

IVAN ANTONIO NEUMANN

OBTENÇÃO DE PARÂMETROS DE SÍNTESE PARA O POLI(ÁCIDO-L-LÁTICO) (PLLA) PARA ESTRUTURAÇÃO DE BLENDAS POLIMÉRICAS BIODEGRADÁVEIS DE PLLA E PLLA-ESTRELA

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção de grau de Mestre. Área de concentração: Engenharia e Ciência dos Materiais, Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais - PIPE. Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Thais Helena Sydenstricker Flores-Sahagun Co-orientadora: Dra. Andreza Maria Ribeiro

Curitiba 2016

Neumann, Ivan Antonio

Obtenção de parâmetros de síntese para o Poli(Ácido-L-Lático) (PLLA) para estruturação de blendas poliméricas biodegradáveis de PLLA e PLLA-Estrela / . – Curitiba, 2016.

92 f. : il.; tabs..

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais - PIPE.

Orientadora: Thais Helena Sydenstricker Flores-Sahagun Coorientadora: Andreza Maria Ribeiro Bibliografia: p.87-92

1. Ácido lático. 2. Glicerina. 3. Copolímeros. I. Flores-Sahagun, Thais Helena Sydenstricker. II. Ribeiro, Andreza Maria. III. Título.

CDD 620,.192



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO Setor TECNOLOGIA Programa de Pós Graduação em ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS Código CAPES: 40001016033P9

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS

No dia tres de Agosto de dois mil e dezesseis às 13:30 horas, na sala Salão Nobre do Setor de Tecnologia, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, do Setor de TECNOLOGIA da Universidade Federal do Paraná, foram instalados os trabalhos de arguição do mestrando IVAN ANTONIO NEUMANN para a Defesa Pública de sua Dissertação intitulada: "OBTENÇÃO DE PARÂMETROS DE SÍNTESE PARA O POLI(ÁCIDO-L-LATICO) (PLLA), PARA ESTRUTURAÇÃO DE BLENDAS POLIMÉRICAS BIODEGRADÁVEIS PLLA E PLLA-ESTRELA ". A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: THAIS HELENA SYDENSTRICKER FLORES-SAHAGUN (UFPR), FERNANDO WYPYCH (UFPR), MARCO AURÉLIO DA SILVA CARVALHO FILHO (UP). Dando início à sessão, a presidência passou a palavra ao discente, para que o mesmo expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. O aluno respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais e, depois, solicitou que os presentes e o mestrando deixassem a sala. A Banca Examinadora, ențão, reuniu-se sigilosamente e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela APROVACAO do aluno. O mestrando foi convidado a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, THAIS HELENA SYDENSTRICKER FLORES-SAHAGUN, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 03 de Agosto de 2016.

1011 Prof THAIS HELENA SYDENSTRICKER FLORES-SAHAGUN Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

Prof FERI WYPYCH Avaliador

Prof MARCO AURELIO DA SIEVA CARVALHO FILHO Avaliador Externo (UP)

DR. GESAR A DARTORA ROF

VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUÇÃO EM ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS - PIPE UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Programa de Pós Graduação em ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS | UFPR UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - CURITIBA - Paraná - Brasil" CEP 81531-990 - Tel: (41) 3361-3308 - Fax: (41) 3361-3308 - E-mail: pipe@ufpr.br

Dedico este trabalho àqueles que acreditam que a ciência é a melhor ferramenta para o desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Gilmar e Dalva, e minha irmã Ana, pelo incentivo e pelo apoio cedido durante o mestrado, sempre aconselhando nos momentos difíceis.

À minha orientadora Professora Dra. Thais Helena Sydenstricker Flores-Sahagun, pela confiança depositada sobre meu projeto de pesquisa, pelos valiosos ensinamentos adquiridos durante toda sua carreira que prontamente foram me repassados em todos os momentos de dúvidas e incertezas, sobretudo por preocuparse com meu crescimento profissional.

À minha coorientadora Dra. Andreza Maria Ribeiro, por sua paciência e disposição no esclarecimento de minhas dúvidas, principalmente pela rica contribuição no aspecto biomédico e farmacêutico que foi repassada no decorrer destes dois anos de estudos.

Ao professor Fernando Wypych pela integral disposição em participar da banca de qualificação e defesa do mestrado, contribuindo valiosamente com seu conhecimento, inclusive nos pequenos detalhes presentes neste trabalho. Ao professor Marco Aurélio da Silva Carvalho Filho, da Universidade Positivo por participar da banca de defesa do mestrado, contribuindo para a finalização deste projeto. Ao professor Carlos Mauricio Lepienski por participar da banca de qualificação e aos demais professores do PIPE por todo conhecimento repassado ao longo do curso das disciplinas.

A toda equipe do Centro de Microscopia Eletrônica da UFPR, pela realização das análises de MEV e EDS. A toda equipe do laboratório de Anatomia da Madeira da UFPR pela realização das medidas de Ângulos de contato e análises termogravimétricas. A equipe do laboratório de espectroscopia vibracional de infravermelho da UFPR. À professora Sônia Faria Zawadzki pela realização das análises de DSC.

E a todos aqueles, aqui não mencionados, que fizeram parte desta jornada e contribuíram na realização de um sonho.

Muito obrigado a todos!

"Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível". (Charles Chaplin)

RESUMO

Polímeros biodegradáveis têm sido cada vez mais estudados pela comunidade científica, pois além de apresentarem melhores condições de degradação que os polímeros convencionais, estes polímeros podem ser utilizados, para aplicações em áreas biomédica e farmacêutica, dentre outras áreas. Dentre inúmeros polímeros biodegradáveis, o poli(ácido-L-lático) (PLLA) merece posição de destaque, pois apresenta um processo de degradação completo sem conferir adversidades ao organismo vivo ao qual está implantado. No entanto, sua elevada hidrofobicidade, seu alto módulo de rigidez e baixa deformação plástica impossibilitam seu uso em várias aplicações. O glicerol, subproduto da produção do biodiesel e gerado em grandes volumes, apresenta potencial para participar de reações de polimerização com o PLLA, pois apresenta três grupamentos hidroxílicos, que lhe conferem boa reatividade. Nesse contexto, o objetivo da presente pesquisa consistiu na obtenção das rotas de síntese para o PLLA e um copolímero de PLLA e glicerol, através da técnica de polimerização em massa e em solução, utilizando-se octanoato de estanho-Il para promover as reações de polimerização por abertura de anéis através de cicloadições de monômeros, para posterior produção de blendas poliméricas biodegradáveis. Análises de espectroscopia na região do infravermelho evidenciaram a formação de poliésteres, análises termogravimétricas confirmaram a formação de materiais com melhor estabilidade térmica quando comparados ao monômero, análises de DSC confirmaram a miscibilidade das duas fases envolvidas na blenda, observou-se ainda que a Tg reduz à medida que o PLLA-Estrela é adicionado na composição da blenda; medidas de ângulo de contato confirmaram a obtenção de materiais mais hidrofílicos que o PLLA; observou-se através de ensaios de tração, aumento da deformação sofrida pelas amostras até sua ruptura e como consequência, a diminuição da rigidez do material. A realização de processo biomimético confirmou a formação prévia de fosfatos de cálcio sobre a superfície das amostras, através de análises de microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia de energia dispersiva, levando às conclusões que o material apresenta condições de ser utilizado em engenharia regenerativa de tecidos ou na forma de implantes ósseos.

Palavras-chave: PLLA, glicerol, blendas, copolímeros, membranas biodegradáveis flexíveis, parâmetros de síntese.

ABSTRACT

Biodegradable polymers have been increasingly studied by the scientific community because of its best conditions of degradation compared to conventional polymers and also, due to their potential use in biomedical and pharmaceutical areas, among other areas. Among numerous biodegradable polymers, poly (L-lactic acid) (PLLA) calls attention because it presents a complete degradation process without any harm to the living organism to which it is implanted. However, its high hydrophobicity, high rigidity and low plastic deformation makes impossible its use in several applications. Glycerol, byproduct of the biodiesel production and generated in high volumes, has the potential to participate in polymerization reactions with PLLA, because it presents three hydroxylic groups in its structure, which gives good reactivity. In this context, the objective of the present research was to obtain synthesis routes for PLLA and a copolymer of PLLA and glycerol, by bulk and solution polymerization techniques, using Tin-octanoate-II to promote reactions of ring opening polymerization (ROP) by cycloadditions of monomers, for subsequent production of biodegradable polymer blends. Spectroscopy analysis in the infrared region showed the formation of polyesters, thermogravimetric analyses confirmed a higher thermal stability of the prepared materials when compared to the monomer; DSC analysis confirmed the miscibility between the phases presents in the blend, as PLLA-3-Arm is added to the blend composition it can be observed a tendency of the decrease in the T_g the measure; the contact angle measurements confirmed that more hydrophilic materials than PLLA were obtained; tensile tests showed that all samples presented a much higher deformation than PLA and lower rigidity.. The biomimetic process confirmed the formation of calcium phosphates on the surface of samples through analysis of scanning electron microscopy and energy dispersive spectroscopy, leading to the conclusions that the material presents conditions to be used in regenerative tissue engineering or in the form of bone implants.

Keywords: PLLA, glycerol, blends, copolymers, biodegradable flexible membranes, synthesis parameters.

LISTA DE FIGURAS

Figura 22 - Módulo de Young das amostras obtidos através de ensaios de tração para
as amostras de PLLA e suas blendas74
Figura 23 - Micrografias do PLLA (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão
(1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão
(5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx)76
Figura 24 - Micrografias da Blenda 90 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão
(1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão
(5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx)77
Figura 25 - Micrografias da Blenda 80 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão
(1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão
(5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx)78
Figura 26 - Micrografias da Blenda 70 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão
(1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão
(5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx)78
Figura 27 - Micrografias da Blenda 60 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão
(1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão
(5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx)79
Figura 28 - Micrografias da Blenda 50 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão
(1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão
(5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx)80
Figura 29 - Micrografia da Blenda 70 imersa por 21 dias na SFC com aumento de 5
kX
Figura 30 - Espectro de EDS para a amostra da Blenda 70, imersa por 21 dias na
solução simuladora de fluido corpóreo84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fosfatos de cálcio, fórmula química e razão mola cálcio / fósforo,
precursores da formação de hidroxiapatita22
Tabela 2 - Concentração iônica nominal da solução SFC em comparação com o
plasma sanguíneo humano23
Tabela 3 - Sequencial e quantidade de reagentes para formulação da SFC49
Tabela 4 - Principais bandas de absorção para o PLLA60
Tabela 5 - Principais bandas de absorção para o Glicerol60
Tabela 6 - Valores de intensidade e número de onda para as bandas de absorção de
grupamentos O-H e C=O62
Tabela 7 – Dados de DSC para as amostras de L-lactídeo, PLLA, PLLA-Estrela e suas
blendas65
Tabela 8 – Temperaturas críticas de degradação observadas para as amostras de L-
lactídeo, PLLA, PLLA-Estrela e suas blendas obtidas através de análises
termogravimétricas69
Tabela 9 - Medidas dos ângulos de contato para as amostras de PLLA e suas blendas
Tabela 10 - Valores de tensão máxima, tensão na ruptura, deformação na ruptura e
módulo de elasticidade para as amostras de PLLA e suas blendas74
Tabela 11 -Perda de massa observada para as amostras após a imersão em solução

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVO GERAL	16
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 MATERIAIS POLIMÉRICOS	17
2.1.1 Degradação de Polímeros	18
2.1.2 Polímeros Biodegradáveis	18
2.1.3 Polímeros Biodegradáveis na Área Biomédica	19
2.1.4 Biocompatibilidade de Materiais Poliméricos	20
2.1.5 Utilização de Polímeros para Implantes Ósseos.	21
2.1.6 Modificação nas Propriedades de Polímeros	23
2.1.7 Blendas Poliméricas	24
2.2 ÁCIDO LÁTICO E SEUS ESTEREOISÔMEROS	24
2.3 POLI(ÁCIDO-L-LÁTICO) - PLLA	26
2.3.1 Rotas de Produção para o PLLA	28
2.4 MECANISMOS PARA REAÇÕES POR ABERTURA DE ANEL	30
2.5 TERMODINÂMICA PARA REAÇÕES POR ABERTURA DE ANEL	31
2.6 GLICEROL: OBTENÇÃO, PROPRIEDADES E APLICAÇÕES	35
2.7 RECENTES PESQUISAS ENVOLVENDO SÍNTESES DE PLLA, S	SEUS
COPOLIMEROS E BLENDAS	37
3 PARTE EXPERIMENTAL	42
3.1 MATERIAIS	42
3.2 ASPECTOS TERMODINÂMICOS PARA SÍNTESE DE PLLA	42
3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS DE SÍNTESE	44
3.3.1 Síntese de PLLA pela Técnica de Polimerização em Massa	45
3.3.2 Síntese de PLLA pela Técnica de Polimerização em Solução	45
3.3.3 Síntese de PLLA-Estrela	46
3.3.4 Obtenção de Blendas de PLLA e PLLA-Estrela	47
3.3.5 Formação de Membranas de PLLA e Blendas de PLLA e PLLA-Estrela	47
3.3.6 Avaliação de rendimento reacional	48
3.3.7 Realização do Processo Biomimético	48
3.3.8 Preparação da SFC	48
3.4 CARACTERIZAÇÕES	49

SUMÁRIO

3.4.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourrier	49
3.4.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	49
3.4.3 Análise Termogravimétrica (TGA)	50
3.4.4 Medidas de Ângulo de Contato	50
3.4.5 Ensaio de Resistência à tração	51
3.4.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	51
3.4.7 Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS)	51
3.4.8 ENSAIO DE DEGRADAÇÃO in vitro	52
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1 POLIMERIZAÇÃO EM MASSA	53
4.2 POLIMERIZAÇÃO EM SOLUÇÃO	56
4.3 AVALIAÇÃO QUALITATIVA VISUAL DAS AMOSTRAS	58
4.4 INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE <i>FOURIER</i> – FTIR	58
4.5 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)	63
4.6 ANALISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)	66
4.7 MEDIDAS DE ÂNGULO DE CONTATO	69
4.8 COMPORTAMENTO MECÂNICO DAS AMOSTRAS	71
4.9 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	75
4.10 ENSAIO DE DEGRADAÇÃO <i>IN VITRO</i>	81
4.11 AVALIAÇÃO DO MATERIAL PARA USO COMO IMPLANTE ÓSSEO	82
5 CONCLUSÕES	85
5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	85
6 REFERÊNCIAS	87

1 INTRODUÇÃO

Materiais poliméricos são conhecidos pela sociedade desde o século XIX, quando se encontram relatos do desenvolvimento da primeira resina fenólica, o baquelite, desenvolvida por Leo Baekeland através da reação entre fenol e formaldeído. Com a evolução das metodologias de obtenção e processamento, os polímeros passaram a ser obtidos através do processamento da nafta, fração do petróleo. Atualmente os materiais poliméricos podem facilmente substituir metais, madeiras, vidros, papel, em várias aplicações, por apresentar fácil processamento, dessa maneira, a comunidade científica tem desenvolvidos inúmeros estudos sobre esta classe de materiais.

Os polímeros degradam-se de várias formas e em tempos variados, de modo geral, polímeros formados por hidrocarbonetos apresentam grande resistência a ataques químicos e biológicos, assegurando-se assim sua longevidade e durabilidade. Esta característica, que por muitos anos foi uma das propriedades largamente explorada e desejada pelos polímeros, atualmente torna-se um problema cada vez mais agravante, visto que o baixo custo para obtenção dos produtos e a constante inovação, incentivam seu descarte após um curto tempo de uso, promovendo um grande acúmulo de resíduos em grandes centros urbanos e em aterros sanitários, ocasionando uma série de problemas ambientais.

No contexto de materiais poliméricos, os polímeros biodegradáveis também são largamente aceitos pela comunidade mundial, porém, foram apresentados para a sociedade apenas nas últimas décadas. Estes polímeros apresentam maiores taxas de degradação quando comparados aos polímeros convencionais. Além do apelo ambiental que alia-se ao consumo de polímeros biodegradáveis, esta classe de polímeros exibe potencial para aplicações nobres, com maior valor agregado, como por exemplo, as ligadas às áreas biomédicas.

Atualmente conhece-se uma grande variedade de polímeros biodegradáveis que podem ser obtidos por diferentes rotas produtivas. Dentre estes o poli(ácido-L-lático) (PLLA) apresenta grande interesse de estudo, por suas propriedades de biocompatibilidade e biodegradação. Inúmeros estudos têm sido realizados, desenvolvendo metodologias para modificações estruturais de polímeros à base de PLLA e a prática de obtenção de copolímeros e blendas também são largamente exploradas.

Polímeros apresentando PLLA em suas cadeias já têm aprovação do órgão regulamentador americano *Food and Drug Administration* (FDA), para uso como biomaterial e para uso em sistemas de liberação de fármacos, uma vez que vários estudos comprovam sua baixa toxicidade. No Brasil, em 2005, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou o material para uso com finalidades estéticas.

O PLLA apresenta estrutura principal linear, exibindo propriedades bem definidas para essa morfologia, de maneira geral, o PLLA apresenta alto módulo de rigidez, tornando-o um material frágil, outras tipologias morfológicas são desenvolvidas com a finalidade de obtenção de propriedades diferenciadas, tal como: o desenvolvimento de PLLA ramificado, onde ramificações são inseridas à cadeia principal; ou ainda a obtenção de PLLA-estrelas (também conhecido como PLLA-multibraços), onde cadeias de PLLA são inseridas a uma única molécula, que apresenta vários centros reativos (no mínimo 3), à cada qual uma cadeia linear de PLLA é inserida.

Impactos ambientais também são observados no consumo de combustíveis fosseis, pois favorecem a emissão de gases poluentes e causam o esgotamento de reservas de petróleo, nesse contexto, o desenvolvimento de metodologias para produção de biodiesel mostra-se bastante eficiente, pois o processo de sua produção utiliza óleos e gorduras vegetais para a produção de combustível alternativo ao petroquímico. Nesse processo também são observados aspectos negativos, pesquisas apontam que cerca de 10% de glicerol residual é produzido nas reações do biodiesel, material este com baixo valor agregado, tratado como subproduto que muitas vezes é destinado à queima, contribuindo com a emissão de gases poluentes. Assim, o uso do glicerol residual do biodiesel torna-se uma necessidade para a sociedade, visto que seu consumo adequado acarretará, mesmo que em pequena parcela, na diminuição da emissão de poluentes gasosos.

A utilização do glicerol com outras espécies químicas tende a ser facilitada, pois o mesmo apresenta em sua estrutura três grupamentos hidroxílicos, o que lhe confere grande capacidade de reação química. Desta forma, o glicerol apresenta potencial para copolimerização com o PLLA, a união de unidades de glicerol e PLLA podem diminuir a interação molecular entre cadeias de PLLA, aumentando a sua flexibilidade.

1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desta pesquisa consiste num estudo investigativo das melhores condições reacionais para produção de membranas de PLLA, produção de blendas de PLLA e PLLA-Estrela (copolímero de PLLA e glicerol) para aplicações em bioengenharia.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Desenvolver procedimento de síntese para o PLLA, ao ponto de obter membranas finas para estruturação do copolímero de PLLA e glicerol;

b) Desenvolver procedimento de síntese do copolímero de PLLA com o glicerol;

c) Caracterizar a formação de PLLA e PLLA-Estrela através de análises de Infravermelho por transformada de *Fourier*, usando como referência o desaparecimento das bandas de absorção de grupamentos hidroxila e o surgimento das bandas de absorção de grupamentos carbonila;

d) Produção de blendas de PLLA e PLLA-Estrela;

e) Avaliar as propriedades térmicas do material através de análises de calorimetria exploratória diferencial;

f) Avaliar a estabilidade térmica das blendas produzidas através de análise termogravimétrica;

g) Avaliar a morfologia superficial das blendas;

h) Avaliar a utilização dos materiais sintetizados como implantes, onde a osseointegração é um requisito importante, ou seja, para uso em implantes biodegradáveis para consolidação de ossos;

i) Avaliar a utilização dos materiais sintetizados em engenharia de tecidos, ou seja, verificar a hidrofilicidade das blendas à medida que o teor de PLLA é reduzido.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo serão apresentados os embasamentos bibliográficos necessários para o desenvolvimento deste projeto de pesquisa, envolvendo conceitos básicos sobre polímeros biodegradáveis, especificamente sobre o PLLA, seus copolímeros e blendas, propriedades e aspectos estruturais.

2.1 MATERIAIS POLIMÉRICOS

Materiais poliméricos são amplamente aceitos pela sociedade moderna, pois são materiais relativamente leves e podem substituir artefatos constituídos de outras classes de materiais, são de fácil moldabilidade e apresentam, de maneira geral, custos produtivos baixos. Os produtos produzidos são geralmente, de rápida descartabilidade, portanto, seu uso indiscriminado implica numa série de impactos negativos ao seu consumo.

O grande contingente populacional mundial, que hoje é de aproximadamente 7,3 bilhões de habitantes, com uma previsão que pode exceder os 11 bilhões até o final do século XXI segundo a Organização das Nações Unidas (ONU) (UNRIC, 2015), também está associado aos impactos ambientais mencionados anteriormente. Além disso, pode-se ainda mencionar o esgotamento de matéria-prima de origem fóssil, via rotas petroquímicas.

Dessa forma, a comunidade científica mundial, na constante busca por alternativas para solucionar os impactos causados pelo excessivo consumo de materiais plásticos, desenvolveu metodologias para obtenção de polímeros via rotas alternativas à do petróleo (ARMENTANO, DOTTORI *et al.*, 2010).

Esses novos polímeros são obtidos através do processamento de carboidratos e óleos vegetais e são provenientes de cultivos de larga escala, como o da cana-de-açúcar, milho, batata, beterraba, soja, girassol, entre outros.

Outra classe de materiais poliméricos que merece destaque é a classe dos polímeros biodegradáveis, estes apresentam maiores taxas de degradação quando comparados aos polímeros convencionais (FRANCHETTI e MARCONATO, 2006).

Cabe salientar que biopolímeros não precisam necessariamente ser classificados como biodegradáveis, como no caso do polietileno (PE) e o polipropileno (PP), que podem ser obtidos por rotas alternativas, como o processamento da canade-açúcar, porém com tempos de degradação iguais aos polímeros via rota petroquímica (ABIPLAST, 2014).

2.1.1 Degradação de Polímeros

Entende-se por degradação, qualquer modificação sofrida pelo material, que reflita negativamente em alguma de suas propriedades, devido às alterações apresentadas na estrutura molecular. Estas alterações podem ser relaxamentos na cadeia polimérica, quebras de unidades monoméricas nas extremidades das cadeias, ou inclusive cisão de qualquer ligação existente ao longo da cadeia (DURAN, MORAIS *et al.*, 2006).

A degradação de materiais poliméricos está diretamente relacionada, dentre outros fatores, à estrutura química das cadeias poliméricas. Polímeros que contenham ligações covalentes (C-C) com grupamentos laterais não hidrolisáveis requerem maiores tempos ou o uso de catalisadores para que ocorra o processo de degradação; ao passo que polímeros que apresentam grupamentos hidrolisáveis (C-O-C, C-N-C) são degradados mais rapidamente, pois são susceptíveis a hidrolises com grande facilidade (DURAN, MORAIS *et al.*, 2006). A hidrólise consiste na cisão de ligações químicas, onde moléculas de água reagem com grupamentos presentes nas cadeias poliméricas, sendo esse processo favorecido em meios ácidos ou alcalinos (PAOLI, 2008).

2.1.2 Polímeros Biodegradáveis

Por definição, polímeros biodegradáveis são materiais em que a degradação é oriunda de ação biológica, através do contato com elementos vivos (fungos, bactérias, tecidos, células, fluidos corporais, microrganismos, água, enzimas e oxigênio), resultando em compostos de baixa massa molecular como: dióxido de carbono, metano, água e biomassa; podendo conter subprodutos metálicos não tóxicos ao organismo (FRANCHETTI e MARCONATO, 2006; MORENT, DE GEYTER *et al.*, 2011; KARTHIKEYAN, CHIDAMBARAMPADMAVATHY *et al.*, 2015).

A agência americana American Standard for Testing and Methods (ASTM) estabelece norma específica (ASTM-D-833), onde são descritas análises necessárias

e informações necessárias sobre as estruturas dos polímeros para enquadramento dos mesmos como biodegradáveis (DURAN, MORAIS *et al.*, 2006).

Os polímeros biodegradáveis podem ser utilizados em aplicações de baixo custo, como embalagens, revestimentos para papéis, filmes finos; também podem ser aplicados na produção de diferentes artefatos aplicados na área biomédica, possibilitando dessa forma, a obtenção de produtos com elevado valor agregado (DRUMRIGHT, GRUBER *et al.*, 2000; LIU, JIANG *et al.*, 2012).

A estrutura básica dos polímeros biodegradáveis apresenta grupamentos hidrolisáveis, tais como: amida, éster, ureia e uretano, distribuídos ao longo das cadeias carbônicas. Em especial, os polímeros contendo grupamentos de éster (poliésteres alifáticos) apresentam grande interesse de pesquisa, tanto na área biomédica, como em aplicações de rápida descartabilidade, devido às suas propriedades físicas, químicas, biológicas e de biodegradabilidade(TAN, YU *et al.*, 2013).

2.1.3 Polímeros Biodegradáveis na Área Biomédica

Biomaterial é qualquer substância, ou combinação de substâncias, de origem natural ou sintética, desenvolvidos para atuar com sistemas biológicos com a finalidade de avaliar, tratar, aumentar ou substituir algum tecido, órgão ou função do organismo humano. O uso de biomateriais nos organismos vivos é uma forma de substituir parcial ou totalmente tecidos comprometidos, podem ser utilizados como implantes permanentes ou em composições biodegradáveis, como substituição temporária.

Os polímeros biodegradáveis são largamente utilizados em aplicações biomédicas, pois são completamente eliminados por rotas metabólicas do organismo, sem causar adversidades ao mesmo. Podem ter sua degradação através de processos de bioreabsorção e bioabsorção, no primeiro caso os polímeros degradam-se pela redução de tamanho, com aumento da cristalinidade. Os polímeros bioabsorvíveis são degradados mais lentamente que os bioreabsorvíveis, pois são dissolvidos nos fluidos corpóreos através da redução da massa molecular (RASAL, JANORKAR *et al.*, 2010).

Uma série de quesitos precisam ser atendidos para que haja aceitabilidade do material pelo organismo. Os materiais implantados devem apresentar propriedades

compatíveis com suas aplicações, tais como: mecânica no caso de implantes ósseos, ótica no caso de lentes intraoculares, entre outras; além da biocompatibilidade, pois o contato com o meio orgânico pode gerar corrosão e/ou degradação do material utilizado.

Alguns materiais como os polímeros de origem orgânica, podem sofrer degradação proteica e/ou transmitir patologias infectocontagiosas devido à adesão de bactérias e formação de biofilmes na superfície do implante ou dispositivo implantado. Alguns tipos de implantes e dispositivos médicos ainda podem conter fármacos visando uma ação farmacológica adjuvante á sua função inicial. Um exemplo é a incorporação de antibióticos em implantes temporários ou permanentes, na tentativa de reduzir infecções e aceitação orgânica do material implantado, minimizando a possibilidade de rejeição.

Materiais totalmente biodegradáveis, ou contendo frações de materiais biodregradáveis podem ser utilizados na biomedicina nas mais variadas aplicações. Podem ser utilizados na condução de crescimento ósseo, auxiliando no processo de cicatrização, seu uso acarreta em uma menor tendência ao do surgimento de uma refratura óssea, quando comparados a implantes não biodegradáveis. Associado ao processo de cicatrização, ainda é possível a inserção de proteínas para acelerar o processo de cicatrização óssea e ou fármacos para a cura de possíveis infecções causadas por cirurgias. Polímeros biodegradáveis podem também ser utilizados em engenharia de tecidos. O material biocompatível pode reconstruir integral ou parcialmente tecidos danificados. Para este fim, o polímero precisa ter a capacidade de apoiar o crescimento celular, deve degradar-se biologicamente com o passar do tempo e também apresentar condições para o organismo reproduzir o tecido funcional afetado (MORENT, DE GEYTER *et al.*, 2011).

2.1.4 Biocompatibilidade de Materiais Poliméricos

Polímeros biocompatíveis podem ser utilizados para o reparo de tecidos vivos lesionados, ao ponto de devolverem as funções fisiológicas requeridas pelo sistema. Para serem utilizados em implantes os polímeros devem envolver-se em processos que definam sua aceitação pelo organismo vivo. Os processos que definem a biocompatibilidade dos polímeros são: (i), o processo de bioadesão define a capacidade do material implantado estabelecer ligações químicas e biológicas com os

tecidos (células e proteínas) que está em contato; (ii), o processo de biointegração está relacionado com a capacidade do polímero integrar-se ao organismo (SADER, FERREIRA *et al.*, 2006; SIQUEIRA e ZANOTTO, 2011).

2.1.5 Utilização de Polímeros para Implantes Ósseos.

Para utilização como implante ósseo, além de envolverem-se nos processos de bioadesão e biointegração, que definem a biocompatibilidade, os polímeros devem apresentar condições que favoreçam a mineralização de sais de cálcio sobre sua superfície, estes sais de cálcio envolvem-se numa série de reações de adição e substituição que resultará na formação da hidroxiapatita sobre a superfície dos polímeros implantados, esse processo é denominado osseointegração.

A hidroxiapatita é um mineral formado basicamente por átomos de cálcio, fósforo, oxigênio e hidrogênio, no organismo é facilmente encontrada na estrutura óssea. Através do cálculo da razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo (Ca/P) é possível avaliar a estrutura química formada pelos átomos de cálcio e fósforo, podendo ser hidroxiapatita ou outros minerais precursores de sua formação (SINHORETI, VITTI *et al.*, 2013). Na Tabela 1, são apresentadas as estruturas de diversos fosfatos de cálcio, com a respectiva razão molar Ca/P.

O processo de mineralização de sais de cálcio ocorre nos organismos vivos devida concentração de sais dissolvidos no plasma sanguíneo, que depositam-se sobre a superfície do artefato implantado pela afinidade química existente entre implante e fluidos corpóreos. Conhecendo-se a concentração dos sais presentes no organismo é possível a realização de testes *in vitro* para aferir se o processo de deposição de minerais de cálcio ocorrerá nos organismos vivos, esse processo é conhecido como processo biomimético.

O procedimento avalia a deposição de minerais na superfície do material, através do uso de uma solução simuladora de fluido corpóreo (SFC), num ambiente que simule a composição iônica do plasma sanguíneo, nas mesmas condições de temperatura 36,7 °C e pH 7,4, observados no organismo humano, caso haja deposição de minerais de cálcio, o polímero implantado apresentará as condições necessárias para realizar a osseointegração (BOCCACCINI, BLAKER *et al.*, 2006).

Fórmula química	Razão Ca/P
Ca4O(PO4)2	2,0
Ca10(PO4)6(OH)2	1,67
Ca ₃ (PO ₄) ₂ . <i>n</i> H ₂ O	1,5
Ca ₃ (PO ₄) ₂	1,5
Ca ₈ H ₂ (PO ₄) ₆ .5H ₂ O	1,33
CaHPO ₄ .2H ₂ O	1,0
CaHPO ₄	1,0
Ca ₂ P ₂ O	1,0
$Ca_2P_2O_7.2H_2O$	1,0
Ca7(P5O16)2	0,7
$Ca_4H_2P_6O_{20}$	0,67
Ca(H2PO4)2.H20	0,5
Ca(PO ₃) ₂	0,5
	Fórmula química Ca4O(PO4)2 Ca10(PO4)6(OH)2 Ca3(PO4)2. n H2O Ca3(PO4)2. n H2O Ca3(PO4)2 Ca8H2(PO4)6.5H2O CaHPO4.2H2O Ca2P2O Ca2P2O Ca7(P5O16)2 Ca(H2PO4)2.H2O Ca(PO3)2

Tabela 1 - Fosfatos de cálcio, fórmula química e razão mola cálcio / fósforo, precursores da formação de hidroxiapatita.

Várias composições de SFC são conhecidas atualmente, dentre elas, a proposta por Kokubo e Takadama em 2006, que apresenta íons: Na⁺, K⁺, Mg⁺², Ca⁺², Cl⁻, HCO₃⁻, HPO₄⁻², SO₄⁻² em concentrações e pH pré-determinados, apresenta resultados satisfatórios para realizar os ensaios de deposição de fosfatos de cálcio e consequente formação de hidroxiapatita (ALMEIDA FILHO, ASSIS *et al.*, 2007).

Na Tabela 2 são apresentadas as concentrações apresentadas pelo plasma sanguíneo e pela SFC, proposta por Kokubo e Takadama em 2006.

Dessa forma, a similaridade das concentrações iônicas apresentadas pelo plasma sanguíneo e pela SFC proposta por Kokubo e Takadama, possibilitam a reprodução das condições do organismo vivo, sendo possível a realização de estudos sobre materiais passíveis de serem utilizados para implantes ósseos.

Outro requisito importante a ser atendido pelos polímeros utilizados como implantes ósseos, está relacionado com seu módulo de elasticidade, que precisa ser compatível com o tipo de osso implantado, ou seja, o implante precisa enquadra-se no range de elasticidade exibido pelo osso, assim como a resistência à fadiga também é requisito fundamental na seleção do material implantado. A diferença de rigidez entre o material implantado e o tecido ósseo reparado pode causar um processo grave de reabsorção óssea, o que compromete a densidade óssea e o desempenho mecânico, devida dificuldade de distribuição de cargas de tensão na interface entre o tecido ósseo reparado e o implante (BOSCO, VAN DEN BEUCKEN *et al.*, 2012).

	Concentração iônica/mM	Λ
Íons	Plasma sanguíneo	SFC
Na ⁺	142,0	142,0
K+	5,0	5,0
Mg ⁺²	1,5	1,5
Ca ⁺²	2,5	2,5
CI ⁻¹	103,0	147,8
HCO ₃ -1	27,0	4,2
HPO ₄ -2	1,0	1,0
SO4 ⁻²	0,5	0,5

Tabela 2 - Concentração iônica nominal da solução SFC em comparação com o plasma sanguíneo humano.

2.1.6 Modificação nas Propriedades de Polímeros

Para designar um polímero para uma aplicação específica, previamente é necessário o conhecimento de vários fatores que possam implicar na qualidade, durabilidade e utilização do produto formado. Cada classe de polímeros apresenta propriedades específicas para determinada aplicação, podendo apresentar, por exemplo: propriedades de barreira para gases, potencial de semicondução elétrica, capacidade de sofrer deformações plásticas, potencial para sofrer degradação e boas propriedades mecânicas.

Durante o processo de síntese e processamento dos polímeros, é possível a realização de procedimentos para modificar as propriedades exibidas pelos materiais, podendo mencionar como exemplo: a adição de agentes que possam ser capazes de implicar modificações estruturais nos polímeros ou alterações nos parâmetros de processamento do material.

Essas modificações podem ser realizadas através de reações de copolimerização, onde dois ou mais monômeros diferentes são polimerizados, permanecendo unidos quimicamente. Também é possível obter propriedades diferenciadas através da formação de materiais compósitos, neste caso o material

apresentará duas ou mais fases, uma delas sendo polimérica e outra sendo material cerâmico, metálico ou produtos de origem natural. A mistura física de dois tipos de polímeros, sem união química entre os dois, também é capaz de fornecer propriedades diferenciadas ao polímero, neste caso, o produto obtido é denominado blenda polimérica ou mistura física (HORAK, FORTELNY *et al.*, 2004).

2.1.7 Blendas Poliméricas

A mistura física de dois ou mais materiais poliméricos, é largamente explorada com a finalidade de modificar alguma das propriedades das fases envolvidas, esta mistura física é denominada blenda polimérica. As blendas podem ser caracterizadas como miscíveis ou imiscíveis, a miscibilidade está relacionada com a íntima mistura que pode ocorrer entre as diferentes fases (polímeros) envolvidas no processo, está diretamente relacionada com a solubilidade entre as fases, sendo necessário que os polímeros dissolvam-se mutuamente para conferir a miscibilidade, nesse caso observa-se apenas um valor para a T_g. No caso das blendas imiscíveis são observadas duas T_{g's}, cada qual, na temperatura original do polímero envolvido na mistura (TERAOKA, 2002; ROSA e PANTANO, 2003).

Ainda podem ser classificadas as blendas parcialmente miscíveis, onde são observados dois valores de T_g, porém em temperaturas deslocadas às dos polímeros envolvidos na mistura. Neste caso, pode-se realizar a adição de agentes compatibilizantes *in situ*, onde a tensão superficial de uma das fases poliméricas envolvidas será modificada, ao ponto de possibilitar a miscibilidade das fases envolvidas (TERAOKA, 2002; HORAK, FORTELNY *et al.*, 2004).

2.2 ÁCIDO LÁTICO E SEUS ESTEREOISÔMEROS

A produção do PLLA está baseada nas moléculas do ácido lático, que apresenta isomeria espacial decorrente do carbono assimétrico de sua cadeia, podendo ser ácido lático *levógiro* ou ácido lático *dextrógiro*, simplificadamente expressos como L-ácido lático e D-ácido lático, respectivamente. O mecanismo para polimerização nos dois casos é exatamente o mesmo, porém, a maior parcela dos estudos está focada em moléculas do L-ácido lático, pois confere polímeros com

melhores propriedades mecânicas (LASPRILLA, MARTINEZ *et al.*, 2012; RAZAK, SHARIF *et al.*, 2012).

O ácido lático quando obtido via rota petroquímica produz uma mistura racêmica de L-ácido lático e D-ácido lático. Pode ser obtido ainda por rotas alternativas à do petróleo, com matérias-primas de fontes renováveis, como cascas de batata e milho utilizadas para fermentação microbiana dos açúcares (glicose e hexose), produzindo L-ácido lático quase que exclusivamente.

Comercialmente, o ácido lático é encontrado na forma do seu dímero cíclico, ou seja, duas moléculas unidas formando um anel. Moléculas de L-ácido lático produzem anéis de L-lactídeo (LLA), da mesma forma que as moléculas de D-ácido lático produzem D-lactídeo (DLA). O ácido lático ainda pode produzir uma terceira variação para seu dímero, o meso-lactídeo, obtido através da união de uma unidade de L-ácido lático com uma D-ácido lático. O ácido lático é uma molécula bifuncional, estando presentes em sua estrutura um grupamento hidroxílico (OH) e um carboxílico (COOH), as reações para formação de anéis de lactídeo podem ser visualizadas na Figura1.



Figura 1 - Estrutura química dos isômeros de ácido lático e moléculas de lactídeo. Adaptado de Nampoothiri, Nair *et al.* (2010).

Os grupamentos presentes na cadeia do ácido lático tornam-no muito reativo, possibilitando inúmeras rotas de polimerização. O PLLA pode ser obtido tanto pela policondensação direta do ácido lático, quanto pela polimerização por abertura de anel do lactídeo.

2.3 POLI(ÁCIDO-L-LÁTICO) - PLLA

O PLLA, poliéster alifático, está provando ser uma alternativa à indústria petroquímica. Sua produção ocorre através de recursos renováveis e o produto é totalmente biodegradável, surgindo de sua decomposição H₂O, CO₂ e húmus. O alto módulo de rigidez apresentado pelo PLLA confere a seus produtos propriedades para diversas aplicações, tais como: revestimento para papéis, fibras, filmes e embalagens, porém, sua principal aplicação está relacionada à área biomédica devido à sua biocompatbilidade (RASAL, JANORKAR *et al.*, 2010; RAZAK, SHARIF *et al.*, 2012).

O PLLA apresenta temperatura de transição vítrea (T_g) entre 60 °C e 65 °C e temperatura de fusão cristalina (T_m) variando entre 173 °C e 178 °C, resistência à tração variando entre 6,9 e 9,8 GPa, módulo de Young variando entre 0,12 e 2,26 GPa, dessa forma apresenta baixos valores para deformação plástica, com alongamento variando entre 12% e 26% (MORENT, DE GEYTER *et al.*, 2011; JIE, RUI *et al.*, 2015; MOSAB, KOTIBA *et al.*, 2015).

A degradação do PLLA ocorre em tempos superiores a 24 meses e a cristalinidade está diretamente relacionada com a degradação, quanto maior o teor cristalino, menor será a fase amorfa do material, dessa forma, a penetração de umidade é menor e consequentemente, a cisão hidrolítica ocorre em menor escala. Durante a degradação do PLLA, o grau de cristalinidade costuma aumentar, pois a fase amorfa é degradada com maior facilidade. Outro fator para o aumento de cristalinidade está relacionado ao surgimento de pequenas cadeias, que possuem maior mobilidade entre a matriz polimérica, facilitando a formação de novos cristais (MORENT, DE GEYTER *et al.*, 2011).

Outro processo que dificulta o processo de cisão hidrolítica está relacionado com o caráter hidrofóbico do PLLA, uma vez apresentando essa característica o material não tem afinidade com os fluidos corpóreos, dessa forma o processo de adesão celular torna-se dificultoso. A melhoria da hidrofilicidade dos polímeros contendo PLLA em sua composição faz com que esses materiais tornem-se mais atrativos à comunidade científica, pois o processo de adesão celular tende a ocorrer com maior facilidade, consequentemente, a penetração de fluidos corpóreos tende a ser acelerada, melhorando assim o processo de degradação do material através da cisão hidrolítica (DAVACHI, KAFFASHI *et al.*, 2016). As propriedades térmicas e mecânicas do PLLA, bem como a cristalinidade e taxas de degradação estão diretamente relacionadas com sua morfologia. Polímeros com PLLA em forma linear apresentam propriedades térmicas e mecânicas superiores às dos polímeros ramificados (HAN, SHAN *et al.*, 2015). Na Figura 2 é apresentada a estrutura morfológica para o PLLA linear, tipologias estrela de 3 braços e estrela de 6 braços.

Os centros reativos para a formação do PLLA estrela são oriundos de diferentes moléculas, onde cada grupamento reativo da molécula fará a ligação química com uma unidade linear de PLLA. Além das propriedades térmicas e mecânicas diferenciadas, a cinética de cristalização e degradação do material será diferenciada.



Figura 2 - Estrutura morfológica para PLLA-b-PDLA linear, ramificado com 3 braços e ramificado com 6 braços. Adaptado de Han, Shan *et al.* (2015).

A degradação *in* vivo do PLLA ocorre através de hidrólise, produzindo inicialmente o lactato, que é transformado em piruvato; este por sua vez sofre reação enzimática através da acetil(coenzima-A), iniciando assim uma reação através do ciclo de Krebs. Ao completar a via metabólica, a água produzida é facilmente eliminada do organismo através da urina, e o restante dos produtos passa pela fosforilação oxidativa gerando adenosina-tri-fosfato (ATP), ou seja, energia para o organismo (LEJA e LEWANDOWICZ, 2010).

2.3.1 Rotas de Produção para o PLLA

As reações para obtenção do PLLA podem ocorrer por reações de policondensação e de poliadição. As reações de condensação direta do ácido lático produzem pré-polímeros de baixa massa molecular, que podem sofrer novas reações com uso de agentes de acoplamento de cadeias para aumento de massa molecular. A baixa massa molecular para os polímeros obtidos por essa rota está relacionada com a água produzida nas reações de policondensação, causando hidrólise nas cadeias do polímero (LUNT, 1998).

A reação de condensação pode ser realizada com desidratação azeotrópica, onde é realizada a remoção das moléculas de água da condensação e desta forma, o polímero terá massa molecular comparada com os obtidos através das reações de acoplamento de cadeia.

Como terceira alternativa para a produção de PLLA, pode-se realizar condensação do ácido lático, eliminando moléculas de água no sistema (removidas por meio de rotaevaporador, por exemplo), assim serão obtidos pré-polímeros de baixa massa molecular (variando entre 1.000 e 5.000 g/mol).

Os pré-polímeros são submetidos a reações de despolimerização, produzindo os lactídeos. Reações de adição por abertura de anel podem ser realizadas com os lactídeos e assim, o polímero final obtido também apresentará massa molecular elevada, também, passível de comparações com os polímeros obtidos pelas rotas anteriormente descritas (LUNT, 1998; LASPRILLA, MARTINEZ *et al.*, 2012). Na Figura 3, podem-se visualizar as diferentes rotas produtivas para o PLLA.

Na literatura encontram-se registros de todas as formas de obtenção do PLLA, porém, as reações por abertura de anel, comumente conhecidas por *Ring Opening Polymerization* (ROP) são as mais exploradas, por proporcionar polímeros de mais elevadas massas moleculares com procedimentos produtivos mais simplificados (DUDA e KOWALSKI, 2009).

Para que as reações de polimerização ocorram, é necessário o uso de catalisadores, denominados agentes de iniciação de polimerização, para que ocorra mais rapidamente o deslocamento do equilíbrio químico para o sentido dos produtos (ODIAN, 2004).



Figura 3 - Rotas de produção para o PLLA. Adaptado de (LUNT, 1998).

Compostos contendo estanho na estrutura são bastante ativos para promoção das reações de polimerização por abertura de anel, especialmente o 2-etilhexanoato de estanho (II), também conhecido por octanoato de estanho-II (Sn(Oct)₂), por apresentar baixa toxicidade e obter aprovação junto ao órgão americano FDA e brasileiro ANVISA, esse composto é largamente aplicado para promover as reações de produção de PLLA (CASTRO, 2006; CASARANO, 2009; SÖDERGÅRD e STOLT, 2010; MASUTANI e KIMURA, 2015).

Comercialmente o Sn(Oct)² é encontrado dissolvido em meio alquílico, que atua como coiniciador de reação. Esse tipo de agente de iniciação é extremamente sensível à presença de umidade, facilmente sofre oxidação por atividade hidrolítica, e como consequência, tem sua atividade catalítica reduzida. Assim, o Sn(Oct)² deve ser armazenado em local totalmente livre de umidade, deve ser preferencialmente utilizado para sínteses em atmosferas extremamente secas ou inertes, ou seja, ambientes com presença de nitrogênio (N₂) ou dióxido de carbono (CO₂), por exemplo.

Íons de estanho (Sn²⁺) produzem compostos com números de coordenação 2, 4, 5, 6, 7 e 8, pois o estanho apresenta os níveis de energia "p" e "d" da quinta camada livres. Para o Sn(Oct)₂, forma número de coordenação 4, com dois íons

carboxilatos (2-metil-hexanoato), os orbitais livres do estanho são facilmente preenchidos pelos elétrons livres das hidroxilas do álcool (MASUTANI e KIMURA, 2015).

As reações de polimerização ocorrem sob baixas temperaturas, porém, o mecanismo de complexação para as moléculas de álcool e Sn(Oct)₂ ocorre apenas sob ação de temperaturas relativamente altas, ou seja, a atividade catalítica é aumentada de forma considerável quando as reações de polimerização ocorrem em temperaturas acima de 80 °C (DUDA e KOWALSKI, 2009).

2.4 MECANISMOS PARA REAÇÕES POR ABERTURA DE ANEL

As reações por abertura de anel, conforme já mencionado, são as que proporcionam polímeros de alta massa molecular mais facilmente. É possível a reprodução em pequena escala, com o uso de equipamentos relativamente simples, deste tipo de reação que pode ocorrer por três distintos mecanismos de polimerização: coordenação-inserção, catiônico ou aniônico. O método de coordenação-inserção é o mais explorado industrialmente e academicamente (DUDA e KOWALSKI, 2009; MASUTANI e KIMURA, 2015).

A polimerização catiônica ocorre em meio fortemente ácido, nestas reações ocorrem sucessivas substituições nucleofílicas nos carbonos quirais do LLA. Assim, facilmente corre-se o risco de racemização do produto e este tipo de polimerização é facilmente finalizado devido à presença de água, dificultando assim a aquisição de massa molecular elevada e tornando o mecanismo desinteressante (CHEN, XUE *et al.*, 2011).

A polimerização aniônica necessita de alcóxidos de metais alcalinos (metóxido de potássio) para promover as reações que consistem no ataque nucleófilo do alcóxido ao carbânion da carbonila (C=O) do LLA, seguido pela cisão da ligação CO-O do anel. Sucessivas reações ocorrem até a o término da reação, que geralmente ocorre pela diminuição da atividade catalítica, com a redução da temperatura de reação (DUDA e KOWALSKI, 2009).

As reações de coordenação-inserção se iniciam com a coordenação temporária do oxigênio do grupamento éster presente nas moléculas de LLA ao oxigênio da hidroxila presente no radical alquílico, previamente complexado na molécula de Sn(Oct)₂. Em seguida, a ligação entre o Sn(Oct)₂ e o oxigênio do

grupamento alquílico é rompida, desta forma o grupamento alquílico permanece unido ao anel de LLA. No mesmo instante em que o Sn(Oct)² tem sua ligação rompida com o grupamento alquílico ele é ligado ao oxigênio do grupamento éster do LLA, desta forma a ligação entre esse oxigênio e o carbono-α fica fragilizada, rompendo imediatamente, finalizando-se com a abertura do anel de LLA mantendo o radical alquílico unido à uma extremidade e o Sn(Oct)² à outra extremidade. Sucessivamente "n" moléculas de LLA são abertas para a formação do polímero de alta massa molecular (DUDA e KOWALSKI, 2009; GROOT, VAN KRIEKEN *et al.*, 2010).

2.5 TERMODINÂMICA PARA REAÇÕES POR ABERTURA DE ANEL

As reações de polimerização por abertura de anel ocorrem de acordo com requisitos termodinâmicos e cinéticos. Para que monômeros cíclicos sejam convertidos a macromoléculas lineares, dois aspectos precisam ser igualmente atendidos: (i) o equilíbrio químico entre monômeros e macromoléculas deve ser deslocado para a direita, favorecendo a formação da macromolécula; (ii) a cinética reacional precisa apresentar condições para abertura de sucessivos anéis de LLA e realizar a conversão dos monômeros em macromoléculas (ODIAN, 2004).

A reação de polimerização de LLA ocorre com a união de "n" moléculas de LLA, obtendo um polímero com "n" unidades de repetição (DUDA e KOWALSKI, 2009; MASUTANI e KIMURA, 2015). Cabe salientar que a unidade de repetição, neste caso, são duas moléculas de ácido lático: o lactídeo, a seguir na Figura 4**Erro! Fonte de referência não encontrada.** é apresentado o esquema representativo para a reação de polimerização.



Figura 4 - Reação geral para polimerização de L-lactídeo. Adaptado de Masutani e Kimura (2015).

O processo de polimerização ocorre pela reação genérica apresentada na Equação 1:

 $n M \rightarrow (m)_n$ Equação 1

Onde "M" representa a concentração de monômeros cíclicos utilizados na reação e "m" a concentração de cadeias poliméricas em formação. A etapa de propagação de cadeia é apresentada na Equação 2:

 $(m)_n m * + M \leftrightarrow (m)_{n+1} m *$

O termo m* refere-se ao centro reativo, presente na extremidade da molécula propagante, no caso o grupamento carbonila da molécula.

A reação de polimerização ocorre pela complexação do agente de iniciação ao monômero cíclico e a cadeia propagante permanece em equilíbrio com as moléculas de monômeros presentes no meio durante toda a reação, este equilíbrio é denominado equilíbrio químico da etapa de propagação (K_p). A concentração de monômeros em equilíbrio com as cadeias em propagação [M]_{eq} é uma medida de capacidade termodinâmica para ocorrer a polimerização. As constantes de equilíbrio de transferência (K_{tr}) e término (K_t) de reação, sempre ocorrem mais lentamente que a etapa de propagação. Para polimerizações teoricamente ideais estes valores sempre devem ser iguais à zero, visto que é uma polimerização infinita (ODIAN, 2004; MASUTANI e KIMURA, 2015).

Nas reações por abertura de anel, as cadeias propagantes permanecem vivas, ou seja, podem realizar sucessivos processos de ligação, pois não sofrem reações de terminação. Assim sendo, o controle da massa molecular só será possível quando o valor da constante de equilíbrio da etapa de iniciação (K_i) for maior que o valor de K_P (DUDA e KOWALSKI, 2009).

O valor da energia livre de Gibbs padrão (ΔG°) determina a espontaneidade da reação, valores negativos indicam a possibilidade das polimerizações ocorrerem espontaneamente. A variação da energia livre de Gibbs de propagação (ΔG_{p}) está diretamente relacionada com os estados físicos dos monômeros e polímeros durante a reação. Na equação 3 é apresentada a como a energia livre de Gibbs se relaciona

Equação 2

com a entalpia, a temperatura e a entropia do sistema (DUDA e KOWALSKI, 2009; MASUTANI e KIMURA, 2015):

$$\Delta G^{\circ} = \Delta H^{\circ} - T \Delta S^{\circ}$$
 Equação 3

Onde ΔH° é a variação da entalpia padrão de polimerização, T corresponde à temperatura de síntese em Kelvin e ΔS° corresponde à variação da entropia padrão de polimerização.

Nas reações ocorridas pela técnica de polimerização em solução o valor de ΔG_p torna-se dependente do solvente utilizado, dessa forma, o valor é obtido através da soma do termo que relaciona a concentração de moléculas de monômeros e moléculas em crescimento ao ΔG° , conforme pode-se visualizar na Equação 4:

$$\Delta G_p = \Delta G_p^{\circ} + RT \ln \left(\frac{\left[(m)_{n-1} m * \right]}{\left[(m)_{n-1} m * \right] + \left[M \right]} \right)$$
Equação 4

Considerando-se que a reatividade do centro ativo de uma macromolécula suficientemente longa não depende do grau de polimerização (DP_i), segundo afirmações de (FLORY, 1953), dessa forma a equação da energia livre de Gibbs de polimerização, $\Delta G_p^\circ = \Delta H_p^\circ$ - T ΔS_p° , pode ser substituída na Equação 4, obtendo-se:

$$\Delta G_p = \Delta H_p^{\circ} - T(\Delta S_p^{\circ} + Rln[M])$$
 Equação 5

No equilíbrio químico $\Delta G_p = 0$, a concentração dos monômeros [M]_{eq} é dada pela equação 7, assumindo-se ΔH_p° e ΔS_p° com seus valores padrão:

$$[M]_{eq} = \exp\left(\frac{\Delta H_p^{\circ}}{RT} - \frac{\Delta S_p^{\circ}}{R}\right)$$
 Equação 6

Ocasionalmente cadeias curtas são observadas, com $DP_n \leq 20$, não satisfazendo as afirmações de Flory, para esses casos $[M]_{eq}$ é calculado de acordo com a Equação 7:

$$[M]_{eq} = \frac{DP_n - 1}{DP_n} \exp\left(\frac{\Delta H_p^{\circ}}{RT} - \frac{\Delta S_p^{\circ}}{R}\right)$$
 Equação 7

De modo geral, os aspectos termodinâmicos refletem na possibilidade da reação de polimerização ocorrer, quando $\Delta H_p^{\circ} > 0 e \Delta S_p^{\circ} < 0$, não serão observados valores de ΔG_p° negativos, não indicando espontaneidade de reação e assim, os monômeros não serão convertidos em macromoléculas. Ao passo que quando $\Delta H_p^{\circ} < 0 e \Delta S_p^{\circ} < 0$, ΔG_p° poderá ser observada em patamares negativos em algumas condições específicas, desta forma ocorrerá a redução da concentração de monômeros, com o aumento da temperatura, denotando a formação de macromoléculas, através das reações por abertura de anéis de L-lactídeo (DUDA e KOWALSKI, 2009).

Os valores de ΔH_p° e ΔS_p° são determinados experimentalmente, possibilitando o cálculo de ΔG_p° , desta forma sendo possível verificar a dependência da temperatura na reação de polimerização.

Os valores para o LLA, encontrados na literatura são: $\Delta H_p^\circ = -22,9 \text{ Kj.mol}^{-1} \text{ e}$ $\Delta S_p^\circ = -41,1 \text{ J.mol}^{-1} \text{ (DUDA e KOWALSKI, 2009).}$

Na literatura encontra-se registro de modelo cinético desenvolvido por Witzke e colaboradores em 1997, para polimerização por abertura de anel de LLA, via polimerização em massa e utilizando Sn(Oct)₂ como agente de iniciação, empregando temperaturas de até 220 °C, com concentrações de monômero iniciador variando entre 1.000:1 e 80.000:1 (MASUTANI e KIMURA, 2015).

Os valores energia de ativação (E_a) = 70,9±1.5 kJ.mol⁻¹, ΔH_p° = -23,9±1,5 Kj.mol⁻¹ e ΔS_p° = -22,0±3,2 J.mol⁻¹.

O modelo cinético para cálculo da concentração de monômeros e cálculo de conversão de monômeros em macromoléculas trata-se de reações de primeira ordem e suas equações (8 a 10) são apresentadas a seguir.

$$M_t = M_{eq} + (M_0 - M_{eq})\exp(-K_p.I.t)$$
 Equação 8

$$X_t = \left(1 - \frac{M_{eq}}{M_0}\right) \left(1 - e^{(-K_p.I.t)}\right)$$
 Equação 9

$$K_p = 86,0 \exp\{(-E_a/R)(1/T - 0.00223)\}$$
 Equação10

Onde:

• •

Mt = concentração do monômero no tempo (t)

- Meq = concentração do monômero em equilíbrio
- Mo = concentração inicial de monômero
- Kp = taxa de propagação
- I = concentração do iniciador em fração molar
- t = tempo em horas
- Xt = conversão de monômero em polímeros no tempo (t)
- E_a = energia de ativação
- R = constante dos gases
- T = temperatura de polimerização em Kelvin

Dessa forma, através do modelo matemático desenvolvido por Witzke e colaboradores, associando-se os valores de entalpia e entropia de polimerização, é possível o cálculo da taxa de propagação para as reações de polimerização por abertura de anéis de LLA.

2.6 GLICEROL: OBTENÇÃO, PROPRIEDADES E APLICAÇÕES

O glicerol é quimicamente caracterizado como um tri-álcool, é um líquido incolor que apresenta sabor adocicado, seu nome vem do grego *glykys* que significa doce. A seguir, na Figura 5 é apresentada a estrutura química do glicerol e pode-se observar três átomos de carbono (C) e três grupamentos hidroxila (OH) (MOTA, SILVA *et al.*, 2009).



Figura 5 - Estrutura química do glicerol. Adaptado de Mota, Silva *et al.* (2009).

A presença dos três grupamentos hidroxílicos na molécula do glicerol torna-o um produto altamente reativo, dessa forma, o estudo de reações para a obtenção de polímeros, é crescente (LUO, WANG *et al.*, 2011). As reações de polimerização para o glicerol podem ocorrer através de condensação gerada pelos grupamentos hidroxila,
formando poliéteres, com cadeia de comprimento e complexidade variada (MOTA, SILVA *et al.*, 2009).

Quando aquecido com ácidos carboxílicos, o glicerol transforma-se diretamente em ésteres, por reações reversíveis de esterificação e ao atingir o equilíbrio químico de reação produz apreciáveis quantidades de produtos (MORRISON e BOYD, 1992; SOLOMONS e FRYHLE, 2000).

O glicerol apresenta distintas rotas de produção, quando obtido via rota petroquímica apresenta elevado grau de pureza; quando obtido via rotas alternativas pode apresentar grau de pureza variado. Como via alternativa, o glicerol pode ser obtido via rota de produção de biodiesel, sendo gerado como subproduto de reação (RINALDI, GARCIA *et al.*, 2007).

Na tentativa de encontrar combustíveis que possam substituir parcialmente, ou até integralmente, os combustíveis fósseis, rotas produtivas para o biodiesel estão sendo cada vez mais exploradas. O biodiesel é produzido através de reações de transesterificação de triglicerídeos, obtidos de óleos e gorduras de origem animal e vegetal, reagidos com um álcool de cadeia curta, sob ação de catalisador, em temperaturas elevadas. Os produtos desta reação, que é apresentada a seguir na Figura 6, são uma mistura de ésteres alquílicos, ou seja, o biodiesel e o glicerol (RINALDI, GARCIA *et al.*, 2007).



Figura 6 - Reação de produção do biodiesel. Adaptado de (RINALDI, GARCIA *et al.*, 2007).

Nas reações de obtenção de biodiesel, o subproduto glicerol é obtido em volumes que correspondem a 10% do volume total de biodiesel, porém com uma elevada concentração de impurezas, sendo necessária a prévia purificação do mesmo, para destiná-lo às diferenciadas aplicações.

No Brasil foi lançado em 2004 o Programa Nacional de Produção e Uso de Biodiesel (PNPB) com a finalidade de incentivar a produção e uso do biodiesel no país com enfoque na obtenção de combustíveis alternativos aos combustíveis fósseis(BEATRIZ, ARAÚJO *et al.*, 2011). Atualmente o Conselho Nacional de Política Energética (CNPE) exige a adição mínima de 7% de biodiesel ao óleo diesel comum, podendo atingir até 30% para consumidores atendidos diretamente pelas distribuidoras. A Agencia Nacional de Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP) prevê adição de volumes que podem ultrapassar os 30%, desta forma são necessários testes específicos para comprovar a eficiência do combustível (MME, 2015).

Diante da grande demanda de glicerol disponível no mercado, o mesmo sofre larga desvalorização comercial. Alternativas para essa desvalorização estão relacionadas às metodologias que possibilitem sua purificação, ampliando sua gama de aplicações.

2.7 RECENTES PESQUISAS ENVOLVENDO SÍNTESES DE PLLA, SEUS COPOLIMEROS E BLENDAS

Diversos pesquisadores têm estudado reações via ROP para polimerização de LLA. Em 2014, Tsuji e Sugimoto publicaram seus estudos sobre as reações de polimerização do PLLA onde as temperaturas de síntese foram de 140 °C, utilizaram 0,03% (peso) de Sn(Oct)₂ como agente para promover a reação e avaliaram o efeito de diferentes agentes de coiniciação alquílicos nas propriedades dos polímeros obtidos. Nas amostras onde não foi utilizado agente de coiniciação, foi adicionada maior quantidade de agente de iniciação. O uso de agentes de coiniciação alquílicos não conferiu melhores propriedades aos polímeros, as melhores condições foram encontradas utilizando apenas Sn(Oct)₂ para promover as reações de polimerização por abertura de anel. Na proporção molar de 97:1 (LLA:iniciador) obtiveram polímeros com T_m de 171,8 °C e T_g de 56 °C. (TSUJI e SUGIMOTO, 2014)

Ainda tratando de polimerizações em massa, Pladis e colaboradores, em 2014, desenvolveram modelamento matemático, baseado nas massas moleculares dos polímeros obtidos nas sínteses de PLLA via ROP, com Sn(Oct)₂ aplicado como agente de iniciação. Os autores utilizaram proporção molar variando entre 5000:1 e 20.000:1 (LLA:Sn(Oct)₂) em temperaturas de 160 °C a 180 °C. O objetivo geral do estudo não estava relacionado com as propriedades dos polímeros, porém, os

produtos sintetizados puderam ser comparados com polímeros comerciais, apresentaram T_g em torno de 61 °C e T_m em torno de 176 °C. As análises: termogravimetria (TGA), calorimetria diferencial exploratória (DSC), infravermelho por transformada de *Fourier* (FTIR), ressonância magnética nuclear de prótons de hidrogênio (¹H RMN) e cromatografia de permeação em gel (GPC) forneceram as informações necessárias para o desenvolvimento do modelo matemático. Os autores afirmaram que o modelo é ideal para estimação de parâmetros para sínteses de PLLA, na faixa de temperaturas e razão molar estudados, ressaltaram que os valores por eles encontrados aproximam-se muito dos praticados industrialmente. (PLADIS, KARIDI *et al.*, 2014)

Reações de copolimerização também são vastamente estudadas, em 2015 Hsu e colaboradores, publicaram seus resultados envolvendo copolimerização do PLLA com poli(etileno-glicol) (PEG), obtendo hidrogel polimérico de PLLA-PEG-PLLA. Seus estudos envolveram reações de polimerização em solução utilizando tolueno para solubilizar o LLA e Sn(Oct)₂ para promover as reações. Após solubilização dos monômeros, adicionou-se o bloco formado de PEG (com massas de 4.000 g.mol⁻¹), as reações ocorreram a 140 °C, durante 4 horas. Após a síntese, realizou-se uma nova solubilização em diclorometano. O material solubilizado foi precipitado em metanol e posteriormente seco a vácuo. O material teve sua estrutura química avaliada por ressonância magnética nuclear de prótons de hidrogênio (¹H RMN), a massa molecular foi avaliada por ensaios de difração de raios-X (DR-X). Concluiuse que o material apresentava potencial para uso na engenharia de tecidos. (HSU, MASUTANI *et al.*, 2015)

Modificações estruturais podem ser realizadas nas estruturas de PLLA através da obtenção de polímeros em blocos, podendo estar intercalados ou até mesmo enxertados em moléculas de ramificação. Nesse contexto, em 2015 Han e colaboradores avaliaram estruturas de diblocos de PLLA linear, PLA-Estrela3 (contendo 3 braços de PLLA) e PLA-Estrela6 (contendo 6 braços de PLLA). Realizaram todos os procedimentos em duas etapas, a primeira pela técnica de polimerização em massa, a 130 °C e a segunda pela técnica de polimerização em solução a 110 °C, utilizando tolueno como solvente. Os autores utilizaram Sn(Oct)₂ como agente de iniciação e diferentes agentes de coiniciação para a formação dos braços poliméricos. Para a produção do dibloco linear, foi utilizado 1-dodecanol, inicialmente polimerizado com LLA. Depois de obtido o primeiro bloco, realizou-se a segunda polimerização, desta vez com DLA. Os polímeros contendo três braços, denominados PLLA-Estrela3 foram obtidos com a polimerização de glicerol e LLA. Novamente após a primeira etapa de síntese foi a realizada etapa de inserção do segundo bloco para as cadeias lineares, adicionando-se DLA. O PLLA-Estrela6 foi obtido da mesma forma que o PLLA-Estrela3, apenas alternando o glicerol por Dsorbitol. Foram realizadas análises de ¹H RMN para caracterizar as ligações químicas formadas durante as polimerizações, análises de GPC para avaliar a massa molecular e frações molares presentes, DSC para avaliar as propriedades térmicas e variações sofridas com as diferentes inserções ao PLA, DR-X para avaliar a estrutura cristalina dos materiais sintetizados, e FTIR para avaliar a presença de determinados grupamentos químicos nas estruturas produzidas. A morfologia dos agentes de coiniciação é fator determinante para gerar variações sobre as propriedades do material. O dibloco de PLLA-b-PDLA apresentou valores de Tg, Tm e Tc superiores aos observados pelo PLLA-Estrela3 e pelo PLLA-Estrela6. Os autores concluíram que o Sn(Oct)₂ é bom promotor de reações de polimerização por abertura de anel com o uso dos reagentes envolvidos na síntese. (HAN, SHAN et al., 2015)

O glicerol também pode ser utilizado em composições biodegradáveis contendo PLLA. Em 2011 Luo e colaboradores divulgaram seus estudos para obtenção dos copolímeros de poli(ácido-L-lático-co-glicerol) (PLLA-co-PGL). Inicialmente foram obtidos pré-polímeros de PLLA e PGL. O PLLA foi obtido por reações de abertura de anel, com reações de 8 horas a 140°C, com óxido de estanho para promover as reações. O glicerol sofreu pré-polimerização, via reações de policondensação, nas mesmas condições de temperatura e tempo que o PLLA, desta forma, um bloco multiramificado de PGL foi obtido. As reações de copolimerização ocorreram via reações de condensação, desta vez as reações ocorreram em tempos de 12 horas com temperaturas variando entre 140 °C e 180 °C. Os polímeros foram caracterizados por FTIR, ¹HNMR, GPC, DSC e DRX e ainda foram realizados ensaios de viscosimetria. As proporções molares 20:1 e 40:1 (LLA:GL), produziram copolímeros com aspecto viscoso, coloração levemente amarelada apresentando transparência, enquanto as proporções que variaram entre 60:1 e 140:1 produziram polímeros no estado sólido e coloração esbranquiçada. Os polímeros nas proporções 20:1 e 40:1 apresentaram T_g de 6 °C e 25 °C, respectivamente. As demais concentrações produziram copolímeros com Tg variando entre 35 °C e 41 °C e o PLLA sintetizado como parâmetro de comparação apresentou T_g de 50 °C. Os autores concluíram que os mecanismos de síntese foram eficientes nas condições propostas, afirmaram que as modificações esperadas ocorreram nas estruturas do PLLA e PGL e que as melhores temperaturas para a ação catalítica do agente de iniciação é a de 140 °C e para a policondensação dos copolímeros é de 160 °C. (LUO, WANG *et al.*, 2011)

A obtenção de blendas também é uma alternativa para encontrar propriedades diferenciadas para os materiais estudados. Em 2015 Frydrych e colaboradores estudaram blendas poliméricas de PLLA e poliglicerol (PGS). No estudo foi utilizado PLLA sintetizado industrialmente e PGS sintetizado em laboratório. Foram avaliados os efeitos de dois diferentes solventes orgânicos sobre a morfologia das blendas (tetrahidrofurano (THF) e 1,4-dioxano), foram realizados testes de proliferação celular *in vitro* e também foram realizados testes mecânicos para avaliar quais aplicações seriam as mais adequadas ao material. Os autores concluíram que a dissolução dos polímeros em 1,4-dioxano produz blendas com melhores propriedades mecânicas para aplicação do material em reparação de tecidos moles. Os ensaios *in vitro* mostram que o solvente 1,4-dioxano evapora de forma apropriada para a obtenção de blendas com morfologia adequada para o crescimento de células estaminais. Assim, as blendas desenvolvidas podem facilmente ser aplicadas em engenharia regenerativa de tecidos usada para reparos do sistema adiposo (FRYDRYCH, ROMÁN *et al.*, 2015).

Além dos processos de produção dos polímeros, copolímeros e blendas contendo PLLA em suas estruturas, os processos de degradação, bem como os diversos eventos que ocorrem com os materiais são abordados por diversos autores, nesse contexto, Suming Li em 1999, publicou seus estudos envolvendo polímeros derivados de ácidos lático e glicólico. Durante seus estudos foram avaliadas as massas molares, o teor cristalino das amostras e a morfologia superficial das amostras que sofreram degradação *in vitro*. Foram realizados dois estudos, um deles com os polímeros totalmente amorfos, onde se observou que após 50 semanas os mesmos apresentavam teores cristalinidade, durante a avaliação de 110 semanas, observou-se perda de massa de apenas 26%, consequentemente observou-se redução da T_m do PLLA, passando de 168 °C para 153 °C e da T₉ inicialmente próxima aos 56 °C para 44 °C. Em relação à massa molecular das amostras, a autora afirma que regiões

superficiais da amostra mantém a massa molecular mais elevada por maiores períodos, sendo evidenciadas maiores perdas de massa molecular nas regiões internas das amostras avaliadas. Dessa forma a degradação ocorre inicialmente nas regiões amorfas do polímero, possibilitando a reorganização das cadeias poliméricas e consequentemente elevando-se a cristalinidade (LI, 1999).

3 PARTE EXPERIMENTAL

Todos os procedimentos de síntese das amostras foram realizados no Laboratório de Polímeros, anexo ao bloco NSK, da Engenharia Mecânica nas dependências da Universidade Federal do Paraná - UFPR.

3.1 MATERIAIS

Os reagentes e solventes utilizados nos procedimentos estão descritos abaixo, os mesmos não sofreram nenhum tipo de tratamento ou purificação prévia. Puralact B3, L-lactídeo (dímero do L-ácido lático), gentilmente cedido pela Corbion Purac[®] pureza 99%.

Tolueno, pureza 99,5, procedência Synth.

Metanol, procedência Merck.

Clorofórmio, pureza 99,8, procedência Synth.

Glicerina, pureza 99,5, procedência Synth.

2-etil-hexanoato de estanho (II), pureza 92,5%, procedência SigmaAldrich.

Cloreto de magnésio hexahidratado, pureza 99%, procedência Biotec.

Sulfato de sódio anidro, pureza 99%, procedência Biotec.

Cloreto de cálcio dihidratado, pureza 100%, procedência Biotec.

Bicarbonato de sódio, pureza 99,7%, procedência Biotec.

Fosfato de potássio anidro, pureza 98%, procedência Biotec.

Cloreto de sódio, pureza 99%, procedência Biotec.

Cloreto de potássio, pureza 99,8%, procedência Biotec.

Sulfato de sódio anidro, pureza 99,0%, procedência Biotec.

Tris(hidroximetil) amino metano, pureza 99%, procedência Biotec.

Papel filtro, porosidade 3 µm, gramatura 80 g.m⁻²⁻, procedência: Synth.

3.2 ASPECTOS TERMODINÂMICOS PARA SÍNTESE DE PLLA

Ao realizar o planejamento de síntese, é de extrema importância o conhecimento prévio de alguns fatores que favoreçam a reação de polimerização. A energia livre de Gibbs é fator determinante para a espontaneidade da reação, assim sendo, com o uso da Equação 3, e os valores de entalpia e entropia obtidos

experimentalmente por Duda e Kovalski (2009), foi possível realizar uma previsão da dependência da energia livre de Gibbs sobre a temperatura de reação. Esta dependência pode ser visualizada graficamente na Figura 7.



Figura 7 - Influência da temperatura de síntese sobre a energia livre de Gibbs para abertura de anéis de L-lactídeo.

Assim sendo, pode-se afirmar que as reações de polimerização para o LLA são espontâneas até temperaturas próximas aos 280 °C, salientando-se que, temperaturas de síntese elevadas, requerem controle de processo minucioso, pois as cadeias carbônicas degradam-se com facilidade à medida que a temperatura aumenta.

Outro fator que pode ser previamente obsevado é a dependencia do valor de energia de ativação sobre a temperatura de sintese. Adotando os valores do modelo cinétivo proposto por Witzke e colaboradores (1997), utilizando a Equação 10, considerando-se o valor para constante dos gases ideais R = 8,31 J.mol⁻¹.K⁻¹, foi possível o cálculo dessa dependência entre as duas variáveis.

Na Figura 8 é apresentada a curva da energia de ativação do Sn(Oct)₂ para promover as reações de polimerização por abertura de anéis de L-lactídeo, a região abaixo da curva (região sombreada) apresenta as condições satisfatórias para a promoção da reação.



Figura 8 - Influência da temperatura de reação sobre a taxa de propagação das cadeias nas reações de abertura de anel de L-lactídeo.

As reações por abertura de anel de LLA ocorrem em temperatura ambiente com energia de propagação polimérica muito baixa, ou seja, atividade catalítica para Sn(Oct)₂ próxima a zero. Graficamente pode-se verificar que temperaturas acima de 100 °C conferem aumento considerável da energia de propagação polimérica. Este aumento de temperatura deve estar correlacionado com os valores da energia livre de Gibbs, ou seja, as reações ocorrem até o limite de 280 °C, deixando claro que as reações de polimerização em temperaturas elevadas podem ser causadoras de degradação térmica.

Assim sendo, temperaturas entre 100 °C e 150 °C estão em uma faixa de valores satisfatórios para as reações de polimerização ocorrerem. Na literatura vários autores discorrem sobre temperaturas dentro desta faixa, relatando obtenção de polímeros com as propriedades requeridas pelo material.

3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS DE SÍNTESE

O procedimento experimental para obtenção das membranas poliméricas de PLLA e PLLA-Estrela foi desenvolvido em quatro etapas, inicialmente são

apresentadas as especificações para obtenção das amostras de PLLA, obtidas através de reações de adição por abertura de anel, pela técnica de polimerização em solução e pela técnica de polimerização em massa. Em seguida, são apresentadas as metodologias para obtenção de PLLA-Estrela, através de reações de copolimerização pela técnica de polimerização em massa. Por final é descrito procedimento de obtenção de blendas de PLLA e PLLA-Estrela, suas membranas e devidas caracterizações.

3.3.1 Síntese de PLLA pela Técnica de Polimerização em Massa

A polimerização em massa foi realizada em tubos de vidro com diâmetro interno de 10 mm e altura de 100 mm. Inicialmente adicionou-se a quantidade de LLA, seguido do Sn(Oct)₂. Os tubos de ensaio foram vedados a vácuo com rolhas de silicone, sob pressão de 600 mmHg e submetidos a aquecimento em banho de glicerina.

As temperaturas de síntese usadas foram de 120 °C e 140 °C, os tempos de reação foram de 3, 6, 12 e 24 horas e a proporção de Sn(Oct)₂ foi fixada em 0,25%, 0,50%, 0,75% e 1,00% em massa (Sn(Oct)₂:LLA).

As amostras obtidas foram dissolvidas em clorofórmio, utilizando-se de um volume necessário para solubilização do polímero. Seguidamente as soluções poliméricas foram precipitadas, também adotando a proporção volumétrica de 5:1 (metanol:clorofórmio). Após a precipitação realizou-se a filtração a vácuo, em aparato composto de funil de *Buchnner, Kitassato* e bomba para filtração a vácuo, sob pressão de 600 mmHg, mantendo o polímero retido no papel filtro. Acondicionaram-se as amostras em estufa de aquecimento, mantida a 50 °C pelo período mínimo de 24 horas, para remoção de quaisquer resíduos orgânicos voláteis presentes no interior das amostras.

3.3.2 Síntese de PLLA pela Técnica de Polimerização em Solução

A polimerização em solução foi realizada em balões volumétricos de 0,25 L, contendo uma junta, acoplada ao condensador operando com contracorrente de água em temperatura ambiente. Inicialmente adicionou-se o LLA ao interior do balão,

seguido do Sn(Oct)₂, previamente misturado ao metanol, seguido da adição de tolueno.

As temperaturas de síntese foram de 120 °C e 140 °C, os tempos de reação foram de 3, 6, 12 e 24 horas, a proporção de Sn(Oct)₂ foi fixada em 0,25%, 0,50%, 0,75% e 1,00% em massa (Sn(Oct)₂:LLA), a proporção entre o agente de iniciação e coiniciação foi de 1:1 molar e a proporção tolueno:LLA foi fixada em 10:1 (volume:massa).

Ao final da reação de polimerização realizou-se a precipitação das cadeias poliméricas em metanol a -5 °C obedecendo-se a proporção volumétrica de 5:1 (metanol:tolueno). Após a precipitação realizou-se a filtração a vácuo, em aparato composto de funil de *Buchnner, Kitassato* e bomba para filtração a vácuo, sob pressão de 600 mmHg, mantendo o polímero retido no papel filtro. Acondicionaram-se as amostras em estufa de aquecimento, mantida a 50 °C pelo período mínimo de 24 horas, para remoção de quaisquer resíduos orgânicos voláteis presentes no interior das amostras.

3.3.3 Síntese de PLLA-Estrela

Para obtenção das amostras de PLLA no formato estrela de três braços, denominado PLLA-Estrela, seguiu-se ideia proposta por Han e colaboradores (HAN, SHAN *et al.*, 2015). A síntese foi realizada em tubos de ensaio onde inicialmente adicionou-se o LLA, seguido do glicerol (GL). Os tubos de ensaio foram mantidos sob vácuo de 600 mmHg por duas horas, então adicionou-se o Sn(Oct)₂ e os tubos de ensaio foram vedados a vácuo com rolhas de silicone e submetidos a aquecimento em banho de glicerina.

A temperatura utilizada para a síntese foi de 120 °C, as proporções molares entre LLA e GL foram fixadas em 3:1 e 6:1 (LLA:GL), a quantidade de Sn(Oct)₂ foi fixada na proporção molar de 5000:1 (LLA/ Sn(Oct)₂) e o tempo de reação foi de 3 horas.

Após resfriamento do material à temperatura ambiente, o mesmo foi submetido a um novo aquecimento e os conteúdos dos tubos de ensaio foram transferidos para placas de Petri, dispostos como pequenas gotas. O sistema foi mantido sob refrigeração em temperatura sempre inferior aos 10 °C negativos, permanecendo nessas condições até o momento de utilização.

3.3.4 Obtenção de Blendas de PLLA e PLLA-Estrela

Todas as blendas foram obtidas através da dissolução das amostras de PLLA e PLLA-Estrela em clorofórmio. A mistura ocorreu em temperatura ambiente, em frascos *Erlenmeyer* vedados a vácuo, mantidos sob agitação magnética, sempre em períodos de 24 horas. O soluto foi disposto em placas de Petri, mantido em atmosfera saturada de clorofórmio, para lenta evaporação do solvente, em temperatura ambiente, por 48 horas. As amostras foram mantidas em estufa de aquecimento com temperatura controlada de 50 °C pelo período mínimo de 24 horas, para remoção de quaisquer resíduos orgânicos voláteis presentes no interior das amostras.

As proporções avaliadas para a obtenção das blendas foram estipuladas experimentalmente. As proporções em peso de PLLA:PLLA-Estrela avaliadas foram de: 50:50, 60:40, 70:30, 80:20 e 90:10, e foram denominadas de: 50%, 60%, 70%, 80% e 90% respectivamente.

3.3.5 Formação de Membranas de PLLA e Blendas de PLLA e PLLA-Estrela

A quantidade de material necessária para a formação das membranas foi determinada experimentalmente, adotou-se a quantidade de 15 mg de material para formação de membrana com diâmetro de 100 mm.

As membranas foram obtidas através da dissolução de 15 mg de amostra em 15 mL de clorofórmio, procedimento este realizado em frascos Erlenmeyer devidamente vedados à vácuo, mantidos sob agitação magnética, sempre por 24 horas. O conteúdo dos frascos foi disposto em placa de Petri, mantida em atmosfera saturada de clorofórmio, em temperatura ambiente para lenta evaporação do solvente.

Após isso, as amostras foram mantidas em estufa de aquecimento com temperatura controlada de 50 °C, por 24 horas, para remoção de quaisquer resíduos orgânicos voláteis presentes no interior das amostras. Todas as amostras foram acondicionadas em dessecador vedado a vácuo, contendo sílica gel, sempre mantida na coloração azul, para controle de umidade.

3.3.6 Avaliação de rendimento reacional

Calculou-se o percentual de rendimento das reações através da Equação 11, utilizou-se para os cálculos a massa das amostras após secas:

$$\% = \frac{\text{Massa polímero após purificação (g)}}{\text{Massa total de lactídeo (g)}} x100$$
 Equação 11

3.3.7 Realização do Processo Biomimético

O processo de osseointegração *in vitro* foi avaliado através da norma ISO 23317/2012 "*Implants for surgery - In vitro evaluation for apatite-forming ability of implant materials*". Amostras das membranas na dimensão de 1x1 cm foram submetidas à imersão em solução preparada conforme será descrito a seguir. Utilizaram-se tubos tipo Falcon contendo 15 mL de solução simuladora de fluido corpóreo (SFC) e os tubos foram submetidos ao banho com temperatura controlada de 37 ± 1 °C, por períodos de 7, 14, 21 e 28 dias (ISO, 2012).

3.3.8 Preparação da SFC

A solução simuladora de fluido corpóreo foi preparada de acordo com a metodologia proposta por Kokubo e colaboradores, com a dissolução dos reagentes descritos na Tabela 2 em 0,5 L de água deionizada, utilizando-se uma chapa de aquecimento com agitação magnética mantendo a temperatura de 36,7 ± 1,5 °C. Após a dissolução dos sais, ajustou-se o pH da solução para 7,4 com a adição de pequena quantidade de HCl 1,0 mol.L⁻¹, adicionando-se quantidade de água para completar-se 1 litro de solução (KOKUBO e TAKADAMA, 2006).

A Tabela 3 mostra os reagentes e a massa de cada componente da solução de SFC. Cabe salientar que o grau de hidratação do K₂HPO₄ e do CaCl₂·2H₂O, apresentavam valores diferenciados dos utilizados por Kokubo e colaboradores, portanto, realizou-se cálculos estequiométricos para a conversão dos valores e utilização da quantidade correta do sal requerido.

Sequência	Reagente	Quantidade
1	NaCl	8,035 g
2	NaHCO ₃	0,355 g
3	KCI	0,225 g
4	K ₂ HPO ₄	0,174 g
5	MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,311 g
6	HCI (1 mol.L ⁻¹)	39 mL
7	CaCl ₂ ·2H ₂ O	0,368 g
8	Na ₂ SO ₄	0,072 g
9	(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂	6,118 g

Tabela 3 - Sequencial e quantidade de reagentes para formulação da SFC.

3.4 CARACTERIZAÇÕES

Previamente às caracterizações as amostras foram avaliadas qualitativamente de forma visual, esta avaliação contribuiu na fase da elaboração dos resultados desta pesquisa. As amostras foram avaliadas semanalmente com objetivo de verificar se a mesma apresentava sinais de migração de alguma substância para a superfície das membranas.

3.4.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourrier

As amostras foram analisadas através da técnica de reflexão total atenuada (ATR), em espectrômetro da marca PerkinElmer modelo *Spectrum One,* a temperatura ambiente. Realizou-se 32 varreduras em cada uma das amostras, os espectros no infravermelho foram obtidos em temperatura ambiente, na região de 4000 a 550 cm⁻¹.

3.4.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

As temperaturas de fusão cristalina (T_m), de cristalização (T_c) e transição vítrea (T_g), assim como a entalpia de fusão (ΔH_m) foram determinados através de análises de DSC, realizadas em equipamento da marca *TA Instruments*, modelo *Q50*.

Inicialmente pesou-se cerca de 5 mg de amostra, destinada à um porta amostra de alumínio, posteriormente selado hermeticamente e encaminhado para o equipamento. Realizaram-se dois aquecimentos, o primeiro da temperatura ambiente até 200 °C, resfriando-se as amostras até -90 °C, mantendo a isoterma por 3 minutos, aquecendo-se novamente até 200 °C. As análises foram realizadas sob taxas de 10 °C.min⁻¹ em atmosfera inerte de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹.

O grau de cristalinidade para o PLLA foi determinado através do segundo aquecimento da amostra, com o uso do valor de ΔH_m , associado à entaplia padrão de fusão do PLLA 100% cristalino (ΔH_m°), através da Equação 12:

 $\chi(\%) = ((\Delta H_m - \Delta H_c) / \Delta H_m^\circ) \times 100$

Equação 12

Onde:

 χ = grau de cristalinidade do PLLA puro; ΔH_m = variação de entalpia de fusão da amostra (J/g); ΔH_c = variação de entalpia de cristalização da amostra (J/g); ΔH_m° = variação de entalpia de fusão do polímero 100% cristalino (93,7 J/g para o PLLA).

3.4.3 Análise Termogravimétrica (TGA)

Analises de TGA foram realizadas em equipamento da marca Setaram modelo Setsys Evolution. Cerca de 10 mg de material foi disposto em porta amostra de alumina. As amostras foram submetidas a aquecimento desde a temperatura ambiente até 400 °C, sob razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, em atmosfera inerte de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹.

3.4.4 Medidas de Ângulo de Contato

O ângulo de contato foi avaliado pelo método de gota séssil, realizadas com 5µL de água sobre a superfície da amostra, em equipamento da marca *Krüss* modelo *DAS-25S* com tratamento pelo *software* DSA-4 através do método *circle fitting*. Foram realizadas 10 medidas para cada amostra.

3.4.5 Ensaio de Resistência à tração

O comportamento mecânico das amostras foi avaliado através de ensaios de resistência à tração, de acordo com os padrões estabelecidos pela norma ASTM D-882, amostras com comprimento de 80 \pm 0,1mm, largura de 10 \pm 0,1mm, com espessura de 0,2 \pm 0,1mm foram cortadas com auxílio de bisturi cirúrgico e submetidas aos ensaios de tração em uma máquina universal para ensaios mecânicos da marca Instron modelo 810 Teasar II, acoplado com célula de carga de 1kN, sob taxa de 50mm.min⁻¹. Foram realizados 5 ensaios para cada amostra, os ensaios ocorreram em ambiente com temperatura controlada de 23 \pm 2 °C e umidade relativa de 50%. Os desvios padrões foram calculados através da Equação 13 (ASTM, 1995):

Equação 13

$$S = \sqrt{(\Sigma x^2 - n\dot{x}^2)/(n-1)}$$

Onde:

S= desvio padrão
x= valor observado para cada análise;
n= número de análises realizadas;
x média aritmética para as análises realizadas.

3.4.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Análises de MEV foram realizadas no Centro de Microscopia Eletrônica da UFPR em equipamento da marca Tescan, modelo Vega3, operando a 5kV com magnificação das imagens de 200, 1.000 e 5.000 vezes. Devido à natureza não condutora das amostras, as mesmas foram recobertas com fina camada de carbono.

3.4.7 Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS)

Simultaneamente as análises de MEV, realizaram-se analises de EDS para acompanhar o perfil composicional químico nas superfícies das amostras onde foram evidenciadas precipitações após a imersão em SFC. Realizados em equipamento da marca Oxford com detector tipo SDD de 80 mm² operando a 15 kV, com o tratamento dos dados realizado pelo *software* AZ Tech Advanced.

3.4.8 ENSAIO DE DEGRADAÇÃO in vitro

Amostras com dimensões de 1x1cm foram submetidas à imersão em 15mL de solução salina tamponada (36 °C, pH7,4), por períodos de 28 dias e 56 dias, após período de imersão foram secas em estufa a 50 °C até atingirem massa constante, em seguida tiveram suas massas aferidas em balança analítica da marca Unibloc com precisão de 0,1mg, o ensaio foi realizado em triplicata. A morfologia superficial foi avaliada através de análises de MEV.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um estudo investigativo foi realizado sobre as concentrações de reagentes, tempos e temperaturas de reação. Adotou-se como parâmetro ideal para as sínteses a formação de membrana após todo o procedimento de purificação do material. Dissolveu-se cerca de 15 mg de polímero em 15 mL de clorofórmio, em temperatura ambiente por períodos de 24 horas, o soluto foi disposto em placas de Petri e permaneceu em atmosfera saturada de clorofórmio para lenta evaporação do solvente.

O parâmetro de escolha das amostras para a obtenção das blendas foi a prévia formação de membrana de PLLA, desta forma a matriz polimérica seria capaz de sustentar as unidades de PLLA-Estrela que apresenta baixa massa molecular. Assim, as amostras que não formaram membrana apenas sofreram análises de ponto de fusão e tiveram seus rendimentos quantificados.

4.1 POLIMERIZAÇÃO EM MASSA

As polimerizações em massa produziram polímeros sólidos de coloração esbranquiçada. Durante as reações observou-se visualmente aumento da viscosidade do meio reacional nas sínteses que ocorreram com maiores concentrações de Sn(Oct)₂. Aproximadamente aos 60 minutos de reação, observou-se que os polímeros contendo 1% de agente de iniciação, começaram a apresentar aspecto sólido com coloração esbranquiçada, os polímeros contendo 0,75% de agente de iniciação apresentaram o mesmo comportamento em aproximadamente 85 minutos de reação. Já os polímeros que continham 0,5% de agente de iniciação exibiram tal comportamento aos 100 minutos de reação, e polímeros contendo 0,25% de agente de iniciação apresentaram aspecto sólido em aproximadamente 120 minutos de reação.

Conforme mencionado, todas as concentrações utilizadas para a polimerização em massa foram realizadas em triplicata, portanto os valores apresentados graficamente referem-se às médias dos três valores de rendimentos encontradas. A seguir, na Figura 9 é apresentada a distribuição dos valores das médias de rendimentos, e desvios padrões para cada média. Os dados foram



agrupados pelo rendimento reacional em função da concentração de agente de iniciação utilizado.

Figura 9 - Médias de rendimentos obtidos para polimerização em massa.

Conforme pode ser visualizado, todas as reações ocorridas em 3 horas apresentaram médias de rendimentos bastante inferiores às de 6 horas, não sendo possível delimitar continuidade na série 3 horas, 6 horas e 12 horas, tal fato possivelmente ocorreu devido à baixa capacidade do Sn(Oct)₂ realizar sucessivas ligações à anéis de L-lactídeo nas primeiras horas de reação, considerando-se as condições avaliadas. A partir das 6 horas de reação, observa-se uma tendência de aumento e linearidade nas médias dos valores de rendimentos obtidos.

De maneira geral, pode-se afirmar que a temperatura de reação não apresenta influência direta com o rendimento reacional, visto que as reações conduzidas a 120 °C e 140 °C conferiram rendimentos razoavelmente parecidos para as mesmas faixas de tempo avaliadas.

Em todas as reações com tempos superiores à 6 horas e concentração de agente de iniciação igual ou superior à 0,5%, os rendimentos reacionais observados foram próximos a 90%.

Aspectos similares são demonstrados por Casarano que, em 2009 realizou estudos sobre o rendimento reacional sem a realização de selagem à vácuo e obteve

rendimento de 64% em reações de 35 horas utilizando 1% de agente de iniciação, em reações ocorridas em faixa de temperatura de 110 °C à 130 °C. O autor obteve melhoria para os rendimentos através da selagem a vácuo dos tubos de vidro, e para as mesmas condições de síntese obteve rendimentos superiores a 90%. (CASARANO, 2009)

Abordando aspectos relevantes à ação catalítica de Sn(Oct)₂ para a produção de PLLA, Castro (2006) trabalhou com reações de 2 horas e 45 minutos, em temperaturas de 120 °C, utilizando concentrações parecidas com as utilizadas neste estudo. O autor obteve rendimentos variando de 81% (0,30% de agente de iniciação) e 94% (1,30% de agente de iniciação), porém, em seu estudo foi utilizada atmosfera inerte de N₂ para a realização das sínteses, implicando na melhoria da atividade catalítica do Sn(Oct)₂, de tal forma que o rendimento reacional foi satisfatório já nas primeiras horas de síntese.

Assim, os tempos reacionais poderiam ser menores caso tivesse sido utilizada atmosfera inerte, indisponível, para a realização das sínteses, implicando em melhores rendimentos reacionais. Reações ocorridas mais rapidamente tornam-se mais atrativas industrialmente, pois proporcionam economias energéticas, assim como redução no custo produtivo para o material sintetizado.

Além dos rendimentos reacionais, avaliou-se a possibilidade prévia de formação de membranas para as amostras obtidas via polimerização em massa. As amostras contendo 0,5%, 0,75% e 1% de Sn(Oct)₂ não possibilitaram a formação de membranas, tal fato possivelmente possa estar relacionado à massa molecular das cadeias obtidas, visto que se estiver disponível maior quantidade de agente de iniciação, teoricamente ter-se-á maiores quantidades de cadeias poliméricas e consequentemente, menores serão seus tamanhos. As únicas condições de síntese que possibilitaram formação de membrana foram as que utilizaram 0,25% de agente de iniciação, corroborando com a hipótese levantada anteriormente, ou seja, menos agente para promover iniciação, produzirá menos cadeias e, consequentemente maiores massas moleculares serão obtidas nas cadeias.

As amostras produzidas em 3 horas de reação formaram membranas bastante quebradiças, uma possível justificativa para este fato, consiste na possível baixa massa molecular apresentada pelas amostras. Tal fato alia-se ao baixo rendimento reacional observado, justificando-se na possibilidade de que muitos meros de LLA permanecerem não ligados à cadeia polimérica propagante. A formação de membranas foi observada nas amostras produzidas pelas reações de 6, 12 e 24 horas. As membranas apresentaram boa estruturação física, a ponto de não apresentarem aspecto quebradiço relatado nas reações de 3 horas.

4.2 POLIMERIZAÇÃO EM SOLUÇÃO

A técnica de polimerização em solução produziu polímeros com aparência de pó fino, os rendimentos reacionais foram calculados para cada concentração estudada. Os valores obtidos podem ser visualizados na Figura 10, onde os dados foram agrupados pelo rendimento reacional em função da concentração de agente de iniciação utilizado.



Figura 10 - Rendimentos reacionais para polimerização em solução.

Através dos dados, podemos observar a tendência de aumento de rendimento reacional com o aumento da concentração de agente de iniciação, ou seja, quanto maior a quantidade de Sn(Oct)₂ disponível para reação, maior será a quantidade de cadeias poliméricas obtidas.

A mesma tendência de aumento de rendimento pode ser observada ao avaliar o tempo de reação. Entretanto, uma descontinuidade nessa tendência pode ser observada na reação de 6 horas à 140 °C, com o uso de 0,5% de agente de iniciação, que é justificada por um erro de pesagem, onde foi adicionado 0,09% a menos de agente de iniciação, ou seja 0,41%.

Na série de sínteses ocorridas com o uso de 0,25% de agente de iniciação observa-se uma não linearidade no aumento de rendimento mesmo com o aumento de tempo de reação. Este fato possivelmente ocorre devido à baixa quantidade de agente de iniciação, associado à atmosfera não inerte, que passa a competir com a reação de polimerização, desta forma, algumas moléculas de LLA podem não ter participado da reação de polimerização e/ou algumas cadeias com baixa massa molecular podem estar presentes no meio, e por consequência menos cadeias extensas foram obtidas.

Avaliando as temperaturas de síntese, 120 °C e 140 °C pode-se afirmar que a variação de temperatura não apresenta influência direta sobre o rendimento reacional nas condições de síntese estudadas, pois valores muito próximos de rendimentos podem ser observados para ambas as séries.

A técnica de polimerização em solução mostra-se eficiente para as polimerizações nas condições reacionais avaliadas, produzindo polímeros de PLLA com rendimentos variando entre 37% e 57%. Uma possível alternativa para a melhoria dos rendimentos está relacionada ao tempo reacional, na literatura encontram-se registros de polimerizações em solução ocorrendo com tempos superiores aos estudados.

Outra hipótese que pode ser levantada, em relação aos baixos rendimentos reacionais, é a baixa capacidade do Sn(Oct)2 realizar sucessivas ligações, através da abertura de anéis de LLA, nas condições avaliadas. A presença de umidade no ar na atmosfera de reação influencia diretamente a atividade do agente de iniciação e assim o Sn(Oct)₂ deixa de promover a reação de abertura de anel de LLA passando a reagir com moléculas de H₂O da atmosfera. A utilização de uma atmosfera inerte de nitrogênio provavelmente resultaria no aumento da atividade catalítica, alternativamente, a secagem de ar comprimido em colunas de vidro contendo peneira molecular poderia também ser uma alternativa menos dispendiosa. No entanto, não estava disponível no laboratório nem nitrogênio e nem ar comprimido.

Os polímeros obtidos via polimerização em solução não foram capazes de formar membranas poliméricas, tal fato, possivelmente possa estar relacionado à baixa massa molecular dos polímeros obtidos.

Comparando os produtos obtidos pela técnica de polimerização em massa e pela técnica de polimerização em solução, pode-se afirmar que a técnica de polimerização em massa mostra-se mais eficiente que a técnica de polimerização em solução. Conforme já discorrido essas diferenças podem estar fortemente relacionadas com a atmosfera de síntese, onde a presença de umidade no ambiente pode diminuir a ação catalítica implicando nos fatores já mencionados.

4.3 AVALIAÇÃO QUALITATIVA VISUAL DAS AMOSTRAS

As amostras de blendas produzidas foram avaliadas quanto à sua flexibilidade, a amostra de PLLA apresentou menor flexibilidade que as amostras de blendas, pode-se afirmar que a amostra de Blenda 50 é mais flexível que a amostra de PLLA, de maneira progressiva observou-se o aumento da rigidez das amostras de Blenda 60, Blenda 70, Blenda 80 e Blenda 90.

A estabilidade química também foi avaliada visualmente, após 90 dias da produção das blendas, observou-se comportamento diferenciado para a amostra da Blenda 50, verificou-se que ocorreu a migração de alguma substância para a superfície da amostra, deixando a mesma com camada oleaginosa sobre sua superfície, tal fato certamente tenha ocorrido devido excesso de glicerol para a produção do copolímero de PLLA e glicerol (PLLA-Estrela), dessa forma, o glicerol unido a poucas unidades de repetição de L-lactídeo ou não unido, tende a migrar para a superfície do material, visto que o glicerol não apresenta miscibilidade com o PLLA. Na mesma ocasião as outras amostras apresentavam aspecto visual muito parecido com o observado logo após sua produção. Após os 120 dias da produção das blendas, não observou-se diferenças visuais significativas, comparando-se com a avaliação realizada aos 90 dias de produção das blendas.

4.4 INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER – FTIR

Através dos espectros obtidos pelas análises de FTIR, foi possível avaliar a composição química estrutural das amostras sintetizadas. A Figura 11 mostra os espectros para o PLLA e PLLA-Estrela.



Figura 11 - Espectro de Infravermelho para PLLA e PLLA-Estrela.

Como principal informação para o PLLA, observa-se a presença de banda de absorção próxima de 1750 cm⁻¹, característica de deformação axial das ligações C=O (carbonila de éster). O aparecimento desta banda é de extrema importância pois confirma que a reação de abertura de anel de LLA foi eficiente na formação de um poliéster. Isso pode também ser verificado através da banda de absorção próxima aos 1180 cm⁻¹, característica da deformação axial das ligações C-O (carbonila de éster). O mesmo comportamento é observado para a amostra de PLLA-Estrela, garantindo que a reação por abertura de anel ocorreu igualmente, com o GL estando presente, ou não, ao meio reacional.

Valores muito próximos dos observados pelo PLLA podem ser observados para o PLLA-Estrela, as pequenas variações dos valores podem ser justificadas pela presença de GL na estrutura do PLLA-Estrela, pelas ligações sofridas pelas cadeias de PLLA ao GL, e ainda devido às fortes interações entre os grupamentos hidroxílicos presentes no GL, podendo estes ser os precursores das variações observadas.

As principais bandas de absorção, bem como as respectivas deformações observadas na ligação química das estruturas dos materiais avaliados são apresentadas na Tabela 4.

Número de onda (cm ⁻¹)			Doformação	
PLLA	PLLA-Estrela	Ligação Química	Derormação	
*	3449	O-H	Axial	
2997	2992	C-H de interior de	Avial	
2946	2941	cadeias e CH ₃	Axidi	
1755	1739	C=O (Éster)	Axial	
1183	1186	C-O (Éster)	Axial	
1455	1454	C-H de CH ₃	Angular Assimétrica	
1385	1379	C-H de CH ₃	Angular Simétrica	
1127	1095	$C_{-}O_{-}C_{-}$	Avial	
1043	1043	0-0-0	AXIdi	

Tabela 4 - Principais bandas de absorção para o PLLA.

* não observado ou não presente.

A presença de hidroxilas na estrutura do GL é evidenciada através da deformação das ligações O-H, no espectro esta deformação é observada próxima aos 3300 cm⁻¹, com banda de absorção bastante larga e intensa pela forte interação de pontes de hidrogênio. As principais bandas de absorção, e as deformações características para cada ligação para o glicerol são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Principais bandas de absorção para o Glicerol				
Número de onda (cm ⁻¹)	Ligação Química	Deformação		
3290,77	O-H	Axial		
2933,58		Assial		
2879,93		Axiai		
1415,92		A se su dis s		
1326,63	C-H e CH2	Angular		
1108,13				
1030,34	C-0	Axial		
993,61				
668,05	O-H	Angular		

Um aspecto importante a ser avaliado, em álcoois no estado líquido, é a presença de bandas de absorção entre 769 e 650 cm⁻¹, o que pode ser evidenciado no espectro em 668 cm⁻¹ sendo que este pico caracteriza a deformação angular fora

do plano para o grupamento O-H. O espectro obtido para a amostra de glicerol analisada é apresentado na Figura 12.



Figura 12 - Espectro de Infravermelho para o Glicerol.

Para mais fácil visualização, estão apresentados na Figura 13, os espectros para as amostras de glicerol, PLLA, PLLA-Estrela e suas blendas.

Nos espectros das blendas de PLLA e PLLA-Estrela, é possível a visualização das mesmas bandas de absorção observadas para o PLLA, com pequenas variações na intensidade e no número de onda, que são observadas devida interação molecular, gerada pelas pontes de hidrogênio, das espécies envolvidas. As ligações C=O das carbonilas, assim como as ligações O-H das hidroxilas fornecem boas informações para o entendimento do processo reativo e de mistura das duas fases.



Figura 13 - Espectros para amostras de PLLA, PLLA-Estrela e das diferentes composições de blendas.

Para melhor entendimento destas bandas de absorção, os valores de intensidade e número de onda, foram agrupados para todas as amostras, sendo apresentado na Tabela 6.

	Número	de Onda	<u></u> Intensid	Intensidade (%)	
Amostra	O-H	C=O	O-H	C=0	
PLLA	*	1755	98,16	32,18	
90	3510	1739	96,52	36,83	
80	3491	1734	95,78	37,30	
70	3491	1743	94,88	39,55	
60	3490	1743	94,07	40,63	
50	3479	1745	93,03	41,61	
PLLA-Estrela	3449	1745	90,50	42,86	

 Tabela 6 - Valores de intensidade e número de onda para as bandas de absorção de grupamentos O-H e C=O.

* não observado ou não presente

Como principais comentários em relação aos espectros de infravermelho, pode-se mencionar que a intensidade das bandas de absorção diminui à medida que a quantidade de PLLA-Estrela é diminuída, ou seja, quanto menor a quantidade de PLLA-Estrela presente no meio, menor a quantidade de grupamentos O-H detectados pelo infravermelho. Tal fato é reafirmado com o grupamento carbonila, detectado na faixa de 1756 cm⁻¹ a 1734 cm⁻¹, onde fica evidenciado que quanto maior a proporção de PLLA na blenda, maior será a intensidade observada na banda de absorção.

4.5 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)

As análises de DSC apresentaram os comportamentos térmicos das amostras de L-lactídeo, PLLA, PLLA-Estrela e suas blendas. Na Figura 14 são apresentadas as curvas, referentes ao segundo aquecimento de DSC para as amostras de L-lactídeo, PLLA e PLLA-Estrela.

Em relação às amostras de L-lactídeo e PLLA é possível observar aumento da T_m, passando de 101,1 °C (L-lactídeo) para 177,6 °C (PLLA), este é mais um indício da formação de um produto com elevada massa molecular. Para o PLLA ainda é observada a T_g em 60,8 °C (indicada por uma seta) e uma T_c em 103,3 °C, esses valores estão na faixa de temperaturas discorridas pela literatura (FENG, JIE *et al.*, 2015; MOSAB, KOTIBA *et al.*, 2015; RAJEEV, PANKIL *et al.*, 2015), que confirmam a produção de polímeros de elevada massa molecular.

O PLLA-Estrela não apresentou T_m , por apresentar-se como fluido altamente viscoso, na curva de DSC é possível visualizar sua T_g em -22,5 °C (indicada por uma seta). Comparando o valor do PLLA-Estrela com o do PLLA, é possível afirmar que a adição do PLLA-Estrela às cadeias de PLLA ocasionou redução na interação molecular entre as cadeias de PLLA, evidenciando a redução de aproximadamente 81 °C na transição de fase.

O PLLA-Estrela é um copolímero com T_g abaixo da temperatura ambiente, dessa forma o mesmo pode facilmente ser utilizado como agente plastificante inclusive na composição de blendas poliméricas biodegradáveis que contenham PLLA-Estrela em sua composição. A utilização de PLLA-Estrela tende a reduzir a T_g devido à redução de interações entre as cadeias poliméricas, resultando em materiais mais flexíveis.



Figura 14 - Curvas de DSC para amostras de L-lactídeo, PLLA e PLLA-Estrela.

Ao avaliar as curvas de DSC das blendas de PLLA e PLLA-Estrela, é possível observar diferenças na T_g, T_m e T_c, sendo que as três transições de fase diminuem à medida que o PLLA-Estrela é adicionado à composição da blenda. Tal comportamento já era previsto, uma vez que o PLLA-Estrela atua como agente plastificante na blenda, reduzindo a interação entre as cadeias poliméricas e consequentemente reduzindo a temperatura de cada transição de fase.

A presença de apenas uma T_g para as amostras confirma a obtenção de blendas miscíveis, uma vez que o PLLA apresenta a T_g bem definida próxima dos 60 °C, o PLLA-Estrela próxima dos -22 °C e todas as blendas em temperaturas intermediárias às observadas para cada uma das fases da blenda. As curvas de DSC para as blendas são apresentadas a seguir na Figura 15.

Observa-se gradativa redução da T_g, T_c, e T_m das amostras a medida que o PLLA-Estrela é adicionado na composição da blenda, esta é uma característica de extrema importância ao selecionar a forma que o material será processado.



Figura 15 - Curvas de DSC para amostras de L-lactídeo, PLLA e PLLA-Estrela e suas blendas.

A seguir, na Tabela 7 são apresentados os valores de T_g , T_m , T_c , ΔH_m , ΔH_c e cristalinidade para as amostras de PLLA, PLLA-Estrela e suas blendas.

Amostra	T _g (°C)	T _c (°C)	ΔH _c (J/g)	T _m (°C)	ΔH _m (J/g)
PLLA	60,8	103,3	22,60	177,6	54,04
PLLA-Estrela	-24,7	*	*	*	*
Blenda 50	-15,8	67,3	0,11	155,3	36,35
Blenda 60	-13,2	70,8	0,39	160,4	17,50
Blenda 70	7,85	78,1	5,53	162,6	35,77
Blenda 80	25,6	84,0	4,22	167,0	53,39
Blenda 90	43,3	92,3	9,43	172,0	58,76
L-lactídeo	-2,4	79,6	71,82	101,1	83,15

Tabela 7 – Dados de DSC para as amostras de L-lactídeo, PLLA, PLLA-Estrela e suas blendas.

Processos de extrusão ou injeção, que fazem a conformação das amostras através do calor são indicados para as blendas produzidas, entretanto são necessários estudos mais aprofundados em relação à cinética de cristalização das amostras. Em seguida os dados obtidos pelas análises termogravimétricas confirmam boa estabilidade térmica das blendas, confirmando seu possível processamento pelas técnicas descritas.

4.6 ANALISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)

As análises termogravimétricas forneceram as informações relevantes à estabilidade térmica do material, com as quais puderam ser avaliadas as temperaturas críticas nas quais os materiais sofreram início de degradação (T_{onset}) e fim de degradação (T_{end}), assim como a temperatura em que ocorreu a maior taxa de degradação térmica (T_{max}).

A seguir na Figura 16, é apresentado gráfico de variação de massa em função da temperatura para as amostras de L-lactídeo, PLLA e PLLA-Estrela, onde é possível verificar que a reação de polimerização ocorreu, transformando anéis de L-lactídeo em polímero.

Pode-se afirmar que a reação de polimerização conferiu ao material maior estabilidade térmica, pois é evidente a perda de massa significativa para o L-lactídeo a partir de 140 °C e para o PLLA em temperatura superior aos 260 °C.

Assim como evidenciado na comparação entre o PLLA e o L-lactídeo, observa-se aumento da T_{onset} para o PLLA-Estrela em relação ao PLLA, observado em temperatura próxima aos 225 °C. Tal fato possivelmente ocorre devido à formação de retículos juntamente às moléculas de glicerol, o que conferiu maior estabilidade térmica ao copolímero.

Através das curvas termogravimétricas nem sempre é possível observar os valores exatos onde ocorre o início e final de degradação dos materiais, dessa forma, é necessário avaliar a derivada da curva termogravimétrica. Ao realizar análises termogravimétricas em amostras de blendas poliméricas, é comum observar-se um perfil de perda de massa para cada espécie envolvida.

Para as blendas de PLLA e PLLA-Estrela avaliadas, evidenciou-se apenas um perfil de perda de massa, tal fato ocorre devido às temperaturas observadas para cada espécie apresentarem valores muito próximos, assim, não seria possível verificar mais de um perfil de perda de massa.



Figura 16 - Curvas termogravimétricas para o L-lactídeo, PLLA e PLLA-Estrela.

Na Figura 17 (a) são apresentadas as curvas derivadas termogravimétricas para o PLLA e PLLA-estrela, sobrepostas, dessa forma é possível visualizar a similaridade no perfil de degradação térmica dos materiais e justificar a presença de apenas um perfil de degradação das blendas. As curvas termogravimétricas e derivadas termogravimétricas para as amostras de blenda 50, 60, 70, 80 e 90 são apresentadas a seguir na Figura 17 (b), (c), (d), (e) e (f), respectivamente.

Observam-se diferenças pouco significativas para os perfis de perda de massa para as amostras de PLLA e PLLA-Estrela. Observa-se perfil mais estreito, com a degradação iniciando-se aproximadamente em 260 °C e finalizando-se em aproximadamente em 310 °C. Em contrapartida para o PLLA-Estrela os mesmos eventos são observados em torno de 225 °C e 325 °C. É possível observar também que a degradação térmica para o PLLA ocorre mais rapidamente, com intervalo de degradação de 50 °C, já o PLLA-Estrela esse mesmo intervalo compreende uma faixa de 105°C.



Figura 17 - Curvas termogravimétricas e derivadas termogravimétricas: (a) PLLA e PLLA-Estrela, (b) blenda 50, (c) blenda 60, (d) blenda 70, (e) blenda 80, (f) blenda 90.

A compatibilidade das fases também está relacionada com o perfil de variação de massa das amostras, uma vez que as fases envolvidas estejam intimamente misturadas à perda de massa será observada em apenas um patamar. Essa hipótese é confirmada através das análises de DSC, onde é evidenciada apenas uma Tg para as blendas, e também ao avaliarem-se as micrografias obtidas por MEV, onde não é possível distinguir as fases envolvidas na produção das blendas.

Para melhor visualização dos eventos explanados anteriormente, na Tabela 8 são apresentadas as temperaturas críticas exibidas pelas amostras de L-lactídeo, PLLA, PLLA-Estrela e suas blendas.

	T _(onset) (°C)	T _(max.) (°C)	T _(end) (°C)
L-Lactídeo	140	170	230
PLLA	260	299	310
PLLA-Estrela	225	308	330
Blenda 50	240	304	325
Blenda 60	242	304	319
Blenda 70	246	305	317
Blenda 80	249	303	313
Blenda 90	255	302	312

Tabela 8 – Temperaturas críticas de degradação observadas para as amostras de L-lactídeo, PLLA, PLLA-Estrela e suas blendas obtidas através de análises termogravimétricas.

Conforme pode-se observar, a blenda 90 apresenta perfil de degradação ligeiramente parecido com o perfil apresentado pelo PLLA, tal fato já era esperado, uma vez que a quantidade de PLLA é muito superior à de PLLA-Estrela na composição da blenda. O perfil de perda de massa observado para a amostra de blenda 80 mostrase similar ao da blenda 90, porém, com maior espaçamento entre a temperatura inicial e final de perda de massa. Para a blenda 70 percebe-se tendência de aumento entre a temperatura inicial e final de perda de massa, observa-se maior similaridade com o perfil apresentado pela amostra de PLLA-Estrela, assim como o observado nas curvas exibidas pelas amostras de blenda 60 e blenda 50.

Dessa forma, é possível concluir que as amostras das blendas apresentaram comportamento de degradação térmica dentro do previsto, sem a persistência de desvios.

4.7 MEDIDAS DE ÂNGULO DE CONTATO

Medidas de ângulo de contato forneceram informações sobre a hidrofobicidade do PLLA e das blendas produzidas. A seguir, na Figura 18 pode-se observar as medidas de ângulo de contato para o PLLA e suas blendas, com imagens capturadas aos 10 segundos de contato com a superfície.



Figura 18 - Medidas de ângulo de contato observado para as amostras de (a) PLLA, (b) blenda 90, (c) blenda 80, (d) blenda 70, (e) blenda 60, (f) blenda50.

Conforme pode-se observar, ao adicionar-se PLLA-estrela às blendas o ângulo de contato para o material tende a diminuir, ou seja, o material apresenta maior hidrofilicidade.

Na literatura, encontram-se registros de Davachi (2016), relatando uso de agentes plastificantes, como nanopartículas de triclosan, para modificações na tensão superficial das amostras de PLLA e melhoria da hidrofilicidade, porém, nesse caso o aparato experimental torna-se mais complexo, pois são necessárias reações via rotas de emulsão, tornando o processo mais demorado e com custos maiores do que as reações via polimerização em massa. As médias das medidas de ângulo de contato, e seus respectivos desvios padrões, são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Medidas dos ângulos de contato para as amostras de PLLA e suas blendas				
Amostra	Ângulo de contato (°Rad)	Desvio padrão		
PLLA	85,97	1,800		
Blenda 90/10	73,64	2,002		
Blenda 80/20	63,89	1,760		
Blenda 70/30	50,41	2,451		
Blenda 60/40	37,99	1,538		
Blenda 50/50	24,76	2,910		

Outra opção para modificar as propriedades de tensão superficial das amostras contendo PLLA em suas composições é o tratamento superficial por plasma, com o uso de radiofrequência (CHEN e SU, 2011; SLEPIČKA, TROSTOVÁ *et al.*, 2012), para inserção de grupamentos hidroxílicos à superfície das amostras, gerando, dessa forma, materiais com maior hidrofilicidade que o PLLA. Esse procedimento também requer aparato experimental diferenciado, e o uso de equipamento de radiofrequência e dos gases de pureza elevada, tendem a elevar os custos do projeto.

Portanto, a produção de blendas de PLLA e PLLA-Estrela é uma prática viável, quando comparada aos processos de modificação de tensão superficial por plasma ou pela adição de agentes plastificantes via rotas de emulsão, produzindo materiais de maior hidrofilicidade que o PLLA puro.

4.8 COMPORTAMENTO MECÂNICO DAS AMOSTRAS

Através dos valores obtidos pelos ensaios de tração, foi possível avaliar o comportamento mecânico das amostras, na Figura 19, é apresentado gráfico comparativo dos valores de tensão máxima apresentada pelas amostras de PLLA e suas blendas.



Figura 19 - Tensão máxima observada nos ensaios de tração para as amostras de PLLA e suas blendas.
Observa-se a tendência da diminuição dos valores de tensão máxima à medida que o PLLA-Estrela é adicionado à estrutura da blenda. Esse comportamento ocorre devido à interação molecular entre as cadeias poliméricas, ou seja, como o PLLA-Estrela é um polímero ramificado, a interação entre as cadeias poliméricas é menor que a apresentada pelo PLLA, e à medida que aumenta-se a concentração do mesmo na blenda, observa-se a redução da tensão máxima observada para as amostras. Comportamento similar é observado para a tensão na ruptura, apresentado a seguir na Figura 20, onde é possível verificar que a tensão na ruptura é próxima dos 11 MPa para o PLLA e passa a reduzir-se para cerca de 5 MPa para a amostra de blenda 50. Pode-se concluir também que o PLLA-Estrela é um material menos resistente que o PLLA.



Figura 20 - Tensão observada na ruptura através de ensaios de tração para as amostras de PLLA e suas blendas.

Em contrapartida à redução dos valores de tensão máxima e tensão na ruptura, observada nas blendas à medida que o PLLA-estrela é adicionado à composição, observa-se significativo aumento na deformação sofrida pelas amostras até o momento de sua ruptura, na Figura 21 é apresentado gráfico comparativo dos valores exibidos pelo PLLA e suas blendas.

O valor de deformação encontrado é próximo aos 8% para o PLLA, e observase que, ao adicionar-se PLLA-Estrela, o valor passa para aproximadamente 13% na primeira composição contendo o PLLA-Estrela (blenda 90), atingindo valor superior aos 23% para a blenda 50, dessa forma, conclui-se que a adição de PLLA-Estrela à matriz polimérica de PLLA favorece no aumento da deformação do material antes de sua ruptura. Assim, o PLLA-Estrela é menos resistente, porém, mais flexível do que o PLLA e sua adição colabora com o aumento da maleabilidade da blenda.



Figura 21 - Deformação observada na ruptura através de ensaios de tração para as amostras de PLLA e suas blendas.

O módulo de Young, propriedade intrínseca dos materiais, é o módulo de elasticidade do material, e nos fornece a informação sobre a tensão necessária para que o material sofra deformação. A seguir na Figura 22, é apresentado o módulo de Young observado para as amostras de PLLA e suas blendas.

Observam-se valores próximos aos 1600 MPa para o PLLA, e na faixa de 900 MPa para a blenda 50, de maneira geral observa-se tendência de diminuição do módulo de Young para as amostras à medida que o PLLA-Estrela é adicionado à composição das blendas.



Figura 22 - Módulo de Young das amostras obtidos através de ensaios de tração para as amostras de PLLA e suas blendas

A seguir, na Tabela 10 são apresentados os valores de tensão máxima, tensão na ruptura, deformação na ruptura e módulo de Young observados para as amostras de PLLA e de suas blendas, assim como os valores de desvio padrão, calculados para cada amostra.

Amostra	Tensão Máxima (MPa)	Tensão na Ruptura (MPa)	Deformação na Ruptura (%)	Módulo de Young (E) (MPa)
PLLA	18,15 ± 2,68	11,22 ± 1,25	7,96 ± 0,10	1596 ± 119,92
Blenda 90	$14,43 \pm 0,36$	8,55 ± 0,13	12,56 ± 1,28	1512 ± 121,53
Blenda 80	12,74 ± 0,31	7,81 ± 0,23	14,41 ± 1,18	1298 ± 85,26
Blenda 70	10,58 + 0,36	6,57 ± 0,32	17,17 ± 1,38	1104 ± 94,50
Blenda 60	9,38 ± 0,37	5,31 ± 0,40	20,88 ± 1,14	1006 ± 88,77
Blenda 50	8,11 ± 0,25	5,10 ± 0,38	23,03 ± 2,00	878 ± 93,65

Tabela 10 - Valores de tensão máxima, tensão na ruptura, deformação na ruptura e módulo de elasticidade para as amostras de PLLA e suas blendas.

Dessa forma é possível concluir que à medida que é reduzido o teor de PLLA as blendas apresentam-se menos rígidas e mais flexíveis, sendo que para a composição de 50%, em relação às demais blendas, a redução da resistência mecânica não é tão significativa considerando-se o ganho na capacidade de deformação do material.

Cabe salientar que durante a realização da avaliação qualitativa visual, após 90 dias da produção das blendas, observou-se migração de material oleaginoso, possivelmente glicerol, para a superfície da blenda 50, dessa forma a composição não apresentou-se estável, porém, durante a realização do ensaio mecânico, não observou-se comportamento diferenciado ou inferior para esta composição, devida realização de ensaio de tração imediatamente após a produção das blendas.

4.9 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Através das análises de MEV, foi possível avaliar a morfologia superficial das amostras, dessa forma foi possível avaliar as diferenças estruturais geradas pela adição do PLLA-Estrela à matriz polimérica de PLLA.

A seguir, na Figura 23, é apresentada a micrografia para a amostra de PLLA, inicialmente sem imersão em solução salina tamponada, seguido pela amostra imersa por 28 dias e finalizando com a amostra imersa por 56 dias.

Conforme pode-se observar nas micrografias do PLLA, a amostra que não foi submetida à imersão em solução salina tamponada (a) apresenta poucos sítios cristalinos quando comparada às amostras imersas por 28 dias (b) e 56 dias (c), inicialmente observa-se ausência de rugosidades, o que é observado nas amostras imersas por 28 dias e 56 dias. Na amostra com 56 dias de imersão, observa-se que os sítios cristalinos apresentam maiores dimensões que na amostra com 28 dias de imersão, conforme já mencionado, isso ocorre devido aumento da cristalinidade durante a fase de degradação do material.

Observa-se ausência de rugosidades na superfície da amostra, diferentemente das amostras de blendas, isso ocorre para o PLLA devido à interação existente entre o solvente (clorofórmio) e as cadeias de PLLA, ambas as fases são apolares o que faz o tempo de permanência do solvente junto ao polímero ser maior, dessa forma a lenta evaporação do solvente possibilita que haja boa regularidade sobre a superfície da amostra do PLLA.



Figura 23 - Micrografias do PLLA (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão (1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão (5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx).

Através das micrografias obtivas pelo MEV, é possível verificar o surgimento de sítios cristalinos nas amostras de PLLA e suas blendas, processo que comumente ocorre para o PLLA durante sua fase de degradação, conforme discorrido por Li em 1999. Durante sua degradação a massa molar passa a reduzir-se, facilitando que as pequenas cadeias presentes na fase amorfa do material, adquiram mobilidade e consequentemente acoplem-se em outras regiões cristalinas, assim, aumentando o tamanho do cristal já existente. Na Figura 24, é apresentada a micrografia da Blenda 90, a morfologia da amostra é bastante diferente da observada para o PLLA, isso ocorre devido à interação entre o solvente e o polímero, para o PLLA que apresenta cadeias longas e relativa apolaridade, o tempo de residência do solvente junto ao polímero é bastante longo, assim, o polímero tende a apresentar superfície lisa.

Ao adicionar o PLLA-Estrela à matriz polimérica de PLLA, altera-se o caráter apolar da blenda, diminuindo a interação entre as cadeias de polímero e o solvente, dessa forma o solvente é expelido do interior das cadeias com maior facilidade, volatilizando rapidamente, causando as irregularidades observadas na amostra. Comparando as imagens das amostras que não foram imersas na solução salina tamponada com as amostras que foram imersas por 56 dias, é possível observar diferenças morfológicas geradas por processos de degradação do material, observa-se a tendência da diminuição dos poros presentes na amostra, esse processo ocorre devido à reorganização das pequenas cadeias de PLLA, que formam-se através da degradação de cadeias maiores, que adquirem mobilidade e acomodam-se em regiões mais estáveis. É possível observar também, o surgimento de sítios cristalinos, cujo aparecimento está relacionado com o processo de degradação do PLLA. O mesmo comportamento observado para a amostra de Blenda 90, é percebido para as amostras de Blenda 80, 70 e 60, apresentadas nas Figuras 25, 26 e 27.



Figura 24 - Micrografias da Blenda 90 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão (1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão (5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx).



Figura 25 - Micrografias da Blenda 80 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão (1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão (5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx).



Figura 26 - Micrografias da Blenda 70 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão (1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão (5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx).



Figura 27 - Micrografias da Blenda 60 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão (1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão (5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx).

Para a amostra de Blenda 60 é observado comportamento diferenciado das outras blendas, observam-se vazios de maior dimensão do que os observados para as outras amostras, esse fato possivelmente tenha ocorrido por contas de fator externo à produção das blendas, a temperatura ambiente, que não foi controlada durante o processo de produção das blendas. Caso a temperatura ambiente, no momento da produção desta blenda, fosse maior do que a observada para a produção das outras blendas, a evaporação do solvente poderia ocorrer de forma mais acelerada que o normal, e por conta disso, os poros observados na amostra seriam maiores.

Para a amostra da Blenda 50 é observado comportamento ligeiramente diferenciado do observado para as outras amostras, apresentado a seguir na Figura 28, uma hipótese para o ocorrido está relacionado com o possível excesso de glicerol na amostra de PLLA-Estrela utilizado para a produção das blendas, imagina-se que haja um ponto de saturação, onde é observada uma solubilidade máxima entre as fases envolvidas, portanto é possível afirmar que blendas de PLLA e PLLA-Estrela

contendo quantidades de até 40% de PLLA-Estrela em sua composição são miscíveis ou parcialmente miscíveis.



Figura 28 - Micrografias da Blenda 50 (a) sem tratamento (1kx); (b) 28 dias de imersão (1kx); (c) 56 dias de imersão (1kx); (d) sem tratamento (5kx); (e) 28 dias de imersão (5kx); (f) 56 dias de imersão (5kx).

Avaliando a imersão das amostras na solução salina tamponada é possível observar um processo de degradação ligeiramente diferenciado para a amostra da Blenda 50, os poros existentes inicialmente quase que desaparecem após os 56 dias de imersão na solução, conforme já mencionado, o possível excesso de glicerol na composição do copolímero de PLLA e glicerol é o possível precursor deste ocorrido, basicamente o glicerol presente na superfície (ou regiões muito próximas a ela) tem maior afinidade com a solução salina do que com o polímero, assim sendo, a imersão nesta solução facilitou a saída do glicerol em excesso da estrutura polimérica, durante esse processo também pode ter ocorrido a degradação de pequenas parcelas de PLLA.

4.10 ENSAIO DE DEGRADAÇÃO IN VITRO

Através da avaliação da perda de massa foi possível verificar que a adição do PLLA-Estrela à matriz polimérica de PLLA favorece o processo de degradação do material, processo este realizado em um curto prazo, em imersão numa solução salina tamponada. Através da avaliação da perda de massa foi possível verificar que a adição do PLLA-Estrela à matriz polimérica de PLLA favorece no processo de degradação do material, processo este realizado a curto prazo em imersão numa solução salina tamponada. Na tabela 11 são apresentados os percentuais de perda exibidos pelas amostras após 28 dias e 56 dias de imersão na solução salina tamponada.

	tamponada por 28 e 56 días.				
Amostra	Perda em 28 Dias (%)	Perda em 56 dias (%)			
PLLA	0,00	0,01			
Blenda 90	0,07	0,12			
Blenda 80	0,48	0,54			
Blenda 70	0,81	0,85			
Blenda 60	1,08	1,12			
Blenda 50	1,19	1,22			

Tabela 11 -Perda de massa observada para as amostras após a imersão em solução salina tamponada por 28 e 56 dias.

A degradação do PLLA ocorre em tempos superiores aos 24 meses, o que observa-se em relação às amostras das blendas são perdas de massa possivelmente relacionadas com excesso de glicerol na produção do copolímero de PLLA. No caso do PLLA-Estrela, sugere-se que nem todo glicerol presente na composição do copolímero esteja ligado quimicamente, dessa forma, o glicerol, que apresenta maior afinidade com a solução salina tamponada, migra da superfície (ou de regiões muito próximas a ela) para a solução. Esse fato alia-se à avaliação visual realizada após 90 dias da produção das blendas, onde foi observada a migração de material fluido para a superfície da amostra Blenda 50, o que ocorre devido à imiscibilidade entre as cadeias poliméricas e o glicerol, que tende a migrar do interior das cadeias de PLLA para a superfície.

Durante a imersão na solução salina tamponada também é possível que tenha ocorrido a degradação de pequenas parcelas da fase polimérica de PLLA e também de cadeias de baixa massa molecular presentes na estrutura do PLLA-Estrela, porém, associados ao fato explicado anteriormente.

4.11 AVALIAÇÃO DO MATERIAL PARA USO COMO IMPLANTE ÓSSEO

É importante frisar que atualmente tanto o desenvolvimento e a aplicação de biomateriais, que são destinados à reparação óssea, tem focado num conceito de bioatividade aliado ao de biointegração. Ou seja, o material deve ter a habilidade de formar em sua superfície uma camada de hidroxiapatita quando estiver em contato com os tecidos vivos, e assim ligando-se de forma química ao tecido ósseo.

Através de análises de MEV observou-se a mineralização dos sais presentes na solução de Kokubo, sobre a superfície da Blenda 70, imersa por 21 dias na solução SBF.

A seguir, na Figura 29 é apresentada a micrografia da Blenda 70, onde é possível observar a presença de pequenas partículas formadas sobre a superfície da amostra.

As análises de EDS evidenciaram a presença de cálcio e fósforo sobre a superfície da amostra analisada. A análise de espectroscopia de energia dispersiva, por si só, não fornece informações sobre a estrutura do mineral observado sobre a superfície, apenas indícios que o processo biomimético tenha ocorrido. A seguir, na Figura 30, é apresentado espectro de EDS para a amostra da Blenda 70 com 21 dias de imersão na SFC.

Além dos íons de cálcio, carbono, oxigênio e fósforo, sinalizados no espectro, foram detectados presença de íons de cloro e magnésio na superfície da amostra, porém, em pequenas proporções (menores que 0,01% em peso). Durante a análise de EDS, restringiu-se o cálculo percentual dos átomos de carbono e oxigênio pelo *software*, devido as amostras serem recobertas com o carbono, conterem átomos de carbono e oxigênio em sua estrutura.



Figura 29 - Micrografia da Blenda 70 imersa por 21 dias na SFC com aumento de 5 kX.

Através dos valores observados para o cálcio 63,29% (peso) e para o fósforo 36,71% (peso), e os valores de massa atômica de cada um, foi possível calcular a razão molar entre as espécies envolvidas, obtendo-se o valor para a relação Ca/P de 1,33, que, de acordo com registros de Almeida e colaboradores (2007), corresponde à estrutura de fosfato octacálcico (Ca₈H₂(PO₄)₆5H₂O). Portanto, conclui-se que não houve a formação de hidroxiapatita, porém, observou-se a possível formação de um fosfato que é precursor de sua formação. Testes com maior tempo de exposição e/ou maior quantidade de amostra devem ainda ser conduzidos para elucidar melhor este ponto. De qualquer forma, pode-se afirmar que a formação de hidroxiapatita pode ser possível nos materiais avaliados.



Figura 30 - Espectro de EDS para a amostra da Blenda 70, imersa por 21 dias na solução simuladora de fluido corpóreo.

O processo biomimético é realizado na tentativa de reproduzir os processos que ocorrem *in vivo* nos organismos, nem sempre a reprodução destes processos consegue ser fidedigna, durante a análise dos resultados deve-se sempre levar em consideração alguns fatores, tal como: a concentração dos íons dissolvidos no plasma sanguíneo e regenerada constantemente, através da ingestão de alimentos e líquidos e também de exercícios físicos, por exemplo; assim sendo, ao realizar-se o procedimento *in vitro*, nem sempre será possível a realização dessa constante regeneração dos íons dissolvidos na solução. Outro fator a se considerar são as dimensões das partículas mineralizadas sobre as superfícies, que podem ser tão pequenas a ponto de não serem detectadas pelas análises de MEV, visto que nem sempre é possível explorar todas as áreas da amostra para evidenciar a formação destes minerais sobre sua superfície.

5 CONCLUSÕES

O uso de Sn(Oct)₂ para promover reações de polimerização por abertura de anéis de LLA mostra-se eficiente na produção de PLLA, em temperaturas de 120 °C e 140 °C.

As reações de polimerização por abertura de anel pela técnica de polimerização em solução, mostram-se menos eficientes quanto aos rendimentos reacionais, devido à baixa atividade catalítica do Sn(Oct)₂ nas condições propostas.

As melhores condições reacionais para a produção de PLLA compreendem o uso de baixas pressões, geradas por bomba de vácuo (cerca de 600mmHg), temperaturas de 120 °C, durante 6 horas de reação, utilizando 0,25 % de Sn(Oct)₂ (peso) em relação ao L-lactídeo, para formação das membranas de PLLA.

A presença de apenas uma T_g nas curvas de DSC das blendas confirmou a produção de blendas com fases miscíveis e compatíveis. A elevada T_m tanto para a amostra de PLLA (177,6 °C) quanto para as amostras das blendas (variação entre 155,3 °C e 172,0 °C), possibilitam seu processamento através de extrusão e injeção, uma vez que a degradação térmica, constatada através de análises termogravimétricas, confirmaram degradação inicial em temperaturas superiores aos 220 °C.

A utilização do copolímero de PLLA e glicerol (PLLA-Estrela) na composição das blendas confere propriedades mecânicas diferenciadas para as amostras quando comparadas ao PLLA, sendo que à medida que é reduzido o teor de PLLA as blendas se tornam menos rígidas e com maior capacidade de deformação. No entanto, foi verificado que provavelmente, o glicerol é exudado do PLLA-Estrela na composição de 50%, alterando as propriedades do material.

A adição de PLLA-Estrela à composição das blendas promove maior hidrofilicidade às amostras. As blendas de PLLA, contendo 30% de PLLA-Estrela em sua composição, têm potencial promissor para uso como biomateriais, possivelmente em engenharia de tecidos ou implantes para fraturas ósseas.

5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A elaboração da presente pesquisa deixou algumas questões em aberto, sendo necessária sua investigação para elucidação dos resultados encontrados:

Realizar análises de ressonância magnética nuclear ¹H-RMN e ¹³C-RMN, para complementar os resultados referentes às estruturas químicas do PLLA e do copolímero de PLLA e glicerol.

Realizar análises de cromatografia de permeação em gel GPC para verificar a massa molar dos polímeros e copolímeros envolvidos na obtenção das blendas.

Realizar procedimento biomimético nas amostras adotando como referência algum biovidro comercial, que servirá como controle positivo da formulação de SFC, paralelamente ao ensaio previsto pela norma.

Realizar análises mais precisas para a qualificação dos minerais depositados sobre a superfície das amostras, tal como Espectroscopia RAMAM e análise de difração de raios X.

Realizar testes de adesão celular; ensaios para liberação de fármacos e ensaio de citotoxicidade para definir melhor potenciais aplicações dos materiais sintetizados na área médica.

6 REFERÊNCIAS

ABIPLAST. Conceitos Básicos Sobre Materiais Plásticos - Relatório. São Paulo 2014.

ALMEIDA FILHO, E. D. et al. Biomateriais: deposição de hidroxiapatita sobre superfície de Ti-cp modificada por aspersão térmica. **Química Nova**, v. 30, p. 1129-1232, 2007. ISSN 0100-4042. Disponível em: < <u>http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000500034&nrm=iso</u> >.

ARMENTANO, I. et al. Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review. **Polymer Degradation and Stability,** v. 95, n. 11, p. 2126-2146, 11// 2010. ISSN 0141-3910. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391010002430</u> >.

ASTM. Standard test method for tensile properties of thin plastic sheeting. <u>D882</u> 1995.

BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y. J. K.; LIMA, D. P. D. Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. **Química Nova**, v. 34, p. 306-319, 2011. ISSN 0100-4042. Disponível em: < <u>http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422011000200025&nrm=iso</u> >.

BOCCACCINI, A. R. et al. Poly(D,L-lactide) (PDLLA) foams with TiO2 nanoparticles and PDLLA/TiO2-Bioglass® foam composites for tissue engineering scaffolds. **Journal of Materials Science,** v. 41, n. 13, p. 3999-4008, 2006. ISSN 1573-4803. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1007/s10853-006-7575-7</u> >.

BOSCO, R. et al. Surface Engineering for Bone Implants: A Trend from Passive to Active Surfaces. **Coatings,** v. 2, n. 3, p. 95, 2012. ISSN 2079-6412. Disponível em: < <u>http://www.mdpi.com/2079-6412/2/3/95</u> >.

CASARANO, R. **Copolímeros Biodegradáveis com Potencial uso como Biomateriais**. 2009. 281 (Doutorado). Química Orgânica, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo.

CASTRO, M. L. D. **Copolímeros Estatísticos de Caprolactona e L,L-Dilactídeo -Síntese, Caracterização e Propriedades**. 2006. 173 (Doutorado). Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo.

CHEN, H. et al. Synthesis and characterization of side chain polymer with helical PLLA segments containing mesogenic end group. **Polymer**, v. 52, n. 2, p. 400-408, 1/21/2011. ISSN 0032-3861. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386110010360 >.

CHEN, J.-P.; SU, C.-H. Surface modification of electrospun PLLA nanofibers by plasma treatment and cationized gelatin immobilization for cartilage tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 7, n. 1, p. 234-243, 1// 2011. ISSN 1742-7061.

Disponível

em:

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706110003855 >.

DAVACHI, S. M. et al. Investigating composite systems based on poly I-lactide and poly I-lactide/triclosan nanoparticles for tissue engineering and medical applications. **Materials Science and Engineering: C,** v. 58, p. 294-309, 1/1/ 2016. ISSN 0928-4931. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493115302812 >.

DRUMRIGHT, R. E.; GRUBER, P. R.; HENTON, D. E. Polylactic Acid Technology. **Advanced Materials**, v. 12, n. 23, p. 1841-1846, 2000. ISSN 1521-4095. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/1521-4095(200012)12:23<1841::AID-</u> <u>ADMA1841>3.0.CO;2-E</u> >.

DUDA, A.; KOWALSKI, A. Thermodynamics and Kinetics of Ring-Opening Polymerization. In: (Ed.). **Handbook of Ring-Opening Polymerization**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009. p.1-51. ISBN 9783527628407.

DURAN, N.; MORAIS, P. C. D.; MATTOSO, L. H. C. **Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. São Paulo: Artiliber, 2006. 208

FENG, B. et al. Polylactic Acid: Synthesis, Properties, and Applications. In: (Ed.). **Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials**: Taylor & Francis, v.null, 2015. p.6480-6490. ISBN 1-4398-9879-0.

FLORY, P. J. Principles of Polymer Chemistry. 1. New York: 1953. 672

FRANCHETTI, S. M. M.; MARCONATO, J. C. Polímeros biodegradáveis - uma solução parcial para diminuir a quantidade dos resíduos plásticos. **Química Nova**, v. 29, p. 811-816, 2006. ISSN 0100-4042. Disponível em: < <u>http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000400031&nrm=iso</u> >.

FRYDRYCH, M. et al. Biomimetic poly(glycerol sebacate)/poly(I-lactic acid) blendscaffolds for adipose tissue engineering. Acta Biomaterialia, v. 18, p. 40-49, 5// 2015.ISSN1742-7061.Disponívelem:http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174270611500104X >.

GROOT, W. et al. Production and Purification of Lactic Acid and Lactide. In: (Ed.). **Poly(Lactic Acid)**: John Wiley & Sons, Inc., 2010. p.1-18. ISBN 9780470649848.

HAN, L. et al. Exclusive Stereocomplex Crystallization of Linear and Multiarm Star-Shaped High-Molecular-Weight Stereo Diblock Poly(lactic acid)s. **The Journal of Physical Chemistry B,** v. 119, n. 44, p. 14270-14279, 2015/11/05 2015. ISSN 1520-6106. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcb.5b06757</u> >.

HORAK, Z. et al. Polymer Blends. In: INC., J. W. S. (Ed.). **Encyclopedia of Polymer Science and Technology**, v.12, 2004. ISBN 978-0-471-27507-7.

<

HSU, Y.-I. et al. Strengthening of hydrogels made from enantiomeric block copolymers of polylactide (PLA) and poly(ethylene glycol) (PEG) by the chain extending Diels– Alder reaction at the hydrophilic PEG terminals. **Polymer,** v. 67, p. 157-166, 6/12/ 2015. ISSN 0032-3861. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386115003523 >.

ISO. Implants for surgery - In vitro evaluation for apatite-forming ability of implant materials. 23317. 23317 2012.

JIE, G. et al. Polylactic Acid: Synthesis, Properties, and Applications. In: (Ed.). **Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials**: Taylor & Francis, v.null, 2015. p.6480-6490. ISBN 1-4398-9879-0.

KARTHIKEYAN, O. P. et al. Review of Sustainable Methane Mitigation and Biopolymer Production. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology,** v. 45, n. 15, p. 1579-1610, 2015/08/03 2015. ISSN 1064-3389. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1080/10643389.2014.966422</u> >.

KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? **Biomaterials,** v. 27, n. 15, p. 2907-2915, 5// 2006. ISSN 0142-9612. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961206000457</u> >.

LASPRILLA, A. J. R. et al. Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices — A review. **Biotechnology Advances,** v. 30, n. 1, p. 321-328, 1// 2012. ISSN 0734-9750. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975011000954 >. Acesso em: 2012/2//.

LEJA, K.; LEWANDOWICZ, G. Polymer Biodegradation and Biodegradable Polymers – a Review. **Journal of Environmental Studies,** v. 19, n. 2, p. 11, 2010.

LI, S. Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. **Journal of Biomedical Materials Research,** v. 48, n. 3, p. 342-353, 1999. ISSN 1097-4636. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(1999)48:3<342::AID-JBM20>3.0.CO;2-7</u> >.

LIU, Q. et al. Synthesis, preparation, in vitro degradation, and application of novel degradable bioelastomers—A review. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 5, p. 715-765, 5// 2012. ISSN 0079-6700. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670011001262</u> >.

LUNT, J. Large-scale production, properties and commercial applications of polylactic acid polymers. **Polymer Degradation and Stability,** v. 59, n. 1–3, p. 145-152, 1/3/ 1998. ISSN 0141-3910. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391097001481 >.

LUO, S.-H. et al. Synthesis of biodegradable material poly(lactic acid-co-glycerol) via direct melt polycondensation and its reaction mechanism. **Journal of Polymer Research,** v. 18, n. 6, p. 2093-2102, 2011. ISSN 1572-8935. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1007/s10965-011-9619-1</u> >.

MASUTANI, K.; KIMURA, Y. Chapter 1 PLA Synthesis. From the Monomer to the Polymer. In: (Ed.). **Poly(lactic acid) Science and Technology: Processing, Properties, Additives and Applications**: The Royal Society of Chemistry, 2015. p.1-36. ISBN 978-1-84973-879-8.

MME. Conselho autoriza aumento do percentual de biodiesel em combustíveis. Brasília, 2015. Disponível em: < <u>http://www.brasil.gov.br/economia-e-</u> <u>emprego/2015/10/conselho-autoriza-aumento-do-percentual-de-biodiesel-em-</u> <u>combustiveis</u> >. Acesso em: 08 de março de 2016.

MORENT, R. et al. Plasma Surface Modification of Biodegradable Polymers: A Review. **Plasma Processes and Polymers,** v. 8, n. 3, p. 171-190, 2011. ISSN 1612-8869. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/ppap.201000153</u> >.

MORRISON, R. T.; BOYD, R. N. Organic Chemistry. 6. Prentice Hall, 1992.

MOSAB, K.; KOTIBA, H.; FAWAZ, D. Polylactic Acid: Properties and Applications. In: (Ed.). **Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials**: Taylor & Francis, v.null, 2015. p.6449-6459. ISBN 1-4398-9879-0.

MOTA, C. J. A.; SILVA, C. X. A. D.; GONÇALVES, V. L. C. Gliceroquímica: novos produtos e processos a partir da glicerina de produção de biodiesel. **Química Nova**, v. 32, p. 639-648, 2009. ISSN 0100-4042. Disponível em: < <u>http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000300008&nrm=iso</u> >.

ODIAN, G. Principles of Polymerization. 4. New Jersey: 2004. 832

PAOLI, M.-A. D. **Degradação e Estabilização de Polímeros**. São Paulo: Artiliber, 2008.

PLADIS, P. et al. An Experimental and Theoretical Investigation of the Ring-Opening Polymerization of L,L-Lactide. **Macromolecular Reaction Engineering,** v. 8, n. 12, p. 813-825, 2014. ISSN 1862-8338. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/mren.201400032</u> >.

RAJEEV, M. et al. Polylactic Acid: Synthesis. In: (Ed.). **Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials**: Taylor & Francis, v.null, 2015. p.6460-6479. ISBN 1-4398-9879-0.

RASAL, R. M.; JANORKAR, A. V.; HIRT, D. E. Poly(lactic acid) modifications. **Progress in Polymer Science,** v. 35, n. 3, p. 338-356, 3// 2010. ISSN 0079-6700. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670009001154 >.

RAZAK, S. I. A.; SHARIF, N. F. A.; RAHMAN, W. A. W. A. Biodegradable Polymers and their Bone Applications: A Review. **International Journal of Basic & Applied Sciences**, v. 12, n. 1, p. 31-49, 2012.

RINALDI, R. et al. Síntese de biodiesel: uma proposta contextualizada de experimento para laboratório de química geral. **Química Nova,** v. 30, p. 1374-1380, 2007. ISSN 0100-4042. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000500054&nrm=iso >.

ROSA, D. D. S.; PANTANO, R. F. **Biodegradação - Um ensaio com polímeros**. Itatiba: Editora Universitária São Francisco e Moara Editora, 2003.

SADER, M. S.; FERREIRA, M.; DIAS, M. L. Preparação e caracterização de estruturas porosas de poli(3-hidroxibutirato). **Polímeros,** v. 16, p. 12-18, 2006. ISSN 0104-1428. Disponível em: < <u>http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282006000100006&nrm=iso</u> >.

SINHORETI, M. A. C.; VITTI, R. P.; CORRER-SOBRINHO, L. Biomateriais na Odontologia: panorama atual e perspectivas futuras. **Revista da Associacao Paulista de Cirurgioes Dentistas,** v. 67, p. 256-261, 2013. ISSN 0004-5276. Disponível em: < <u>http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-5276.52762013000400002&nrm=iso</u> >.

SIQUEIRA, R. L.; ZANOTTO, E. D. Biosilicato®: histórico de uma vitrocerâmica brasileira de elevada bioatividade. **Química Nova,** v. 34, p. 1231-1241, 2011. ISSN 0100-4042. Disponível em: < <u>http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-</u> 40422011000700023&nrm=iso >.

SLEPIČKA, P. et al. Surface Modification of Biopolymers by Argon Plasma and Thermal Treatment. **Plasma Processes and Polymers,** v. 9, n. 2, p. 197-206, 2012. ISSN 1612-8869. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/ppap.201100126</u> >.

SÖDERGÅRD, A.; STOLT, M. Industrial Production of High Molecular Weight Poly(Lactic Acid). In: (Ed.). **Poly(Lactic Acid)**: John Wiley & Sons, Inc., 2010. p.27-41. ISBN 9780470649848.

SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. **Química Orgânica - Versão Traduzida do Inglês**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2000.

TAN, L. et al. Biodegradable Materials for Bone Repairs: A Review. **Journal of Materials Science & Technology,** v. 29, n. 6, p. 503-513, 6// 2013. ISSN 1005-0302. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1005030213000558</u> >.

TERAOKA, I. **Polymer solutions: an introduction to physical properties** New York: John Wiley & Sons Inc., 2002. 355 ISBN 0-471-38923-3.

TSUJI, H.; SUGIMOTO, S. Long terminal linear alkyl group as internal crystallization accelerating moiety of poly(I-lactide). **Polymer**, v. 55, n. 18, p. 4786-4798, 9/2/ 2014. ISSN 0032-3861. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386114005977 >.

UNRIC. ONU projeta que população mundial chegue aos 8,5 mil milhões em 2030. <u>http://www.unric.org/pt/actualidade/</u>, 2015. Acesso em: 05 de março de 2016.

WITZKE, D. R.; NARAYAN, R.; KOLSTAD, J. J. Reversible Kinetics and Thermodynamics of the Homopolymerization of I-Lactide with 2-Ethylhexanoic Acid Tin(II) Salt. **Macromolecules,** v. 30, n. 23, p. 7075-7085, 1997/11/01 1997. ISSN 0024-9297. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/ma970631m</u> >.