AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA SÍNTESE DO POLI(ÁCIDO
LÁTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) PARA UTILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE
FONTES RADIOATIVAS**

FERNANDO DOS SANTOS PELEIAS JUNIOR

Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do Grau
de Mestre em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações

Orientador:
Prof. Dr. Carlos Alberto Zeituni

São Paulo
2013

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA SÍNTESE DO POLI(ÁCIDO
LÁTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) PARA UTILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE
FONTES RADIOATIVAS**

FERNANDO DOS SANTOS PELEIAS JUNIOR

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Ciências na Área de Tecnologia
Nuclear – Aplicações**

Orientador:
Dr. Carlos Alberto Zeituni

SÃO PAULO
2013

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Carlos Alberto Zeituni pela orientação, oportunidade, auxílio, disponibilidade e confiança depositada em mim na realização deste trabalho.

Aos meus pais e à Suellen Cortez Óbici por todo apoio incondicional e auxílio nas horas difíceis.

Á Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato por toda a ajuda, esclarecimentos, conselhos e valiosas discussões.

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

Á agência de fomento à pesquisa CAPES pela bolsa de estudos concedida.

Ao Dr. Guilhermino Fechine e ao laboratório de caracterização de polímeros da Universidade Presbiteriana Mackenzie pelo grande ajuda na realização das análises realizadas neste trabalho.

Á Dra. Maria Conceição Costa Pereira pela concessão do seu laboratório.

Á Dra. Celina Lopes Duarte e ao M. Sc. Hiroshi Oikawa pelo auxílio nas análises de caracterização do polímero.

Á Dra. Luci Diva Brocardo Machado, Marcelo Augusto Bardi e Djalma Batista Dias pelo auxílio na realização de análises térmicas.

Aos amigos do CTR pelo auxílio no dia a dia e sugestões: Carla Daruich de Souza, Diego Vergaças de Souza Carvalho, João Francisco Trencher Martins, Marcos Antônio Gimenes Benega, Fábio Rodrigues de Mattos, Rodrigo Kirita, Robinson Alves dos Santos, Maria Eugênia de Melo Rego.

Ao grupo de braquiterapia do IPEN: João Augusto Moura, Anselmo Feher, Osvaldo Luiz da Costa e Eduardo Santana de Moura.

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

DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA SÍNTESE DO POLI(ÁCIDO LÁTICO-CO-ÁCIDO GLICÓLICO) PARA UTILIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE FONTES RADIOATIVAS

Fernando dos Santos Peleias Junior

RESUMO

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. Uma modalidade de tratamento que vem sendo bastante utilizada é a braquiterapia, que consiste na introdução de sementes com material radioativo no interior do órgão. Sementes de Iodo-125 podem ser inseridas soltas ou em cordas poliméricas bioabsorvíveis. As sementes em cordas poliméricas apresentam algumas vantagens, pois reduzem a taxa de migração das sementes, evento que poderia afetar a dosimetria da região e causar danos desnecessários a tecidos ou órgãos sadios. Para as sementes de Iodo-125 em cordas poliméricas, utiliza-se a poliglactina 910, (poli(ácido lático-co-ácido glicólico)) (PLGA), com cobertura de poliglactina 370 (Vicryl®). Foi proposto neste trabalho, o estudo e desenvolvimento da metodologia de síntese do biopolímero PLGA, via polimerização por abertura de anéis, assim como sua caracterização, com o propósito de utilizar o material sintetizado para fabricar um material similar ao RAPID-Strand®. Os resultados obtidos demonstram que, através da metodologia utilizada, foi possível determinar os melhores parâmetros de reação (tempo e temperatura) para o PLGA na proporção 80/20 (lactídeo/glicolídeo). Com uma temperatura de 110°C e tempo de reação de 24h, foi possível obter 86% de rendimento, e com o aumento o tempo de reação para 72h, o rendimento é superior a 90%. Os valores de massas moleculares obtidas entre os testes, ainda são muito baixos quando comparados com os valores obtidos por outros autores na literatura (cerca de 20%). Falhas na selagem das ampolas, deixando-os vulneráveis à umidade e oxigênio, ou a falta de uma sistema eficiente de agitação podem ser possíveis explicações para estes resultados. Um reator químico adequado poderia solucionar o problema. Em relação à caracterização, as técnicas utilizadas confirmaram a estrutura esperada do polímero, e a maior proporção das unidades provenientes do dímero lactídeo, em relação ao glicolídeo.

DEVELOPMENT OF METHODOLOGY FOR THE SYNTHESIS OF POLY(LACTIC ACID-CO-GLYCOLIC ACID) FOR USE IN THE PRODUCTION OF RADIOACTIVE SOURCES

Fernando dos Santos Peleias Junior

ABSTRACT

According to World Health Organization (WHO), cancer is a leading cause of death worldwide. Prostate cancer is the second most common cancer in men. A method of radiotherapy which has been extensively used is brachytherapy, where radioactive seeds are placed inside the area requiring treatment. Iodine-125 seeds can be placed loose or stranded in bioabsorbable polymers. Stranded seeds show some advantages, since they reduce the rate of seed migration, an event that could affect the dosimetry of the prostate and cause unnecessary damage to healthy tissues or organs. For Iodine-125 stranded seeds, polyglactin 910 (poly(lactic-*co*-glycolic acid)) (PLGA), with a coverage of polyglactin 370 (Vicryl ®) is used. It was purposed in this dissertation, the study and development of the synthesis methodology for PLGA via ring-opening polymerization, as well as its characterization, with the objective of using the synthesized material to manufacture a material similar to RAPID Strand®. The results obtained show that it was possible to determine the optimal reaction parameters (time and temperature) for PLGA in 80/20 (lactide/glycolide) ratio. Using a temperature of 110 ° C and reaction time of 24h, a yield of 86% was obtained, and increasing the reaction time to 72 hours, the yield was higher than 90%. The molecular mass values obtained from the samples are still very low compared to those obtained by other authors in the literature (about 20%). Failures in the sealing of vials, leaving them vulnerable to moisture and oxygen, or lack of an efficient stirring system might be possible explanations for these results. A suitable chemical reactor could solve the problem. Regarding polymer characterization, all techniques used not only confirmed the expected structure of the polymer, but also showed the highest proportion of lactide units compared to glycolide units.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	09
1.1 Câncer de próstata.....	10
1.2 Formas de tratamento do câncer de próstata.....	13
1.3 Sementes de Iodo-125.....	15
1.4 Cordas poliméricas.....	18
2. OBJETIVOS.....	20
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3.1 Biomateriais.....	21
3.2 Polímeros Bioabsorvíveis.....	21
3.3 Poli(α -hidroxiácidos carboxílicos).....	23
3.3.1 Poli (ácido glicólico) – (PGA).....	24
3.3.2 Poli (ácido láctico) – (PLA).....	25
3.3.3 Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) – (PLGA)	27
3.3.4 Processos de degradação dos poli(α -hidroxiácidos carboxílicos).....	29
3.3.5 Processos de absorção dos poli(α -hidroxiácidos carboxílicos) por organismos vivos.	30
3.4 Métodos para síntese de poli(α -hidroxiácidos carboxílicos).....	31
3.4.1 Polimerização por policondensação.....	32
3.4.2 Polimerização no estado sólido.....	33
3.4.3 Polimerização por abertura de anel.....	33
4 - MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
4.1 Síntese do poli(ácido láctico-co-ácido glicólico).....	36
4.2 Caracterização do poli(ácido láctico-co-ácido glicólico).....	38
4.2.1 Cromatografia de permeação a gel (GPC)	38
4.2.1.1 Massa molar numérica média ($\overline{M}_n$).....	39
4.2.1.2 Massa molar ponderal média ($\overline{M}_w$).....	39
4.2.1.3 Massa molar Z ($\overline{M}_z$).....	40
4.2.1.4 Curvas de distribuição de massa molar.....	40
4.2.1.5 Parâmetros utilizados na aquisição dos dados (GPC).....	40
4.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	41

4.2.2.1 Parâmetros utilizados na aquisição dos dados (FTIR).....	42
4.2.3 Espectroscopia Raman.....	42
4.2.3.1 Parâmetros na aquisição de dados (Raman).....	43
4.2.4 Termogravimetria (TGA).....	44
4.2.4.1 Parâmetros na aquisição de dados (TGA).....	45
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
5.1 Resultados dos rendimentos e aspectos gerais do material produzido.....	46
5.2 Resultados das análises de cromatografia de permeação a gel (GPC).....	50
5.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	54
5.4 Espectroscopia Raman.....	57
5.5 Termogravimetria.....	59
6 CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 – Taxa de incidência mundial de câncer por 100.000 habitantes, excluindo-se o câncer de pele do tipo não-melanoma.....	09
Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto câncer de pele não-melanoma	10
Figura 3 – Sistema urinário e detalhe da próstata.....	11
Figura 4 – Frequência com que a doença é diagnosticada.....	13
Figura 5 – Desenho esquemático de implante com sementes radioativas em câncer da próstata.....	14
Figura 6 – Procedimento cirúrgico de implante de sementes radioativas na próstata.....	15
Figura 7 - Desenho esquemático da semente de iodo-125 utilizada no Brasil	16
Figura 8 - Comparação entre alguns tipos de sementes existentes.....	16
Figura 9 - Total de sementes soltas e em cordas comercializadas nos anos de 2005-2011.....	17
Figura 10 – Comparação da taxa de migração entre sementes soltas, em corda e mistas.....	18
Figura 11 - RAPID-Strand®.....	19
Figura 12 – Estrutura do ácido glicólico, glicolídeo e PGA.....	24
Figura 13 – Isômeros do ácido lático e lactídeo.....	25
Figura 14 – Placas, parafusos e pinos feitos de PLLA.....	26
Figura 15 - Esquema da estrutura da poliglactina, onde x representa o número de unidades de ácido lático e o y o número de unidades do ácido glicólico.....	27
Figura 16 – Estruturas moleculares do ácido lático e ácido glicólico.....	28
Figura 17 - Meia-vida (meses) dos polímeros PLA/PGA e copolímero PLGA em diferentes proporções.....	30
Figura 18 – Rota metabólica de absorção do PGA, PLA e PLGA.....	31
Figura 19 – Reação de polimerização por policondensação.....	32
Figura 20 – Polimerização no estado sólido.....	33
Figura 21 - Reação de polimerização por abertura de anel.....	34
Figura 22 – Demonstração do mecanismo de coordenação-inserção na polimerização em PLA.....	35

Figura 23 - Curva de distribuição de massa molar mostrando as principais médias.	40
Figura 24 - Cromatógrafo HT-GPC-module 350A da marca Viscotek.....	41
Figura 25 – Espectrômetro Perkin Elmer® modelo Spectrum 100.....	42
Figura 26 – Detalhe da radiação incidente e espalhada, sendo a última coletada pela objetiva do microscópio.....	43
Figura 27 - Espectrômetro Raman Horiba – modelo XploRA.....	44
Figura 28 – Características de uma curva obtida pela técnica de TGA100.....	44
Figura 29 – Analisador térmico Shimadzu modelo TG-50.....	45
Figura 30 – Aspecto do polímero produzido na ampola F1 após purificação.....	47
Figura 31 – Aspecto dos materiais produzidas nas reações conduzidas nas ampolas 3-20.....	48
Figura 32 - Solução polímero + clorofórmio + metanol com baixa taxa de precipitação após purificação (esq.) e com alta taxa de precipitação (dir.).....	49
Figura 33 – Diferentes cores obtidas nas reações de polimerização.....	50
Figura 34 – Curva obtidas por GPC referente ao teste 4.....	52
Figura 35 – Curva obtidas por GPC referente ao teste 5.....	52
Figura 36 – Espectro na região IV do copolímero PLGA 80:20 – Testes 5 e 6.....	54
Figura 37 – Espectro na região IV do copolímero PLGA 80:20 – Testes 7 e 8.....	55
Figura 38 – Estrutura esperada após síntese do copolímero PLGA.....	56
Figura 39 – Espectro na região IV referente ao copolímero PLGA obtido na literatura	56
Figura 40 – Espectro Raman referente ao copolímero PLGA obtido no teste 5.....	57
Figura 41 – Espectro Raman referente ao copolímero PLGA obtido no teste 6.....	57
Figura 42 – Espectro Raman de (1) PGA, (2) PLGA 50/50 e (3) PLGA 65/35.....	59
Figura 43 – Curva termogravimétrica dos testes 3 e 4.....	61
Figura 44 – Curva termogravimétrica dos testes 5 e 6.....	61

1. INTRODUÇÃO

O termo câncer é utilizado genericamente para representar um conjunto de mais de 100 doenças, incluindo tumores malignos de diferentes localizações¹. Conhecido há muitos séculos, o câncer foi amplamente considerado como uma doença dos países desenvolvidos, entretanto, há aproximadamente quatro décadas, a situação vem mudando, e cerca de 70% das mortes causadas por câncer foram observadas em países com poucos e médios recursos². A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata o câncer como uma das principais causas de morte no mundo. Apenas em 2008, foram 12,6 milhões de novos casos diagnosticados e um total de 7,6 milhões de óbitos, cerca de 13% do total mundial^{3,4}.

O envelhecimento contínuo e o crescimento populacional afetarão de forma significativa o impacto do câncer no mundo^{1,3}. Estudos recentes realizados pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), estimam que em 2030 serão 27 milhões de novos casos diagnosticados, com um total de 17 milhões de óbitos em todo o mundo^{4,5}. No último relatório divulgado pela OMS, os tipos de câncer com maior mortalidade em 2008 foram: pulmão (1,3 milhão); estômago (736 mil); fígado (662 mil); cólon (655 mil), mama (458 mil) e próstata (258 mil)^{3,5}. A FIG. 1 a seguir mostra um panorama mundial da incidência de câncer.

FIGURA 1 – Taxa de incidência mundial de câncer por 100.000 habitantes, excluindo-se o câncer de pele do tipo não-melanoma⁶.

Embora não sejam comumente discutidas, as repercussões de ordem econômica e social do câncer são de grande consideração. As implicações para os doentes, a família e a sociedade em geral são a dor, o sofrimento, a incapacidade e a morte. Representam milhões de anos de vida perdidos, vasta quantidade de recursos destinados à detecção, diagnóstico e tratamento e, ainda, recursos econômicos perdidos anualmente pela redução do potencial de trabalho humano ⁷.

No Brasil, as doenças parasitárias e infecciosas deixaram de ser a principal causa de morte, sendo substituídas por doenças do aparelho circulatório e neoplasias. As estimativas para o ano de 2012 serão válidas também para o ano de 2013 e apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer². 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 (cerca de 60 mil casos) e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino ^{1,2}. A FIG. 2 abaixo mostra a incidência dos principais tipos de câncer no Brasil estimados para 2012.

Localização primária	casos novos	percentual	Homens	Mulheres	Localização primária	casos novos	percentual
Próstata	60.180	30,8%			Mama Feminina	52.680	27,9%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%			Colo do Útero	17.540	9,3%
Cólon e Reto	14.180	7,3%			Cólon e Reto	15.960	8,4%
Estômago	12.670	6,5%			Glândula Tireoide	10.590	5,6%
Cavidade Oral	9.990	5,1%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%
Esôfago	7.770	4,0%			Estômago	7.420	3,9%
Bexiga	6.210	3,2%			Óvário	6.190	3,3%
Laringe	6.110	3,1%			Corpo do Útero	4.520	2,4%
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%			Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%

FIGURA 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto câncer de pele não-melanoma ²

A frequência de óbitos por câncer no Brasil foi, no ano de 2009, de 14,9%. Este é um patamar intermediário entre os países desenvolvidos e os subdesenvolvidos. É importante ressaltar que em 1979, quando a medida começou a ser realizada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), a frequência de óbitos era de 7,9%, e desde então, não parou de crescer. Um dos fatores que causam o aumento da frequência dos óbitos é o envelhecimento contínuo da população, causado pelo aumento da expectativa de vida da população, principalmente nos países em desenvolvimento.

1.1 Câncer de Próstata

A próstata é uma pequena glândula, com as dimensões de uma noz, localizada na pelve masculina, em torno do canal uretral, do cujo peso normal é aproximadamente 20g ⁹.

Ela é responsável em produzir cerca de 50% dos fluidos que constituem o sêmen, tendo uma função biológica importante na fase reprodutora do homem, conferindo proteção e nutrientes fundamentais à sobrevivência dos espermatozóides. Também é responsável pelo transporte de urina da bexiga para o exterior. A FIG. 3 mostra o sistema urinário masculino ^{9,10,11,12}.

FIGURA 3 – Sistema urinário e detalhe da próstata ¹².

Após os 40 anos de idade, 80% a 90% dos homens apresentam um crescimento benigno da glândula, que estrangula a luz do canal uretral e cria graus variados de dificuldade para expelir a urina. Outro problema que pode atingir a próstata é o câncer, sem relação com o crescimento benigno e que tem todas as implicações indesejáveis das doenças malignas ¹⁰. Além do constrangimento físico que impõe aos seus portadores, as doenças da próstata têm implicações socioeconômicas que não são desprezíveis. Somente para tratamento desses dois problemas são gastos anualmente nos Estados Unidos cerca de US\$ 6 bilhões, sem contar o fardo de vidas perdidas pela doença ^{10,11}.

Em valores absolutos, o câncer de próstata é o sexto tipo mais comum no mundo, representando cerca de 10% do total de casos de câncer ^{1,3}. Sua taxa de incidência é cerca de três vezes maior nos países desenvolvidos, em comparação aos países em desenvolvimento. O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais prevalente em homens, e apenas em 2008, 915 mil casos foram diagnosticados ². É também considerado o câncer da terceira idade, uma vez que cerca de 62% dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos ^{1,2,13,14}.

A taxa de incidência mundial cresceu cerca de 25 vezes, sendo as mais altas observadas na Austrália, Nova Zelândia, Europa Ocidental e América do Norte. Parte desse aumento pode ser reflexo das práticas de rastreamento por meio do teste Antígeno Prostático Específico (PSA)^{2,14}. Essa substância pode ser dosada na circulação e não é produzida por nenhum outro órgão. O valor do PSA é correlacionado com a quantidade de

tecido prostático, isto é, quanto maior a próstata, maior é o PSA. A célula cancerosa produz mais PSA do que uma célula prostática normal. Esse exame deve ser realizado em conjunto com o exame de toque, já que se registram falhas na identificação pelo toque em 30% a 40% dos casos e, pelo PSA, em 20%¹⁰.

Com o crescimento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos aumente cerca de 60% até o ano de 2015. Além desse, a raça/etnia e a história familiar da doença também são consideradas fatores de risco para esse tipo de neoplasia. O câncer da próstata é aproximadamente 1,6 vezes mais comum em homens negros do que em homens brancos. Outro fator importante na etiologia desse tipo de câncer é a dieta. Dietas com base em gordura animal, carne vermelha, embutidos e cálcio têm sido associadas ao aumento no risco de desenvolver câncer da próstata^{2,9,10}.

No Brasil, o aumento da expectativa de vida, a melhoria e a evolução dos métodos diagnósticos e da qualidade dos sistemas de informação do país podem explicar o aumento das taxas de incidência ao longo dos anos. O número de casos novos de câncer de próstata estimados para o ano de 2012 será de 60.180. Estes valores correspondem a um risco aproximado de 62 casos novos a cada 100 mil homens^{1,2,9,10,15,16,17}.

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. Todavia, esse crescimento pode levar a próstata a atingir volumes de 60g a 100g^{9,13,14,15}. Nos estágios iniciais, o câncer limita-se à próstata, entretanto, se deixado sem tratamento, poderá invadir órgãos próximos como vesículas seminais, uretra e bexiga, bem como espalhar-se para órgãos distantes como ossos, fígado e pulmões, quando se torna incurável e de nefastas consequências^{9,13}.

O câncer da próstata atinge principalmente indivíduos com mais de 50 anos e a sua frequência cresce com a idade. Com o aumento da longevidade do homem, mais casos são gerados na população atingindo quase 50% dos indivíduos com 80 anos; este tumor, provavelmente, não poupará nenhum homem que viver até 100 anos. A FIG. 4 mostra a relação da idade com a incidência da doença¹⁰.

FIGURA 4 – Frequência com que a doença é diagnosticada ¹⁷.

O câncer da próstata tem um comportamento clínico único, comparado com outras doenças malignas. Quando se inspeciona a próstata de indivíduos com mais de 50 anos que faleceram por outros motivos, são encontrados focos cancerosos em 30% a 45% dos mesmos. Contudo, nessa mesma faixa etária, apenas 13% dos homens apresentam, em vida, manifestações do câncer e somente 3,5% morrem pelo mal ^{10,14}.

Nos estágios iniciais, o câncer de próstata é completamente assintomático. No entanto, com o decorrer do tempo, podem surgir dificuldades para expelir a urina, jato urinário fraco, aumento do número de micções, necessidade imperiosa de urinar, presença de sangue na urina ou dor e queimação durante a micção ^{9,14,18,19}. Um em cada nove homens com câncer de próstata podem apresentar manifestações clínicas, entretanto, tais sintomas estão presentes nos casos de crescimento benigno da próstata, de modo que a presença deles não indica, necessariamente, a existência de câncer, exigindo portanto, uma melhor avaliação médica ⁹.

1.2 Formas de tratamento do câncer de próstata

A escolha do tipo de tratamento para o câncer da próstata deve considerar vários fatores como: tamanho e extensão do tumor, agressividade aparente (características patológicas), idade, saúde e preferências do paciente ^{10,20,21}. O tratamento pode ser por

intervenção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, ou até mesmo observação vigilante. Para o tratamento da doença localmente avançada, é possível combinar métodos de tratamento, como por exemplo, radioterapia ou cirurgia em combinação com tratamento hormonal ¹⁴.

A primeira opção, prostatectomia radical, é um procedimento cirúrgico onde a próstata e os tecidos vizinhos são removidos. Os principais efeitos colaterais são a incontinência urinária, que atinge 35% dos pacientes, e a impotência sexual, que atinge de 65% a 90% dos pacientes ²². A segunda opção é a terapia com radiação, que pode ser de dois tipos: teleterapia e braquiterapia. A teleterapia, que é o método mais utilizado, a próstata e os tecidos vizinhos são tratados por um feixe de radiação proveniente de um acelerador linear de elétrons, ou seja, a fonte de radiação é externa ao paciente ¹⁰.

A outra modalidade de tratamento, chamada braquiterapia, que vem sendo bastante utilizada em estágios iniciais e intermediários da doença, consiste na introdução de sementes com material radioativo no interior do órgão, próximas ao tumor, afetando ao mínimo outros órgãos nas proximidades ^{23,24}. As FIG. 5 e 6 a seguir mostram o esquema de um implante de sementes e um procedimento cirúrgico de implante na próstata.

Como a ocorrência de efeitos colaterais é menor na braquiterapia, 85% das pessoas que são potentes sexualmente antes do procedimento, entre os pacientes de até 70 anos de idade, não apresentam alteração da atividade sexual. Também a incontinência urinária raramente acomete esses pacientes ²⁵. Atualmente, o isótopo radioativo Iodo-125 é um dos mais usados em braquiterapia prostática ^{23,24}.

FIGURA 5 – Desenho esquemático de implante com sementes radioativas em câncer da próstata²⁵.

FIGURA 6 – Procedimento cirúrgico de implante de sementes radioativas na próstata²⁵.

1.3 Sementes de Iodo-125

O tratamento de câncer da próstata com o implante permanente de sementes de iodo-125 cresceu expressivamente nos Estados Unidos da América nos últimos anos^{23,24}. No mercado internacional, o custo mínimo da semente é de US\$ 45,00 e a quantidade de sementes requeridas por implante é de 80 a 120 unidades^{10,17,26}. No Brasil, os implantes são realizados com sementes importadas. O IPEN-CNEN/SP estabeleceu um projeto para desenvolvimento e produção das sementes de iodo-125 com o propósito de minimizar custos e possibilitar a distribuição para entidades públicas de saúde, uma vez que a demanda do Brasil para esse tipo de produto terapêutico é grande^{10,17,27}.

As sementes apresentam dimensões diminutas e todas são compostas de uma cápsula de titânio de 0,8 mm de diâmetro externo, 0,05 mm de espessura de parede e 4,5 mm de comprimento^{26,28}. A estrutura interna varia de modelo para modelo. No caso das sementes utilizadas no Brasil, utiliza-se um fio de prata como substrato o que torna as sementes visíveis em exames de imagem. Todas as sementes são encapsuladas em titânio, pois esse elemento é um material inerte, que não causa rejeição quando em contato direto com o tecido humano sendo classificado como material biocompatível^{10,17,26}. A atividade típica das sementes de iodo-125 é de 0,5 mCi (18,50 MBq)²⁹. A semente utilizada no Brasil é ilustrado na FIG. 7 abaixo:

FIGURA 7 - Desenho esquemático da semente de iodo-125 utilizada no Brasil ¹⁰.

O implante de sementes de iodo-125 permanente apresenta uma série de vantagens em relação aos métodos tradicionais, pois o método é associado a baixas taxas de impotência sexual e incontinência urinária e os pacientes podem retornar à atividade normal, inclusive trabalho, dentro de um a três dias com pouca ou nenhuma dor ³⁰. No caso da prostatectomia radical, os pacientes permanecem no hospital por três a cinco dias e, para recuperação, diversas semanas em casa. Os que se submetem ao feixe externo de radiação devem ir ao centro de tratamento diariamente, durante sete a oito semanas ³¹.

As sementes de Iodo-125 podem ser inseridas soltas ou em cordas poliméricas bioabsorvíveis, cuja função seria facilitar a devida dosimetria, o implante em si e minimizar o movimento das sementes, consequentemente evitando migrações ^{32,33}. A FIG. 8 mostra dois modelos de sementes soltas e um em corda polimérica.

FIGURA 8 - Comparação entre alguns tipos de sementes existentes ³⁴.

As sementes em cordas poliméricas apresentam algumas vantagens, porém, seu uso ainda não é exclusivo e ainda gera controvérsias ^{35,36,37,38,39,40}. No Brasil, existe uma preferência pela utilização das sementes em cordas poliméricas. A TAB. 1 e a FIG. 9 a

seguir mostram um comparativo da comercialização de sementes soltas e em cordas poliméricas pelo IPEN ⁴¹.

TABELA 1: Total de sementes soltas e em cordas comercializadas nos anos de 2005-2011⁴¹

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

FIGURA 9 - Total de sementes soltas e em cordas comercializadas nos anos de 2005-2011⁴¹.

O número de sementes em cordas comercializadas sempre foi muito maior que o de sementes soltas (cerca de 80% do total), com um aumento em 2011, chegando a mais de 90% do total. A preferência pela classe médica é justamente pela redução da migração das sementes, evento que na teoria, poderia afetar a dosimetria da região e ainda causar danos desnecessários a tecidos ou órgãos sadios. A FIG. 10 mostra o impacto da utilização de cordas poliméricas na migração das sementes, em um trabalho publicado por GOULET, C. C. *et al* em 2006⁴².

FIGURA 10 – Comparação da taxa de migração entre sementes soltas, em corda e mistas ⁴².

Quando utilizou-se apenas sementes soltas, 46% dos pacientes tiveram migração de sementes, número que diminuiu para 10,3% com a utilização mista, chegando a apenas 1,4% de pacientes quando utilizadas somente sementes em cordas poliméricas. A maioria das sementes que migram acabam alojadas na vasculatura pulmonar, mas foram reportados casos de alojamento no ventrículo direito e artéria coronária ^{43,44,45}. Como o número de sementes que migram não passa de 1%, a eficácia do tratamento dificilmente será comprometida ⁴⁴. Entretanto, ainda que nenhum efeito inconveniente devido a migração das sementes tenha sido observado, a redução desta ocorrência é altamente desejável pela classe médica ^{43,44,45}.

1.3 Cordas poliméricas

Para a braquiterapia, com as sementes de Iodo-125 apresentadas em cordas poliméricas, utiliza-se a poliglactina 910, (poli(ácido lático-co-ácido glicólico)), com cobertura de poliglactina 370 (Vicryl®). Utilizando-se este material, o método mais utilizado é o RAPID-Strand®, que consiste em 11 espaçadores absorvíveis de colocação de sementes, com 10 cápsulas soldadas de titânio com Iodo-125 adsorvido num fio de prata, espaçadas a uma distância fixa no material de sutura absorvível endurecido, que depois é esterilizado por óxido de etileno, como pode ser observado na FIG. 11 ⁴².

A eficácia clínica do RAPID-Strand® deriva unicamente da interação da radiação ionizante emitida com o tecido a ser tratado. O material de sutura absorvível e endurecido mantém as sementes no devido lugar no tecido a ser tratado, de forma a facilitar a devida dosimetria e colocação e a minimizar o movimento das sementes ^{42,43}.

FIGURA 11 - RAPID-Strand®⁴²

O material de sutura mantém cerca de 75% da força de tração original em 2 semanas de implantação e em 4 ou 5 semanas, toda a força de tração original desaparece. A absorção é praticamente completa entre 56 e 70 dias⁴⁵. Este método já foi utilizado em mais de 100.000 pessoas desde 1995 e é preferível devido as vantagens já citadas anteriormente, como, redução da incontinência urinária, minimização da hipótese das sementes migrarem dos pontos onde são supostas a ficar e um possível aumento na cobertura dosimétrica. ^{43,46,47}.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais:

Este trabalho tem como objetivo o estudo e desenvolvimento da metodologia de síntese do biopolímero poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (poliglactina), com o propósito de utilizar o material sintetizado para fabricar futuramente um material similar ao RAPID-Strand®.

2.2 Específicos:

- Desenvolver uma metodologia de síntese do poli(ácido lático-co-ácido glicólico), utilizando o método de polimerização por abertura de anel, determinando as condições ótimas da reação (tempo e temperatura);
- Caracterizar o biopolímero produzido via cromatografia de permeação em gel (GPC), espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia Raman e termogravimetria;
- Observar o comportamento do material sintetizado para facilitar uma possível manipulação futura, uma vez que para fabricar um material similar ao RAPID-Strand®, é necessário formar fibras extremamente finas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Biomateriais

A ciência dos biomateriais é mais comumente associada a assuntos relacionados ao controle ambiental, uma vez que há uma necessidade crescente de evitar acúmulo de resíduos permanentes. Entretanto, neste capítulo será dada ênfase aos biomateriais com potencial para degradação dentro de um organismo vivo.

3.2 Polímeros Bioabsorvíveis

Polímeros bioabsorvíveis são uma classe especial de polímeros que permite que o material atenda determinada função, geralmente dentro de um organismo, para que então seja gradualmente quebrado, metabolizado e eliminado do organismo⁴⁸. Pesquisas na primeira metade do século XX, com polímeros sintetizados a partir de ácido glicólico e outros α -hidróxiácidos, foram abandonadas devido ao fato de os polímeros resultantes serem demasiadamente instáveis para utilizações industriais a longo prazo. No entanto, essa instabilidade, levando a biodegradação, se mostrou muito importante para usos médicos⁴⁹.

Embora as aplicações biomédicas de polímeros degradáveis por ação enzimática, como o colágeno, remonte a milhares de anos, a aplicação de polímeros sintéticos biodegradáveis começou apenas na final da década de 60. Na década de 90, o uso de polímeros bioabsorvíveis no campo da medicina cresceu expressivamente e nos dias de hoje é comum encontrar esses materiais disponíveis para uso como implantes. A tendência atual prevê que para os próximos anos, muitos implantes permanentes, usados para fins terapêuticos temporários, serão substituídos por implantes de dispositivos biodegradáveis que podem ajudar o corpo a reparar os tecidos danificados^{49, 50}.

Existem várias razões para a substituição dos dispositivos permanentes para os polímeros bioabsorvíveis. O principal argumento é a questão dos problemas com a biocompatibilidade a longo prazo em implantes permanentes, exigindo muitas vezes uma nova cirurgia na tentativa de reparar o problema^{48,50}. Devido a sua versatilidade, os materiais poliméricos estão substituindo rapidamente outras classes de materiais, como metais, ligas e cerâmicas, no campo de aplicação dos biomateriais. Em 2003, as vendas de biomateriais poliméricos foram superiores a US\$ 7 bilhões, excedendo os US\$ 12 bilhões em 2008⁴⁹.

Novas tecnologias biomédicas também contribuíram para o crescimento do uso e do desenvolvimento de novos polímeros bioabsorvíveis. Dentre essas novas tecnologias destacam-se a engenharia de tecidos, terapia genética, entrega controlada de fármacos e bionanotecnologia, todas as quais requerem materiais biodegradáveis no seu uso ⁵⁰.

A evolução lenta no desenvolvimento de polímeros bioabsorvíveis, em comparação com os polímeros convencionais, pode ser atribuída a vários desafios encontrados durante o processo. Existem diversos materiais que poderiam ser utilizados para a fabricação de um dispositivo implantável. Entretanto, os requisitos médicos são mais restritos, pois esse dispositivo, enquanto restaura a função comprometida, deve também garantir que não exerça qualquer distúrbio na fisiologia ou corpo do paciente. A escolha do material é uma tarefa crítica e multidisciplinar, pois envolve a participação de pesquisadores de várias áreas ⁵¹.

Os fatores que afetam o desempenho dos polímeros bioabsorvíveis já são bem conhecidos da comunidade científica. Destacam-se o tipo de monômero, tipo de iniciador, condições do processo e presença de aditivo. Estes fatores influenciam propriedades importantes, como a cristalinidade do polímero, sua hidrofilicidade, temperatura de transição vítrea, temperatura de fusão e massa molar ^{49, 51}.

As propriedades químicas, físicas, mecânicas e biológicas do material podem variar conforme a degradação ocorre. Também podem ser gerados subprodutos de reação com diferentes níveis de biocompatibilidade com o organismo. Entretanto, as principais características que um material biodegradável deve ter, estão listadas a seguir ^{49,51}:

- O material não deve provocar uma resposta inflamatória ou tóxica no tecido onde foi implantado;
- O tempo de degradação do material deve ser aceitável;
- Deve possuir propriedades mecânicas adequadas para a aplicação a qual foi proposto;
- Os produtos de degradação devem ser não-tóxicos e facilmente metabolizados pelo organismo;
- O material deve ter permeabilidade adequada e deve ser facilmente processado na forma de produto final;
- Ser facilmente esterilizável;

Justamente por serem absorvíveis, é fundamental que o tempo de absorção do polímero seja combinado com o tempo de funcionalidade necessária do mesmo. Desse modo, o polímero ideal é aquele que proporciona o funcionamento adequado, enquanto sua degradação ocorre de forma previsível e sem reações adversas ^{46,48,50}.

Os polímeros bioabsorvíveis podem ser naturais ou sintéticos, ambos já extensivamente estudados. Outra forma de classificação é através do tipo de degradação que sofrem, que pode ser hidrolítica ou enzimática. A maioria dos polímeros naturais sofrem degradação enzimática, enquanto que a maioria dos sintéticos sofre degradação hidrolítica ⁴⁹.

Polímeros naturais foram os primeiros materiais biodegradáveis a serem utilizados. A taxa de degradação enzimática *in vivo* que estes polímeros sofrem, varia de acordo com o local do implante, pois depende da disponibilidade e concentração das enzimas. Modificações químicas nestes polímeros podem afetar significativamente a taxa de degradação dos mesmos.

Os polímeros naturais possuem algumas vantagens, como por exemplo, bioatividade, capacidade de interagir com receptores celulares, via reconhecimento biológico, e susceptibilidade à degradação proteolítica ^{49,52}. Entretanto, a bioatividade inerente a estes polímeros tem algumas desvantagens, como por exemplo, forte resposta imunogênica associada a maioria dos polímeros, processos complexos de purificação e possibilidade de transmissão de doenças ⁴⁹. Os principais exemplos desses materiais são: os polissacarídeos como amido, celulose, quitina, quitosana e ácido algínico ^{53,54}.

Por outro lado, os biopolímeros sintéticos são biologicamente inertes, possuem comportamento previsível, e também é possível garantir maior uniformidade na produção. Adicionalmente, é possível desenvolver um material adaptado para aplicações específicas. Polímeros que sofrem degradação hidrolítica são preferidos para implantes médicos, pois há uma variação menor na taxa de degradação de local para local e paciente para paciente, quando comparado com aqueles que sofrem degradação enzimática ^{49, 55}.

3.3 Poli(α -hidroxiácidos carboxílicos)

Dentre os polímeros sintéticos bioabsorvíveis com importância tecnológica destacam-se os poli(α -ésteres) ou poli(α -hidroxiácidos carboxílicos) Esses polímeros constituem a classe mais estudada dos polímeros bioabsorvíveis, e podem ser obtidos principalmente por duas rotas sintéticas: policondensação e polimerização por abertura de

anel. Os poli(α -ésteres) mais extensivamente estudados são o poli(ácido glicólico) ou PGA, o poli(ácido lático) ou PLA e o copolímero poli(ácido lático-co-ácido glicólico) ou poliglactina (PLGA)⁵⁴.

3.3.1 Poli (ácido glicólico) – (PGA)

O PGA pode ser considerado um dos primeiros polímeros biodegradáveis sintéticos investigados para aplicações biomédicas. Ele é altamente cristalino (entre 45-55%), exibindo excelentes propriedades mecânicas como uma alta tensão modular e baixa solubilidade em solventes orgânicos. A temperatura de transição vítrea varia entre 35°C e 40°C e seu ponto de fusão é superior a 200°C. Apesar de ser solúvel apenas em solventes fluorados, como o hexafluoroisopropanol (HFIP), o PGA tem sido fabricado por diversas maneiras, como por exemplo, extrusão, injeção e evaporação de solvente com adição e lixiviação de sal^{49,54,56}. A FIG. 12 abaixo mostra as estruturas do ácido glicólico, glicolídeo (dímero do ácido glicólico) e o PGA⁴⁹.

FIGURA 12 – Estrutura do ácido glicólico, glicolídeo e PGA⁴⁹.

Devido a sua excelente propriedade de formação de fibras, o PGA foi inicialmente utilizado na formação de suturas bioabsorvíveis. A primeira sutura bioabsorvível feita de PGA foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1969, sob o nome de DEXON^{®49}. Além de ser utilizado para fabricação de sutura, o PGA também é utilizado na fabricação de suportes para fixação óssea. Entretanto, sabe-se que o PGA sofre degradação por meio de hidrólise num tempo relativamente curto, de 1 a 2 meses, começando a demonstrar perdas significativas de massa em um período de 6 a 12 meses^{49,54,57}.

Devido à sua alta taxa de degradação e baixa solubilidade, o PGA tem sua aplicação biomédica bastante limitada. Diversos copolímeros que utilizam unidades de ácido glicólico estão sendo desenvolvidas para superar esta limitação^{49,50,54,58}.

3.3.2 Poli (ácido láctico) – (PLA)

O PLA diferentemente do PGA, pode ser construído a partir de um monômero quiral que existe em duas formas opticamente ativas: L-ácido láctico ou D-ácido láctico. Já o lactídeo, diéster cíclico do ácido láctico, apresenta três isômeros diferentes: L-lactídeo, D-lactídeo, e o meso-lactídeo, que é opticamente inativo e contém uma unidade L e uma unidade D no anel. Muito pouco sabe-se sobre este último, pois é de difícil obtenção. A polimerização desses dois monômeros isoladamente leva a formação de um polímero semi-cristalino, enquanto que a mistura racêmica resulta em um polímero totalmente amorfo^{50,54}.

O poli(L-ácido láctico) ou PLLA apresenta uma cristalinidade em torno de 37% aproximadamente, sendo que o grau de cristalinidade depende do peso molecular e da rota de síntese. Possui temperatura de transição vítrea em torno de 60°C - 65°C e ponto de fusão com torno de 175°C^{49,50}. A FIG. 13 ilustra as possíveis estruturas do ácido láctico⁵⁹.

FIGURA 13 – Isômeros do ácido láctico e lactídeo⁵⁹.

O PLLA possui baixa taxa de degradação, quando comparado com o PGA, além de possuir boa resistência à tração, forma peças com grande resistência mecânica, o que o torna um excelente suporte biomédico⁵⁴. Obteve sua aprovação pelo FDA em 1971, quando

foi utilizado para fabricar fios de suturas melhorados para substituir o DEXON^{®50,60,61}. Alguns produtos ortopédicos comerciais à base de PLLA são: *Phantom Anchor*[®] (DePuy), *Full Thread Bio Interference Screw*[®] (Arthrex), *BioScrews*[®], *Bio-Anchor*[®], *Meniscal Stingers*[®] e *Clearfix Meniscal Dart*[®]. Uma forma injetável de PLLA, chamada Sculptra[®] foi recentemente aprovada pelo FDA para correção da perda de gordura facial ou em pessoas com lipoatrofia⁵⁰. A FIG. 14 exemplifica alguns materiais feitos de PLLA⁵⁹.

FIGURA 14 – Placas, parafusos e pinos feitos de PLLA⁵⁹.

Devido ao seu caráter hidrofóbico, a taxa de degradação do PLLA é muito lenta, podendo levar de 2 a 6 anos para polímeros com altos pesos moleculares. Naturalmente, a taxa de degradação também depende do grau de cristalinidade bem como a porosidade do polímero^{50,54,58}. Embora o material comece a perder resistência em aproximadamente 6 meses após o início da hidrólise, perdas significativas de massa levam muito mais tempo. Com o objetivo de reduzir o tempo de degradação, copolímeros de ácido lático e glicólico estão sendo extensivamente estudados para utilização como implantes bioabsorvíveis^{50,62,63}.

O Poli (DL-ácido lático) (PDLLA) é um polímero amorfo devido à distribuição aleatória de unidades monoméricas de L-ácido lático e D-ácido lático. Ambos possuem temperatura de transição vítrea entre 55-60°C^{49,54}. Devido à natureza amorfa do polímero, quando comparado ao PLLA, o PDLLA perde a sua resistência dentro de 1-2 meses e, quando hidrolisado, sofre perdas significativas de massa dentro de 12-16 meses^{50,57}. Sendo um polímero com uma taxa mais rápida degradação comparado ao poli (L-ácido lático), é um candidato preferencial para administração controlada de medicamentos e materiais de suporte para regeneração de tecidos^{50,54}.

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

A poliglactina é um copolímero utilizado para fins medicinais devido a sua biocompatibilidade e absorvibilidade. Copolímeros são polímeros que apresentam em sua composição dois ou mais tipos de monômeros. A copolimerização é um processo que resulta numa grande versatilidade de propriedades e desempenho de materiais. Essas propriedades variam de acordo com a porcentagem que cada monômero corresponde na molécula, bem como distribuição dos meros ao longo da cadeia ^{49,50,51,54}. O esquema de sua estrutura da poliglactina pode ser observado na FIG. 15 abaixo.

FIGURA 15 - Esquema da estrutura da poliglactina, onde x representa o número de unidades de ácido láctico e o y o número de unidades do ácido glicólico⁶⁴.

No caso específico do PLGA, dependendo da proporção de ácido láctico a ácido glicólico utilizadas na polimerização, diversas formas do copolímero podem ser obtidas, o que garante grande versatilidade ao produto, já que pode ser utilizado para diversos fins de acordo com a proporção utilizada ^{51,54}. Estas formas são geralmente identificadas no que diz respeito à relação de monômeros utilizados. Por exemplo, o Purasorb PLG®85L:15G, usado em dispositivos de entrega controlada de drogas possui ácido láctico em 85% de sua composição e ácido glicólico em 15%^{49,50}.

Outro exemplo é o Vycril®, também conhecido como poliglactina 910, utilizado em suturas, que possui ácido glicólico em 90% de sua composição e ácido láctico em 10%. O Vycril® também é atualmente utilizado para a confecção das cordas poliméricas utilizadas no procedimento de braquiterapia. Este material pode ser encontrado sem revestimento, ou revestido de poliglactina 370, uma mistura de 50% de poliglactina (65% de ácido glicólico e 35% de ácido láctico) e 50% de estearato de cálcio⁶⁵. Uma versão modificada dessa sutura, é Vicryl Rapid®, que é irradiada para aumentar a taxa de degradação⁵⁴.

A poliglactina degrada devido à hidrólise das suas ligações éster em presença de água. Uma discussão mais detalhada sobre o processo de degradação será abordada mais adiante. O tempo necessário para a degradação da poliglactina está relacionado com a proporção dos monômeros utilizados na produção: quanto maior o teor de ácido glicólico,

menor o tempo necessário para a degradação ⁵¹. Uma exceção ocorre com o PLGA de composição 50/50 (ácido lático/ácido glicólico), que é um material hidroliticamente instável e, portanto, mais suscetível à degradação entre 1 e 2 meses, enquanto que para as razões 75/25 e 85/15 a degradação varia nas faixas de 4-5 e 5-6 meses, respectivamente ^{50,54,66}. No caso do Vycril®, que apresenta composição 10/90, o tempo de degradação varia na faixa de 1-2 meses ⁵¹.

O fenômeno da variação no tempo de degradação pode ser entendido considerando que o ácido lático é mais hidrofóbico que o ácido glicólico. Dessa forma, se o copolímero resultante for rico em ácido lático, este será menos hidrofílico, absorverá menos água e irá se degradar mais lentamente ⁶⁷.

A hidrofobicidade do ácido lático em relação ao ácido glicólico pode ser entendida de maneira simples, uma vez que um dos carbonos do ácido lático possui um grupo metila (CH_3), enquanto que o carbono do ácido glicólico correspondente possui apenas um hidrogênio. Este grupo metila adicional exerce um impedimento estérico maior, dificultando o acesso das moléculas de água. Apenas o átomo de hidrogênio não poderia exercer tal função ⁵¹. A FIG. 16 a seguir mostra a diferença entre essas duas estruturas.

FIGURA 16 – Estruturas moleculares do ácido lático e ácido glicólico ⁵⁴.

O grande sucesso da poliglactina está no fato de que os dois monômeros produzidos pela hidrólise, sob condições fisiológicas normais, são subprodutos de vários processos metabólicos no corpo. Como o corpo lida eficazmente com os dois monômeros, não há o mínimo de toxicidade sistêmica associada com o uso da poliglactina, com exceção de pessoas intolerantes à lactose ⁶⁶.

3.3.4 Processos de degradação dos poli(α -hidroxiácidos carboxílicos)

O processo de biodegradação e bioreabsorção dos poli(α -hidroxiácidos carboxílicos) é descrito na literatura como sendo uma sucessão de eventos. Inicialmente, o material sofre hidratação, causada pela exposição aos fluidos corpóreos. Com a presença das moléculas de água, o processo de degradação ocorre através da hidrólise das ligações ésteres, originando produtos na forma de oligômeros, ou até mesmo monômeros, que são solúveis e não tóxicos. A degradação prossegue através de enzimas ou pela clivagem hidrolítica passiva, sendo caracterizada pela perda de massa e diminuição da massa molar, o que causa perda de suas propriedades mecânicas^{51,68,69}.

Os dispositivos e suturas de poli(α -hidroxiácidos carboxílicos) sofrem degradação *in bulk*^{49,51,70}. Esse tipo de erosão ocorre quando a taxa em que a água penetra o material excede àquela em que o polímero é transformado em produtos solúveis em água. Esse mecanismo permitiu que pesquisadores relatassem que a taxa de degradação no interior de dispositivos grandes de poli(α -hidroxiácidos carboxílicos) é maior que a degradação na sua superfície^{49,51,71}.

Inicialmente, a degradação ocorre mais rapidamente na superfície devido a maior disponibilidade de água. Os produtos da degradação da superfície são rapidamente dissolvidos no fluído circundante e removidos das adjacências do dispositivo. Já no interior do dispositivo, devido a dificuldade dos produtos de degradação de se dispersar, ocorre um aumento da acidez local. Esse aumento de acidez catalisa a reação de degradação resultando em um aumento da taxa de hidrólise das ligações éster no interior do dispositivo^{49,72}. Isso faz com que implantes de baixa porosidade degradem mais rápido que os de alta porosidade, uma vez que os produtos ácidos de degradação se dispersam mais rápidos no último. Essa propriedade é muito explorada no desenvolvimento de polímeros bioabsorvíveis para aplicações específicas^{49,73}.

Um outro fator com papel importante na degradação do polímero é o local onde ele será implantado. Dispositivos grandes implantados em áreas com pouca vascularização podem sofrer a degradação e o corpo não ser capaz de dispersar os produtos da reação⁴⁹. Novamente, será criado um ambiente ácido que irá catalisar as reações e reduzir ainda mais o pH. Essa redução do pH pode levar a respostas inflamatórias no local do implante⁷⁴. 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 favoráveis⁷⁵.

De maneira resumida, pode-se dizer que os fatores que influenciam a taxa de degradação dos polímeros bioabsorvíveis são⁵¹:

- Tipo do monômero e/ou proporções utilizadas para fabricar o polímero (maior ou menor hidrofilicidade);
- Massa molar do polímero;
- Grau de cristalinidade do polímero;
- Local do implante;

A FIG. 17 abaixo ilustra a variação na taxa de degradação dos polímeros (PLA/PGA/PLGA) de acordo com proporção dos monômeros utilizada.

FIGURA 17: Meia-vida (meses) dos polímeros PLA/PGA e copolímero PLGA em diferentes proporções⁷⁶.

3.3.5 Processos de absorção dos poli(α -hidroxiácidos carboxílicos) por organismos vivos.

A absorção pelo organismo ocorre quando a degradação do polímero gera produtos e subprodutos com as características dos metabólitos orgânicos, especificamente os ácidos do Ciclo de Krebs. Terminada a hidrólise do material a degradação segue o processo de oxidação a ácido láctico (para o PLA) e conversão das unidades de PGA em glicina, que por sua vez são convertidos em ácido pirúvico. Na presença da acetil coenzima A, ocorre a liberação de CO_2 e, conseqüentemente, a decomposição em citrato. O citrato será então incorporado no Ciclo de Krebs, resultando em CO_2 e H_2O , podendo sua eliminação ser feita através da urina e da respiração^{68,69}.

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 FIG. 18 a seguir ilustra o processo.

FIGURA 18 – Rota metabólica de absorção do PGA, PLA e PLGA⁶⁹.

3.4 – Métodos para síntese de poli(α -hidroxiácidos carboxílicos)

O processo de polimerização dos poli(α -hidroxiácidos carboxílicos) necessita que os monômeros utilizados tenham alto teor de pureza, uma vez que as impurezas interferem nos caminhos da reação gerando polímeros de baixa qualidade. Dentre essas impurezas destacam-se a água e compostos contendo os grupos funcionais hidroxila e carboxila que podem reduzir a massa molar final e a taxa de polimerização respectivamente^{77,78}. Existem 4 métodos possíveis para produção dos poli(α -hidroxiácidos carboxílicos): Polimerização por policondensação direta, policondensação azeotrópica, polimerização em estado sólido (SSP), e polimerização por abertura de anéis (ROP)⁷⁷. Os principais catalisadores usados na preparação deste polímero são: 2-etil-hexanoato de estanho (II), alcóxidos de estanho (II) e isopropóxido de alumínio⁶⁶.

3.4.1 – Polimerização por policondensação

Neste método, o ácido láctico é polimerizado na presença de um catalisador e em pressão reduzida. O método consiste na condensação sucessiva de grupos funcionais dos materiais iniciais, aumentando conseqüentemente o tamanho das moléculas. A FIG. 19 mostra um esquema de uma reação de um diácido com um diálcool, gerando um éster e água como subproduto^{54,77}.

FIGURA 19 – Reação de polimerização por policondensação⁵⁴.

Repetindo-se a reação acima diversas vezes tem-se um poliéster gerado pelo processo de policondensação. Neste método, há eliminação de moléculas de baixa massa molar, como a água, mostrada no exemplo da figura acima. A massa molar aumenta com o tempo, pois grupos pequenos podem reagir com grupos maiores. Entretanto, o polímero final obtido possui baixa massa molecular (geralmente não maior que 10.000 Daltons), uma vez que é difícil remover a água gerada na reação da mistura final altamente viscosa^{54,77}. Além disso, a estereoregularidade do polímero não pode ser controlada, resultando em um polímero com propriedades mecânicas ruins. Embora não há necessidade de se adicionar iniciadores (os grupos funcionais são reativos entre si), catalisadores são usados para acelerar o processo⁷⁷.

Polímeros com massas moleculares mais altas podem ser obtidos utilizando-se agentes de acoplamento. Entre outros fatores que podem alterar a reação estão: tempo e temperatura de reação, catalisadores, adição equimolar de monômeros, funcionalidade dos componentes do sistema reacional e pressão⁵⁴.

Polimerização por condensação azeotrópica também podem produzir polímeros com massas moleculares altas. Neste método, o problema da remoção da água pode ser superado através do controle do equilíbrio monômero/polímero em um solvente orgânico que forme mistura azeotrópica com a água, como por exemplo, benzeno e tolueno. O solvente também deve ter baixo ponto de ebulição e um catalisador com alta atividade catalítica^{54,77}. A água, que é um subproduto da reação, podendo ser removida por destilação azeotrópica, deslocando o equilíbrio monômero/polímero. Há relatos na literatura da produção de poli(α -hidroxiácidos carboxílicos) com até 300.000 Daltons. A

principal desvantagem do método é a dificuldade de se obter polímeros de alto teor de pureza e a toxicidade dos solventes utilizados^{77,79}.

3.4.2 – Polimerização no estado sólido

Neste método, é necessário ter um pré-polímero sólido, semi-cristalino (baixa massa molecular), que pode ser preparado pelo método de policondensação direta descrito acima. O polímero deve então ser aquecido a uma temperatura um pouco abaixo do ponto de fusão, com a remoção simultânea dos subprodutos da reação, formados na superfície do material, por volatilização sob pressão reduzida ou por arraste com gás inerte⁸⁰. O esquema da metodologia é mostrado na FIG. 20.

FIGURA 20 – Polimerização no estado sólido⁷⁷.

É fundamental que a reação seja conduzida a uma temperatura superior à temperatura de transição vítrea, permitindo a mobilidade dos grupos terminais. Entretanto, a temperatura não pode ser alta demais, o que poderia causar reações não desejadas. Embora o tempo de reação no estado sólido seja muito maior que no estado fundido, ou em solução, polímeros de altas massas moleculares podem ser produzidos⁸¹.

As vantagens desse método são: reações em temperaturas relativamente baixas, prevenindo degradações térmicas, hidrolíticas e oxidativas, redução da descoloração do polímero, propriedades mecânicas melhoradas e menor impacto ambiental, uma vez que não há necessidade do uso de solventes. As desvantagens são: alto tempo de reação e necessidade do pré-polímero para início da reação⁷⁷.

3.4.3 – Polimerização por abertura de anel

Realizada pela primeira vez em 1932, a polimerização por abertura de anéis é o método preferido para produção do PLGA⁸². Neste tipo de polimerização, parte-se de um dímero cíclico, que forma um anel e funciona como uma unidade monomérica. Através da abertura deste anel, tem-se a geração de uma bifuncionalidade, que ao reagir com outras unidades monoméricas, forma uma cadeia polimérica. Evidentemente, neste tipo de polimerização

não há a formação de subprodutos durante a reação. Os dímeros cíclicos são produzidos a partir da despolimerização de polímeros de baixa massa molecular obtidos por policondensação^{50,54,77}. A FIG. 21 mostra, de um modo simplificado, as principais reações envolvidas para síntese de um polímero por abertura de anel.

FIGURA 21 - Reação de polimerização por abertura de anel⁵⁴.

A síntese de polímeros por abertura de anel é o método mais comumente estudado devido a possibilidade de variar as propriedades dos polímeros resultantes de forma mais controlada, ampliando o seu campo de aplicação. Como os dímeros cíclicos, lactídeo e glicolídeo podem apresentar impurezas, como a água, ou até mesmo os monômeros que não reagiram, é de extrema importância que um processo cuidadoso de purificação desses dímeros seja realizado⁷⁷.

A polimerização por abertura de anel pode ser classificada, de acordo com o mecanismo de reação, em: polimerização aniônica, polimerização catiônica e polimerização por coordenação-inserção. Os dois primeiros são pouco utilizados, uma vez que é muito difícil a obtenção de polímeros com alta massa molecular através desses mecanismos. Já o método que utiliza o mecanismo por coordenação-inserção é o mais estudado e permite a obtenção de materiais com alta massa molecular⁷⁷. A FIG. 22 ilustra o mecanismo de coordenação inserção, através da polimerização do lactídeo, utilizando alcóxido de alumínio como catalisador.

FIGURA 22 – Demonstração do mecanismo de coordenação-inserção na polimerização em PLA⁷⁷.

O primeiro passo do mecanismo ocorre quando o oxigênio exocíclico do dímero forma temporariamente um composto de coordenação com o metal presente no catalisador. Essa ligação aumenta a nucleofilicidade do catalisador (no exemplo acima, o alcóxido de alumínio), assim como a eletrofilicidade do grupo carbonila presente no dímero. No segundo passo, a ligação acila – oxigênio é quebrada e o lactídeo já aberto, é inserido na ligação metal-oxigênio do catalisador ^{77,83,84}. A reação continua conforme os anéis de outras moléculas de lactídeo são abertos e inseridos no catalisador entre o átomo do metal e oxigênio adjacente ^{83,84}.

Variando-se condições da reação (tempo, temperatura e concentração do catalisador), polímeros de diferentes massas moleculares são obtidos. O mecanismo de reação do glicolídeo é o mesmo, pois a única diferença é a ausência dos radicais metila. Embora uma grande variedade de catalisadores tem sido pesquisada, o 2-etilhexanoato de estanho (octanoato de estanho – $\text{Sn}(\text{Oct})_2$) é o mais utilizado em aplicações biomédicas. Entre suas principais vantagens, destacam-se: Alta eficiência, baixa risco de racemização, baixa toxicidade e boa solubilidade em solventes orgânicos, além de ser aprovado pelo *FDA* ^{51,77,85}.

As vantagens da polimerização por abertura de anel são: menor tempo de reação e maiores taxas de conversão do monômero. Como desvantagens, destacam-se: custos mais altos de produção e dificuldades técnicas para obtenção de dímeros cíclicos com elevada pureza ^{51,85}.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são apresentadas as metodologias utilizadas na síntese e na caracterização do poli(ácido láctico-co-ácido glicólico). Em todas as reações, utilizou-se os monômeros na proporção de 80% / lactídeo e 20% / glicolídeo. O motivo da escolha desta proporção se deu pelo fato do glicolídeo ser extremamente insolúvel em quase todos os solventes orgânicos, com exceção dos solventes fluorados. No entanto, a utilização destes solventes tornaria o projeto inviável, uma vez que 100mL de hexafluoroisopropanol da empresa Sigma-Aldrich, tem um custo aproximado de R\$ 2.000,00. Não sendo possível sintetizar um produto similar ao Vycril® (90% Glicolídeo / 10% Lactídeo), que já é utilizado em braquiterapia prostática, optou-se pela utilização da proporção descrita acima, que também é utilizada na fabricação de suturas para fixação de tendões e ligamentos aos ossos ⁴⁹.

Uma vez determinada a proporção dos monômeros desejada, determinou-se quais parâmetros seriam avaliados nas reações. Considerando que a reação será conduzida em *bulk*, ou seja, sem adição de solventes, os principais parâmetros a serem avaliados seriam: tempo, temperatura e concentração do catalisador. Neste trabalho optou-se por avaliar apenas a influência da temperatura e do tempo de reação, pois a concentração do catalisador (SnOct_2) de 1/5000 é unânime em todas as referências consultadas. Em relação ao tempo de reação e temperatura, existe uma grande faixa de valores utilizados, que varia de autor para autor.

4.1 – Síntese do poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)

Os dímeros L-lactídeo e glicolídeo, e o catalisador octanoato de estanho (SnOct_2), utilizados nas reações, foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich®. As massas correspondentes dos dímeros e do catalisador foram adicionadas a uma ampola de vidro, que foi posteriormente selada a vácuo, a fim de que a reação se desse na ausência de O_2 e possível umidade contida no ar.

As ampolas foram imersas em um banho termostático da marca Lauda, modelo E200. Foram escolhidas 3 faixas de temperatura (110°C, 140°C, 170°C) e 4 diferentes tempos de reação (6h, 24h, 72h, 168h). Esses valores foram escolhidos baseados nos diferentes parâmetros encontrados nas referências estudadas ^{51,86,87,88,89}. Cada teste foi repetido uma vez, totalizando 24 reações. As ampolas foram numeradas de 1 a 24. A TAB.

2 abaixo relaciona o número de cada ampola com os parâmetros utilizados, assim como as massas dos monômeros e catalisador pesadas.

TABELA 2: Valores de massa e parâmetros utilizados nas reações de polimerização

Nº da Ampola	Massa de lactídeo (g)	% em mol de lactídeo	Massa de Glicolídeo (g)	% em mol de Glicolídeo	Massa de SnOct ₂ (g)	Tempo (h)	Temperatura (°C)
1	5,973	79,91	1,209	20,09	0,0052	6	110
2	5,972	79,92	1,208	20,08	0,0048	6	110
3	5,973	79,93	1,208	20,07	0,0054	24	110
4	5,971	79,99	1,203	20,01	0,0053	24	110
5	5,982	79,92	1,210	20,08	0,0048	72	110
6	5,979	80,00	1,204	20,00	0,0049	72	110
7	5,974	79,89	1,211	20,11	0,0056	168	110
8	5,977	79,92	1,209	20,08	0,0053	168	110
9	5,970	79,93	1,207	20,07	0,0061	6	140
10	5,973	79,97	1,205	20,03	0,0052	6	140
11	5,972	79,99	1,203	20,01	0,0049	24	140
12	5,979	80,01	1,203	19,99	0,0052	24	140
13	5,976	79,96	1,206	20,04	0,0049	72	140
14	5,973	79,90	1,210	20,10	0,0052	72	140
15	5,980	80,01	1,203	19,99	0,0053	168	140
16	5,979	80,01	1,203	19,99	0,0050	168	140
17	5,970	79,96	1,205	20,04	0,0042	6	170
18	5,970	80,00	1,202	20,00	0,0046	6	170
19	5,971	79,98	1,204	20,02	0,0039	24	170
20	5,970	80,00	1,202	20,00	0,0043	24	170
21	5,971	79,98	1,204	20,02	0,0052	72	170
22	5,971	79,98	1,204	20,02	0,0051	72	170
23	5,971	80,00	1,202	20,00	0,0055	168	170
24	5,972	79,99	1,203	20,01	0,0050	168	170

* Massas molares utilizadas no cálculo: 144,13g/mol para L-lactídeo e 116,07g/mol para Glicolídeo

Decorrido o tempo proposto para cada reação, as ampolas foram retiradas do banho e mergulhadas em banho de água com gelo por 15 minutos, de modo que a reação fosse interrompida. A seguir a ampola foi quebrada, e o polímero resultante foi dissolvido, sob

agitação constante, em 50mL de clorofórmio (Synthlab®). O tempo para dissolução completa do polímero variou de 1 a 12 horas, dependendo dos parâmetros da reação. Finalizada a dissolução, o polímero foi precipitado através do gotejamento de metanol (Synthlab®), na solução que continha o polímero dissolvido. O metanol deve ser adicionado até o ponto em que a solução polímero + clorofórmio deixe de tornar-se turva com o gotejamento. O volume de metanol utilizado também variou de acordo com os parâmetros da reação. Foram observados volumes de metanol iguais a 50mL, chegando a atingir 300mL em algumas situações.

Após a precipitação, o polímero obtido foi submetido à filtração à vácuo. Foi utilizado papel de filtro grau 589/3, que possui velocidade de filtração lenta, porém é o mais eficiente na coleta de partículas pequenas ($<2\mu\text{m}$). O tempo de filtração variou de 15 minutos a 3 horas, dependendo dos parâmetros de massa molar obtidos na reação.

Logo após a filtração do polímero, o material foi submetido ao processo de secagem, sendo primeiramente levado a uma estufa por 1 hora a uma temperatura de 80°C. O tempo de secagem na estufa não pode ser longo, pois poderia acarretar uma diminuição da massa molar devido a exposição à altas temperaturas. Posteriormente, o polímero foi levado a um dessecador à vácuo por 24 horas, de modo que qualquer resíduo de solvente ainda presente fosse eliminado. Finalmente, o material seco foi pesado e o rendimento pode ser calculado.

4.2 – Caracterização do poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)

A caracterização do material foi realizada pelas seguintes técnicas: cromatografia de permeação a gel (GPC), espectroscopia na região do infravermelho (IV), espectroscopia Raman e termogravimetria. O procedimento detalhado de cada uma das técnicas citadas são apresentados a seguir.

4.2.1 – Cromatografia de permeação a gel (GPC)

A GPC é uma técnica de fracionamento de cadeias poliméricas de um polímero, com relação ao volume hidrodinâmico que cada uma delas ocupa em solução. O princípio do fracionamento da GPC envolve a separação do polímero a ser analisado em um número muito grande de frações, com diferentes massas moleculares. Quanto maior o número de frações, mais próximo estará de representar a realidade. Esta separação ocorre quando uma solução do polímero é bombeada através de uma coluna recheada com um gel

poroso e com porosidade conhecida, permitindo às cadeias poliméricas entrarem nos poros, excluindo as cadeias maiores, que então contornam as partículas. Por esse motivo, a GPC também é conhecida como cromatografia de exclusão por tamanho. Ao penetrarem nos poros, as cadeias menores percorrem um caminho maior que as cadeias maiores, e conseqüentemente, levarão mais tempo para sair da coluna. Fazendo-se uma relação com o tempo de eluição de amostras de polímeros com massas molares conhecidas e diferentes, é possível então determinar o valor da massa molar da amostra em questão^{90,91}.

Durante o processo de polimerização, o crescimento de cada cadeia é independente, ou seja, ao final da reação serão produzidas cadeias poliméricas com comprimentos diferentes, variando em torno de uma média. O cálculo da massa molar média de uma amostra deve ser estatístico, pois esta necessariamente apresenta uma distribuição de valores. Dependendo das considerações feitas no transcorrer da dedução matemática, pode-se obter vários tipos de massas molares médias. Os tipos usados neste trabalho são explicados a seguir.

4.2.1.1 – Massa molar numérica média ($\overline{Mn}$)

A $\overline{Mn}$ é definida como sendo a soma das massas molares de todas as cadeias, dividido pelo número de cadeias, isto é, uma média numérica convencional. Este cálculo leva em conta mais fortemente o número de cadeias. O cálculo da $\overline{Mn}$ é mostrado na equação 1^{90,92}.

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

Sendo Ni o número de cadeias com massa molar Mi .

4.2.1.2 – Massa molar ponderal média (Mw)

A Mw é uma outra maneira de se calcular a massa molar média. 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 Mw é mostrado na equação 2^{90,92}.

$$\overline{Mw} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi^2}{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi} = \sum_{i=1}^{\infty} wi.Mi \quad (2)$$

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

4.2.1.3 – Massa molar Z (M_z)

Quando se deseja levar em conta mais fortemente a massa molar de cada fração, usa-se a M_z . Este valor é mais sensível às frações de altas massas molares do que as demais médias. O cálculo da M_z é mostrado na equação 3^{90,92}.

$$\overline{M_z} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi^3}{\sum_{i=1}^{\infty} Ni.Mi^2} \quad (3)$$

4.2.1.4 – Curvas de distribuição de massa molar

A distribuição ponderal das várias massas molares existentes em uma amostra polimérica é uma distribuição contínua conhecida por curva de distribuição de massa molar⁹⁰. Nela estão contidas todos os valores de média calculados. Uma representação esquemática é apresentada na FIG. 23.

FIGURA 23 - Curva de distribuição de massa molar mostrando as principais médias⁹².

Para conhecer o quão larga ou estreita é a curva de distribuição, calcula-se a polidispersividade, que é definida pela relação M_w / M_n . Quando a diferença entre M_w e M_n é pequena, a dispersão é considerada estreita. Quando a diferença é grande, a dispersão é considerada larga. Polímeros de condensação possuem valores de polidispersividade em torno de 2, enquanto que nos polímeros de adição, os valores variam de 2 a 5⁹⁰.

4.2.1.5 – Parâmetros utilizados na aquisição dos dados (GPC)

Para a obtenção dos dados referentes às massas molares das 24 amostras de polímeros produzidos, utilizou-se um cromatógrafo HT-GPC-module 350A da marca Viscotek, equipado com colunas GPC HT-806M da marca Shodex (FIG. 24). Em pequenos

frascos, as amostras dos polímeros foram dissolvidas em tetrahydrofurano (THF) e posteriormente filtradas em filtros Millipore com abertura de 0,45µm. A concentração da solução utilizada deve ser elevada o bastante para obter-se uma boa relação sinal/ruído, mas não tão elevada a ponto de sobrecarregar as colunas, acarretando efeitos de concentração. As condições de operação utilizadas foram as seguintes: taxa de bombeamento de 1ml/min, temperatura de 40°C e volume de injeção de 100µL ^{51,93}.

FIGURA 24 - Cromatógrafo HT-GPC-module 350A da marca Viscotek

4.2.2 – Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Espectroscopia IV é uma técnica instrumental simples e rápida que permite evidenciar a presença de grupos funcionais. A espectroscopia IV, assim como todas as outras formas de espectroscopia, se baseia na interação de moléculas ou átomos com a radiação eletromagnética. A radiação IV faz com que átomos e grupos de átomos de compostos orgânicos vibrem com amplitude aumentada ao redor das ligações covalentes que os ligam. Uma vez que os grupos funcionais possuem diferentes arranjos de átomos e ligações químicas, a absorção da radiação IV 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 ⁹⁴.

O tempo necessário para aquisição de cada espectro, utilizando o método convencional, era da ordem de vários minutos. Com a finalidade de diminuir o tempo necessário para cada análise, foi desenvolvido o método de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). Neste método, todas as frequências de infravermelho são medidas simultaneamente, em vez de individualmente, como no método convencional⁹⁵.

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. Dessa maneira, o tempo necessário para a aquisição de um espectro é da ordem de segundos ⁹⁵.

4.2.2.1 – Parâmetros utilizados na aquisição dos dados (FTIR)

Os espectros das 24 amostras foram obtidos em um espectrômetro FT-IR da marca Perkin Elmer[®], modelo Spectrum 100. O espectrômetro estava equipado com um acessório de refletância total atenuada (ATR), com cristal de diamante. Este acessório elimina o tradicional método de preparação de amostras pela técnica da pastilha de brometo de potássio, tornando a análise ainda mais rápida⁹⁶. O equipamento utilizado é mostrado na FIG. 25.

FIGURA 25 – Espectrômetro Perkin Elmer[®] modelo Spectrum 100

Os espectros foram obtidos a temperatura ambiente, no estado sólido, utilizando o intervalo de 650-4000 cm^{-1} . A resolução utilizada foi de 4 cm^{-1} . Optou-se por utilizar a porcentagem de transmitância no intervalo de 40% - 60%. Nesta faixa de valores, os espectros são considerados de boa qualidade e de fácil obtenção, além de padronizar as aquisições para facilitar a comparação entre amostras.

4.2.3 – Espectroscopia Raman

Espectroscopia Raman é uma técnica que usa uma fonte monocromática de luz a qual, ao atingir um objeto, é espalhada por ele, gerando luz de mesma energia ou de energia

diferente da incidente. No primeiro caso, o espalhamento Rayleigh (elástico) a interação da molécula com o fóton não provoca mudanças nos níveis de energia vibracional e/ou rotacional da molécula, ou seja, as frequências da luz incidente e espalhada são as mesmas, e por esse motivo, não é de interesse ⁹⁷. No segundo caso, ocorre o espalhamento inelástico da luz, uma vez que a frequência da luz espalhada é diferente da luz incidente e, consequentemente, suas energias também serão diferentes. A radiação espalhada é coletada pela objetiva do microscópio do equipamento, que também é utilizada para focalizar o laser sobre a superfície da amostra ^{97,98}.

A diferença de energia entre a radiação incidente e a espalhada (FIG. 26) corresponde à energia com que átomos presentes na área estudada estão vibrando. Esta frequência de vibração permite descobrir como os átomos estão ligados, ter informação sobre a geometria molecular e sobre como as espécies químicas presentes interagem entre si e com o ambiente ⁹⁷.

FIGURA 26 – Detalhe da radiação incidente e espalhada, sendo a última coletada pela objetiva do microscópio ⁹⁷.

4.2.3.1 – Parâmetros na aquisição de dados (Raman)

Para as análises de espectroscopia Raman, foram escolhidas apenas 2 amostras. A escolha foi baseada nas amostras que apresentaram os melhores resultados de rendimento e massa molar. Os espectros foram obtidos em um espectrômetro Raman Horiba – Jobin Yvon, modelo XploRA (FIG. 27). Não é necessária preparação das amostras, e os espectros foram obtidos em condições ambientais normais. A fonte de luz visível tinha comprimento de onda de 532 nm e a potência do laser foi ajustada para 50%. Os espectros foram obtidos no intervalo entre 350 – 3500 cm^{-1} com resolução de 1,8 cm^{-1} . Os parâmetros utilizados foram sugeridos pelo fabricante.

FIGURA 27 - Espectrômetro Raman Horiba – modelo XploRA.

4.2.4 – Termogravimetria (TGA)

A termogravimetria (TGA) é uma técnica de análise térmica na qual a variação da massa da amostra é determinada em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma variação controlada de temperatura (normalmente a uma taxa constante). Essa técnica permite conhecer as alterações que o aquecimento pode provocar na massa das substâncias, estabelecer a faixa de temperatura em que elas possuem composição fixa e bem definida e são estáveis, a temperatura em que começam a se decompor, entre outros fatores. As curvas de variação de massa em função do tempo e/ou temperatura são denominadas curvas termogravimétricas⁹⁹. Um exemplo deste tipo de curva é mostrado na FIG. 28.

FIGURA 28 – Características de uma curva obtida pela técnica de TGA¹⁰⁰.

Na curva apresentada acima, é observado que a substância X_s é termicamente estável entre os pontos 1 e 2 (patamar inicial). No ponto 2, que corresponde a T_i (temperatura inicial - a qual as variações de massa são mensuráveis pela balança), inicia-se o processo de decomposição térmica, com a liberação da substância volátil Z_g . No ponto 3, que corresponde a T_f (temperatura final – quando não há mais variação na massa da

amostra) há o término da decomposição térmica, com liberação total da substância volátil Z_g e a completa formação de Y_s , que é termicamente estável ⁹⁹. O degrau 2-3 permite obter dados quantitativos sobre a variação de massa sofrida pela amostra em relação ao tempo e/ou temperatura. Extrapolando as linhas de base e a linha T, podemos obter 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 ^{99,100}. As principais aplicações da TGA são: estabilidade térmica, teor de umidade, determinação de carga inorgânica em polímeros, acompanhamento de reações de cura em tintas, entre outras ⁹⁹.

4.2.4.1 – Parâmetros na aquisição de dados (TGA)

As análises foram realizadas em um analisador térmico Shimadzu, modelo TG-50 (FIG. 29). As curvas foram obtidas sob atmosfera de ar comprimido, com fluxo de 50mL/min. A razão de aquecimento utilizada foi de 10°C/min. As amostras foram aquecidas a partir da temperatura ambiente (~25°C) até 500°C. Embora o gráfico seja plotado levando-se em conta a % de massa perdida, optou-se por utilizar massas do polímero em torno de 5-8 mg em todas as análises, de modo a evitar possíveis interferências. Os parâmetros analisados nas curvas termogravimétricas foram estabilidade térmica (uma vez que o polímero poderá ser processado a temperaturas altas no futuro) e teor de umidade. Para a análise da estabilidade térmica, foram utilizados os pontos de início e fim da perda de massa, além das T_{onset} e T_{endset} . O teor de umidade foi determinado através da variação da massa no intervalo de temperatura entre 25 e 150°C.

FIGURA 29 – Analisador térmico Shimadzu modelo TG-50

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados dos rendimentos e aspectos gerais do material produzido

Nesta seção serão apresentados os rendimentos obtidos nas reações (TAB. 3) e os aspectos gerais dos materiais produzidos em diferentes condições.

TABELA 3: Valores de massa e rendimento obtidos nas reações de polimerização

Nº da Ampola	Massa dos Reagentes (g)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Massa obtida após purificação (g)	Rendimento (%)	Média do Rendimento
1	7,187	6	110	4,381	60,96	58,56
2	7,185	6	110	4,035	56,16	
3	7,186	24	110	6,378	88,76	86,88
4	7,179	24	110	6,103	85,01	
5	7,197	72	110	6,797	94,44	92,87
6	7,188	72	110	6,563	91,30	
7	7,191	168	110	5,644	78,49	80,06
8	7,191	168	110	5,871	81,64	
9	7,183	6	140	4,890	68,07	69,40
10	7,183	6	140	5,080	70,72	
11	7,180	24	140	5,340	74,38	76,29
12	7,187	24	140	5,620	78,20	
13	7,187	72	140	3,674	51,18	46,14
14	7,188	72	140	2,954	41,10	
15	7,188	168	140	0,222	3,08	3,54
16	7,187	168	140	0,287	3,99	
17	7,179	6	170	2,554	35,58	36,06
18	7,177	6	170	2,623	36,55	
19	7,179	24	170	2,143	29,85	28,27
20	7,176	24	170	1,916	26,69	
21	7,180	72	170	0,763	10,63	11,92
22	7,180	72	170	0,949	13,22	
23	7,179	168	170	*	*	*
24	7,180	168	170	*	*	

* Não houve precipitação após adição de metanol.

Analisando a TAB. 3, é possível concluir que, considerando apenas o rendimento, os parâmetros indicados para uma produção em série seriam 72 horas e 110°C, correspondentes às ampolas 5 e 6. Utilizando estes valores, o rendimento foi superior a 90%. É possível concluir também que a reação não se processa adequadamente em

temperaturas elevadas, visto que o máximo de rendimento obtido a 170°C foi de 36,06%. O tempo de reação está diretamente ligado à temperatura utilizada. Em temperaturas baixas, melhores resultados são obtidos em tempos maiores (porém, tempos demasiadamente longos podem ocasionar uma diminuição no rendimento – vide reações 7 e 8). O inverso ocorre em altas temperaturas, uma vez que há uma diminuição contínua do rendimento com o aumento do tempo de reação.

Embora ótimos rendimentos sejam altamente desejáveis, outros parâmetros e condições do material produzido são igualmente importantes. Abaixo são feitos alguns comentários observados ao longo do procedimento utilizado.

Nas ampolas 1 e 2 (110°C – 6h), o aspecto do polímero após o término da reação era de um líquido bem viscoso e transparente. Este aspecto se manteve mesmo após o resfriamento. Considerando o ponto de fusão do PLGA, na proporção 80/20, em torno de 140°C, e dos monômeros em torno de 100°C, conclui-se que o grau de polimerização dos monômeros foi baixo. Após o procedimento de purificação, o aspecto pegajoso se manteve, sendo muito difícil de retirar completamente a amostra do béquer. A filtração de ambas as amostras foi rápida – cerca de 15 minutos. Após a secagem, o material foi levado ao dessecador e logo que o vácuo foi realizado, houve expansão da amostra, que teve sua aparência final semelhante a uma sacola plástica comprimida, como mostra a FIG. 30.

FIGURA 30 – Aspecto do polímero produzido na ampola F1 após purificação.

Nas ampolas 3 e 4 (110°C – 24h), ao término da reação, o material estava no estado sólido e tinha aspecto extremamente duro e levemente esbranquiçado. O tempo de

dissolução em clorofórmio foi muito maior que os testes 1 e 2 (cerca de 12 horas), sugerindo massas molares maiores. Após a precipitação em metanol, as amostras também apresentaram aspecto pegajoso. Entretanto, ao tirar as amostras do solvente, em poucos segundos o material perdia a característica pegajosa e passava a se assemelhar a uma cola depois de seca. O processo de filtração foi semelhante ao dos testes 1 e 2, levando cerca de 15 minutos para completar a operação. Um detalhe importante observado nos testes 1-4, é que o polímero não desgrudou da ampola após o término da reação. Foi necessário adicionar a amostra + ampola no clorofórmio, com posterior remoção da ampola após completa dissolução. Após a purificação, o aspecto do material era de um pó branco ligeiramente empedrado. O mesmo aspecto também foi observado nas reações das ampolas 5 -20 (FIG. 31).

FIGURA 31 – Aspecto dos materiais produzidas nas reações conduzidas nas ampolas 3-20

O material das ampolas 5 e 6 (110°C – 72h) e 7 e 8 (110°C – 168h) apresentaram características muito semelhantes aos anteriores (3-4). Diferenças foram observadas em relação a cor (os 4 últimos já estavam bastante esbranquiçados), em relação à quantidade de metanol necessária para precipitação (foi necessário um volume de metanol muito inferior - < 50mL para precipitação, e a solução restante tinha aspecto límpido, indicando precipitação de praticamente todo o material), e em relação à aderência do polímero na ampola (figura 32). Os 4 últimos polímeros foram separados com muita facilidade da ampola, e foram adicionados diretamente no clorofórmio. O tempo de filtração foi ainda menor que os anteriores (cerca de 5 minutos).

Em relação aos testes da próxima bateria (140°C), o aspecto das ampolas 9-14 era de um líquido bem viscoso e transparente, assim como nos testes 1 e 2. Entretanto, a solidificação do material ocorreu logo após a retirada das ampolas do banho termostático. Isto ocorreu pelo fato da reação ser conduzida acima do ponto de fusão do polímero na proporção 80/20. Diferenças foram encontradas na etapa de purificação do polímero. O líquido contendo clorofórmio + metanol + polímero dissolvido apresentou aspecto turvo com uma coloração esbranquiçada forte, pelo fato de conter ainda em solução o polímero/monômero não reagido (FIG. 32). Mesmo após passar pelo filtro, a solução continuava com o aspecto esbranquiçado. Esta condição tornou o processo de filtração muito mais demorado (>2h) e ineficiente, diminuindo o rendimento.

FIGURA 32 - Solução polímero + clorofórmio + metanol com baixa taxa de precipitação após purificação (esq.) e com alta taxa de precipitação (dir.)

Com o objetivo de aumentar o rendimento destas reações, foi adicionado novamente clorofórmio no líquido já filtrado, e em seguida ele foi reprecipitado para ser filtrado pela segunda vez. O aumento no rendimento foi muito pequeno (~3%), não justificando a realização de múltiplas filtrações em todos os testes. Os dois últimos testes desta bateria saíram do banho termostático com uma coloração amarelada, e praticamente não houve precipitação da solução polímero + clorofórmio após adição do metanol, mesmo com o dobro do solvente utilizado (~500mL). A partir do teste 13, foram encontradas dificuldades na manipulação do polímero, uma vez que ele voltou a se fixar nas paredes da ampola.

Por fim, na última bateria de testes (17-24), todos os polímeros apresentaram coloração amarelada, aumentando a intensidade da cor com o aumento do tempo de reação, chegando a tornar-se marrom nos dois últimos testes, com 7 dias de tempo de reação. A diferença na coloração sugere uma possível degradação do material devido à altas temperaturas e tempos de reação. A FIG. 33 ilustra uma comparação com as três cores observadas nos testes realizados. Em relação ao rendimento, este diminuiu conforme o tempo de reação tornava-se maior, chegando a 0% no último caso, pois não houve precipitação do polímero após adição do metanol. Todas as filtrações desta série foram extremamente lentas (>3h). A cor no béquer após a adição do metanol era branca para os testes 17-20 e amarelada para os testes 21-24.

FIGURA 33 – Diferentes cores obtidas nas reações de polimerização

Considerando todas as características observadas até o momento, os melhores parâmetros seriam os das reações 3 - 8, pois apresentaram os maiores rendimentos, melhor manuseabilidade, precipitações em maior quantidade durante o processo de purificação e menores tempos de filtração. No entanto, ainda é necessário observar se os resultados das análises restantes concordam com os melhores rendimentos e características.

5.2 Resultados das análises de cromatografia de permeação a gel (GPC)

Os resultados dos diferentes tipos de massas moleculares (M_n , M_w e M_z), assim como a média da M_w , a massa dos 10% das cadeias mais pesadas e o índice de polidispersividade, todos já explicados anteriormente, são apresentados na TAB. 4.

TABELA 4: Valores das diferentes massas moleculares obtidos por GPC

Nº da Ampola	M _n (Daltons)	M _w (Daltons)	Média M _w (Daltons)	M _z (Daltons)	M _w 10%	M _w /M _n
					maiores (Daltons)	
1	4173	6517	8616	8593	14119	1,561
2	7322	10716		13950	23565	1,463
1*	297	319	288	340	475	1,076
2*	233	256		281	415	1,097
3	8917	14678	15393	20910	36210	1,646
4	9862	16108		22916	39547	1,633
3*	231	257	246	283	425	1,111
4*	225	235		246	332	1,046
5	9983	16285	17106	23460	40607	1,631
6	10771	17926		25892	44699	1,664
5*	169	211	211	260	421	1,251
7	2024	6306	10760	12843	21563	3,115
8	7169	15215		24583	42185	2,122
8*	227	254	254	283	419	1,121
9	4881	8151	8650	12131	20987	1,670
10	5351	9149		13859	24052	1,710
9*	288	312	284	335	474	1,083
10*	236	256		278	412	1,084
11	4741	9886	10551	16098	27627	2,085
12	5617	11216		17745	30412	1,997
12*	244	254	254	264	352	1,040
13	2111	4512	4749	7257	12417	2,137
14	2158	4986		8301	14171	2,311
15	1756	3819	3189	6287	10737	2,175
16	1300	2559		4135	7085	1,968
17	1117	2142	2136	3456	5925	1,917
18	1146	2130		3361	5766	1,859
19	4126	8598	5440	14410	24773	2,084
20	1131	2283		3991	6795	2,019
21	3348	7351	8264	12119	20701	2,132
22	4166	9178		15134	25845	2,203
21*	230	243	242	257	352	1,060
22*	228	240		254	349	1,055
23	2950	5788	5764	9502	16256	1,961
24	2198	5741		9669	16445	2,611
23*	273	300	300	328	458	1,099

* Amostras contendo 2 picos diferentes

Analisando a TAB. 4, é possível observar que os testes que apresentaram maiores valores de massas moleculares são o 5 e o 6 (com média de $M_w = 17106$ Daltons), seguidos de perto pelos testes 3 e 4 (com média de $M_w = 15393$ Daltons). É possível observar também que alguns testes apresentam dois valores de massas molares, sendo um deles indicado com um asterisco. Isso ocorreu pelo fato do surgimento de dois picos ao longo da eluição, com massas moleculares muito diferentes.

FIGURA 34 – Curva obtidas por GPC referente ao teste 4

FIGURA 35 – Curva obtidas por GPC referente ao teste 5

As FIG. 34 e 35 mostram claramente o evento em questão. Na primeira delas, existe um pico bem estabelecido em 28,21 mL, que corresponde às massas moleculares

maiores. Já o segundo pico aparece em 32,78 mL e corresponde às massas moleculares bem pequenas, muito próximas às massas moleculares dos dímeros, sugerindo que praticamente não houve reação nestes casos. O mesmo acontece na FIG 35 com o pico em 28,22 mL referente às massas maiores e o pico de 32,48 mL referente às baixas massas moleculares. Em todos os testes em que aparecem dois valores de massa, sendo um deles muito baixo houve a presença de um segundo pico discreto. Este pico, que apresentou em quase todos os casos, massas moleculares muito próximas do valor da massa do próprio dímero, pode ter sido gerado pela falta de um sistema eficiente de agitação.

Mesmo considerando às baixíssimas massas moleculares em um cálculo separado, o valor do M_w obtido está bem abaixo do esperado quando se realiza o processo de polimerização por aberturas de anéis, partindo dos dímeros já purificados. Este valor se encontra próximo aos 100 kDalton. Ainda que fosse considerado o valor das massas dos 10% das cadeias mais pesadas, dos testes 5 e 6 (maiores M_w), este valor seria apenas próximo da metade do valor esperado.

Algumas hipóteses podem ser levantadas de modo a explicar o ocorrido. Como já foi citado anteriormente, a reação é extremamente sensível a algumas impurezas, entre elas a água. Além disso, os dímeros utilizados são extremamente reativos, e embora tenham sido armazenados nas condições recomendadas pelo fabricante (*freezer*), uma parte pode ter sofrido hidrólise e comprometido o crescimento das cadeias. A falta de um sistema homogeneizador da mistura ao longo da síntese também pode ter influenciado o resultado. Por fim, caso a ampola tenha apresentado algum microfuro durante o processo de selagem, o oxigênio da atmosfera ou mesmo umidade, podem ter penetrado a ampola e causado o baixo valor de massa molecular observado.

De forma a eliminar por completo os possíveis interferentes, seria necessário conduzir a síntese em um reator químico, com controle preciso de atmosfera e homogeneizador. Deveria-se também, evitar ao máximo retirar o vidro contendo os dímeros do *freezer* múltiplas vezes, de modo a evitar o processo de hidrólise. Seguir todos os cuidados sugeridos acima tornaria o projeto caro e inviável, e uma vez que os fatores acima influenciam todas as reações da mesma forma (mesmas condições presentes em todos), optou-se por realizar do modo mais econômico.

Relacionando a TAB. 3 (rendimentos) com a TAB. 4 (massas moleculares) é possível concluir que os testes 5 e 6, seriam mais indicados para uma produção em série. Ambos apresentaram os maiores valores de rendimento e massas moleculares, além de

terem apresentado também a melhor manuseabilidade e menores tempos de filtração. Os testes 3 e 4 também apresentaram bons rendimentos, boa manuseabilidade e massas moleculares próximas às maiores obtidas (5 e 6). Considerando que o tempo de reação dos testes 3 e 4 (24h) é apenas 1/3 do tempo de reação dos testes 5 e 6 (72h), ele também se mostra uma alternativa, caso seja necessário produzir maiores quantidades do polímero em menos tempo. Ainda comparando as duas tabelas, os testes com coloração amarelada confirmam a hipótese da degradação, pois apresentaram massas moleculares significativamente mais baixas. Levando em conta os fatos expostos, as análises de espectroscopia Raman foram realizadas apenas nas amostras 5 e 6 (72h – 110°C), uma vez que o IPEN não dispõe do equipamento em suas instalações.

5.3 – Espectroscopia na região do infravermelho (IV) cm^{-1}

Os polímeros sintetizados foram analisados estruturalmente através de espectroscopia na região IV. Todos os 24 espectros obtidos apresentaram bandas de absorção na mesma região. As FIG. 36 e 37 apresentam os espectros dos testes 5-8, que são aqueles com interesse prático em uma eventual produção, por motivos já explicados.

FIGURA 36 – Espectro na região IV do copolímero PLGA 80:20 – Testes 5 e 6.

FIGURA 37 – Espectro na região IV do copolímero PLGA 80:20 – Testes 7 e 8.

As bandas destacadas nos espectros das FIG 36 e 37 são representadas na TAB. 5 com as suas respectivas atribuições.

TABELA 5 – Atribuição das bandas de absorção na região do infravermelho ^{51,101-105}.

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 TAB. 5 com as respectivas bandas de absorção na região do infravermelho, observa-se que todos os grupos funcionais esperados foram de fato encontrados. As amostras dos copolímeros submetidas à análise de espectroscopia IV não apresentaram bandas de absorção entre 3700 e 3100 cm⁻¹, característica de grupamento

OH, indicando ausência de umidade nas mesmas. A FIG. 38 representa a estrutura do PLGA esperada após a síntese, facilitando a relação dos grupos mostrados na TAB. 5 com os grupos esperados.

FIGURA 38 – Estrutura esperada após síntese do copolímero PLGA¹⁰².

Por último, para fins de comparação, a FIG. 39 representa o espectro do copolímero PLGA obtido na literatura.

FIGURA 39 – Espectro na região IV referente ao copolímero PLGA obtido na literatura¹⁰⁶.

Comparando os espectros obtidos neste trabalho com o obtido por Hummel¹⁰⁶, nota-se grande similaridade entre eles. Assim, pode-se concluir que os resultados obtidos para as análises de FTIR estão de acordo com a literatura. Observa-se uma banda entre 3400 e 3600 cm⁻¹ no espectro mostrado na FIG. 39, característica do grupo hidroxila, ausente nos espectros encontrados neste trabalho. Essa banda descrita na literatura, talvez pode ser devido à presença de umidade na amostra, de solvente residual, ou da absorção de (OH) do grupo carboxila resultante da hidrólise do monômero¹⁰⁷.

5.4 – Espectroscopia Raman

Os resultados das análises de espectroscopia Raman, realizados nos testes 5 e 6, são apresentados nas FIG. 40 e 41 a seguir.

FIGURA 40 – Espectro Raman referente ao copolímero PLGA obtido no teste 5.

FIGURA 41 – Espectro Raman referente ao copolímero PLGA obtido no teste 6.

Analisando os espectros obtidos das amostras 5 e 6 (FIG. 40 e 41), nota-se que eles apresentam as bandas nas mesmas regiões. Uma exceção uma banda em torno de 487cm^{-1} , que aparece no espectro do teste 6 e é ausente no espectro do teste 5. A atribuição das bandas destacadas nas figuras acima foi realizada com base em um artigo de Vey *et al.* de

2011, e é mostrada na TAB. 6. A figura 38 ajuda a relacionar os grupos funcionais encontrados nos espectros com os grupos esperados da molécula.

TABELA 6 – Atribuição das bandas de absorção em espectroscopia Raman ^{105,108}.

Banda de Absorção (cm ⁻¹)	Atribuição
3010-2950	Estiramento antissimétrico CH ₃ e CH ₂
2880	Estiramento CH
1767	Estiramento C=O
1450	Deformação antissimétrica CH ₃
1381	Deformação simétrica CH ₃
1294	Deformação CH
1127	Rotação antissimétrica CH ₃
1090	Estiramento simétrico COC
1040	Estiramento C-CH ₃
873	Estiramento C-COO
720	Deformação C=O (Lactídeo)
400	Deformação CCO

Nas regiões entre 1500 – 1300 cm⁻¹, bandas de deformação dos grupos CH₃ e CH são observadas. A banda encontrada na região de 1450 cm⁻¹ é referente à deformação antissimétrica do grupo CH₃ pertencente à unidade lactídeo. A deformação do grupamento CH₂ pertencente ao glicolídeo, deveria aparecer próximo à região de 1420 cm⁻¹, entretanto, em copolímeros com baixa taxa de glicolídeo, esta banda pode ser bem discreta ou até mesmo indistinguível da banda correspondente à deformação antissimétrica do grupo CH₃. No trabalho em questão, nenhuma das amostras apresentou bandas nesta região, confirmando o valor da proporção do lactídeo sendo bastante superior ao de glicolídeo ^{105,108}.

A banda na região de 1090 cm⁻¹ corresponde ao estiramento simétrico da ligação C-O-C, proveniente da unidade lactídeo. A banda correspondente ao mesmo grupo, proveniente do glicolídeo, deveria ser observada na região em torno de 1030 cm⁻¹, entretanto, novamente a banda ficou encoberta e não pode ser observada devido a baixa proporção do glicolídeo no copolímero. Em relação às ligações C-COO, estas aparecem nas regiões entre 870-895 cm⁻¹. Chegou-se a esta conclusão após análise dos espectros dos polímeros PLA e PGA individualmente. Nos espectros obtidos nas amostras 5 e 6, só é possível observar uma banda em 873cm⁻¹, razoavelmente intensa, correspondente ao grupo

C-COO do lactídeo. A banda correspondente ao grupo C-COO do glicolídeo (895cm^{-1}) não foi observada, pelo mesmo motivo já citado anteriormente^{105,108}.

Em relação às bandas de estiramento antissimétrico CH_3 e CH_2 ($3010\text{-}2950\text{cm}^{-1}$) e estiramento C=O (1767 cm^{-1}), não é possível determinar a origem de cada um dos grupos (lactídeo ou glicolídeo) e/ou a proporção dos mesmos, pois as duas bandas aparecem exatamente nas mesmas regiões. As bandas presentes em 1127 e 1140 são referentes a rotação antissimétrica CH_3 e estiramento do C-CH_3 respectivamente e, logicamente, ambos provenientes do lactídeo¹⁰⁵.

A FIG. 42 abaixo, representa os espectros Raman obtidos por Vey *et al.*, utilizando amostras de PGA e PLGA com proporções diferentes entre os monômeros utilizados na síntese (50/50 e 65/35 respectivamente).

FIGURA 42 – Espectro Raman de (1) PGA, (2) PLGA 50/50 e (3) PLGA 65/35¹⁰⁵.

Os espectros obtidos nos testes 5 e 6 apresentam grandes similaridades com os espectros (2) e (3) da figura 42, apresentando bandas praticamente nas mesmas regiões, mostrando que o espectro do polímero produzido está coerente com a literatura.

5.5 – Termogravimetria

Os dados referentes à degradação térmica e percentual de umidade são mostrados na TAB. 7.

TABELA 7: Valores referentes à degradação térmica e percentual de umidade obtidos por termogravimetria

Nº da Ampola	Temp. do início da perda de massa (°C)	Temp. do fim da perda de massa (°C)	T _{Onset} (°C)	T _{Endset} (°C)	Umidade (%)
3	240	365	293	342	0,99
4	240	353	281	324	0,05
5	242	388	281	347	0,58
6	244	394	285	354	0,62
7	233	352	290	329	0,27
8	241	361	276	332	0,61
9	217	401	302	376	0,15
10	220	393	294	365	0,75
11	218	371	290	348	0,29
12	223	384	293	356	0,14
13	219	349	285	327	0,98
14	225	340	297	325	0,94
17	231	350	281	327	0,18
18	223	407	311	382	0,41
19	229	388	285	347	0,02
20	220	398	304	379	0,72
21	228	375	292	347	0,98
22	223	381	295	349	0,99

Analisando os dados apresentadas na TAB. 7, observa-se que a temperatura de início da perda de massa ficou em torno de 215-245°C para todos os testes realizados. Não foram realizadas as análises nos testes 1 e 2, devido ao baixo grau de polimerização e aspecto indesejado, e nos testes 15-16 e 23-24 devido aos baixíssimos rendimentos obtidos. Observa-se também que os testes 3-6 tiveram a maior temperatura de início de degradação, seguidos pelos testes 7-8. Uma possível explicação para este fato, é que nos testes 3-8 foram obtidos os maiores índices de massa molecular, na mesma ordem dos maiores valores de temperatura para início de perda de massa (5-6 > 3-4 > 7-8). Esta tendência está de acordo com a literatura⁵¹.

Considerando os valores de T_{onset}, os valores (excluindo-se algumas exceções) se situaram entre 280-295°C, e não foi possível observar relação entre T_{onset} e os valores de massa molecular.

Em relação à umidade, todos os testes apresentaram teores muito baixos (<1%), sendo alguns muito próximos de zero. Estes resultados estão de acordo com o esperado, uma vez que o PLGA na proporção sintetizada apresenta alta hidrofobicidade¹⁰⁹. Nas

FIG. 43 e 44 abaixo, são mostrados as curvas termogravimétricas dos testes 3-4 e 5-6, àqueles que são de maior interesse para futuros processos de produção.

FIGURA 43 – Curva termogravimétrica dos testes 3 e 4.

FIGURA 44– Curva termogravimétrica dos testes 5 e 6.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos demonstram que, por meio da metodologia proposta para síntese dos polímeros, foi possível determinar os melhores parâmetros de reação (tempo e temperatura) para o PLGA na proporção 80/20. Com uma temperatura de 110°C e tempo de reação de 24h, foi possível obter 86% de rendimento, e aumento o tempo de reação para 72h, na mesma faixa de temperatura, o rendimento foi superior a 90%.

Os resultados obtidos por GPC, também mostram que as maiores massas moleculares foram obtidas nos 4 testes citados acima. No entanto, mesmo os maiores valores de massas moleculares obtidas entre os testes, ainda são muito baixos quando comparados com os valores obtidos por outros autores na literatura (cerca de 20%). Falhas na selagem das ampolas, deixando os reagentes vulneráveis à umidade e oxigênio, ou ainda a falta de uma sistema eficiente de agitação dos reagentes podem ser possíveis explicações para estes resultados. Um reator químico adequado poderia solucionar o problema.

A manuseabilidade do polímero está de acordo com os melhores resultados de massa molecular e rendimento. Menores tempos de filtração, menores quantidades de solvente utilizadas, precipitação quantitativa e facilidade para remoção do polímero da ampola foram mais evidentes nos testes 3-8.

Em relação à caracterização, as técnicas de espectroscopia infravermelho e Raman utilizadas, confirmaram não só a estrutura esperada do polímero, como também mostraram a maior proporção das unidades provenientes do dímero lactídeo, em relação ao glicolídeo.

Por fim, através dos resultados obtidos nas análises termogravimétricas, conclui-se que o material possui baixa hidrofobicidade e que existe garantia de estabilidade térmica até 200°C.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer*. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2012.
- 2 - BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer*. – Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2012.
- 3 – WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Cancer . Fact Sheet nº 297 – Fev-2012*. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 12 jul. 2012.
- 4 - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *World Cancer Report 2008*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2012.
- 5 - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Globocan 2008 . Fast Stats - World*. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#INCIDENCE1>>. Acesso em: 14 jul. 2012.
- 6 - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Globocan 2008 . Cancer Fact Sheet - All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008*. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>>. Acesso em: 14 jul. 2012.
- 7 - RICE, D. P. ; HODGSON, T. A. Incidences sociales et economiques du cancer aux États-Unis d’Amerique. *World Health Stat.*, 33 (1): 56-100, 1980.
- 8 - BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Atlas de Mortalidade por Câncer*. Disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo00.action>>. Acesso em: 14 jul. 2012
- 9 – TONON, T. C. A. SCHOFFEN, J. P. F. Câncer de próstata: uma revisão da literatura. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 2, n. 3, p. 403-410, set./dez. 2009 - ISSN 1983-1870.
- 10 – ZEITUNI, C. A. Dosimetria de fontes de Iodo-125 aplicadas em braquiterapia, 2008. Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares , São Paulo.

11 – SROUGI. M. A. A próstata como ela é. Folha de São Paulo, São Paulo: nov, 2002. Caderno Cotidiado.

12 - INSTITUTO DE UROLOGIA DR. ANOAR SAMAD. *Todo homem precisa entender e toda mulher pode ajudar*. Disponível em:<<http://www.institutodeurologia-as.com.br/index/prostata.asp>> , acesso em 15/07/2012.

13 - GOMES, R. *et al*. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, vol.13 no.1 Rio de Janeiro , Janeiro/Fevereiro 2008

14 - BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - *Câncer de Próstata*. Disponível em:
<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>>. Acesso em: 15 jul. 2010.

15 - VIEIRA, L. J. E. S. *et al*. Prevenção do câncer de próstata na ótica do usuário portador de hipertensão e diabetes. *Ciência & Saúde Coletiva*, vol.13 no.1 Rio de Janeiro, janeiro/fevereiro de 2008

16 - BRASIL. Ministério da saúde. Instituto nacional de câncer. *Programa nacional do controle de câncer da próstata: documento de consenso*. Rio de Janeiro: 2002.

17 - ROSTELATO, M. E. C. M. Estudo e Desenvolvimento de uma Nova Metodologia para Confeção de Sementes de Iodo-125 para Aplicação em Braquiterapia, Tese de Doutorado. IPEN/CNEN-SP, 2005.

18 - COSTA, R. P. *Câncer da próstata: conceitos atuais*. Brasília, DF: Hosp. Amaral Carvalho, 1997.

19 - GARÓFOLO, A. *et al*. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 17, n. 4, p. 491-505, out./dez. 2004.

20 - GRAY, J. R. *Prostate Brachytherapy: a new treatment option for prostate cancer patients*. Columbia: Galen Healthcare, 1998.

21- MATIZKIN, H. *et al*. Comparison between two Iodine-125 brachytherapy implants techniques: pre-planning and intra-operative by various dosimetry quality indicators. *Radiotherapy and Oncology* 68: 289-294, 2003.

22 - AMERICAN CANCER SOCIETY, NCCN-ACS. *Prostate cancer treatment guidelines for patients*. USA: 1999.

23 - BALTER, P. A. ; AGUIRRE, J. F. ; HANSON, W. F. Practical considerations for the calibration of low energy/low activity seeds. *World Congress On Medical Physics And Biomedical Engineering*, July 23-28, 2000, Chicago. Proceedings... Chicago, 2000.

24 - ZUOFENG, L. Monte Carlo calculations of dosimetry parameters of the Urocor Prostaseed I-125 source. *Med. Phys.*, 29 (6): 1029 – 1034, Jun., 2002.

25 - AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION PROSTATE CANCER. Clinical Guidelines Panel: *The management of localized prostate cancer- a patient's guide*. USA: 1998.

26 – SOUZA, C. D. Comparação entre métodos de fixação de Iodo radioativo em substrato de prata para confecção de fontes utilizadas em braquiterapia, 2012. Tese (mestrado). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

27 – ROMERO, T. *Radioterapia para câncer de próstata ganha prêmio internacional*. São Paulo, 12 ago. 2009, Agência Fapesp. Disponível em: <<http://www.diariodasaude.com.br/news.php?article=radioterapia-cancer-prostata-ganha-premio-internacional&id=4410>>. Acesso em: 18 jul. 2012

28 - WILLIAMSON, J. F. On the dosimetric influences of air-kerma strength calibration geometry and internal source structure for Pd-103 and I-125 brachytherapy sources. *World Congress On Medical Physics And Biomedical Engineering*, July 23-28, 2000, Chicago. Proceedings... Chicago, 2000.

29 - BLASKO, J; DATOLLI, M J; WALLNER, K. Prostate Brachytherapy. *Washington: Smart Medicine*, 1997.

30 - FRANCA, C. A. *et al.* 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.*, vol.33, n.6, Rio de Janeiro, novembro/dezembro 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167755382007000600003&script=sci_arttext&lng=en>. Acesso em: 16 jul. 2012

31 - GRIMM, P. *Ultrasound-guided prostate permanent seed implant therapy*. Seattle: Swedish Medical Center's Seattle Prostate Institute, 1997.

32 – ONCURA INC. OncoSeed™ IMC6711. *Instructions for the use of Iodine-125 Seeds for Medical Brachytherapy Treatments*. OncoSeed™ IMC6711. Illinois, September 2005. “ <http://www.oncura.net/media/pdf/RAPID-SPC.pdf>” Acesso em: 20 jul 2010.

33– BATTERMAN, J. J. *et al.* Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. 2004 Apr;71(1):23-8

34 – DAVIS, B.J. *et al.* *International Journal of Radiation Oncology Bio Physics*. vol. 57, issue 4, p.1174-1182, 2003.

- 35 - FULLER, D. ; KOZIOL, J.; FENG, A.C. *Prostate brachytherapy seed migration and dosimetry: Analysis of stranded sources and other potential predictive factors*. Brachytherapy, vol. 3 (2004), p. 10–19.
- 36 – LEE, R. *et al.* Radioactive sources embedded in suture are associated with improved post-implant dosimetry in men treated with prostate brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 65, Issue 2, November 2002, p.123–127
- 37 – FAGUNDES, H. *et al.* *Transperineal TRUS-guided prostate brachytherapy using loose seeds versus RAPID strand: A dosimetric analysis*. Brachytherapy, vol. 3 (2004), p. 136–140.
- 38 – KAPLAN, I. *et al.* *A comparison of the precision of seeds deposited as loose seeds versus suture embedded seeds: A randomized trial*. Brachytherapy Volume 3, Issue 1, 2004, p. 7–9.
- 39 – HEYSEK, R. V. *et al.* *A dosimetric analysis of unstranded seeds versus customized stranded seeds in transperineal interstitial permanent prostate seed brachytherapy*. Brachytherapy, vol. 5 (2006), p. 244–250.
- 40 – HINNEN, K. A. *et al.* *Loose seeds versus stranded seeds in I-125 prostate brachytherapy: differences in clinical outcome*. Radiotherapy and Oncology, 2010, vol.96, issue 1, p.30-33.
- 41 – PELEIAS JR, F. S. *et al.* *Comparação entre a utilização de sementes soltas e em cordas poliméricas em braquiterapia prostática no brasil*. In: XIV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA, 20-23 junho, 2012, Curitiba – PR.
- 42 – GOULET, C. C. *et al.* *International Journal of Radiation Oncology*, 2006; vol. 66, issue 3, p. 391
- 43 – TAPEN, E. M. *et al.* *Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy*. International Journal of Radiation Oncology, vol. 42, issue 5, Dez/98, p. 1063–1067.
- 44 – DAVIS, B. J. *et al.* *Prostate brachytherapy seed migration to a coronary artery found during angiography*. The Journal of Urology, vol. 168, Issue 3, set/2002, p. 1103.
- 45 – DAVIS, B. J. *et al.* *Prostate brachytherapy seed migration to the right ventricle found at autopsy following acute cardiac dysrhythmia*. The Journal of Urology, vol. 164, Issue 5, nov/ 2000, p. 1661.
- 46 – AGRAWAL, C. M. PARR, J. E. LIN, S. T. *Synthetic Bioabsorbable Polymers for Implants*. ASTM special technical publications. Pensilvânia, Julho, 2000.

- 47 – INION LTD. *Sport Medicine – General FAQ*. United Kingdom. Disponível em: < http://www.inion.com/Products/sportmedicine/en_GB/General_FAQ/#a_element_11233216180005731>. Acesso em: 20 jul. 2012.
- 48 - FAGUNDES, H. *et al.* Transperineal TRUS-guided prostate brachytherapy using loose seeds versus RAPIDStrand: A dosimetric analysis. *Brachytherapy*, vol. 3, pag. 36-40, 2004. Disponível em: < <http://oncura.ddaportfolio.com/PDF/Fagundes%20RAPIDStrand.pdf>>. Acesso em: 17 mai. 2010
- 49 – MIDDLETON, J. C. TIPTON, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, v.20, p.2335-2346, 2000.
- 50 – NAIR, L. S. LAURENCIN, C.T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*, vol. 32, pag. 762–798, 2007.
- 51 - MOTTA, A. C. *Síntese e Caracterização do Poli(L-ácido lático)- PLLA e Poli(L-ácido lático-co-ácido glicólico)- PGLA e Estudo da degradação “in vitro”*. Tese de mestrado. UNICAMP, 2002.
- 52 - VILLANOVA, J. C. O. *et al.* - Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.
- 53 - CHANDRA, R.; RUSTGI, R. Biodegradable polymers. *Progress in Polymer Science*, New York, vol. 23, pag. 1273-1335, 1998.
- 54 - OLIVEIRA, L. F. *Síntese de poli (ácido lático-co-ácido glicólico) através de policondensação catalisada por resina de troca iônica contendo óxido de estanho como co-catalisador*. Tese de mestrado. UFG, Goiás 2008.
- 55 – KATTI, D. S. *et al.* Toxicity, biodegradation and elimination of polyanhydrides. *Advanced Drug. Delivery Review*, vol. 54 issue 7, pag.:933–961, 2002.
- 56 - GUNATILLAKE, P. MAYADUNNE, R. ADHIKARI, R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers. *Biotechnology Annual Review*, vol. 12, pag. 301–347, 2006
- 57 - MAURUS, P.B. KAEDING, C. C. Bioabsorbable implant material review. *Operative techniques in sports medicine*, vol.12, pag. 158–160, 2004
- 58 – UFSM – *Suturas* – Universidade Federal de Santa Maria. Cap. 05, Rio Grande do Sul, 2006. Disponível em: < <http://www.ufsm.br/tielletcab/HVfwork/apoptcv/cap5.htm>>. Acesso em: 20 jul. 2012

- 59 - JAHNO, V. D. Síntese e caracterização do Poli (L-Ácido Láctico) par uso como biomaterial. Tese de mestrado. UFRGS, 2005.
- 60 - LU, H. H. *et al.* Anterior cruciate ligament regeneration using braided biodegradable scaffolds: in vitro optimization studies. *Biomaterials* vol.26, pag.4805–4816, 2005.
- 61- COOPER, J.A. *et al.* Fiber-based tissue-engineered scaffold for ligament replacement: design considerations and in vitro evaluation. *Biomaterials*, vol.26, issue 13, pag.1523–1532, 2005
- 62 - BERGSMA, J.E. *et al.* In vivo degradation and biocompatibility study of in vitro pre-degraded as-polymerized polyactide particles. *Biomaterials* vol.16, pag. 267–274, 1995.
- 63 - LEINONEN, S. *et al.* Healing power of bioadsorbable ciprofloxacin-containing self reinforced poly(L/DL-lactide 70/30 bioactive glass 13 miniscrews in in human cadaver bone. *Journal of Craniofacial Surgery* vol. 13, pag. 212–218, 2002.
- 64 - VASCONCELLOS, F. – *Skeletal formula of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)*. 20, August 2008. Disponível em: <<http://en.wikipedia.org/wiki/File:PLGA.svg>>. Acesso em: 18 mai. 2010.
- 65 - DOLPHIN SUTURES. *Polyglactin 910 Sutures*. India, 2008. Disponível em: <<http://www.dolphinsutures.com/a-polyglactin-910-PGLA-sutures.html>>. Acesso em: 17 mai. 2010.
- 66 - ASTETE, C. E. SABLIOV, C. M. Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles. *Journal of Biomaterials Science - Polymer Edition*, 2006 n.17 247–289.
- 67 – JAIN, R. A.; The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycolide) PLGA devices. *Biomaterials*, vol.21 pag. 2475-2490, 2000.
- 68 – ALI, S. A. M. *et al.* Polymer degradation in implantable devices: *Biomaterials*, Vol. 14 No. 9, pag. 648-656, 1993.
- 69 – BARBANTI, S. H. ZAVAGLIA, C. A. C. DUEK, E. A. R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos *Polímeros* vol.15 no.1 São Carlos Jan./Mar. 2005
- 70 – KOHN, J. LANGER, R. *Bioresorbable and bioerodible materials*. Biomaterials Science. New York, Academic Press, pag. 64-72, 1996.
- 71 – THERIN, M. *et al.* In vitro degradation of massive poly(alpha hydroxyl acids): validation of in vitro findings. *Biomaterials*. vol. 13, pag.594-600, 1992.

- 72 – ATHANASIOU, K. A, SCHIMTZ, J.B. AGRAWAL, C. M. The effects of porosity on degradation of PLA-PGA implants. *Tissue Engineering*. vol. 4, pag. 53-63, 1998
- 73 – TRACY, M. A. FIROUZABADIAN, L. ZHANG, Y. Effects of PLGA end groups on degradation. *Proceedings of the International Symposium on Controlled and Related Bioactive Materials*, vol. 22, pag. 786-787, 1995.
- 74 – SUGANUMA, J. ALEXANDAR, H. Biological response of intramedullary bone to poly(L-lactic acid). *Journal of Applied Biomaterials*, vol.4, pag. 13-27, 1993.
- 75 - ATHANASIOU, K. A. *et al.* Orthopaedic applications for PLA:PGA biodegradable polymers. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 14, issue 7, pag. 726-737, 1998.
- 76 – GOUPIL, D. Sutures in: Biomaterials science: An introduction to materials in medicine. New York: Academic press, 1996, pag. 356-360.
- 77 - GUPTA, A. P. KUMAR, V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique. *European Polymer Journal*. vol.43, pag. 4053–4074, 2007.
- 78 - ZHANG, X. Mechanism of lactide polymerization in presence of stannous octoate: the effect of hydroxyl and carboxyl substances. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* vol. 32, issue 15, pag. 2965–2970, 1994.
- 79 - AJIOKA, M. *et al.* Basic properties of polylactic acid produced by the direct polycondensation polymerization of lactic acid. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. vol. 68, pag. 2125–2131, 1995.
- 80 - MOON, S.I. *et al.* Melt/solid polycondensation of L-lactic acid: an alternative route to poly(L-lactic acid) with high molecular weight. *Polymer*. vol.42 pag. 5059–5062, 2001.
- 81 - MOON, S. I. *et al.* Synthesis and properties of high molecular weight poly(L-lactic acid) by melt/solid polycondensation under different reaction conditions. *High Performance Polymers*. vol.13, pag.189–196, 2001
- 82 - CAROTHERS, W. H. DOROUGH, G.L. VAN NATTA, F. J. Studies of polymerization and ring formation. The reversible polymerization of six-membered cyclic esters. *Journal of the American Chemical Society*. vol. 54, pag. 761–772, 1932.
- 83 - KRICHELDORF, H. R. Syntheses and application of polylactides. *Chemosphere*. vol. 43. pag. 49–54, 2001.

- 84 - STOLT, M. MARCRO, A. S. Use of monocarboxylic iron derivatives in the ring opening polymerization of L-lactide. *Macromolecules*. vol. 32, issue 20. pag. 6412–6417, 1999.
- 85 - EDLUNG, U. ALBERTSSON, A. C. Polyesters based on diacid monomers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2003, 55, 585-609.
- 86 – ZHAO-YANG, W. *et al.* Syntheses of poly(lactic acid-co-glycolic acid) serial biodegradable polymer materials via direct melt polycondensation and their characterization. *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 99, issue 1, pag. 244-251, 2005.
- 87 – ZHOU, S. *et al.* Synthesis and characterization of biodegradable low molecular weight aliphatic polyesters and their use in protein-delivery systems. *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 91, issue 3, pag. 1848-1856, 2004.
- 88 – GRIJPM, D. W. NIJENHUIS, A. J. PENNING, A. J. Synthesis and hydrolytic degradation behaviour of high-molecular-weight L-lactide and glycolide copolymers. *Polymer*, vol. 31, issue 11, pag. 2201-2206, 1990.
- 89 – KIREMITÇİ-GÜMÜSDERLELIOĞLU, M. DENİZ, G. Synthesis, characterization and in vitro degradation of poly(DL-lactide)/poly(DL-lactide-co-Glycolide) films. *Turkish Journal of Chemistry*, vol. 23, pag. 153-161, 1999.
- 90 – CANEVAROLO JR, S. V. *Técnicas de caracterização de polímeros*. São Carlos, SP.: Artliber, 2004. cap.6, cromatografia de exclusão por tamanho. p. 118-122.
- 91 – MICHEL, R. C. *Cromatografia de permeação a gel*. 2012. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- 92 – NAIRN, J. A. Polymer characterization. *Materials Science and Engineering* 5473. 2003. cap.3. p. 43-48.
- 93- MACHADO, P. F. M. P. B. *Investigação da polimerização via radical livre usando iniciadores trifuncionais*. Tese de doutorado. UNICAMP, 2009.
- 94 – FRYHLE, C. SOLOMONS, G. *Organic Chemistry*. 7º Ed. New York, NY.: John Wiley & Sons, 2000. cap. 2, p. 76-90.
- 95 – THERMO NICOLET. *Introduction to fourier transform infrared spectrometry*. Madison, WI. 2001. Disponível em: “<http://mmrc.caltech.edu/FTIR/FTIRintro.pdf>”. Acesso em: 24 out. 2012.

- 96 – PERKIN ELMER INC. *Universal ATR polarization accessory for spectrum series FT-IR spectrometers*. Waltham, MA. 2008. Disponível em: “http://www.perkinelmer.com/CMSResources/Images/4474753PRD_UniversalATRPolarizationAccessory.pdf”. Acesso em: 24 out 2012.
- 97 – FARIA, D. L. A. Entenda o que é espectroscopia Raman. *Química Viva – CRQ-4*. Julho/2011. Disponível em: “http://crq4.org.br/sms/files/file/Espectroscopia_Raman_4.pdf” . Acesso em: 30 out 2012.
- 98 – PERKIN ELMER INC. *Espectroscopia Raman*. São Paulo, SP. 2008. Disponível em: “http://metalmat.ufrj.br/seminarios/PerkinElmer_Raman_AGO2008.PDF”. Acesso em: 30 out 2012.
- 99 – CANEVAROLO JR, S. V. *Técnicas de caracterização de polímeros*. São Carlos, SP.: Artliber, 2004. cap.11, Análise Térmica - Termogravimetria. p. 209-229.
- 100 – SANTANA, R. C. *Análise instrumental aplicada à polímeros*. Material de Apoio à Disciplina de Análise Instrumental Aplicada a Polímeros. UFRGS, 2009. Disponível em: http://chasqueweb.ufrgs.br/~ruth.santana/analise_instrumental/aula2c.html. Acesso em: 30 out 2012.
- 101 – SANTOS, T. C. RABELO, D. ALVES, E. S. Síntese de nanocompósitos de óxidos de estanho em copolímero estireno-divinilbenzeno para aplicações de interesse industrial. 34º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2011. Disponível em: <http://sec.s bq.org.br/cdrom/34ra/resumos/T1052-2.pdf>. Acesso em: 31 out. 2012.
- 102 – ERBETTA, C. D. C. *et al.* Synthesis and characterization of poly(d,l-lactide-co-glycolide) copolymer. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, vol.3, p. 208-225, 2012.
- 103 – HANAFY, A. F. A. H. *et al.* Development of implants for sustained release of 5-fluorouracil using low molecular weight biodegradable polymers. *Drug Discoveries & Therapeutic*. vol.3 p. 287-295, 2009.
- 104 – ABRAMS, C. B. PERKIN ELMER INC. *Infrared spectroscopy tutorial and reference*. Columbia University, 1993.
- 105 – VEY, E. *et al.* 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*. vol.96, p. 1882-1889, 2011.
- 106 – HUMMEL, D. *et al.* Atlas of polymer and plastic analysis, vol.1. Munique. Carl Hanser Verlag GmbH & Co; 3rd edition, 1991.

107 – ERBETTA, C. D. C. Síntese e caracterização térmica e química do copolímero poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo). *Polímeros*. vol.21, no.5, 2011.

108 – AURAS, R. A. Poly(lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications. John Wiley & Sons, Inc, 2010. cap.8, Optical Properties, p.97-112.

109 – LU, D. Aerosol Delivery of Recombinant Antigen 85B in Microparticle Vaccine Systems for Protection Against Tuberculosis, 2007. Tese (doutorado) - University of North Carolina, Chapel Hill.