9781782420255.2.201.
- [277] SCHÖNE, A.-C., FALKENHAGEN, S., TRAVKOVA, O., SCHULZ, B., KRATZ, K. and LENDLEIN, A., Influence of intermediate degradation products on the hydrolytic degradation of poly [(rac-lactide)- co-glycolide] at the air-water interface, *Polymers for Advanced Technology*. 26 (2015) 1402–1410. doi:10.1002/pat.3701.
- [278] BEYLER, C.L., and HIRSCHLER, M.M., Thermal Decomposition of Polymers, in: SFPE Handb. Fire Prot. Eng., 3rd ed., National Fire Protection Association, Quincy, 2002: pp. 111–131.
- [279] KOL, M., SHAMIS, M., GOLDBERG, I., GOLDSCHMIDT, Z., ALFI, S. and HAYUT-SALANT, E., Titanium(IV) complexes of trianionic amine triphenolate ligands, *Inorganic Chemistry Communications*. 4 (2001) 177–179. doi:10.1016/S1387-7003(01)00157-5.
- [280] DARGAVILLE, T.R., DE BRUYN, P.J., LIM, A.S.C., LOONEY, M.G., POTTER, A.C., SOLOMON, D.H. and ZHANG, X., Chemistry of novolac resins. II. Reaction of model

- phenols with hexamethylenetetramine, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 35 (1997) 1389–1398. doi:10.1002/(SICI)1099-0518(199706)35:8<1389::AID-POLA7>3.0.CO;2-V.
- [281] McMURRY, J., Organic Chemistry, 7^a, Brooks/Cole - Thomson Higher Education, Belmont, 2008.
- [282] FRYHLE, C.B., and SOLOMONS, G., Organic Chemistry, 7^a, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2000.
- [283] PERKINS, W.D., Fourier transform infrared spectroscopy. Part II. Advantages of FT-IR, *Journal of Chemical Education*. 64 (1987) A269. doi:10.1021/ed064pA269.
- [284] SCIENTIFIC, T., Advantages of a Fourier Transform Infrared Spectrometer, *Technical Note 50674*. (2017) 3. <https://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/TN50674-E-0215M-FT-IR-Advantages.pdf> Acesso em 10 de março de 2017..
- [285] CANEVAROLO JR, S. V., Massas molares e sua distribuição em polímeros, in: Ciência Dos Polímeros, 2^a, Artliber, São Carlos, 2006: pp. 118–148.
- [286] MOORE, J.C., Gel permeation chromatography. I. A new method for molecular weight distribution of high polymers, *Journal of Polymer Science Part A: General Papers*. 2 (1964) 835–843. doi:10.1002/pol.1964.100020220.
- [287] WATERS, GPC Basic chemistry, *Beginner's Guide to Size-Exclusion Chromatography*. (2017). http://www.waters.com/waters/en_US/GPC-Basic-Chemistry/nav.htm?locale=en_PT&cid=10167593. Acesso em 25 de março de 2017.
- [288] FERNANDES, F.A.N., and LONA, L.M.F., Polímeros, in: Introdução À Model. Sist. Polim., 1^a, Booklink, São Carlos, 2004: pp. 4–6. http://www.nadp.ufc.br/Polm_Livro.pdf . Acesso em 11 de maio de 2017
- [289] NAIRN, J.A., Polymer Molecular Weight, in: Polym. Struct. Charact., Corvalis, 2007: pp. 7–12. <http://www.cof.orst.edu/cof/wse/faculty/Nairn/Characterization.pdf?q=faculty/Nairn/Characterization.pdf> . Acesso em 11 de março de 2017
- [290] IONASHIRO, M., CAIRES, F.J. and GOMES, D.J.C., Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), in: Giolito Fundam. Da Termogravimetria E Análise Térmica Difer. E Calorimetria Explor. Difer., 1^a, Giz, São Paulo, 2005: pp. 44–48.
- [291] PERKIN ELMER INC., Differential Scanning Calorimetry (DSC) - A Beginner's Guide, (2017) 9. http://www.perkinelmer.co.uk/CMSResources/Images/44-74542GDE_DSCBeginnersGuide.pdf. Acesso em 11 de maio de 2017
- [292] CANEVAROLO JR, S. V., Análise Térmica - Termogravimetria, in: Técnicas Caracter. Polímeros, 1^a, Artliber, São Carlos, 2004: pp. 209–229.
- [293] SANTANA, R.C., Análise instrumental aplicada à polímeros, *Material de Apoio À Disciplina de Análise Instrumental Aplicada a Polímeros*. (2009). https://chasqueweb.ufrgs.br/~ruth.santana/analise_instrumental/aula2c.html#inter Acesso em 18 de março de 2017
- [294] VEY, E., RODGER, C., BOOTH, J., CLAYBOURN, M., MILLER, A.F. and SAIANI, A., Degradation kinetics of poly(lactic-co-glycolic) acid block copolymer cast films in phosphate buffer solution as revealed by infrared and Raman spectroscopies, *Polymer Degradation and Stability*. 96 (2011) 1882–1889. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2011.07.011.

- [295] NIKOLIC, L., RISTIC, I., ADNADJEVIC, B., NIKOLIC, V., JOVANOVIĆ, J. and STANKOVIC, M., Novel Microwave-Assisted Synthesis of Poly(D,L-lactide): The Influence of Monomer/Initiator Molar Ratio on the Product Properties, *Sensors*. 10 (2010) 5063–5073. doi:10.3390/s100505063.
- [296] CAREY, F.A., and SUNDBERG, R.J., Advanced Organic Chemistry, Springer US, Boston, MA, 2007. doi:10.1007/978-0-387-44899-2.
- [297] LEBEDEV, B. V., KULAGINA, T.G. and KIPARISOVA, E.G., Thermodynamic properties of L-lactide in the temperature range 0–430 K, *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 73 (1999) 609–616.
- [298] MIN, B., KIM, S.H., KIM, S.H., KWON, S., KIM, H.J. and KIM, W.G., Free acid effect and NMR study of glycolide, *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 21 (2000) 635–637.
- [299] LEBEDEV, B., KULAGINA, T. and SMIRNOVA, N., Thermodynamics of 4-methylcyclohexene, glycolide, and 1,1,3,3,5,5-hexaethylcyclotrisiloxane from 13.4 to 400 K, *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 20 (1988) 1383–1396. doi:10.1016/0021-9614(88)90032-8.
- [300] EMEL'YANENKO, V.N., VEREVKIN, S.P., STEPURKO, E.N., ROGANOV, G.N. and GEORGIEVA, M.K., Thermodynamic properties of glycolic acid and glycolide, *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 84 (2010) 1301–1308. doi:10.1134/S0036024410080054.
- [301] HU, W., HUANG, Z.-M. and LIU, X.-Y., Development of braided drug-loaded nanofiber sutures., *Nanotechnology*. 21 (2010) 315104. doi:10.1088/0957-4484/21/31/315104.
- [302] GRIJPM, D., NIJENHUIS, A. and PENNINGS, A., Synthesis and hydrolytic degradation behaviour of high-molecular-weight l-lactide and glycolide copolymers, *Polymer*. 31 (1990) 2201–2206. doi:10.1016/0032-3861(90)90096-H.
- [303] KASPERCZYK, J., Microstructural analysis of poly[(L,L-lactide)-co-(glycolide)] by ¹H and ¹³C N.M.R spectroscopy, *Polymer*. 37 (1996) 201–203.
- [304] KRICHELDORF, H.R., and KREISER, I., Cationic copolymerization of glycolide with L,L-dilactide, *Die Makromolekulare Chemie*. 188 (1987) 1861–1873.
- [305] HANAFY, A.F.A.H., EL-EGAKY, A.M., MORTADA, S.A.M. and MOLOKHIA, A.M., Development of implants for sustained release of 5-fluorouracil using low molecular weight biodegradable polymers, *Drug Discoveries and Therapeutics*. 3 (2009) 287–295.
- [306] HUMMEL, D.O., Atlas of polymer and plastic analysis, vol. 1, 3^a, Carl Hanser Verlag GmbH & Co, Munich, 1991.
- [307] MILICEVIC, D., TRIFUNOVIC, S., GALOVIC, S. and SULJOVRUJIC, E., Thermal and crystallization behaviour of gamma irradiated PLLA, *Radiation Physics and Chemistry*. 76 (2007) 1376–1380. doi:10.1016/j.radphyschem.2007.02.035.
- [308] NUGROHO, P., MITOMO, H., YOSHII, F. and KUME, T., Degradation of poly (L -lactic acid) by gamma-irradiation, *Polymer Degradation and Stability*. 72 (2001) 1–5.