



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
ENGENHARIA DE MATERIAIS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO POLI(ÁCIDO LÁCTICO) PARA
POTENCIAL USO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACOS**

ANA CLÁUDIA MEDEIROS DE CARVALHO

Orientador(a): Profa. Dra. Maria Carolina Burgos Costa do Nascimento

Co-orientador: Edson Noriyuki Ito

Novembro de 2013

Natal – RN



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
ENGENHARIA DE MATERIAIS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO POLI(ÁCIDO LÁCTICO) PARA
POTENCIAL USO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
FÁRMACOS**

ANA CLÁUDIA MEDEIROS DE CARVALHO

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Norte, junto ao programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como parte dos pré-requisitos para a obtenção do título de mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientador(a): Profa.Dra. Maria Carolina Burgos Costa do Nascimento


Co-orientador: Edson Noriyuki Ito

Novembro de 2013

Natal – RN

ATA Nº 08/2013 - REALIZAÇÃO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DA ALUNA **Ana Cláudia Medeiros de Carvalho** DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE.

Aos onze dias do mês de novembro de dois mil e treze, às nove horas no auditório do Centro de Ciências Exatas e da Terra (CCET) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), realizou-se a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "Síntese e Caracterização do Poli(ácido láctico) para potencial uso em Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos," da mestranda **Ana Cláudia Medeiros de Carvalho**, do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais (PPGCEM), tendo como orientadora a Prof. Dr. Maria Carolina Burgos Costa do Nascimento. A Banca Examinadora foi composta pelos Professores Drs: Maria Carolina Burgos Costa do Nascimento (Orientador e Presidente da Banca) - UFRN; Arnóbio Antonio da Silva (Examinador Interno) - UFRN e Maria Ingrid Rocha Barbosa Schiavon (Examinadora Externa) - UNICAMP. Inicialmente, a orientadora expôs ao público presente o roteiro formal da Defesa de Dissertação e, em seguida, deu início aos trabalhos da Banca, passando a palavra à candidata, para que desse início a apresentação de seu trabalho, marcando o tempo médio de cinquenta minutos para a devida explanação. Concluída a exposição da candidata, a Presidente da Banca passou a palavra aos examinadores, que deram início ao exame oral. Terminada a arguição oral, solicitou aos presentes e à mestranda que se retirassem do recinto para que a Banca proferisse o julgamento. A orientador solicitou o retorno do candidato e do público e em seguida foi comunicado que a aluna Ana Cláudia Medeiros de Carvalho foi APROVADO na Defesa de Dissertação de Mestrado de acordo com as normas vigentes na UFRN. A versão final da Dissertação deverá ser entregue ao PPGCEM, no prazo de 30 dias; contendo as modificações sugeridas pela Banca Examinadora. Conforme o artigo 43, §2º da Resolução nº 072/2004 - CONSEPE, o candidato não terá o título se não cumprir as exigências acima. Nada mais tendo sido tratado, a Ata da Sessão Pública de Defesa de Dissertação de Mestrado foi assinada pelos membros da Banca Examinadora e pelo candidato ao título.




Prof. Dr. Maria Carolina Burgos Costa do Nascimento
Orientadora e Presidente da Banca



Prof. Dr. Arnóbio Antonio da Silva Júnior
Examinador Interno



Prof. Dr. Maria Ingrid Rocha Barbosa Schiavon
Examinadora Externa



Ana Cláudia Medeiros de Carvalho
Candidata

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, Uilka e Guaraci.

E em especial, ao meu irmão, Uile.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me mantido em pé nos momentos de dificuldade.

À Profa. Dra. Maria Carolina Burgos Costa do Nascimento pelo apoio e orientação.

Ao Prof. Dr. Edson Noriyuki Ito pela co-orientação e pelo espaço físico do Labpol

À Beatriz Simão De Souza Neta Mendes pela incrível parceria durante esses dois anos de mestrado.

Aos colegas do laboratório de Reologia e Processamento de Polímeros da UFRN
(Labpol)

Aos colegas do laboratório de Síntese Química de Materiais

À Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais por permitir a realização deste trabalho de mestrado

Ao CNPq, pelo apoio financeiro ao projeto e pela bolsa

À Dra. Maria Ingrid Rocha Barbosa pelas análises de DSC

Ao prof. Dr. Mauricio Roberto Bomio Delmonte pelo auxílio dentro do laboratório e pelas análises de FTIR

Ao Instituto de Macromoléculas e UFRJ pelas análises de cromatografia por exclusão de tamanho.

*Só conheço uma liberdade, e essa é a liberdade do
pensamento.*

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Com os avanços na medicina, a expectativa de vida da população mundial vem crescendo consideravelmente nas últimas décadas. Pesquisas vêm sendo realizadas visando manter a qualidade de vida da população através do desenvolvimento de novas drogas e novos procedimentos cirúrgicos. Os biomateriais são estudados atualmente, e sua utilização vai desde a reconstrução de tecidos e órgãos afetados por patologias ou outros tipos de falha, à utilização em sistema de liberação de fármacos capazes de prolongar o tempo do medicamento no organismo e aumentar a sua biodisponibilidade. Os biopolímeros consistem em uma classe de biomateriais muito visada pelos pesquisadores, uma vez que apresentam propriedades ideais para tal aplicação, como alta biocompatibilidade e biodegradabilidade. O Poli(ácido láctico) (PLA) é um biopolímero usado como biomaterial, e seu monômero, o ácido láctico, é eliminado pelo ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs). É possível sintetizar o PLA através de várias rotas de síntese, no entanto, a policondensação direta é a rota mais barata devido ao uso de poucas etapas de polimerização. Neste trabalho foi utilizada a ferramenta de planejamento fatorial para produzir PLAs com diferentes massas molares, a partir da policondensação direta do ácido láctico, com características adequadas para a utilização em sistema de liberação de fármacos (SLFs). Por meio do planejamento observou-se que o tempo de esterificação é o estágio mais importante na obtenção de uma maior massa molar na rota de policondensação. Os Infravermelhos por Transformada de Fourier (FTIR) obtidos apresentaram espectrogramas equivalentes ao de PLAs disponíveis na literatura. Resultados de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) mostraram que todos os PLAs produzidos são semicristalinos, com temperaturas de transição vítreas (T_g) variando entre 36 – 48°C e temperaturas de fusão (T_m) variando entre 117 – 130°C. As massas molares, caracterizadas a partir de Cromatografia por Exclusão de Tamanho (SEC), variaram entre 1000 – 11000 g/mol. Os PLAs obtidos apresentaram uma morfologia fibrosa caracterizada por meio de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

Palavras-chave: Biomaterial, poli(ácido láctico), síntese, policondensação, sistema de liberação de fármacos.

ABSTRACT

With the advances in medicine, life expectancy of the world population has grown considerably in recent decades. Studies have been performed in order to maintain the quality of life through the development of new drugs and new surgical procedures. Biomaterials is an example of the researches to improve quality of life, and its use goes from the reconstruction of tissues and organs affected by diseases or other types of failure, to use in drug delivery system able to prolong the drug in the body and increase its bioavailability. Biopolymers are a class of biomaterials widely targeted by researchers since they have ideal properties for biomedical applications, such as high biocompatibility and biodegradability. Poly (lactic acid) (PLA) is a biopolymer used as a biomaterial and its monomer, lactic acid, is eliminated by the Krebs' Cycle (citric acid cycle). It is possible to synthesize PLA through various synthesis routes, however, the direct polycondensation is cheaper due the use of few steps of polymerization. In this work we used experimental design (DOE) to produce PLAs with different molecular weight from the direct polycondensation of lactic acid, with characteristics suitable for use in drug delivery system (DDS). Through the experimental design it was noted that the time of esterification, in the direct polycondensation, is the most important stage to obtain a higher molecular weight. The Fourier Transform Infrared (FTIR) spectrograms obtained were equivalent to the PLAs available in the literature. Results of Differential Scanning Calorimetry (DSC) showed that all PLAs produced are semicrystalline with glass transition temperatures (T_g) ranging between 36 - 48 °C, and melting temperatures (T_m) ranging from 117 to 130 °C. The PLAs molecular weight characterized from Size Exclusion Chromatography (SEC), varied from 1000 to 11,000 g/mol. PLAs obtained showed a fibrous morphology characterized by Scanning Electron Microscopy (SEM).

Keywords: Biomaterial, poly (lactic acid), synthesis, polycondensation, Drug delivery systems.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da técnica da Engenharia Tecidual	21
Figura 2. Evolução dos biomateriais.....	22
Figura 3. Cronograma dos Sistemas de Liberação de Fármacos disponíveis no mercado aprovados pela FDA	25
Figura 4. Publicações com os termos <i>Polymer Drug Delivery Systems</i> , encontradas no banco de dados <i>Sciencedirect.com</i> , entre 2007 e 2012.....	26
Figura 5. Ciclo completo do poli(ácido láctico)	27
Figura 6. Estereofomas do ácido láctico.....	28
Figura 7. Reações de condensação do ácido láctico. Formação do lactídeo, oligômeros, produtos de reação e poli(ácido láctico)).....	29
Figura 8. Mecanismos de síntese de PLA de alta massa molar.....	31
Figura 9. Esquema da reação de policondensação do ácido láctico	32
Figura 10. Reação de extensores de cadeia formando pré-polímeros à base de ácido láctico usando diisocianatos.	34
Figura 11. Esquema do processo de policondensação por desidratação azeotrópica do PLA.	35
Figura 12. Esquema da polimerização por abertura de anel.	36
Figura 13. Estereofomas do lactídeo.....	37
Figura 14. Octoato de estanho (SnOct ₂).	37
Figura 15. Mecanismo de propagação da polimerização do poli(lactídeo) a partir de um grupo terminal –OH.....	38
Figura 16. Mecanismo de iniciação da polimerização de lactídeo pela formação de alcóxido de estanho (II).....	39
Figura 17. Principais solventes orgânicos do PLLA e do P(rac-LA).....	41
Figura 18. Sistema utilizado por Achmad <i>et al.</i> (2009) para realizar a policondensação do PLA.....	43
Figura 19. Sistema de síntese de PLA.....	48
Figura 20. Polímero bruto.....	48
Figura 21. Precipitação do polímero sintetizado.....	49
Figura 22. Sistema utilizado na realização dos experimentos do planejamento da etapa de desidratação do ácido láctico.	51
Figura 23. Sistema utilizado no planejamento fatorial da policondensação do PLA.....	52
Figura 24. Polímeros sintetizados e precipitados ao final do planejamento fatorial da policondensação do PLA.....	54
Figura 25. Fluxograma da etapa experimental do planejamento fatorial da policondensação direta do ácido láctico.	55
Figura 26. (a) Início da formação de subprodutos nas paredes do condensador, (b) subprodutos entupindo o condensador.	60
Figura 27. Condensador <i>Allihn</i> de 400 mm contendo água formada durante a síntese misturada a outros subprodutos.....	61
Figura 28. Gráfico de pareto para a quantidade de água total após a síntese.....	63
Figura 29. Superfície de resposta para a quantidade de água total após a síntese, em função dos parâmetros tempo e pressão.	64

Figura 30. Gráfico dos valores preditos <i>versus</i> valores observados para a quantidade de água total após a síntese.	65
Figura 31. Superfície de contorno do tempo em função da pressão, para a quantidade de água total após a síntese.	66
Figura 32. Gráfico de Pareto para a quantidade de água total após a policondensação.	68
Figura 33. Comparação das massas molares dos polímeros sintetizados.	71
Figura 34. Gráfico de Pareto para a Mn (g/mol) (baseado no Erro Puro)	72
Figura 35. Gráfico de Pareto para o Mn (g/mol) (baseado na SS Residual).....	74
Figura 36. Gráfico de Pareto para o Mw (g/mol).	76
Figura 37. Gráfico de Pareto para o Mw, SS residual.	77
Figura 38. DSC do primeiro aquecimento e resfriamento de todas as amostras.	79
Figura 39. DSC do segundo aquecimento das amostras de PLA.	80
Figura 40. DSC de todas as amostras de PLA.	81
Figura 41. Gráfico de Pareto para a Tg (Erro Puro).	84
Figura 42. Gráfico de Pareto para a Tg (SS Residual).	85
Figura 43. Gráfico de Pareto para a Tm (Erro Puro).	86
Figura 44. Gráfico de Pareto para a Tm (SS Residual).	88
Figura 45. Espectro de absorção na região de Infravermelho de todas as amostras de PLA.	89
Figura 46. Espectrograma de infravermelho do PLA 7.	90
Figura 47. Microscopias eletrônicas de varredura de uma amostra dos PLAS.	92
Figura 48. EDS de uma amostra de PLA 8.	93
Figura 49. DSC em função do tempo, PLA 1.	104
Figura 50. DSC em função do tempo, PLA 2.	104
Figura 51. DSC em função do tempo, PLA 3.	105
Figura 52. DSC em função do tempo, PLA 4.	105
Figura 53. DSC em função do tempo, PLA 5.	106
Figura 54. DSC em função do tempo, PLA 6.	106
Figura 55. DSC em função do tempo, PLA 7.	107
Figura 56. DSC em função do tempo, PLA 8.	107
Figura 57. DSC em função do tempo, PLA 9.	108
Figura 58. DSC em função do tempo, PLA 10.	108
Figura 59. DSC em função do tempo, PLA 11.	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais polímeros usados em Sistemas de Liberação de Fármacos disponíveis no mercado, aprovados pela FDA.	25
Tabela 2. Propriedades mecânicas do PLA, PS e PET.	40
Tabela 3. Fatores analisados na desidratação do ácido láctico com seus níveis inferiores, superiores e pontos centrais.	50
Tabela 4. Planejamento experimental para o estágio de desidratação do ácido láctico.	50
Tabela 5. Fatores do planejamento fatorial da policondensação do PLA, analisados com seus níveis inferiores, superiores e pontos centrais.	52
Tabela 6. Matriz do planejamento fatorial (da forma que foi inserido no <i>Statistica</i>) para a policondensação em estado fundido do ácido láctico.	53
Tabela 7. Condições de síntese para o planejamento fatorial da policondensação do PLA.	54
Tabela 8. Padrões de PS.	57
Tabela 9. Valores de água total encontrados ao final de cada síntese da desidratação do ácido láctico.	62
Tabela 10. ANOVA na forma para análise do modelo para a quantidade de água total após a síntese (desidratação do ácido láctico).	64
Tabela 11. Valores de água total encontrados ao final de cada síntese de policondensação do PLA.	67
Tabela 12. ANOVA na forma para análise do modelo para a quantidade de água total após a policondensação.	69
Tabela 13. Valores de Massas Molares Viscosimétrica Média encontradas.	69
Tabela 14. Valores de Mw, Mn e Mz para cada polímero sintetizado no planejamento da policondensação do PLA.	70
Tabela 15. ANOVA na forma para análise do modelo para a massa molar numérica média dos polímeros.	73
Tabela 16. ANOVA na forma para análise do modelo para a massa molar numérica média após a policondensação (SS Residual).	75
Tabela 17. ANOVA na forma para análise do modelo para a quantidade de água total após a policondensação.	77
Tabela 18. ANOVA calculada para a massa molar viscosimétrica média, Mw (SS Residual).	78
Tabela 19. Valores de Tg encontrados a partir do DSC, com seus respectivos Mn.	82
Tabela 20. Valores de Tg, Tm, Tc, ΔC_p , ΔH_m (J/g) e Xc%, encontrados a partir do DSC.	83
Tabela 21. ANOVA calculada para a Tg (°C) (SS Residual).	85
Tabela 22. ANOVA na forma para análise do modelo para a Tm (°C) após a policondensação.	87
Tabela 23. Comparação entre as bandas de absorção do PLA encontradas na literatura e as bandas de absorção do PLA 7.	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

FDA – U.S. Food and Drug Administration

FTIR – Infravermelho por Transformada de Fourier

GPa – Giga Pascal

HDT – Temperatura de Deflexão Térmica

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

Mn – Massa Molar Numérica Média

Mpa – Mega Pascal

Mv – Massa Molar Viscosimétrica Média

Mw – Massa Molar Ponderal Média

Mz – Massa Molar Z Média

PCL - Policaprolactonas

PET – Politerifalato de Etileno

PGLA – Poli(ácido glicólico)

PLA – Poli(ácido láctico)

PS – Poliestireno

ROP – Polimerização por Abertura de Anel

SEC – Cromatografia por Exclusão de Tamanho

SLFs – Sistema de Liberação de Fármacos

SS Residual – Soma Quadrática Residual

Tc – Temperatura de Cristalização

Tg – Temperatura de Transição Vítrea

THF - Tetrahidrofurano

Tm – Temperatura de Fusão

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	15
1.1- INTRODUÇÃO.....	15
1.2-MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS.....	16
CAPÍTULO 02. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DA LITERATURA.	17
2.1- Polímeros Biodegradáveis e Biopolímeros.....	17
2.2- Biomateriais.....	18
2.3- Sistemas de liberação de fármacos (SLF)	22
2.4 – Poli(ácido láctico)	27
2.4.1- Monômero: Ácido Láctico.....	27
2.4.2- Química do Ácido Láctico	29
2.4.3- História da Produção do PLA	29
2.5- Síntese de PLA	31
2.5.1- Condensação direta (Policondensação)	31
2.5.2- Desidratação Azeotrópica	34
2.5.3- Polimerização por Abertura de Anel do Lactídeo	36
2.6 - Propriedades do Poli(ácido láctico)	39
2.7- Revisão da literatura para elaboração do sistema de polimerização	41
2.8- PLA para utilização em Sistemas de Liberação de Fármacos	44
CAPÍTULO 03 - MATERIAIS E MÉTODOS	46
3.1– MATERIAIS	46
3.2– MÉTODOS.....	47
3.2.1- Policondensação direta do ácido láctico	47
3.2.2- Planejamento Experimental	49
3.2.2.1- Desidratação do ácido láctico.....	49
3.2.2.2- Planejamento Fatorial da policondensação em estado fundido do ácido láctico.	51
3.3 – CARACTERIZAÇÃO DOS POLÍMEROS SINTETIZADOS.....	56
3.3.1 – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	56
3.3.2 – Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	56
3.3.3 – Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	56
3.3.4 – Análise de Viscosimetria	56
3.3.5 – Cromatografia por Exclusão de Tamanho (SEC)	57
3.3.6 – Análise Estatística	58
CAPÍTULO 04. RESULTADOS E DISCUSSÃO	59

4.1- Montagem do sistema e escolha das variáveis manipuladas no planejamento experimental.	59
4.2- Desidratação do ácido láctico	62
4.3- Policondensação em estado fundido do PLA, a partir do ácido láctico.	66
4.3.1- Análise da água total.	66
4.3.2- Resultados de Massa Molar	69
4.3.3- Resultados de DSC.....	79
4.2.4- Resultados de FTIR	89
4.2.5- Resultados de MEV/EDS	92
CAPÍTULO 05. CONCLUSÃO.....	94
CAPÍTULO 06. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	96
REFERÊNCIAS	97
APÊNDICE A.....	104

CAPÍTULO 01. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1- INTRODUÇÃO

Os materiais biodegradáveis, em especial os biopolímeros, vêm sendo estudados exaustivamente nas últimas quatro décadas. Esses materiais são bastante investigados para utilização como biomateriais, ou seja, para aplicações na área médica e farmacêutica. Os biomateriais fabricados a partir desses biopolímeros apresentam muitas vantagens em relação aos materiais não degradáveis. Por serem produzidos a partir de fontes renováveis, apresentam alta biocompatibilidade e, por serem biodegradáveis, podem permanecer no organismo até sua completa degradação, evitando a necessidade de uma nova cirurgia para sua retirada (JAHNO, 2005).

Dentre os principais biopolímeros estudados, podemos destacar o poli(ácido láctico) (PLA), que está presente em nosso organismo e pode ser produzido a partir do monômero ácido láctico, um ácido produzido através de fontes renováveis, como o milho (GARLOTTA, 2001).

O PLA é um poliéster alifático, que pode ser sintetizado comercialmente através de duas rotas, a polimerização por abertura do lactídeo, e a policondensação direta do ácido láctico. Por ser realizada em várias etapas, a polimerização por abertura do anel é a rota de síntese mais cara, e a que fornece PLA de alta massa molar. A policondensação direta do ácido láctico ocorre em apenas uma etapa e é a rota de síntese mais barata, no entanto, fornece um polímero de baixa massa molar, o que resulta em aplicações limitadas, sendo o seu uso em Sistemas de Liberação de Fármacos (SLFs) a aplicação mais estudada (AURAS, 2010).

No presente trabalho, foi estudada a síntese do poli(ácido láctico) por meio da policondensação direta do ácido láctico. O estudo foi realizado em um sistema de síntese montado com o menor custo e com a utilização da menor quantidade de solventes e agentes químicos possíveis. Esse estudo foi realizado a partir de um planejamento fatorial do tipo 2^3 com 3 pontos centrais, com o intuito de descobrir os

principais parâmetros de síntese para obtenção de PLA com a maior massa molar possível, para aplicação em Sistemas de Liberação de Fármacos.

1.2-MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS

O poli(ácido láctico), apesar de ser produzido a partir de um monômero de baixo custo, apresenta um elevado preço de mercado. No Brasil, a sua comercialização é, na maioria das vezes, de difícil acesso, sendo possível apenas por meio de importação. Atualmente, cinco gramas de PLA comercial ($M_n \approx 10000$ g/mol) para aplicações na área farmacêutica e biomédica custam em torno de R\$1000 reais (informação encontrada em: <http://www.sigmaaldrich.com>). Com isso, a motivação deste trabalho surgiu devido à dificuldade e o custo elevado para obtenção de PLA comercial, visando direcionar a utilização deste polímero em áreas de aplicação inseridas em pesquisas do grupo de síntese de polímeros da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Este trabalho teve como principal objetivo sintetizar o poli(ácido láctico), com o menor custo possível, por meio da policondensação direta do ácido láctico, para posterior utilização em aplicações biomédicas, em especial, sistemas de liberação de fármacos (SLFs).

Os objetivos secundários do trabalho estão listados a seguir:

- Delineamento de um sistema de síntese de baixo custo, que utilize matéria-prima barata e que possa produzir PLA sem a utilização de atmosfera inerte.
- Utilização de planejamento fatorial para obter os melhores parâmetros de sínteses possíveis, de modo a desenvolver um modelo estatístico válido para o sistema montado;
- Identificar qual parâmetro é responsável pelo aumento da massa molar durante a síntese;
- Obter um polímero final de fácil manipulação;
- Produzir PLA com massa molar adequada para posterior utilização em testes de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos dentro da UFRN.

CAPÍTULO 02. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DA LITERATURA.

2.1- Polímeros Biodegradáveis e Biopolímeros

Polímero é uma macromolécula composta de muitos meros (unidades de repetição) ligados por meio de ligações covalentes. O polímero é produzido a partir de um monômero, isto é, uma molécula com uma unidade de repetição. Quando a cadeia principal é formada por um único mero (ou formado a partir de um único monômero), temos um homopolímero. Quando a cadeia principal é formada por dois ou mais meros diferentes, temos um copolímero (CANEVAROLO, 2006).

Quanto ao comportamento mecânico, os polímeros são divididos entre plásticos, elastômeros e fibras. Os plásticos são uma das mais importantes classes de polímeros e se subdividem em termoplásticos (polímeros que podem ser moldados e remoldados quando submetidos ao aumento de temperatura) e termorrígidos (polímeros que após a primeira moldagem, reagem quimicamente formando ligações cruzadas entre as cadeias, se solidificando e não podendo mais ser moldados). No geral, os polímeros mais utilizados em nosso dia a dia são termoplásticos de baixo custo, baixo nível de exigência mecânica, alta produção, facilidade de processamento entre outras características, conhecidos por termoplásticos convencionais (como o polietileno, poliestireno e o polipropileno), que correspondem à aproximadamente 90% da produção total de polímeros no mundo (CANEVAROLO, 2006).

Os termoplásticos convencionais, produzidos a partir de fontes não renováveis como o petróleo, apresentam alta estabilidade química e física. Essa propriedade é consequência das fortes ligações químicas existentes entre as unidades do monômero constituinte e a falta de microrganismos capazes de digerir esses materiais. Os materiais produzidos a partir desses polímeros praticamente não sofrem degradação no decorrer do tempo, sendo essa característica interessante principalmente quando a aplicação requer durabilidade. Por outro lado, quando esses plásticos são utilizados uma única vez, como em embalagens de alimentos, surgem problemas relacionados ao seu descarte. Soluções como reciclagem e

incineração não atendem à demanda econômica e ambiental dos resíduos plásticos produzidos e, desta forma, novas alternativas vêm sendo estudadas, dentre elas, a produção de plásticos biodegradáveis vem ganhando destaque no cenário mundial (BOGAERT & COSZACH, 2000).

A biodegradação ocorre pela ação de enzimas ou pela decomposição química associada a organismos vivos (bactérias, fungos, etc.) (AMASS *et al.*, 1998). Esse evento ocorre em duas etapas. Primeiro o polímero é fragmentado em espécies de baixa massa molar através de reações abióticas (oxidação, fotodegradação ou hidrólise) ou reações bióticas (degradação por meio de microrganismos). Na segunda etapa tem-se a bioassimilação dos fragmentos do polímero por microrganismos e a sua mineralização (VROMAN & TIGHZERT, 2009).

Polímeros biodegradáveis, quando submetidos a condições favoráveis à biodegradação, podem ser consumidos em semanas ou meses. Alguns polímeros biodegradáveis, como as policaprolactonas (PCL), podem ser obtidos de fontes fósseis, petróleo, ou da mistura de biomassa e petróleo. No entanto, a maioria provem de fontes naturais (BRITO *et al.*, 2011), podendo ser produzidos por sistemas biológicos (microrganismos, plantas e animais), ou sintetizados quimicamente a partir de matérias-primas de fontes renováveis (ex: amido, açúcares, gordura animal, etc.). Os polímeros biodegradáveis produzidos através de fontes naturais renováveis são também chamados de biopolímeros (FLIEGER *et al.*, 2003). Além de serem alternativa para diminuir o impacto ambiental causado pelo descarte atual de lixo plástico, esses materiais são comumente não-tóxicos, o que os tornam interessantes para aplicações na área médica (fios de sutura, implantes, sistema de liberação controlada de drogas, enxerto vascular, etc). Além disso, são biocompatíveis, apresentam a capacidade de dissolução dentro dos organismos, como também, apresentam propriedades mecânicas adequadas para tais aplicações (FALCONE *et al.*, 2007).

2.2- Biomateriais

Os biomateriais são normalmente associados aos materiais colocados em contato com o tecido humano com o objetivo de recompor alguma parte danificada.

Este tipo de material se diferencia de outros materiais por conter uma combinação de propriedades mecânicas, químicas, físicas e biológicas que tornará viável a sua utilização no corpo humano (ORÉFICE *et al.*, 2006). O termo biomaterial foi definido na Conferência de Consenso em Biomateriais para Aplicações Clínicas de 1982 como sendo toda substância (com exceção de drogas) ou combinação de substâncias, de origem sintética ou natural, que possa ser usada por um período de tempo indeterminado, completa ou parcialmente como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do organismo, com a finalidade de manter ou melhorar a qualidade de vida do indivíduo (CARNEIRO, 2007). Isto significa que no sentido mais amplo são enquadrados nesta categoria todos os materiais empregados na medicina, odontologia, medicina veterinária e farmacologia, além daqueles que entram na forma de implantes em contato direto com o tecido humano. Pode-se definir também biomateriais como tudo que, de modo contínuo ou intermitente, entra em contato com fluidos corpóreos, mesmo que esteja localizado fora do corpo. Assim, pinos e placas de fixação externas não são considerados biomateriais; bisturis, lâminas e demais instrumentos cirúrgicos, ao contrário, o são (JAHNO, 2005). Os biomateriais são parte de um importante papel na saúde humana e os biopolímeros são os principais tipos de biomateriais (TIAN *et al.*, 2012).

Durante as décadas de 1960 e 1970, a primeira geração de biomateriais foi desenvolvida para uso em equipamentos médicos e implantes. Uma das principais características desejadas desses materiais é uma combinação de propriedades químicas e físicas equivalentes ao tecido substituído, com a mínima resposta do organismo à presença desse material (HOLZAPFEL *et al.*, 2012; JÚNIOR & WADA, 2007).

Nas décadas de 1980 e 1990, com o melhor entendimento das possíveis respostas do organismo à presença dos biomateriais, surgiu a segunda geração dos mesmos. Passou-se a desenvolver novos tipos de componentes que, ao invés de permanecerem inertes, provocavam uma resposta biológica específica na interface do material, sendo então chamados de componentes bioativos (HENCH & POLAK, 2002). Em meados da década de 1980, os materiais bioativos alcançaram o uso clínico em uma variedade de aplicações odontológicas, ortopédicas e cardiovasculares, e alguns desses materiais ainda fazem parte dos biomateriais

produzidos comercialmente na atualidade. Porém, biomateriais utilizados como implantes permanentes devem apresentar certas propriedades como resistência à abrasão e ao desgaste, durabilidade, resistência à fadiga, estabilidade química e física. Assim, periimplantites causadas por infecções bacterianas, reações locais ou sistêmicas devido a processos imunológicos ou tóxicos, ou ainda falha mecânica, continuam a representar desafios na utilização desses materiais (HOLZAPFEL *et al.*, 2012). Como consequência, materiais com taxas de degradação ajustáveis e propriedades de reabsorção se tornaram cada vez mais importantes e podem oferecer uma solução para as desvantagens do uso de implantes permanentes (HENCH & POLAK, 2002).

Polímeros biodegradáveis, quando utilizados *in vivo*, podem ser atacados por elementos biológicos de forma que a integridade do sistema seja afetada, formando-se fragmentos ou outros subprodutos de degradação, que podem ser removidos do seu local de ação, mas não necessariamente do organismo. De acordo com essa degradação *in vivo*, os materiais podem ser classificados em bioabsorvíveis ou biorreabsorvíveis (JÚNIOR & WADA, 2007). Os bioabsorvíveis são polímeros e dispositivos que podem se dissolver em fluídos corpóreos sem qualquer clivagem da cadeia macromolecular ou diminuição da massa molar, como no caso da dissolução lenta de implantes solúveis em fluidos orgânicos. Os biorreabsorvíveis são materiais poliméricos ou dispositivos sólidos que mostram degradação através da diminuição do tamanho e que são reabsorvidos *in vivo*; ou seja, materiais que são eliminados por rotas metabólicas do organismo (JÚNIOR & WADA, 2007).

Na terceira geração (década de 2000s), os biomateriais estão sendo projetados para estimular as respostas celulares específicas a nível molecular. Os conceitos separados de materiais bioativos e materiais bioabsorvíveis e biorreabsorvíveis convergiram. Materiais bioativos estão sendo feitos a partir de polímeros biorreabsorvíveis, e polímeros biorreabsorvíveis estão sendo feitos bioativos (HENCH & POLAK, 2002), para serem usados em duas rotas de reparo tecidual.

A técnica da Engenharia Tecidual consiste em células progenitoras que são cultivadas em arcabouços (*scarffolds*) biorreabsorvíveis. As células crescem *in vitro* imitando o tecido a ser substituído. Estes arcabouços são então implantados em

pacientes para substituir tecidos doentes ou danificados, e com o tempo os mesmos são reabsorvidos e substituídos pelo tecido anfitrião, como demonstrado no esquema da Figura 1 (HENCH & POLAK, 2002; BARBANTI *et al.*, 2005).

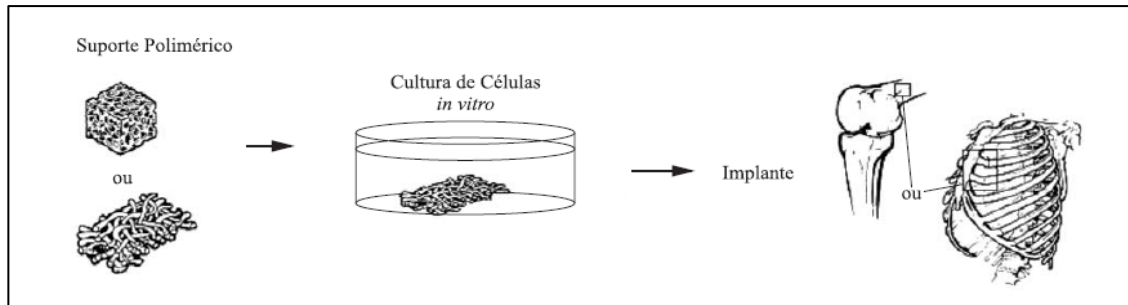


Figura 1. Esquema da técnica da Engenharia Tecidual, adaptado de (BARBANTI *et al.*, 2005).

O processo da regeneração tecidual *in situ* aborda a utilização de biomateriais em forma de pó, soluções ou micropartículas dopadas para estimular a reparação de tecido local. Materiais bioativos liberam agentes químicos sob a forma de produtos de dissolução iônica ou de fatores de crescimento, a taxas controladas por difusão ou colapso de rede que ativam as células em contato com esses estímulos. Essas células produzem fatores de crescimento adicionais que, por sua vez, estimulam outras múltiplas gerações de células cultivadas a auto montar, *in situ*, o tecido danificado (HENCH & POLAK, 2002).

Na presente década uma nova geração de biomateriais, a quarta geração, vem ganhando destaque em pesquisas ao redor do mundo. São os chamados biomateriais inteligentes (*smart biomaterials*) ou biomimético (HOLZAPFEL *et al.*, 2012). Os materiais biomiméticos são materiais que imitam o ambiente biológico para provocar uma resposta celular desejada. A interação das células com o material pode se dar, por exemplo, através do uso de receptores integrados ao material, ou até mesmo pela moldagem de um material em escala micro ou nanométrica, dimensões nas quais as células podem “sentir” e responder ao material de forma determinada (DROTLEFF *et al.*, 2004).

Obviamente, essa divisão entre diferentes gerações de biomateriais tem caráter didático, e as pesquisas continuam sendo realizadas em todas as áreas, como mostrado na Figura 2.

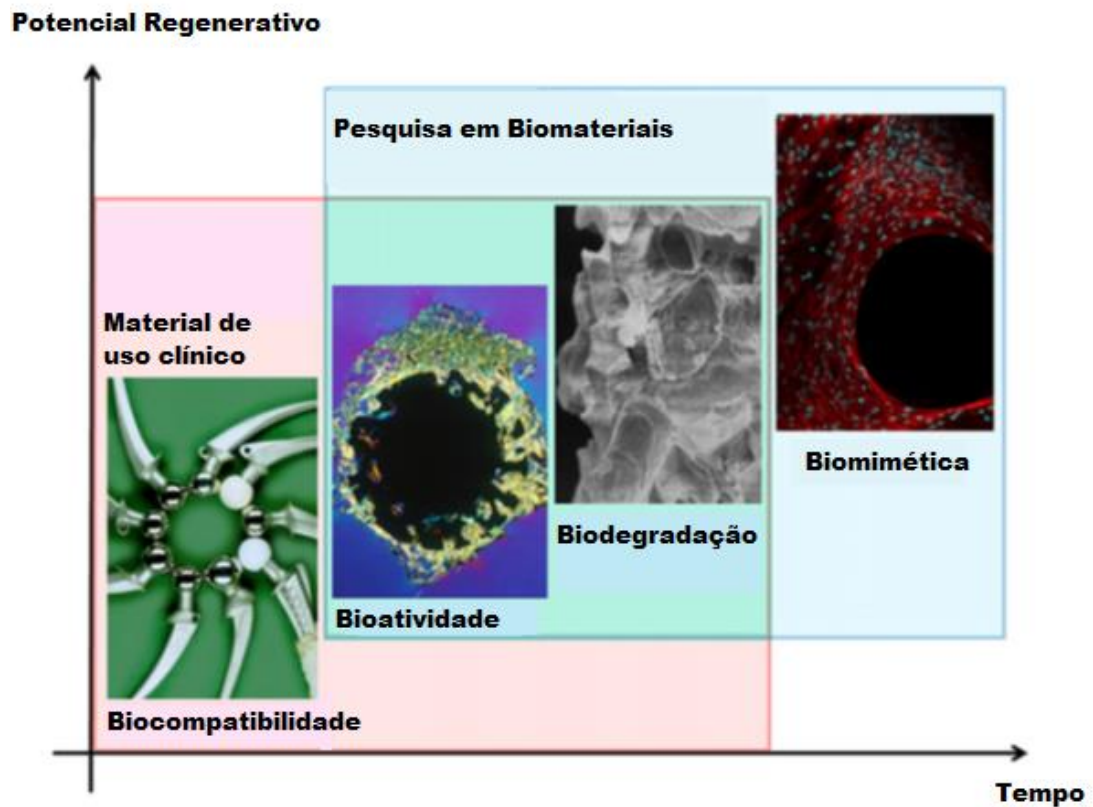


Figura 2. Evolução dos biomateriais. Os materiais de uso clínico apresentam a biocompatibilidade como principal característica, no entanto, além da biocompatibilidade, pesquisas em biomateriais têm dado ênfase a bioatividade, biodegradação e biomimética.

Adaptado de (HOLZAPFEL *et al.*, 2012).

2.3- Sistemas de liberação de fármacos (SLF)

Os medicamentos tradicionais liberam imediatamente o fármaco quando entram em contato com o organismo. Esses fármacos, já consagrados na terapêutica, estão disponíveis há muito tempo no mercado, são de fácil preparação e não necessitam de componentes ou equipamentos sofisticados durante o processo produtivo (VILLANOVA *et al.*, 2010). No entanto, esses medicamentos apresentam algumas desvantagens, como a alta concentração do fármaco no momento de sua liberação e a necessidade de ser administrada uma grande dosagem, uma vez que apenas uma pequena porção do fármaco consegue atingir seu objetivo (REN, 2010).

Os sistemas de liberação de fármacos (do inglês *Drug Delivery Systems*) (SLF) são sistemas desenvolvidos para prolongar o tempo de liberação do fármaco

no organismo, sustentar sua concentração plasmática e controlar a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios biológicos e químicos (VILLANOVA *et al.*, 2010). Uma grande variedade de SLFs vem sendo desenvolvida de forma a, além de prolongar o tempo de liberação, aumentar a biodisponibilidade da droga no organismo (MARKLAND & YANG, 2002).

A biodisponibilidade é frequentemente utilizada para medir o desempenho biológico de um fármaco, de forma que essa propriedade pode ser definida como a medida da taxa ou extensão (montante) a qual a substância ativa ou fração ativa torna-se disponível no local da ação da doença ou células alvo. Pode também ser a medida da taxa e extensão terapêuticamente ativa da droga que atinge a circulação sistêmica (SHARGEL & YU, 2002). Uma melhora da biodisponibilidade é realizada evitando degradação precoce e aumentando a absorção, mantendo a concentração do fármaco dentro da janela terapêutica, através do controle da taxa de liberação, e reduzindo os efeitos colaterais através da sua segmentação no local específico da doença e em células alvo (ZHANG *et al.*, 2012).

Os materiais poliméricos, principalmente os biopolímeros, devido às suas características e funcionalidades, são os excipientes mais utilizados atualmente em tecnologia farmacêutica (OLVIVEIRA & LIMA, 2006). Excipiente é qualquer substância, diferente do fármaco, que tem sua segurança avaliada e, a partir de então, pode ser incluído na forma farmacêutica. São utilizados para aumentar a estabilidade química, física e biológica do medicamento, aumentar a biodisponibilidade do ativo no organismo, entre outros (VILLANOVA *et al.*, 2010).

Os polímeros usados como excipientes são selecionados de acordo com a formulação e o mecanismo de liberação pretendido, e devem apresentar algumas características importantes (OLIVEIRA & LIMA, 2006), tais como:

- Estabilidade química, de modo a não comprometer a ação dos componentes ativos;
- Estabilidade física que garante a reprodutibilidade do polímero lote a lote;
- Biocompatibilidade, Biodegradabilidade e Permeabilidade;
- Propriedades de superfície como hidrofiliabilidade, lubrificação, lisura, energia de superfície, adesão, solubilidade;
- Além de outras propriedades como temperatura de transição vítrea e pH.

O uso de polímeros biodegradáveis em SLFs cresceu a partir da busca por polímeros para serem utilizados em suturas biodegradáveis. Polímeros como o poli(ácido glicólico) (PGA) foram primeiramente desenvolvidos na década de 1950, no entanto, sua alta taxa de hidrólise os tornavam materiais impróprios para utilizações em aplicações permanentes. Todavia, esse atributo fez com que esses polímeros se tornassem ideais para aplicações que necessitavam de uma rápida degradação, como no caso das suturas. Em 1970, YOLLES *et al.* (MARKLAND & YANG, 2002) relataram o uso de poli(ácido láctico) em um sistema biodegradável de liberação de ciclazocina antagonista narcótica. Nesse mesmo período, medicamentos como agentes anticâncer, esteroides, entre outros, também foram utilizados juntos a sistemas de liberação biodegradáveis. Além disso, foram desenvolvidos também sistemas baseados no PLA para liberação prolongada de drogas antimalárica (REN, 2010).

Apesar de muitos cientistas terem focado no campo de pesquisa de novos Sistemas de Liberação de Fármacos nos últimos 50 anos, apenas alguns produtos estão disponíveis no mercado e são aprovados pela FDA (*US Food and Drug Administration*) para uso em sistemas biológicos. Esse fenômeno pode ser devido ao alto custo e longos processos de comercialização de dispositivos biomédicos (DAVIS *et al.*, 1996; REN, 2010). Desde o primeiro SLF aprovado pela FDA, em 1990, mais de 10 SLFs foram autorizados a serem comercializados atualmente, e tratam diversas doenças, variando de câncer a infecção fúngica e degeneração muscular (ZHANG *et al.*, 2012). Um cronograma dos SLFs aprovados pela FDA é mostrado na Figura 3. Em destaque temos o Zoladex, Arestin, Vivitrol, entre outros que são produzidos à base de Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA). Na Tabela 1 temos a lista dos principais polímeros aprovados para utilização em Sistema de Liberação de Fármacos pela FDA.

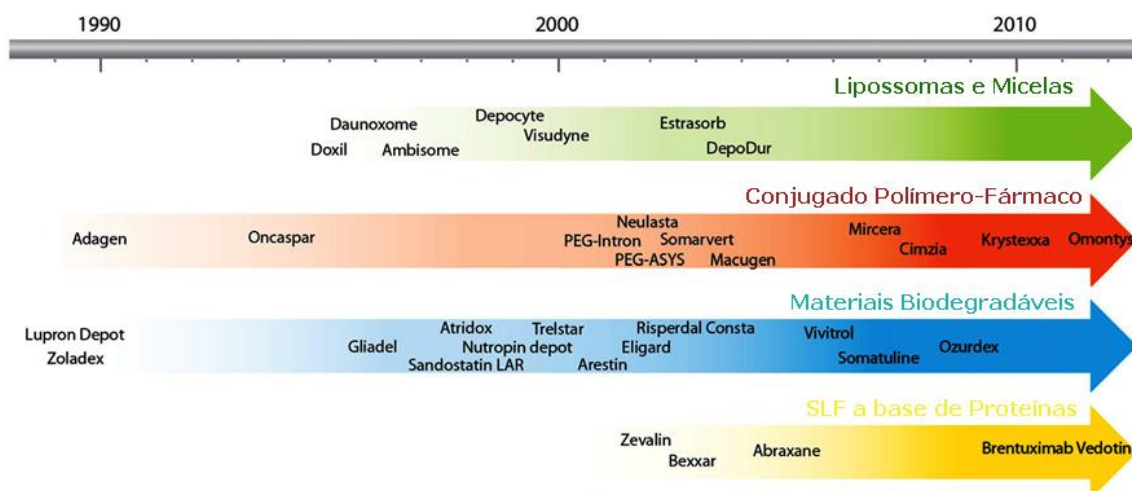


Figura 3. Cronograma dos Sistemas de Liberação de Fármacos disponíveis no mercado aprovados pela FDA (ZHANG *et al.*, 2012).

Tabela 1. Principais polímeros usados em Sistemas de Liberação de Fármacos disponíveis no mercado, aprovados pela FDA (ZHANG *et al.*, 2012).

Nomes dos Materiais Biodegradáveis usados em SLFs	Ano de Aprovação (FDA)	Polímero Base
Zoladex	1989	PLGA
Lupron Depot	1989	PLGA
Gliadel	1996	Poli (bis(p-carboxifenoxi))
Sandostatin LAR	1998	PLGA
Atridox	1998	PLA
Nutropin depot	1999	PLGA
Trelstar	2000	PLGA
Arestin	2001	PLGA
Eligard	2002	PLGA
Risperdal Consta	2003	PLGA
Vivitrol	2006	PLGA
Somatuline	2007	PLGA
Ozurdex	2009	PLGA

Dentre os inúmeros materiais pesquisados atualmente, pode-se destacar uma classe de biopolímeros que se enquadra em todas as linhas de pesquisas desenvolvidas. Os poli(α -hidróxi ácidos) são poliésteres alifáticos que apresentam versatilidade química e podem ser facilmente fabricados em formatos desejados por moldagem, extrusão e processamentos utilizando solventes. Esses polímeros, que vem sendo estudados desde a década de 1950, são os poliésteres mais utilizados em sistema de liberação de fármacos, implantes biodegradáveis e Engenharia Tecidual, devido à sua superior biocompatibilidade, controladas taxas de degradação, produtos de degradação não tóxicos (biodegradação), bioatividade, e à possibilidade da utilização desses materiais em biomimética, além de serem materiais aprovados pela FDA (YU *et al.*, 2010). O poli(ácido glicólico) e o poli(ácido láctico) são exemplos de poli(α -hidróxi ácidos).

Entre 2007 e 2012, foram encontradas 11.061 publicações no banco de dados do *Sciencedirect.com*, com os termos *Polymer Drug Delivery Systems*. É possível observar o aumento do número de publicações com o passar dos anos (Figura 4). Isso mostra a importância e o destaque que pesquisas em polímeros voltados para o uso em sistemas de liberação de fármacos vêm recebendo ao redor do mundo, nos últimos anos.

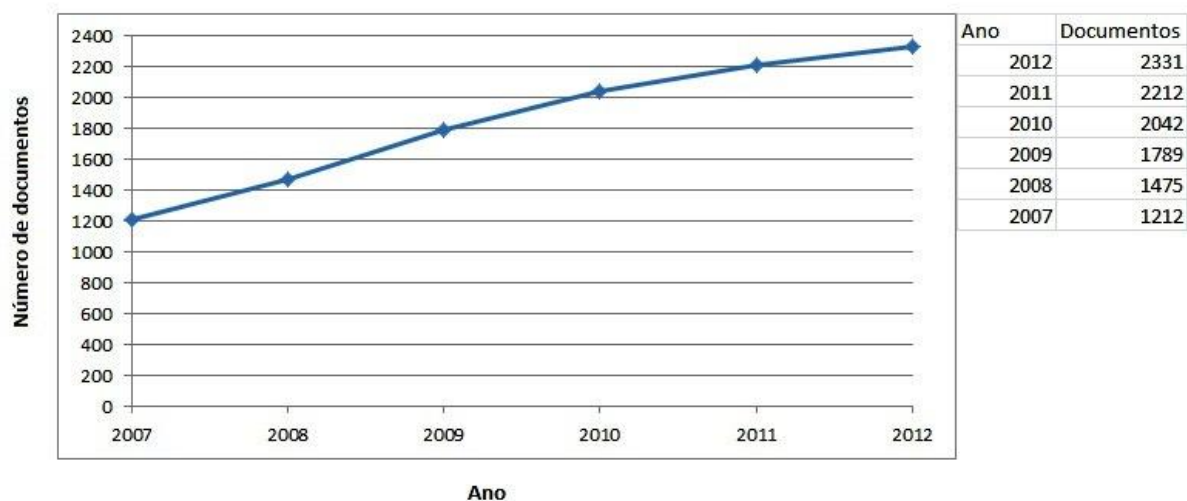


Figura 4. Publicações com os termos *Polymer Drug Delivery Systems*, encontradas no banco de dados *Sciencedirect.com*, entre 2007 e 2012.

2.4 – Poli(ácido láctico)

Dentre os polímeros produzidos a partir de hidróxi-ácidos, o poli(ácido láctico) (PLA) merece mais atenção. Esse polímero vem sendo estudado extensivamente nas últimas décadas, uma vez que pode ser produzido a partir de fontes renováveis, como o milho, resultando em uma série de produtos que variam desde embalagens a aplicações biomédicas. O PLA sofre degradação por hidrólise simples das ligações ésteres, resultando em água e dióxido de carbono, passando por um completo ciclo, como mostrado na Figura 5 (BOGAERT & COSZACH, 2000; AURAS *et al.*, 2004).

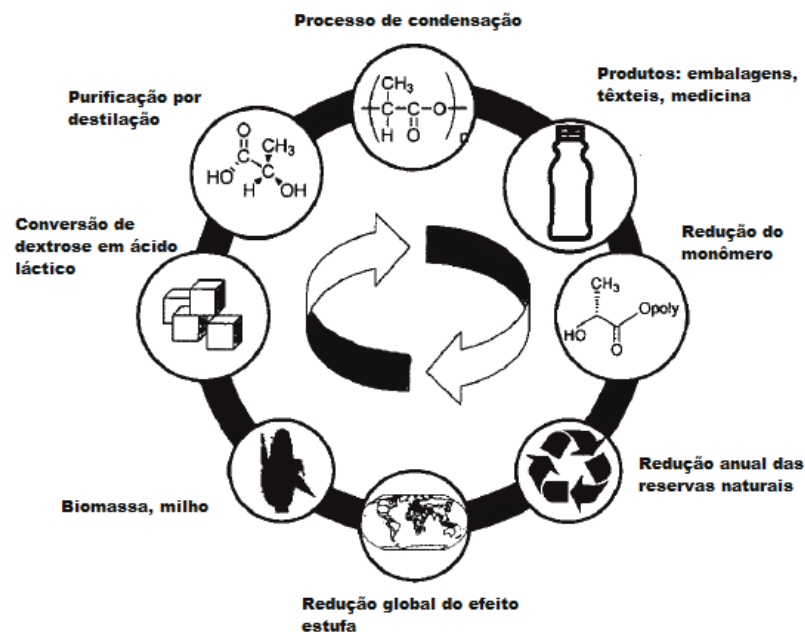


Figura 5. Ciclo completo do poli(ácido láctico), adaptado de (AURAS *et al.*, 2004).

2.4.1- Monômero: Ácido Láctico

Ácido Láctico (ácido 2-hidroxi-propanoico ou ácido α -hidroxi-propanoico) $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ [CAS 50-21-5], é o ácido da família dos hidroxi-propanoico de maior ocorrência (DATTA & HENRY, 2006). O ácido láctico é produzido na natureza por animais, plantas e micro-organismos. É uma molécula simples, opticamente ativa, com um carbono quiral, e existe em duas formas enantioméricas L(S) ou D(R)

(SÖDERGARD & STOLT, 2002), ou ainda, a partir da mistura racêmica dos dois enantiômeros, como mostrado na Figura 6.

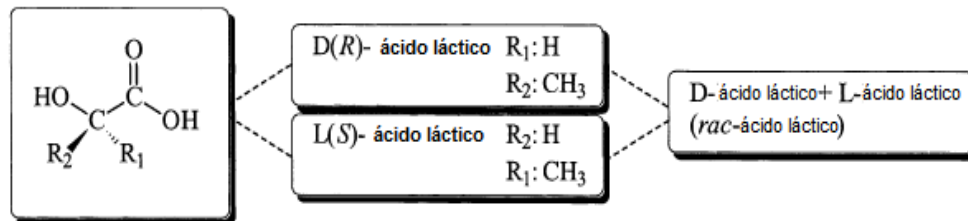


Figura 6. Estereofórmulas do ácido láctico, adaptado de (SÖDERGARD & STOLT, 2002).

Sistemas bacterianos podem produzir os isômeros L(S) e D(R), os mamíferos, no entanto, produzem apenas o isômero L(S) (DATTA & HENRY, 2006). A nomenclatura do poli(ácido láctico) depende de qual isômero é utilizado durante a realização da síntese. O poli(D-ácido láctico) (PDLA) é o PLA produzido a partir do ácido D(R)-láctico e o poli(L-ácido láctico) (PLLA) é sintetizado a partir do ácido L(S)-láctico. Existe também o poli(D,L-ácido láctico) sintetizado a partir da mistura racêmica dos D(R)-ácidos láctico e L(S)-ácido láctico.

O ácido láctico foi primeiro isolado em 1780, pelo químico Sueco Carl Wilhelm Scheele, porém foi produzido comercialmente por Charles E. Avery em Littleton, Massachusetts, EUA em 1881 (KAUR, 2011). Atualmente, o ácido láctico pode ser produzido a partir de síntese química ou fermentação de carboidratos (REN, 2010). A síntese química do ácido láctico é principalmente baseada na hidrólise da lactonitrila C₃H₅NO [CAS 78-97-7], um derivado da petroquímica, feito a partir de ácidos fortes, que proporciona apenas a mistura racêmica dos ácidos D(R) e L(S)-láctico. Outras rotas químicas possíveis para a produção do ácido láctico incluem: oxidação do propileno glicol; reações entre acetaldeídos, monóxido de carbono e água a elevadas temperaturas e pressões; oxidação do propileno com ácido nítrico, entre outras (JOHN *et al.*, 2009). No entanto, a maior parte do ácido láctico produzido mundialmente é sintetizado a partir da fermentação bacteriana de carboidratos, usando organismos modificados e otimizados de fermentação homolática, do gênero lactobacilos, que geram exclusivamente o ácido láctico (GARLOTTA, 2001). A produção do ácido láctico tem uma grande demanda no

mercado mundial devido às suas aplicações versáteis na indústria alimentícia, farmacêutica, têxtil, química e como monômero para produção de polímeros biodegradáveis (LASPRILLA *et al.*, 2012).

2.4.2- Química do Ácido Láctico

A molécula de ácido láctico tem uma hidroxila e um grupo funcional ácido, que podem gerar reações de esterificação intermoleculares e intramoleculares. Inicialmente ocorre a formação de um dímero linear, o ácido lactoil-láctico, sendo que esta reação de condensação pode prosseguir até a formação de oligômeros promovida pela retirada da água. Também pode ocorrer a formação do dímero cíclico, lactídeo, em pequenas quantidades. O lactídeo pode ser formado pela esterificação intramolecular do ácido lactoil-láctico ou pela quebra de oligômeros (AURAS *et al.*, 2010). Todas as reações são de equilíbrio, como mostrado na Figura 7.

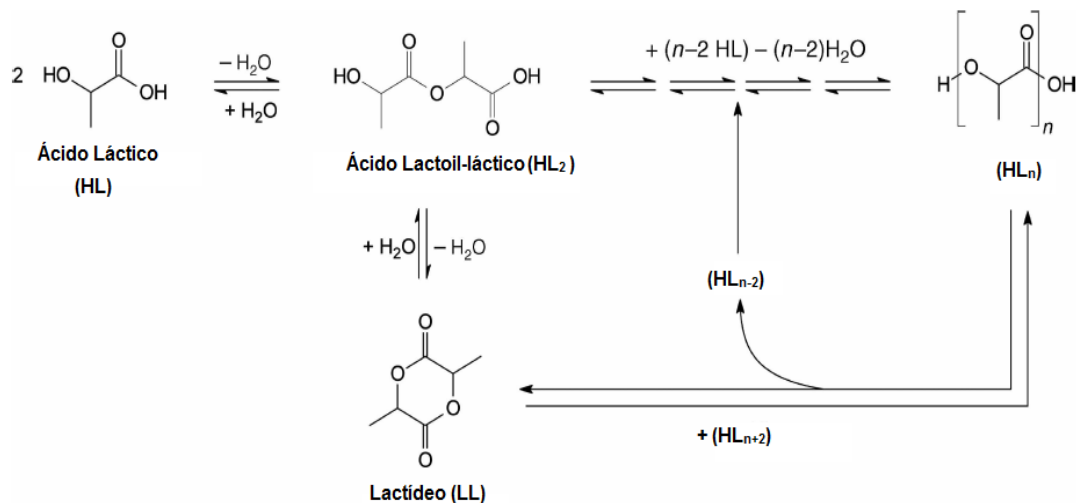


Figura 7. Reações de condensação do ácido láctico. Formação do lactídeo, oligômeros, produtos de reação e poli(ácido láctico), adaptado de (AURAS *et al.*, 2010).

2.4.3- História da Produção do PLA

Em 1932, Carothers, um pesquisador da *DuPont*, foi o primeiro a sintetizar um polímero com baixa massa molar, a partir do ácido láctico, sob condições de vácuo (GARLOTTA, 2001; LASPRILLA *et al.*, 2012; BILAL, 2010). Posteriormente, Watson publicou um artigo sobre as possibilidades da utilização do PLA em aplicações como em componentes de resinas e em revestimentos (*coating*) (BILAL, 2010). Nos Estados Unidos, desde 1954 a DuPont e a Ethicon inc., vem utilizando PLA em aplicações biomédicas como suturas, implantes e sistema de liberação controlada de fármacos (LASPRILLA *et al.*, 2012). As sociedades japonesas *Shimadzu Corporation* e *Mitsui Toatsu Chemicals inc.* conseguiram produzir pequenas quantidades de produtos plásticos a partir do PLA e, em 1986, o PLA foi finalmente identificado como matéria-prima para produção de materiais plásticos (BILAL, 2010). Atualmente, resinas de PLA são aprovadas pela FDA e por autoridades reguladoras europeias, para o uso em todas as aplicações na indústria alimentícia e em algumas aplicações biomédicas e farmacêuticas (LASPRILLA *et al.*, 2012).

Em geral, existem duas principais rotas de síntese de poli(ácido láctico) a partir do monômero ácido láctico. A primeira rota envolve a condensação e remoção da água utilizando um solvente, sob vácuo, em elevada temperatura. Esse método foi utilizado por Carothers e ainda hoje é usado por *Mitsui Toatsu Chemicals inc.*, para produzir polímeros de baixa à intermediária massa molar. Esses polímeros podem ser usados dessa forma ou podem ser combinados a isocianatos, epóxidos e peróxidos, com a finalidade de produzir PLA com uma grande variedade de massa molar. O segundo método é a remoção da água, em condições menos severas, sem a utilização de solvente para produzir o dímero cíclico intermediário, conhecido como lactídeo e, posteriormente, realizar a abertura do anel do lactídeo (*Ring Opening Polymerization*) (FLIEGER *et al.*, 2003). Dependendo da rota de síntese utilizada, o PLA pode ser chamado de poli(ácido láctico), quando sintetizado a partir da condensação direta do ácido láctico, e poli(lactídeo) quando produzido através da abertura do anel do lactídeo, no entanto, ambos são o mesmo polímero.

Cargill inc. tem sido a empresa mais ativa no desenvolvimento do poli(ácido láctico) e do poli(lactídeo). A *Cargill Dow Polymers LLC* foi criada em 1997 como um empreendimento conjunto entre a Cargill e a Dow Chemical. Em 2002, a *Cargill Dow* investiu 200 milhões de dólares para começar a produção em massa de um novo plástico biodegradável utilizando PLA como polímero base, sob o nome comercial

NatureWorks™. Esse polímero tem encontrado um enorme número de aplicações nos mais importantes campos da tecnologia (VINK *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 2007).

2.5- Síntese de PLA

O PLA pode ser produzido a partir do ácido láctico, através de diferentes rotas de polimerização, incluindo: policondensação, abertura de anel (ROP), desidratação azeotrópica e polimerização enzimática (GARLOTTA, 2001; LASPRILLA *et al.*, 2012). No entanto, a policondensação direta do ácido láctico, a abertura de anel do lactídeo e a desidratação azeotrópica são os métodos mais estudados atualmente. A Figura 8 apresenta um esquema com os principais mecanismos de síntese de PLA, que serão detalhados a seguir.

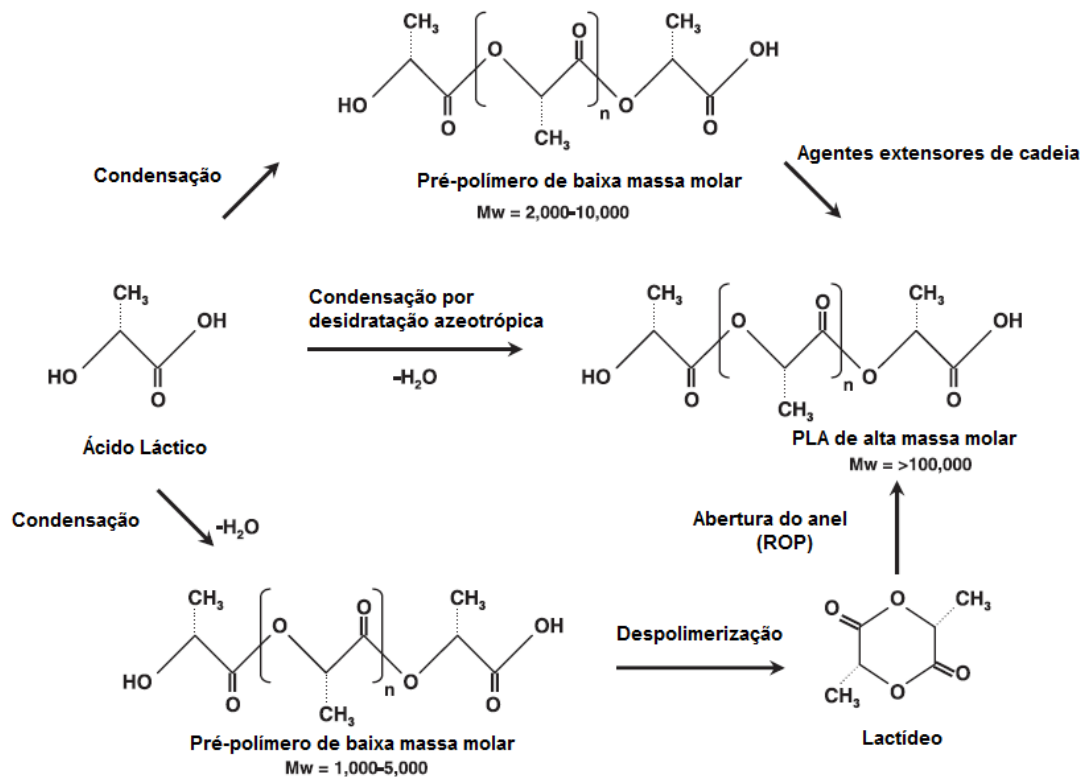


Figura 8. Mecanismos de síntese de PLA de alta massa molar, adaptado de (GUPTA, 2007).

2.5.1- Condensação direta (Policondensação)

A policondensação direta do ácido láctico é a rota de síntese mais barata para produzir poli(ácido láctico). Porém, PLA produzido através dessa rota apresenta baixa massa molar e propriedades mecânicas que não são adequadas para a maioria das aplicações. O interesse comercial em resolver esse problema vem crescendo devido à necessidade de diminuir o custo na produção de PLA de alta massa molar, de forma a tornar esse polímero competitivo no mercado mundial de produção de plásticos (AURAS, 2010).

A policondensação é normalmente realizada em massa, pela destilação da água condensada, sem e com catalisador, enquanto a pressão e a temperatura vão aumentando progressivamente (MEHTA, 2005). Do ponto de vista químico, os grupos hidroxilas e ácidos carboxílicos do ácido láctico reagem entre si gerando água como subproduto. A remoção dessa água formada durante a condensação favorece a formação dos produtos, como mostrado no esquema da Figura 9.

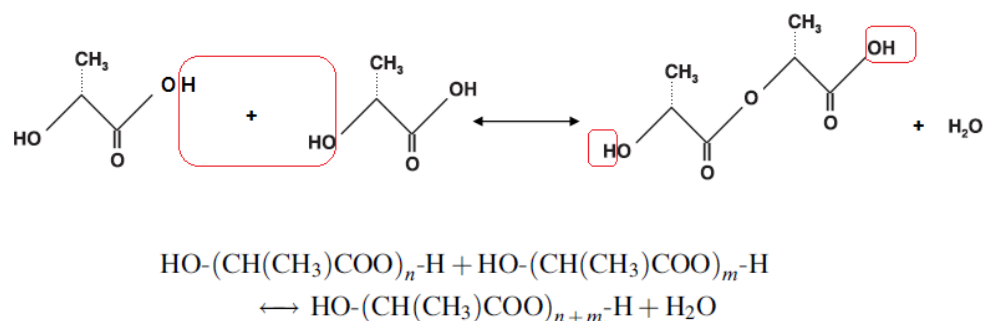


Figura 9. Esquema da reação de policondensação do ácido láctico, adaptado de (GUPTA, 2007; AURAS, 2010).

Com o decorrer do tempo, a remoção da água torna-se mais difícil e pode ser determinante quando se deseja produzir PLA de alta massa molar, devido ao aumento da viscosidade da mistura no meio reacional. Com a adição de vácuo, essa remoção da água pode ser melhorada, no entanto, durante a policondensação, outras reações podem ocorrer, tais como reações de transesterificação, resultando na formação de anéis de diferentes tamanhos. Essas reações secundárias tem influência negativa nas propriedades do polímero, uma vez que a formação do anel diminui a massa molar total da reação. A formação do lactídeo é favorecida a altas temperaturas (>200°C) e, para inibir essa formação, a policondensação deve ser

realizada a temperaturas abaixo de 200°C. Porém, conduzir a policondensação a baixas temperaturas tem um impacto negativo na remoção da água formada, devido à elevada viscosidade da mistura, além de uma baixa taxa reacional. Como a policondensação deve ser a reação principal, a remoção da água deve ser a mais eficiente possível, sem permitir a ocorrência de reações de transesterificação (AURAS, 2010).

A síntese de PLA a partir da condensação direta do ácido láctico pode ser dividida em três fases principais: (a) remoção da água livre formada; (b) policondensação de oligômeros; (c) policondensação (em estado fundido) de PLA de alta massa molar.

A evaporação da água livre formada durante a primeira fase da policondensação requer uma boa transferência de calor e pode ser realizada em um evaporador. Na segunda fase, o ácido láctico é convertido em PLA de baixa massa molar, sendo que essa reação também pode ocorrer em um evaporador, ou pode ser utilizado um reator com um agitador que gere uma boa mistura radial e axial. A perda do ácido láctico devido ao fluxo (arrastamento) pode ser compensada pela utilização de um condensador de refluxo ou de uma coluna de retificação. A terceira fase é onde a remoção da água se torna crítica para alcançar a policondensação sem que haja reações de transesterificação. A perfeita transferência de massa e calor é o fator determinante da reação e, para que isso ocorra, o processo deve ser realizado em um equipamento onde haja uma intensa mistura, a fim de homogeneizar o meio reacional, devendo ocorrer sob vácuo e atmosfera inerte (AURAS, 2010).

O ácido láctico comercial usado em reações de síntese por policondensação contém entre 80-95 m% de L-ácido láctico, e de 10-15 % de água, D-ácido láctico e outras impurezas. Durante a policondensação, a água também é formada como subproduto e, para que a reação ocorra na direção desejada, é importante que a água da desidratação e a água eliminada como subproduto da reação seja retirada da mistura o mais rápido possível (MAHARANA *et al.*, 2009).

Ainda segundo MAHARANA *et al.* (2009), o estágio 2, referente à policondensação de oligômeros, é o estágio mais importante para a obtenção de PLA de alta massa molar. Segundo esses pesquisadores, quanto maior o tempo de

síntese no segundo estágio, maior será a massa molar final. Com o objetivo de avaliar a influência dos tempos de síntese dos estágios 2 e 3, foi montado um planejamento fatorial do tipo 2^3 com três pontos centrais, visando obter os tempos ideais de síntese para cada um dos dois estágios, e a quantidade de catalisador, $\text{Sn}(\text{oct})_2$, que fornece a maior massa molar possível.

Uma alternativa para aumentar a massa molar do polímero formado a partir dessa rota de síntese é realizar a policondensação em presença de monômeros bifuncionais (dióis e diácidos), conhecidos como agentes extensores de cadeia, gerando pré-polímeros telequéricos (isto é, polímeros que contêm grupos reativos nas duas extremidades da cadeia). Os pré-polímeros telequéricos podem se ligar produzindo polímeros de alta massa molar, em uma segunda etapa reacional, pelo uso de uma molécula de ligação, como o diisocianato. (SÖDERGARD & STOLT, 2002), como mostra a Figura 10.



Figura 10. Reação de extensores de cadeia formando pré-polímeros à base de ácido láctico usando diisocianatos (AURAS, 2010).

As desvantagens no uso de agentes extensores de cadeia são que o polímero final pode conter agentes extensores que não reagiram, oligômeros e resíduos de impurezas metálicas provenientes do catalisador. Ainda, alguns agentes podem estar associados com ausência de biodegradabilidade e eco(toxicidade), como no caso dos isocianatos (AVÉROUS, 2008), sendo inadequados para uso em aplicações biomédicas e na indústria alimentícia.

2.5.2- Desidratação Azeotrópica

Até 1995 acreditava-se que não era possível sintetizar PLA de alta massa molar através da policondensação do ácido láctico, devido à dificuldade em manter o equilíbrio da reação de desidratação na direção da esterificação ou de se obter PLA

com massa molar suficientemente alta. A desidratação azeotrópica, desenvolvida por *Mitsui Chemicals Co.*, trouxe um grande avanço no que diz respeito ao aumento da massa molar do PLA em reações de policondensação (REN, 2010).

A desidratação azeotrópica é um método usado para sintetizar PLA com cadeias longas sem utilizar extensores de cadeia. O procedimento geral dessa síntese (Figura 11) consiste em reduzir a pressão de destilação do ácido láctico por 2-3 horas a 130°C, para remover a maior parte da água formada durante a condensação. O catalisador e o difenil éter (solvente) são então adicionados à reação, e um tubo com peneiras moleculares é anexado ao reator. O solvente, em refluxo, passa pelas peneiras moleculares e retorna ao reator durante 30-40 horas a 130°C e, finalmente, o processo segue então com a purificação do PLA produzido (AVÉROUS, 2008).

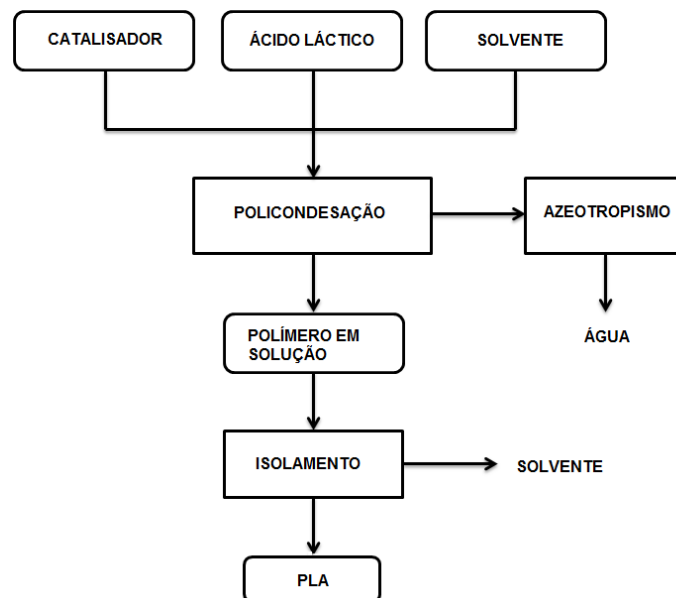


Figura 11. Esquema do processo de policondensação por desidratação azeotrópica do PLA (REN, 2010).

Essa rota de síntese resulta em consideráveis quantidades de resíduos devido à alta concentração de catalisador usada para atingir adequadas taxas reacionais. Isso pode causar alguns inconvenientes durante o processo como, por exemplo, degradação ou hidrólise do PLA formado. Para a maioria das aplicações

biomédicas, a toxicidade do catalisador é uma questão altamente sensível, logo, para essas aplicações, essa rota de síntese não é adequada (AVÉROUS, 2008).

2.5.3- Polimerização por Abertura de Anel do Lactídeo

A polimerização por abertura de anel do lactídeo é a rota de síntese de PLA mais estudada atualmente devido à possibilidade de um controle preciso da síntese química, que gera polímeros de alta massa molar e com uma grande variedade de aplicações. A polimerização por abertura de anel ocorre a partir da policondensação do ácido láctico, seguido da despolimerização do pré-polímero formado em um dímero cíclico desidratado, o lactídeo (3,6-Dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona), $C_6H_8O_4$, CAS [95-96-5], como mostrado na Figura 12. Em seguida, ocorre a abertura do lactídeo, gerando um polímero de alta massa molar (SÖDERGARD & STOLT, 2002).

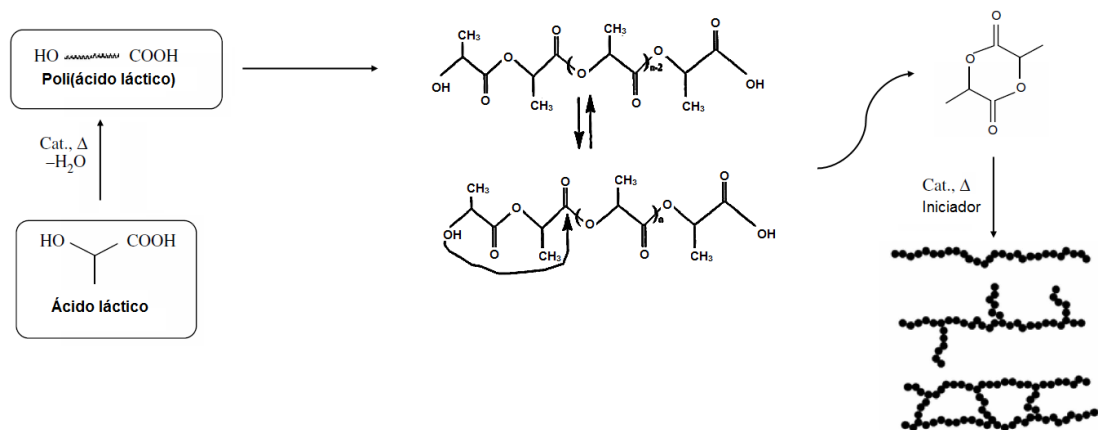


Figura 12. Esquema da polimerização por abertura de anel, adaptado de (GARLOTTA, 2001; AURAS, 2010).

Devido às duas formas enantioméricas do monômero ácido láctico, o lactídeo pode apresentar duas versões opticamente ativas; D-lactídeo ou L-lactídeo, podendo ocorrer ainda a existência do D,L lactídeo (meso-lactídeo), que pode ser formado a partir da mistura do D e L-ácido láctico. A Figura 13 mostra as possíveis estruturas do lactídeo (SÖDERGARD & STOLT, 2002).

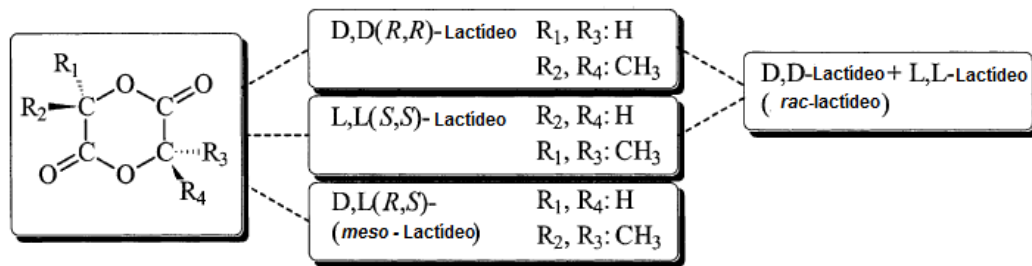


Figura 13. Estereofomas do lactídeo, adaptado de (SÖDERGARD & STOLT, 2002).

A polimerização por abertura do anel do lactídeo, quanto ao arranjo físico, pode ocorrer em massa, em estado fundido ou em solução. Os mecanismos de síntese do poli(lactídeo) irão variar de acordo com o catalisador escolhido, podendo ser: polimerização aniônica, catiônica, mecanismo de coordenação-inserção e ainda, polimerização enzimática (KRICHELDORF, 2001; LASPRILLA, 2012). Vários tipos de iniciadores/catalisadores vêm sendo estudados e testados com sucesso, porém, o principal iniciador/catalisador que fornece alto rendimento reacional, altas taxas de conversão e alta massa molar é o octoato de estanho (SnOct_2) [CAS 301-10-0] (Figura 14). Além disso, o octoato de estanho apresenta baixa toxicidade e é aprovado para utilização em alimentos pela FDA (MEHTA, 2005; LASPRILLA, 2012). É necessário mencionar que compostos à base de estanho apresentam certa citotoxicidade, logo, iniciadores/catalisadores à base de estanho podem oferecer algum risco quando o poli(lactídeo) for usado em aplicações médicas e farmacêuticas (KRICHELDORF, 2001).

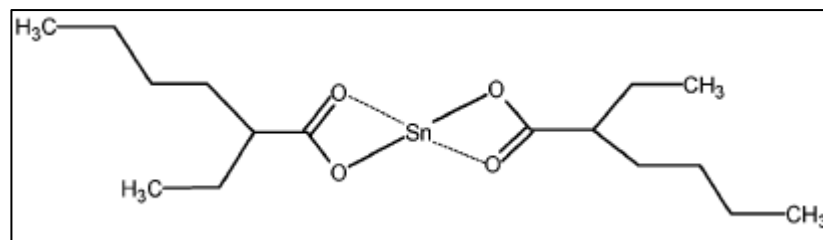


Figura 14. Octoato de estanho (SnOct_2) (ALBERTSSON & VARMA, 2003).

Em geral, as linhas de pesquisas que estudam o mecanismo de polimerização do lactídeo com o octoato de estanho podem ser divididas em duas categorias: a

primeira assume que se um álcool ou água (ROH) estão presentes, então a iniciação e a propagação da reação envolve simultaneamente interação entre três compostos. Por exemplo, na propagação, uma macromolécula terá em sua estrutura um grupo terminal (-OH), monômero e (SnOct_2). Em cada etapa da propagação, o grupo terminal (-OH) da macromolécula vai ser reforçado com uma molécula de monômero e de (SnOct_2) livre ou complexado (Figura 15). O (SnOct_2) sobrevive a polimerização sem ser convertido em qualquer outra espécie química, por isso, os autores que defendem esse mecanismo, consideram o (SnOct_2) meramente um catalisador (SCHWACH, 1997; KOWALSKI *et al.*, 2000; ALBERTSSON & VARMA, 2003).

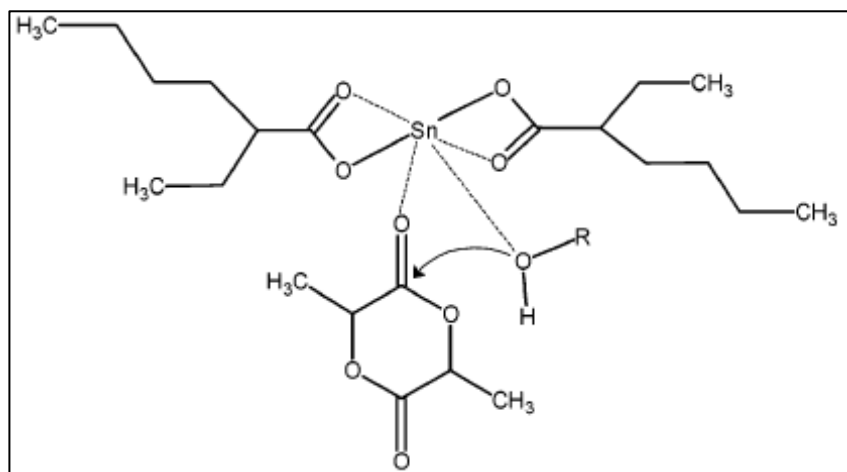


Figura 15. Mecanismo de propagação da polimerização do poli(lactídeo) a partir de um grupo terminal -OH (ALBERTSSON & VARMA, 2003).

A segunda linha de pesquisa defende que o (SnOct_2) deve ser convertido em alcóxido de estanho (II) a fim de iniciar a polimerização (Figura 16). Nesse caso, os autores consideram o (SnOct_2) um iniciador (KOWALSKI *et al.*, 2000; KRICHELDORF *et al.*, 2000; ALBERTSSON & VARMA, 2003).

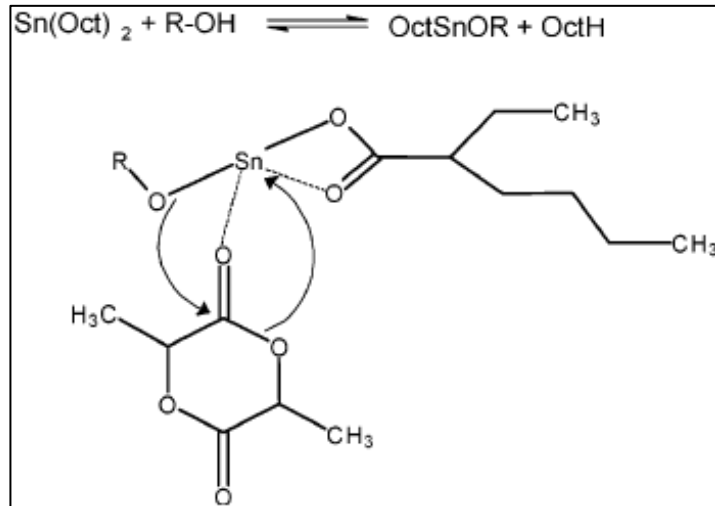


Figura 16. Mecanismo de iniciação da polimerização de lactídeo pela formação de alcóxido de estanho (II) (ALBERTSSON & VARMA, 2003).

2.6 - Propriedades do Poli(ácido láctico)

O PLA comercial produzido atualmente é um copolímero de poli(ácido lactídeo) (PLLA) e poli(D-L-ácido láctideo) (PDLLA) feito a partir dos enantiômeros L-lactídeo e D-L-lactídeo, respectivamente. Dependendo da composição opticamente ativa dos L e D-L-enantiômeros, o PLA pode ser cristalizado em três diferentes formas: α , β e γ . A forma α é mais estável e apresenta temperatura de fusão (T_m) de 185°C, comparado com a forma β , que apresenta T_m de 175°C. PLA com quantidades de composição opticamente ativa L acima de 90% são cristalinos, enquanto que PLA com baixa composição opticamente ativa L tende a ser amorfo. É importante ressaltar ainda que a T_m , a temperatura de transição vítrea (T_g) e a cristalinidade diminuem com a redução da quantidade do componente enantiomérico L (LIM *et al.*, 2008; LASPRILLA, 2012).

A temperatura de transição vítrea (T_g), para o polímero amorfo, e a T_m e T_g de um polímero semicristalino estão entre as propriedades mais importantes e definem a faixa de uso do material em várias aplicações. Essas propriedades, além de serem dependentes da pureza óptica do polímero, são extremamente dependentes da massa molar (INKINEN *et al.*, 2011). A T_g do poli(lactídeo) está entre 50°C - 60°C (BAKER

et al., 2008). Acima da T_g o PLA torna-se borrachoso, enquanto que abaixo desta temperatura o PLA é um polímero frágil (LIM *et al.*, 2008).

As propriedades mecânicas dos polímeros à base de ácido láctico podem variar em uma larga escala, desde plásticos macios e flexíveis, até materiais rígidos e de alta resistência. A massa molar, assim como a cristalinidade, apresenta influência significativa nas propriedades mecânicas do PLA (PEREGO *et al.*, 1996). PLA semicristalino é preferível ao PLA amorfo quando altas propriedades mecânicas são desejadas. PLA semicristalino tem módulo de elasticidade de 3 GPa, resistência a tração de 50 – 70 MPa, módulo de flexão de 5 GPa, resistência a flexão de 100 MPa e uma alongação na ruptura de 4% (SÖDERGARD & STOLT, 2002; ANDERSON *et al.*, 2008). A Tabela 2 compara algumas propriedades mecânicas do PLLA com o PS e o PET.

Tabela 2. Propriedades mecânicas do PLA, PS e PET (ANDERSON *et al.*, 2008).

	PLLA	PS	PET
Densidade (kg m^{-3})	1,26	1,05	1,40
Resistência à Tração (MPa)	59	45	57
Módulo de Elasticidade (GPa)	3,8	3,2	2,8-4,1
Elongação na Ruptura (%)	4-7	3	300
Impacto Izod (J m^{-1})	26	21	59
Temperatura de Deflexão Térmica - HDT ($^{\circ}\text{C}$)	55	75	67

A solubilidade do PLA também é dependente da massa molar, do grau de cristalinidade e das unidades dos comonômeros presentes no polímero. Os principais solventes do PLA são o diclorometano, clorofórmio e o tetrahydrofurano (THF). Os não solventes típicos do PLA, muitas vezes utilizados para cristalizar o polímero após a síntese, são os álcoois (metanol, etanol, propileno glicol) e hidrocarbonetos (hexano, heptano) (SÖDERGARD & STOLT, 2002; AVÉROUS, 2008). A Figura 17 mostra a lista dos principais solventes orgânicos do PLLA e de seus copolímeros.

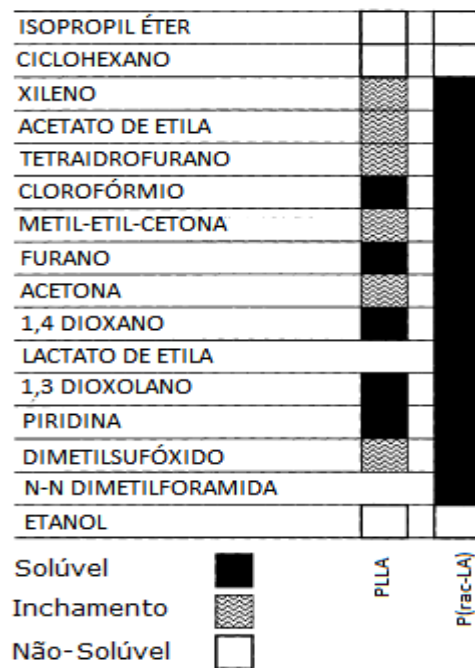


Figura 17. Principais solventes orgânicos do PLLA e do P(rac-LA), traduzido e adaptado de (SÖDERGARD & STOLT, 2002).

2.7- Revisão da literatura para elaboração do sistema de polimerização

Muitas pesquisas estão sendo realizadas visando a redução do custo de produção do poli(ácido láctico) (PLA). A policondensação direta do ácido láctico é a rota de síntese com o maior potencial econômico. Para o desenvolvimento do presente trabalho, foi feito um levantamento na literatura e os seguintes artigos selecionados ajudaram na elaboração do sistema de polimerização.

HILTUNEN *et al.* (1997) mostraram a importância da escolha do catalisador na policondensação do ácido láctico. Todas as sínteses foram realizadas acima da temperatura de fusão do PLLA (170°C), durante 12 horas, utilizando diferentes catalisadores. O Mw do PLLA produzido, utilizando (0,1 %m) de Sn(oct)₂ variou de 8.000 - 14.000 g/mol, enquanto que para (0,5 %m) de Sn(oct)₂ o Mw foi de 30800 g/mol. Dependendo da concentração de Sn(oct)₂ e da temperatura de síntese, os autores conseguiram sintetizar PLLA 100% amorfo, como também, PLLA com 39,2% de cristalinidade. Concluiu-se que a escolha de um bom catalisador influencia a massa molar do polímero produzido e sua cristalinidade. O melhor catalisador

encontrado pelos autores foi o H_2SO_4 , que gerou PLLA com Mw de 32.000 g/mol e 49,1% de cristalinidade.

KIM & WOO, (2002) realizaram a policondensação direta do PLLA, em solução, utilizando um reator equipado com um *trap* do tipo *Dean-Stark*. A polimerização ocorreu variando-se temperatura, solvente, concentração do monômero, quantidade e tipos de catalisadores, sob atmosfera de nitrogênio. A massa viscosimétrica máxima obtida foi de 33.000 (Mw) quando 0,2 m% de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ foi usado como catalisador. Pôde-se observar que valores acima de 0,2-m% de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ geravam uma diminuição na massa molar do polímero, uma vez que, uma grande quantidade de catalisador acelerava não só a polimerização, como também a despolimerização. Nesse trabalho, os autores se referem à desidratação azeotrópica como uma forma de síntese por policondensação direta do ácido láctico.

CHEN *et al.* (2006) observou que PLLA de alta massa molar pode ser produzido, através da policondensação direta do L-ácido láctico, em massa, inclusive na ausência de qualquer promotor reacional, se as etapas de descompressão e/ou esterificação forem controladas. Observou-se que a duração da etapa de redução da pressão do sistema até atingir 1 Torr (etapa de descompressão), é de grande importância para elevar a massa molar do PLLA. Quando a pressão foi reduzida passo a passo durante 7 horas, a massa molar alcançou um máximo de 130.000 g/mol, e o aumento do tempo de esterificação de 3 h para 7 h aumentou a massa molar de 30.000 g/mol para 120.000 g/mol.

TAKASU *et al.* (2006) realizaram a policondensação do ácido láctico em massa e a desidratação azeotrópica testando os catalisadores $[\text{Sc}(\text{OTf})_3]$ e $[\text{Sc}(\text{NTf}_2)_3]$. A polimerização em massa ocorreu a temperaturas entre 130°C e 170°C, gerando polímeros com massas molares entre 5.1×10^4 a 7.3×10^4 Da.

WANG *et al.* (2008) sintetizou PLLA através da policondensação direta do ácido láctico em estado fundido (ou seja, acima da T_m do PLLA). Os autores testaram líquidos iônicos (sais orgânicos) como catalisadores, visando uma alternativa ao uso de catalisadores metálicos, uma vez que esses apresentam maior biocompatibilidade. Foi possível produzir PLLA com massa molar de aproximadamente 20000 g/mol, boa coloração, 89-95% de pureza óptica e com

crystalinidade variando de 40 – 55%. A duração dos ensaios variou entre 10 - 25 horas.

ACHMAD *et al.* (2009) sintetizou PLLA através da policondensação direta do l-ácido láctico, sem a utilização de solvente, catalisador ou iniciador. A máxima massa molar obtida foi de 90 kDa (9×10^4 g/mol), a 200°C, após 89 h sob vácuo, utilizando o sistema da Figura 18. Foi observado também que durante a síntese, em temperaturas acima de 200°C, ocorre degradação térmica por cisão específica, o que acaba favorecendo a formação do lactídeo.

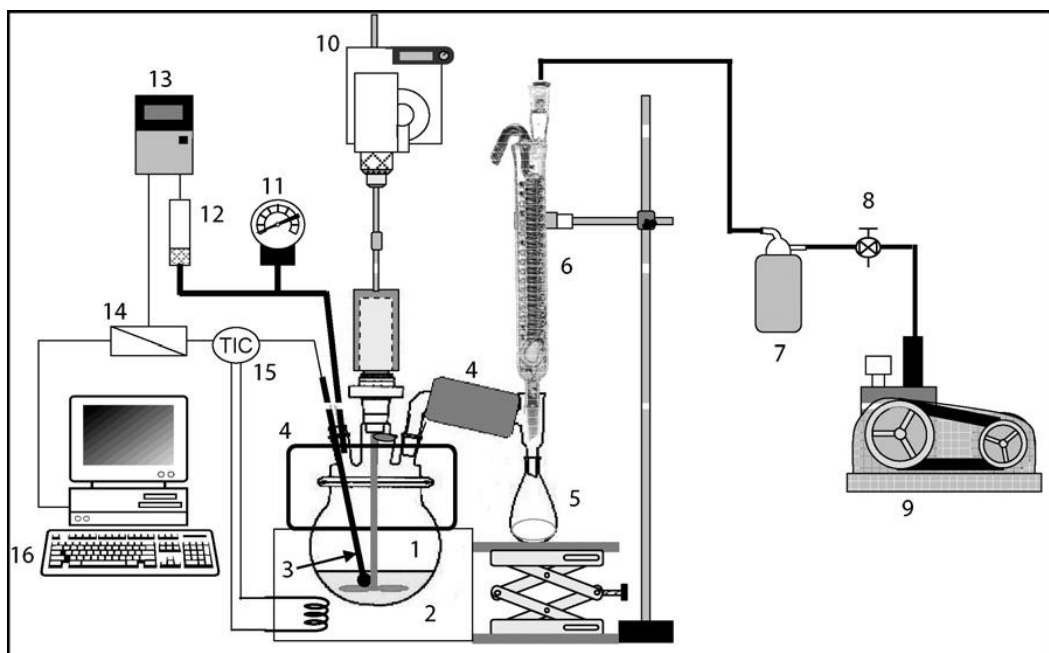


Figura 18. Sistema utilizado por Achmad *et al.* (2009) para realizar a policondensação do PLA. (1) Balão de quatro bocas, (2) manta aquecedora, (3) termopar, (4) sub-aquecedor, (5) trap do condensador, (6) condensador, (7) trap fria, (8) válvula de controle, (9) bomba de vácuo, (10) agitador mecânico, (11) fluxômetro, (12) transdutor, (13) amplificador, (14) conversor A/D, (16) controlador de temperatura e (17) computador.

MARQUES *et al.* (2012) sintetizou PLLA através de poliesterificação em massa do ácido láctico. O experimento foi realizado em um reator de vidro equipado com uma manta de aquecimento, agitador mecânico, sensores de pressão e temperatura e um condensador parcial conectado à uma bomba de vácuo. O ácido

lático ficou durante 24 horas sob atmosfera inerte à 100 rpm, e o processo de aquecimento se deu durante 4 horas até a temperatura de 170°C. Em seguida, a temperatura foi aumentada para 180°C e, após um patamar de 1 hora, a pressão do sistema passou a ser reduzida gradativamente da ambiente até 10 mbar, durante 4 horas. Após a pressão desejada ser atingida, a síntese continuou por mais 3 horas à 180°C e 10 mbar. As massas molares variaram entre 5000 e 22300 g/mol, dependendo do catalisador utilizado. O melhor resultado de massa molar ocorreu quando o catalisador usado foi o Sb_2O_3 , chegando a 22300 g/mol. A síntese realizada usando o $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ como catalisador, apresentou massa molar de 17800 g/mol.

HANNANE *et al.* (2012) sintetizou PDLA, a partir da policondensação direta do D,L ácido lático, utilizando Maghnite- H^+ (uma argila montmorilonita não-tóxica) como catalisador. Foram investigados os tempos de reação (4 - 32 h), as temperaturas (120 – 150°C) e a quantidade de catalisador (5% - 20%). As massas molares ficaram entre 1000 e 7000 g/mol, tendo sido observado que o tempo de reação e a temperatura influenciam drasticamente na massa molar dos polímeros formados, com o melhor resultado obtido a 120°C, 28 horas e com 5% em massa de catalisador.

2.8- PLA para utilização em Sistemas de Liberação de Fármacos (SLFs)

Em geral, a policondensação resulta em polímeros frágeis, com baixas massas molares ($\text{mw} < 20.000$ (g/mol)) e que apresentam altas taxas de degradação. Apesar de não terem aplicações práticas no desenvolvimento de dispositivos médicos, esses PLAs apresentam grande potencial no desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos (AURAS. 2010).

GONZALEZ *et al.* (1999), ZHOU *et al.* (2002), apresentaram exemplos de síntese de PLA de baixa massa molar (M_n variando entre 850 – 13000 g/mol), por meio da policondensação do ácido lático. A partir dos polímeros sintetizados, foram produzidos e testados microesferas de PLA para uso em Sistema de Liberação de Fármacos. GU *et al.* (2010) apresentou uma técnica simples de purificação através da separação de fases induzida por temperatura, para produção de PLAs de baixa

massa molar (600 – 2000 g/mol) com distribuição de massa molar estreita, para utilização em SLFs. HIRSJÄRVI, *et al.* (2006) utilizou PLA com massa molar de 2000 g/mol para formar uma matriz de nanopartículas revestidas por polieletrólitos através da técnica de deposição de camada por camada (*layer-by-layer*), com o objetivo de controlar a liberação de substâncias encapsuladas nessa matriz através do uso de revestimentos (*coating*).

O PLA tem sido também amplamente empregado na fabricação de várias nano e microestruturas, como nanopartículas, nanofibras, micropartículas, microcápsulas, e microfibras para uso em SLFs com diferentes objetivos terapêuticos (ZHOU, 2013). Esses polímeros empregados nessas pesquisas apresentam massas molares que podem variar de 900 - 250000 g/mol.

CAPÍTULO 03 - MATERIAIS E MÉTODOS

A síntese do PLA a partir da policondensação do ácido láctico é, como já foi dito anteriormente, o método que apresenta menor custo, uma vez que essa síntese ocorre em uma única etapa. A desvantagem desse método é que o produto final apresenta uma baixa massa molar, no entanto, mudanças feitas nos parâmetros de síntese por meio da utilização de planejamentos experimentais podem ajudar a otimizar essa propriedade a partir da variação dos níveis de cada variável manipulada do processo.

Para uso como biomaterial em liberação controlada de fármacos, o PLA produzido deve ser proveniente do L-ácido láctico, que é a forma enantiomérica produzida pelos animais, incluindo o homem e, portanto, é a forma que apresenta maior biocompatibilidade.

3.1– MATERIAIS

Reagentes

- L-ácido Láctico ($C_3H_6O_3$), 85%, P.A, M.M 90,08, fornecido por Synth;
- Octoato de Estanho ($SnOct_2$) – Tin II-Ethylhexanoate, fornecido por Aldrich Chemistry;
- Hidróxido de Sódio anidro, P.A, fornecido por Pro-Químios;
- Clorofórmio P.A, fornecido por Cromato Produtos Químicos LTDA;
- Álcool Etílico Absoluto, fornecido por Synth.

Equipamentos

- Manta aquecedora da marca Fitason;
- Agitador mecânico com haste basculante Fitason 713;
- Controlador de temperatura do tipo PID conectado ao termopar de cobre;
- Bomba de vácuo Primatec vazão de 53 a 58 L/min e potência de 200 W.

- Vidraria: Balão de três bocas, balão de duas bocas, condensadores, kitassatos, mangueiras de silicone e conectores.
- Software: StatSoft, Inc. (2004). STATISTICA (data analysis software system), version 7. www.statsoft.com.

3.2– METÓDOS

3.2.1- Policondensação direta do ácido láctico

Para a síntese de PLLA a partir da policondensação direta do ácido láctico, um sistema composto de um balão de três bocas (reator de polimerização) foi montado sobre uma manta de aquecimento, onde cada boca desse balão apresenta uma finalidade. A primeira boca permite a entrada de um termopar e do gás inerte, na segunda boca há um agitador mecânico com haste basculante e, na terceira, tem-se a saída para um balão coletor de duas bocas, com um condensador do tipo *Allihn* acoplado a uma delas. Conectado ao condensador, tem-se um *trap* com uma solução de hidróxido de sódio, seguido de outro *trap* frio, que está conectado a uma bomba de vácuo. O controle da temperatura da reação é realizado a partir de um controlador do tipo PID, conectado ao termopar localizado dentro do reator. O sistema detalhado é apresentado na Figura 19.

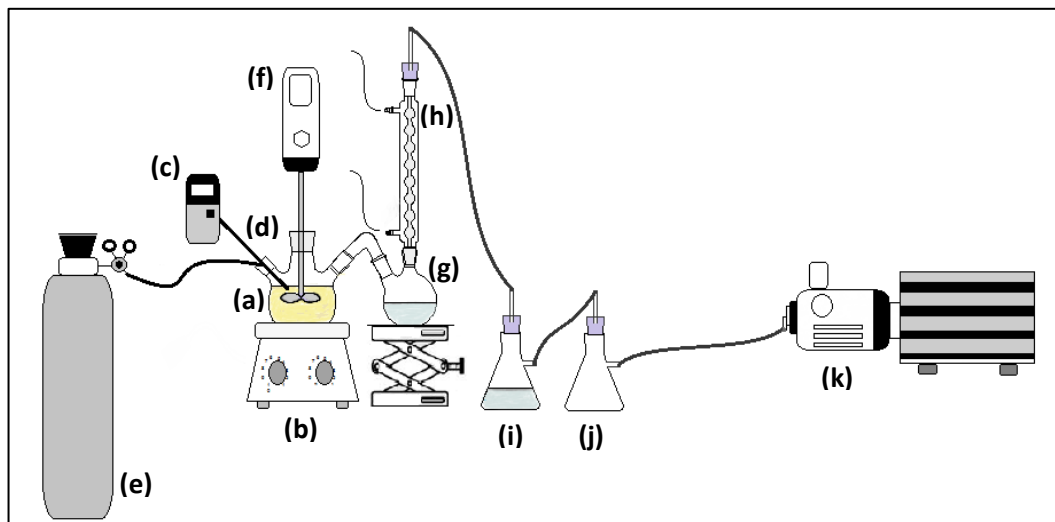


Figura 19. Sistema de síntese de PLA: (a) reator; (b) manta de aquecimento; (c) controlador PID; (d) termopar; (e) cilindro de nitrogênio (f) agitador mecânico; (g) balão coletor; (h) condensador; (i) trap; (j) trap fria; (k) bomba de vácuo.

A síntese é dividida em 3 estágios: (a) remoção da água livre formada (desidratação do ácido láctico); (b) esterificação; (c) policondensação em estado fundido (policondensação direta). Ao final de cada síntese, uma parte do polímero bruto (Figura 20) é separada para realização de análises de viscosimetria.

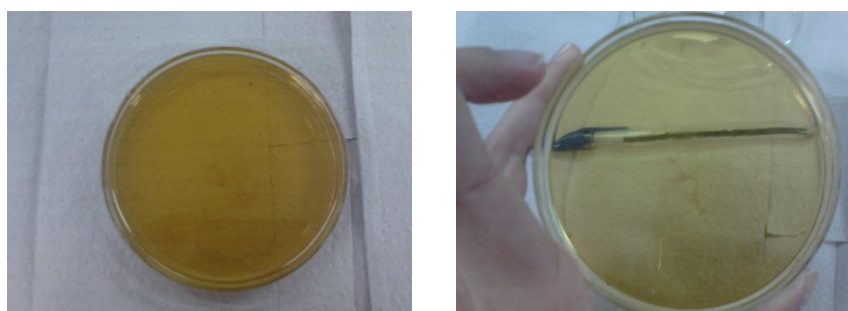


Figura 20. Polímero bruto.

A outra parte do polímero produzido é dissolvido em clorofórmio e, em seguida, o material é precipitado pela adição de etanol, obedecendo a proporção de 10 vezes o volume de etanol para cada 1 volume de clorofórmio (proporção de 10/1). A solução é então agitada até completa homogeneização e deixada em repouso durante 24 horas em um freezer a 0 °C, para que ocorra a decantação do polímero

precipitado. Em seguida, o polímero é filtrado, utilizando papel de filtro com tamanho de poros de 25 μm , e o material filtrado é espalhado em pratos de vidro, com o intuito de evaporar a solução de álcool/clorofórmio, e então o pó final é separado. (Figura 21). O produto final é pesado e preparado para as caracterizações.

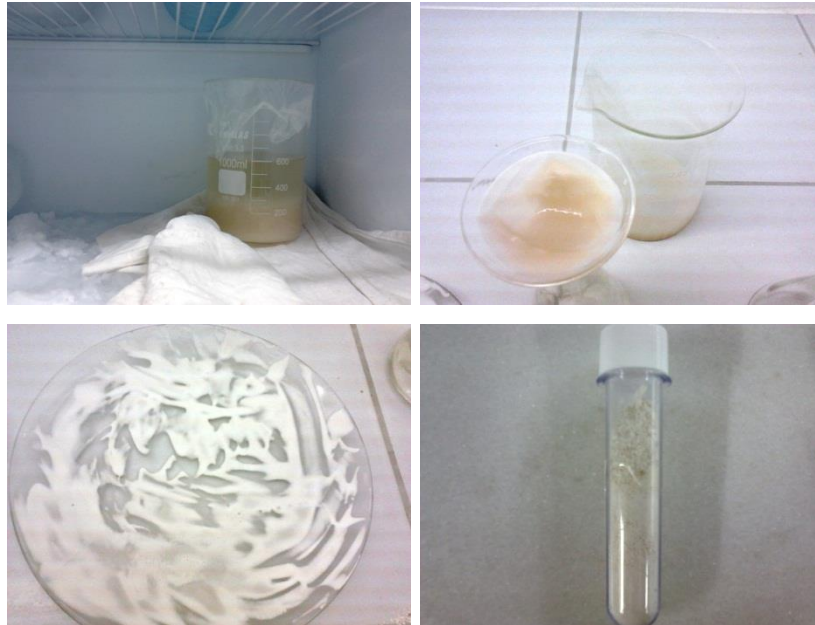


Figura 21. Precipitação do polímero sintetizado: (a) o polímero em solução de álcool/clorofórmio é colocado em um freezer; (b) em seguida, o polímero é filtrado; (c) o polímero é separado por evaporação; e (d) o material coletado é armazenado.

3.2.2- Planejamento Experimental

3.2.2.1- Desidratação do ácido láctico

Para o primeiro estágio da policondensação direta do ácido láctico (a desidratação) foi montado um planejamento fatorial do tipo 2^3 com três pontos centrais, com o intuito de encontrar a melhor combinação de tempo, temperatura e pressão da bomba de vácuo (variáveis independentes) de modo a produzir a maior quantidade de água possível (variável dependente). Esse planejamento foi realizado visando aumentar a eficiência do sistema durante a realização da síntese completa. A Tabela 3 mostra as condições dos experimentos realizados nesse estágio da

síntese, com os fatores estudados e seus respectivos níveis superiores e inferiores, além dos valores do ponto central, e a Tabela 4 mostra o planejamento experimental realizado nesta etapa.

Tabela 3. Fatores analisados na desidratação do ácido láctico com seus níveis inferiores, superiores e pontos centrais.

	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Pressão (mmHg)
Inferior (-)	120	1	100
Ponto Central (0)	130	2	150
Superior (+)	140	3	200

Tabela 4. Planejamento experimental para o estágio de desidratação do ácido láctico.

	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Pressão (mmHg)
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0

Os 11 ensaios foram realizados no sistema da Figura 22, utilizando 100 mL de ácido láctico e 100 mL de solução de NaOH no *trap* do condensador (*trap* 1). Ao final de cada experimento, a quantidade de água formada no balão do condensador e no *trap* 1 foram medidas utilizando uma proveta.

Pode-se observar que no sistema utilizado para realizar as sínteses desse planejamento, não houve o uso de agitação devido à dificuldade em se ajustar a haste do agitador e o termopar quando pouca quantidade de material é colocada no reator. No entanto, na desidratação do ácido láctico, a agitação não é um fator importante como nos próximos estágios da síntese.

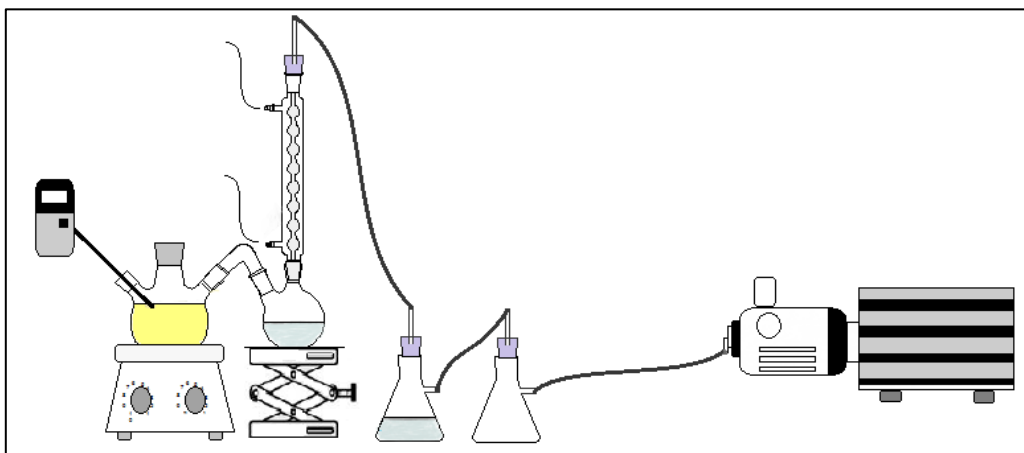


Figura 22. Sistema utilizado na realização dos experimentos do planejamento da etapa de desidratação do ácido láctico.

3.2.2.2 – Planejamento Fatorial da policondensação em estado fundido do ácido láctico.

O procedimento experimental para as 11 sínteses é descrito a seguir:

O sistema montado para realizar as sínteses, mostrado na Figura 23, é composto por reator de polimerização, manta de aquecimento, controlador PID, termopar, agitador mecânico, balão coletor, condensador *Allihn* de 400 mm, *trap*, *trap* fria e bomba de vácuo. Esse sistema foi montado de acordo com os resultados do primeiro planejamento e com base nas observações feitas nas sínteses iniciais.

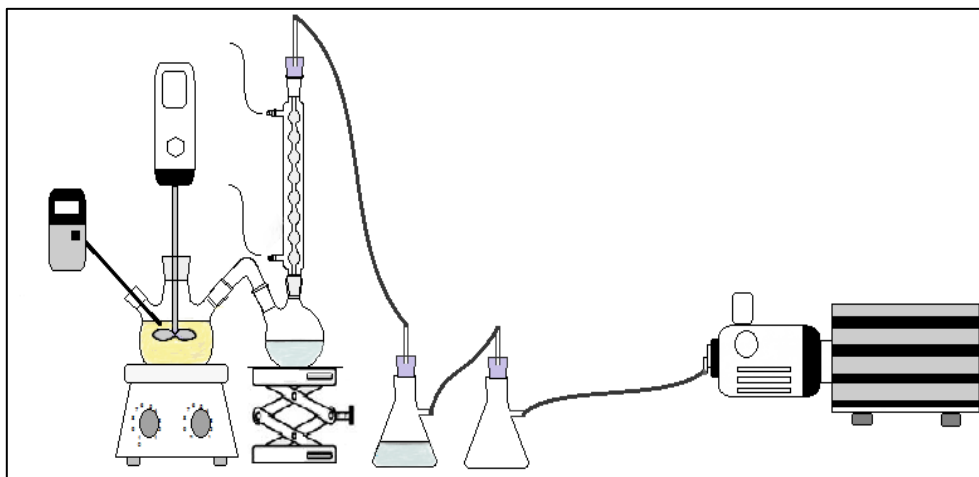


Figura 23. Sistema utilizado no planejamento fatorial da policondensação do PLA.

A Tabela 5 mostra as condições dos experimentos realizados para a policondensação em estado fundido do ácido láctico, para as 11 sínteses, com os fatores estudados e seus respectivos níveis inferiores e superiores, além dos valores do ponto central, e a Tabela 6 mostra o planejamento experimental realizado nessa etapa.

Tabela 5. Fatores do planejamento fatorial da policondensação do PLA, analisados com seus níveis inferiores, superiores e pontos centrais.

	Tempo-2ºEstágio (h) Esterificação	Tempo-3ºEstágio (h) Policondensação	Catalisador (%m)
Inferior (-)	3	2	0,1
Ponto Central (0)	4	3	0,2
Superior (+)	5	4	0,3

Tabela 6. Matriz do planejamento fatorial (da forma que foi inserido no *Statistica*) para a policondensação em estado fundido do ácido láctico.

	Variável (1)	Variável (2)	Variável (3)
	Catalisador (% m)	Tempo de Policondensação (h) 3ºEstágio	Tempo de Esterificação (h) 2ºEstágio
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0

Com base nos resultados do planejamento experimental 1 (desidratação do ácido láctico) foi possível fixar os valores de temperatura, tempo e pressão, para o primeiro estágio da síntese e, a partir das sínteses iniciais, foi possível estabelecer as melhores temperaturas e pressões de arraste da bomba de vácuo para os outros dois estágios.

Em cada síntese, foram adicionados 400 ml de ácido láctico no reator de polimerização e 100 ml de solução aquosa de NaOH no primeiro *trap*. O aquecimento da reação até a temperatura inicial de síntese leva, aproximadamente, 1 hora. Nessa etapa de aquecimento e no primeiro estágio da síntese, a água do condensador é resfriada para aumentar a eficiência do sistema. O catalisador é adicionado somente no 2º estágio da síntese, e a síntese completa é realizada sem nenhuma interrupção. A Tabela 7 mostra as condições de síntese para cada estágio.

Tabela 7. Condições de síntese para o planejamento fatorial da policondensação do PLA.

1º Estágio (Desidratação)	2º Estágio (Esterificação)	3º Estágio (Policondensação)
Temperatura: 140 °C	Adição do catalisador	Temperatura: 165 °C
Tempo: 1 hora	Temperatura: 185 °C	Pressão da Bomba de
Pressão da Bomba de	Pressão da Bomba de	Vácuo: 20 mmHg.
Vácuo: 70 mmHg	Vácuo: 20 mmHg	

A Figura 24 mostra todos os polímeros sintetizados e precipitados ao final dos experimentos:



Figura 24. Polímeros sintetizados e precipitados ao final do planejamento fatorial da policondensação do PLA.

A Figura 25 resume, em um fluxograma detalhado, a etapa experimental do planejamento da policondensação do ácido láctico.

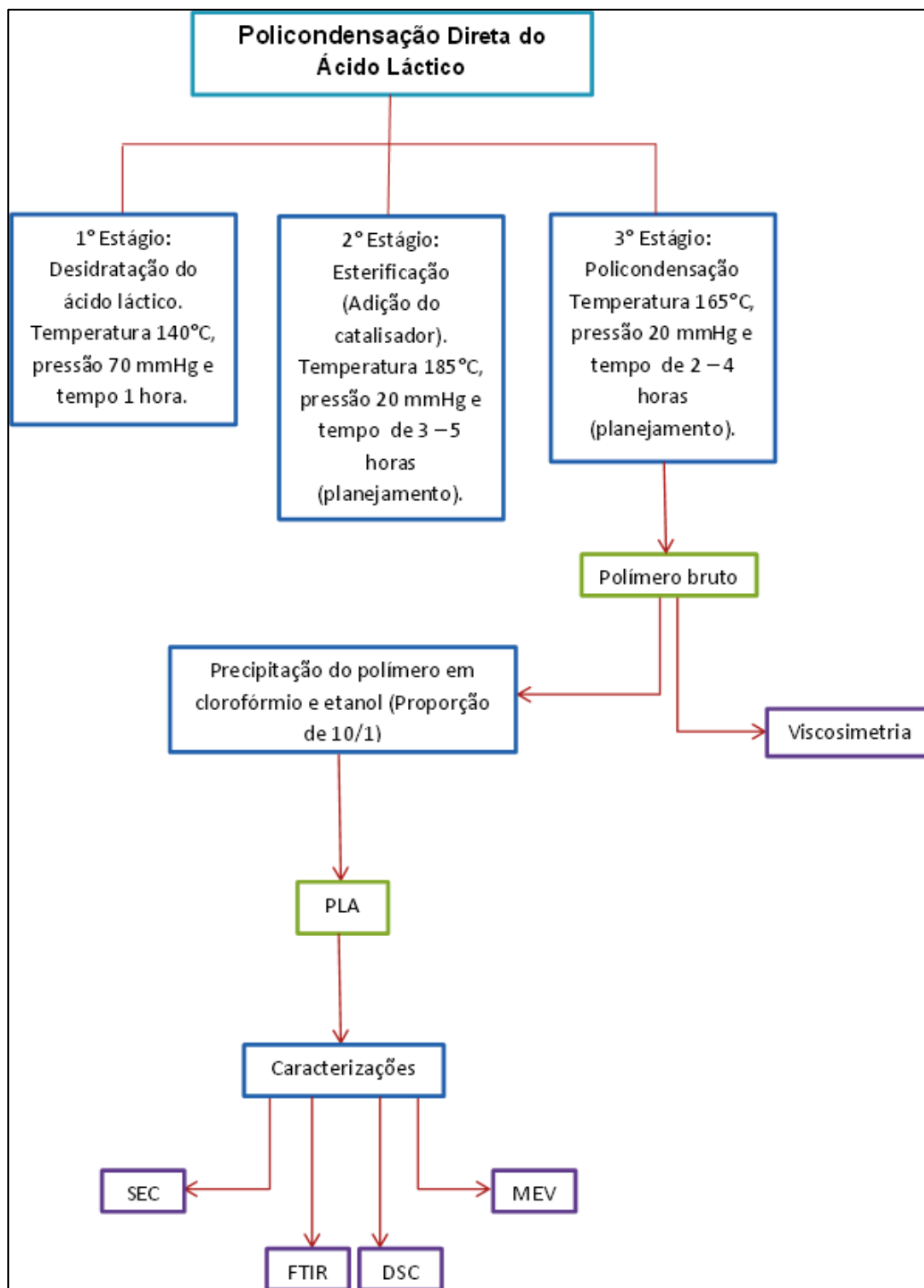


Figura 25. Fluxograma da etapa experimental do planejamento fatorial da policondensação direta do ácido láctico.

3.3 – CARACTERIZAÇÃO DOS POLÍMEROS SINTETIZADOS

3.3.1 – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises de Calorimetria Exploratória Diferencial foram feitas em um equipamento METTLER TOLEDO DSC modelo 823e. Para cada amostra foram realizados dois aquecimentos no intervalo de varredura de 20 a 200 °C, com taxa de aquecimento de 10 °C/min, e um resfriamento até 20 °C, com taxa de 10 °C/min, sob atmosfera de nitrogênio. Os valores da temperatura de transição vítrea (T_g), cristalização (T_c) e temperatura de fusão (T_m) dos polímeros sintetizados foram avaliados de acordo com a varredura do segundo aquecimento.

3.3.2 – Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Para realizar as análises de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), foi utilizado o espectrômetro Bomem – Michelson, modelo MB-102m, no modo transmitância, operando na faixa do infravermelho médio (4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹). As amostras foram preparadas utilizando pellets de KBr.

3.3.3 – Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As Análises de MEV foram realizadas em um MEV de bancada modelo HITACHI TM 3000, com Filamento de tungstênio Harpini pré-centralizado na tensão de 15 kv. As análises de EDS foram feitas a partir de um Espectrômetro de energia dispersiva de raios-x (SwiftED – 3000 – Oxford).

3.3.4 – Análise de Viscosimetria

As análises de viscosimetria foram realizadas com o auxílio de um viscosímetro Ubbelohde do tipo 1B, seguindo a norma ASTM D4603 – 03, referente ao PET, a partir do polímero bruto. As massas molares viscosimétricas médias foram encontradas por meio de viscosidade intrínseca, obtidas nas análises de viscosimetria. Para realização dos cálculos de massa foi utilizada a equação de Mark-Houwink (Equação 1), com os valores de K e α , respectivamente, 0,0131 e 0,777, para o clorofórmio a 30°.

$$[\eta] = k * (Mv)^\alpha \text{ (Equação 1)}$$

3.3.5 – Cromatografia por Exclusão de Tamanho (SEC)

As análises de SEC foram realizadas nas condições de injeção das amostras de PLA e PS padrão. A coluna utilizada foi do tipo KF 806M Shodex com detector de índice de refração e viscosimétrico.

As amostras tiveram concentração de 10 mg/mL, o filtro utilizado foi de 0,45 μ PTFE CHROMAFIL, com volume de injeção de 100 microlitros e vazão de 1,0 mL/min. O solvente utilizada foi o THF, na temperatura de 40°C. Os padrões de poliestireno estão listados na Tabela 8;

Tabela 8. Padrões de PS (obs: a amostra de PS 4 não foi utilizada no ajuste da curva).

PS	Mp (g/mol)	Mw/Mn
1	500	1,14
2	1.250	1,10
3	5.050	1,05
4	9.100	1,02
5	11.600	1,03
6	30.000	1,06
7	104.000	1,02

3.3.6 – Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do Software: *StatSoft, Inc.* (2004) - *STATISTICA (data analysis software system)*, version 7 www.statsoft.com.

Para o planejamento da desidratação do ácido láctico, a água total formada após a síntese foi considerada a variável dependente, considerando um intervalo de confiança de 95%. Os cálculos estatísticos foram realizados considerando-se o Erro Puro.

Para o planejamento da policondensação direta do ácido láctico, as variáveis analisadas foram: 1) a água total formada ao final das síntes (mL), considerando um intervalo de confiança de 90%, e baseando-se no Erro Puro; e 2) a Massa Molar Numérica Média (M_n), 3) a Massa Molar Ponderal Média (M_w), 4) a Temperatura de Transição Vítreia (T_g), 5) a Temperatura de Fusão (T_m), considerando intervalos de confiança de 95%, baseando-se na análise tanto pelo Erro Puro como pela SS Residual.

CAPÍTULO 04. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1- Montagem do sistema e escolha das variáveis manipuladas no planejamento experimental.

As primeiras sínteses foram realizadas visando avaliar como o sistema iria se comportar, como também quais seriam as variáveis importantes que poderiam ser modificadas ao longo dos estudos, com o intuito de gerar o melhor rendimento reacional, por meio do uso de planejamento experimental. Além disso, objetivou-se avaliar também como o sistema iria se comportar em cada estágio da síntese e quais os eventuais problemas que poderiam surgir no decorrer do procedimento.

Durante as sínteses iniciais foi possível observar: a formação de água durante o primeiro estágio da síntese; as possíveis temperaturas para cada estágio; os possíveis tempos de síntese para cada estágio; as massas molares, por meio da técnica de viscosimetria, dos polímeros obtidos; a formação de subprodutos no interior do condensador e/ou após o condensador, gerando entupimento e provocando, conseqüentemente, pausas na síntese para limpar o sistema; a agitação do sistema; o uso de gelo para resfriar a água que passa pelo condensador com o intuito de melhorar a eficiência do mesmo; a pressão exercida na bomba de vácuo; a utilização do iniciador/catalisador $\text{Sn}(\text{oct})_2$; e a utilização de atmosfera inerte.

Um dos principais problemas encontrados no decorrer das sínteses iniciais foi a obstrução do condensador, devido à formação de subprodutos nas paredes do mesmo, como mostra a Figura 26.



Figura 26. (a) Início da formação de subprodutos nas paredes do condensador, (b) subprodutos entupindo o condensador.

Foi observado que a obstrução do condensador tornava-se crítica a partir do segundo estágio da síntese (esterificação), e o principal fator que contribuía para essa obstrução era a pressão de arraste da bomba de vácuo. Os testes mostraram que pressões acima de 50 mmHg, no segundo e terceiro estágios da síntese, eram responsáveis por arrastar os subprodutos formados para fora do reator e favorecer a sua cristalização na parede do condensador. Por outro lado, pressões abaixo de 50 mmHg, apesar de ainda ocasionar formação de subprodutos, não geravam essa obstrução, e a síntese poderia ser realizada de forma contínua. Outro fator avaliado foi o tipo e o tamanho do condensador utilizado. Apesar da síntese com o condensador de 300 mm ocorrer normalmente, foi observado que o sistema apresentava um melhor desempenho, principalmente no que diz respeito à formação de subprodutos, quando um condensador de 400 mm era utilizado. Assim, para as sínteses feitas seguindo-se o planejamento experimental, foi utilizado um condensador do tipo *Allihn* (bola) de 400 mm (Figura 27). O condensador *Graham* (espiral) de 400 mm também foi testado, porém, foi descartado por ter ocasionado um maior entupimento quando comparado ao condensador *Allihn*.



Água + subprodutos
(dímeros, trímeros,
etc).

Figura 27. Condensador *Allihn* de 400 mm contendo água formada durante a síntese misturada a outros subprodutos.

Dentre as variáveis estudadas durante as sínteses iniciais, foi observado que os fatores que influenciavam a massa molar do polímero formado e que podiam ser estudados em um planejamento experimental, utilizando o sistema montado, eram principalmente: temperatura, pressão, tempo e quantidade de catalisador. Devido às limitações dos equipamentos utilizados no sistema montado, os valores de temperatura e pressão (nas sínteses globais), bastante importantes para obtenção de uma alta massa molar, foram fixados de acordo com o resultado do planejamento experimental da desidratação do ácido láctico, para o primeiro estágio da síntese, e a partir dos principais valores encontrados na literatura para o segundo e terceiro estágios.

De acordo com AURAS (2010), a utilização de um gás inerte durante a síntese favorece o aumento da massa molar do sistema, uma vez que ela desloca o equilíbrio termodinâmico em favor da produção de PLA. Ainda, de acordo com LASPRILLA (2011), a utilização do gás influencia também na coloração do material produzido. Por outro lado, o uso do gás aumenta o custo do processo de síntese. Uma vez que em um primeiro momento a coloração final do material não teria importância, e objetivando diminuir o custo da síntese, foi decidido não utilizar atmosfera de nitrogênio nos planejamentos experimentais desenvolvidos.

4.2- Desidratação do ácido láctico

A Tabela 9 mostra os valores da água total após as sínteses do planejamento fatorial da desidratação do ácido láctico.

Tabela 9. Valores de água total encontrados ao final de cada síntese da desidratação do ácido láctico.

	Água Total após a síntese (ml)
Desidratação 1	127,5
Desidratação 2	132
Desidratação 3	112
Desidratação 4	118
Desidratação 5	114
Desidratação 6	108,5
Desidratação 7	91
Desidratação 8	88
Desidratação 9	108
Desidratação 10	107
Desidratação 11	110

A análise estatística dos resultados experimentais foi realizada com base no erro puro, considerando um nível de confiança de 95%. Através da Figura 28 pode-se observar que a quantidade de água total após a síntese é fortemente influenciada pelo tempo e pela pressão, sendo que essa propriedade diminui com o aumento do tempo e da pressão utilizada na reação. Existe ainda um efeito de interação antagônico entre a temperatura e a pressão. O efeito de interação entre as variáveis tempo e pressão foi considerado significativo, uma vez que o valor de p obtido foi muito próximo a 0,05. Os efeitos da variação da temperatura e da interação entre as variáveis temperatura e tempo não foram considerados significativos na faixa de valores estudada.

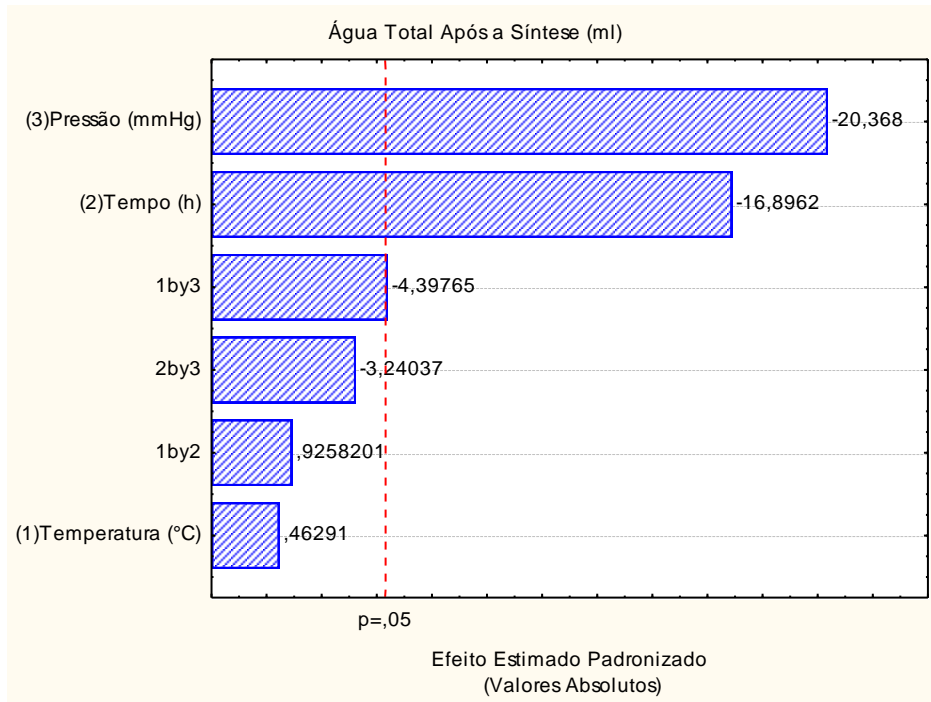


Figura 28. Gráfico de pareto para a quantidade de água total após a síntese.

A quantidade de água total após a síntese, considerando-se os efeitos estatisticamente significativos a 95% de confiança e o efeito de interação entre tempo e pressão, pode ser representada pela Equação 2:

$$\text{Água total} = -9,1250 * t - 11 * P - 2,3750 * T * P - 1,75 * t * P + 110,5455 \text{ (Equação 2)}$$

A descrição gráfica do modelo ajustado da Eq.2 (superfície de resposta) (Figura 29) mostra o aumento da quantidade de água formada com a diminuição do tempo de síntese e da pressão da bomba de vácuo.

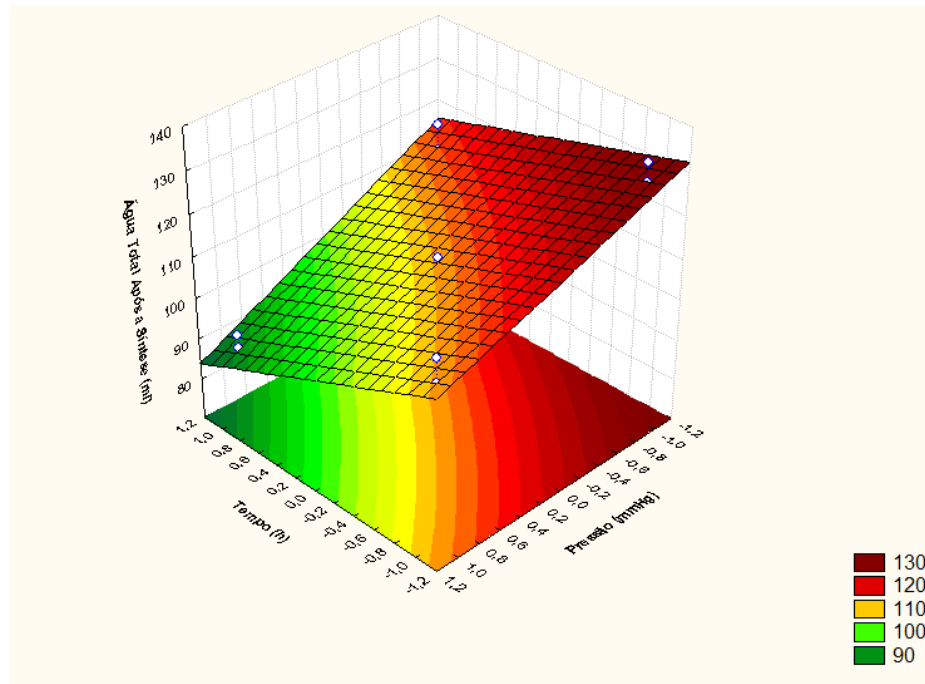


Figura 29. Superfície de resposta para a quantidade de água total após a síntese, em função dos parâmetros tempo e pressão.

Na Tabela 10 estão mostrados a análise de variância e o coeficiente de correlação (R^2) do modelo e, na Figura 30 está mostrado o gráfico de valores preditos (pelo modelo) *versus* valores observados experimentalmente. Através da ANOVA e da Figura 30, é possível observar que o modelo obtido para a quantidade de água total após a síntese é satisfatório, pois o F calculado é cerca de 20 vezes maior que o tabelado, e o coeficiente de determinação (R^2) é alto.

Tabela 10. ANOVA na forma para análise do modelo para a quantidade de água total após a síntese (desidratação do ácido láctico).

	SS	G.L.	MS	Fcalc.	Ftab.	Fcalc./Ftab.	R^2
Regressão	1703,749	4	425,93725	92,87	4,534	20,48	0,98
Resíduo	27,478	6	4,58				
Falta de Ajuste	22,811	4	5,70	2,011			
Erro Puro	4,667	2	2,8335				
Total	1731,227	10					

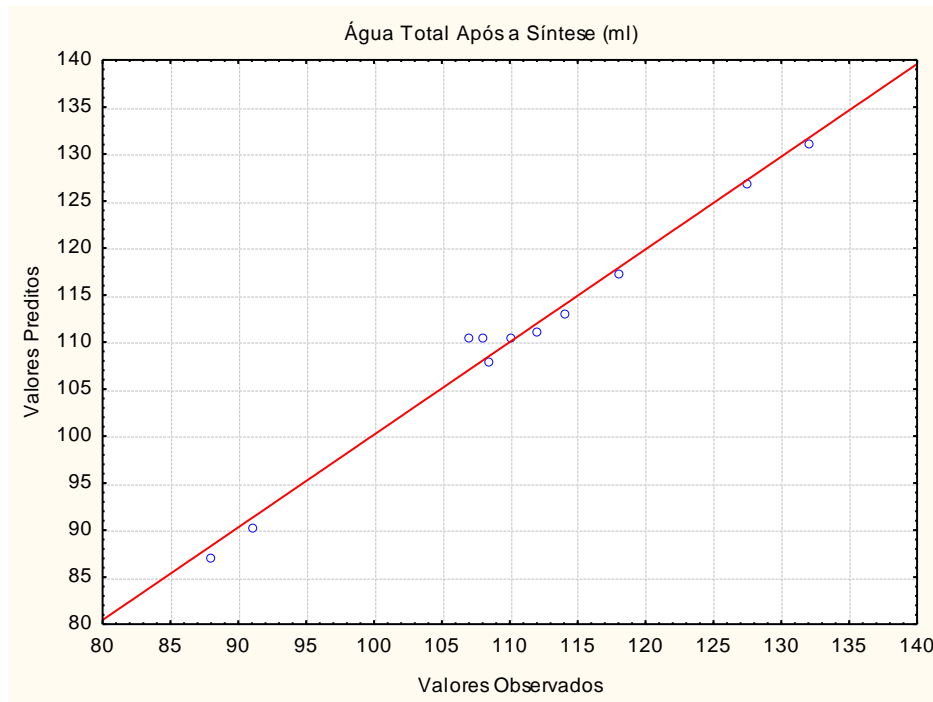


Figura 30. Gráfico dos valores preditos *versus* valores observados para a quantidade de água total após a síntese.

A partir desse modelo, foi possível concluir que à temperatura de 140 °C, à pressões (da bomba de vácuo) iguais ou menores que 100 mmHg, e o tempo de 1 hora são suficientes para desidratar o ácido láctico nesse estágio da síntese. Com base nesses resultados, para o planejamento fatorial da policondensação do PLA foram fixados, para o primeiro estágio de síntese, a temperatura de 140 °C, tempo de 1 hora e pressão de bomba de vácuo de 70 mmHg. É importante observar que, apesar de no planejamento da desidratação ter sido utilizada a pressão de 100 mmHg, a superfície de resposta da Figura 31 mostra que a retirada da água é favorecida em pressões mais baixas. Com isso, escolheu-se fixar o valor de 70 mmHg com o intuito de garantir que a pressão da bomba de vácuo estaria de fato abaixo de 100 mmHg (uma vez que a bomba não apresenta um marcador de alta precisão), visando aumentar a eficiência do sistema e prevenir possíveis formações de subprodutos e/ou arraste do conteúdo do reator para a bomba de vácuo. A Figura 32 mostra a superfície de contorno do tempo em função da pressão para a água total após a síntese.

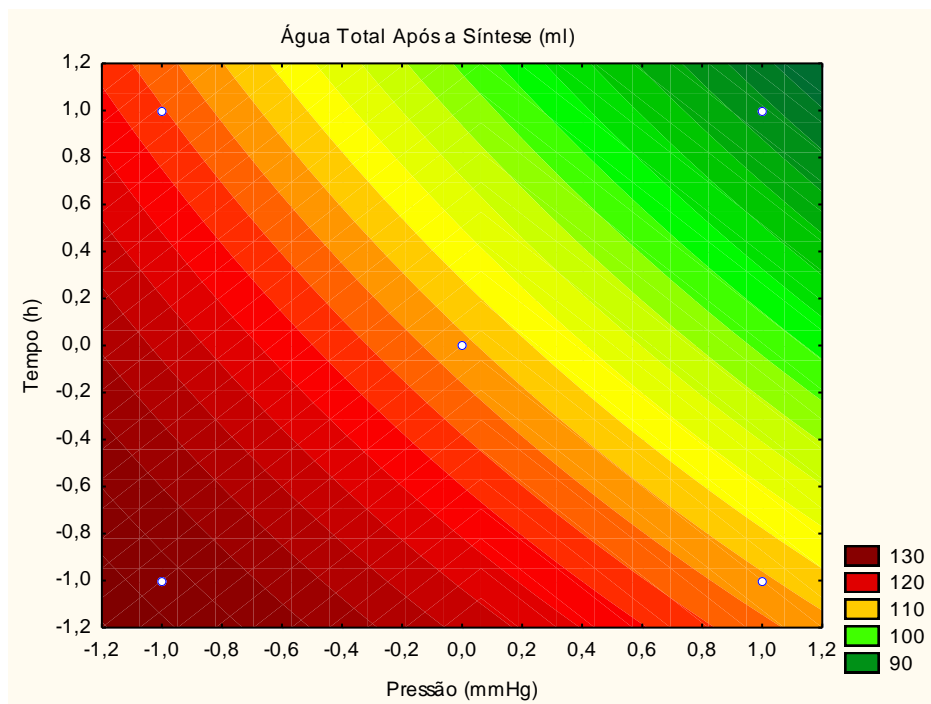


Figura 31. Superfície de contorno do tempo em função da pressão, para a quantidade de água total após a síntese.

4.3- Policondensação em estado fundido do PLA, a partir do ácido láctico.

4.3.1- Análise da água total.

A Tabela 11 mostra os valores da água total formada após as sínteses do planejamento fatorial da policondensação do PLA. Esses valores foram medidos ao final de cada síntese com o auxílio de uma proveta, e consistem na água formada no balão coletor, mais a solução aquosa de NaOH.

Tabela 11. Valores de água total encontrados ao final de cada síntese de policondensação do PLA.

	Água Total após a síntese (ml)	Matriz de Planejamento no <i>Statística</i>		
		Cat (%) (1)	Tempo de Pol. (h) (2)	Tempo de Est. (h) (3)
PLA 1	272	-	-	-
PLA 2	255	+	-	-
PLA 3	247	-	+	-
PLA 4	250	+	+	-
PLA 5	255	-	-	+
PLA 6	270	+	-	+
PLA 7	260	-	+	+
PLA 8	280	+	+	+
PLA 9	275	0	0	0
PLA 10	270	0	0	0
PLA 11	265	0	0	0

A análise estatística dos resultados experimentais foi realizada com base no erro puro, no intervalo de confiança de 90%.

Através da Figura 32, pode-se observar que a quantidade de água total após a síntese é influenciada pela relação do tempo de esterificação (3) com o catalisador (1) e do tempo de esterificação (3) com o tempo da policondensação em estado fundido (2). É possível observar que a variável “esterificação” é responsável por uma maior formação de água se comparado as variáveis, catalisador e policondensação. Isso pode ser um indício de que, síntese global, uma vez que uma maior quantidade de água pode estar relacionada com uma maior produção de polímero.

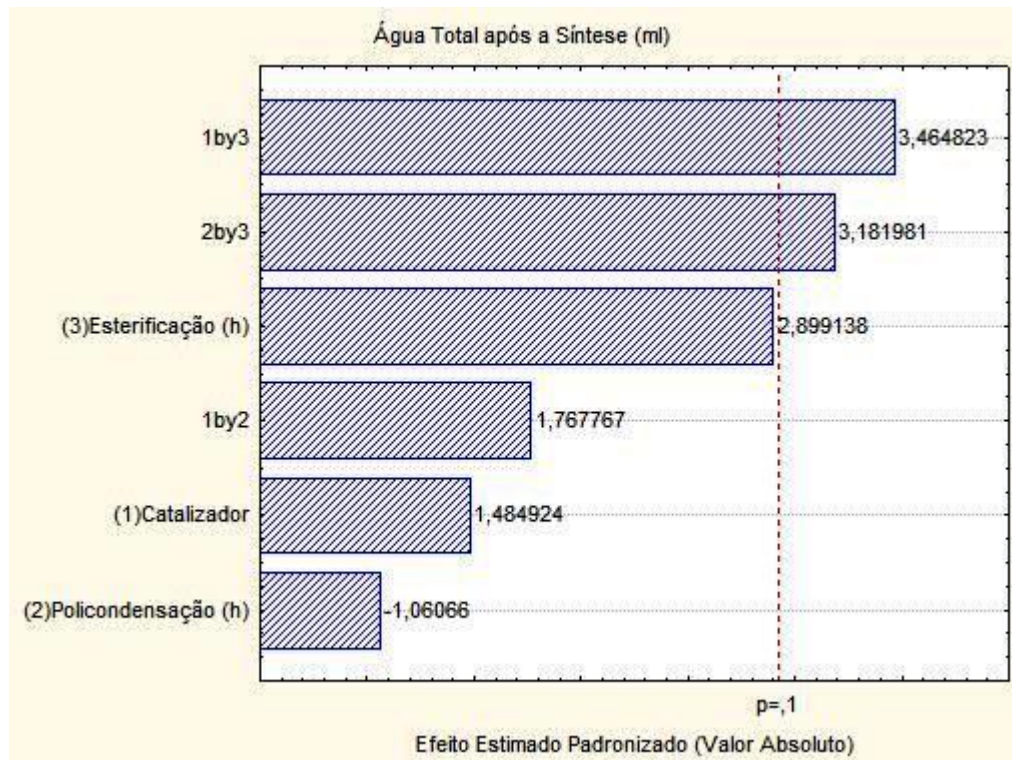


Figura 32. Gráfico de pareto para a quantidade de água total após a policondensação.

A quantidade de água total após a síntese, considerando-se os efeitos estatisticamente significativos a 90% de confiança (os efeitos de interação entre catalisador e tempo de esterificação, e catalisador e tempo de policondensação) e o efeito do tempo de esterificação, considerado significativo uma vez que o valor de p está muito próximo a 1, pode ser representado pela Equação 3:

$$\text{Água total} = 5,125 * \text{Tempo de est.} + 6,1250 * \text{Cat} * \text{tempo de est.} + 5,625 * \text{cat} * \text{tempo de pol.} + 263,5455 \quad (\text{Equação 3})$$

Através da análise de variância (ANOVA), mostrada na Tabela 12, não foi possível obter um modelo válido para a água total após a policondensação, uma vez que o valor de F calculado (4,33) não é quatro vezes maior que o valor tabelado de F à 90%, e o coeficiente de determinação (R^2) também apresenta um valor muito baixo para esta situação.

Tabela 12. ANOVA na forma para análise do modelo para a quantidade de água total após a policondensação.

	SS	G.L.	MS	Fcalc.	Ftab.	Fcalc./Ftab.	R ²
Regressão	763,375	3	254,458	4,33	3,07	1,41	0,65
Resíduo	411,352	7	58,764				
Falta de Ajuste	361,352	5	72,2704	2,9			
Erro Puro	50	2	25				
Total	1174,727	10					

4.3.2- Resultados de Massa Molar

4.3.2.1 - Massa Molar Viscosimétrica Média

A partir do polímero bruto, foram feitas análises preliminares de massa molar. Foram realizadas análises para as sínteses 2, 3, 4 e 5. Os valores das massas viscosimétricas dessas sínteses estão listados na Tabela 13.

Tabela 13. Valores de Massas Molares Viscosimétrica Média encontradas.

Massa Molar Viscosimétrica Média (g/mol)		
PLA 02	1318,76	+ - -
PLA 03	1731,21	- + -
PLA 04	1617,96	+ + -
PLA 05	2506,70	- - +

Essas medidas foram feitas para definir em qual faixa de massa molar os polímeros sintetizados estavam, para em seguida, definir as colunas que seriam utilizadas nas análises de SEC. A partir dos resultados das massas viscosimétricas médias, e de projeções feitas com base na literatura, definiu-se que as massas

molares dos polímeros sintetizados estariam entre 1000 – 10000 g/mol. Por se tratar da análise viscosimétrica do polímero bruto (polímero que não passou pelo processo de precipitação, apresentando assim muitas impurezas em sua composição), os valores de viscosimetria estão bem abaixo dos valores reais de massa molar viscosimétrica média que seriam encontrados caso fosse utilizado, na realização dessas análises, o polímero precipitado (sem impurezas).

4.3.2.2 - Cromatografia por Exclusão de tamanho (SEC)

Na Tabela 14 estão mostrados os valores de Massa Molar Numérica Média (Mn), Massa Molar Ponderal Média (Mw), Massa Molar Z Média (Mz), e da polidispersividade (Mw/Mn) encontrados por SEC para o planejamento fatorial da policondensação do PLA.

Tabela 14. Valores de Mw, Mn e Mz para cada polímero sintetizado no planejamento da policondensação do PLA.

	Mn (g/mol)	Mw (g/mol)	Mz (g/mol)	Mw/Mn	Planejamento		
					Cat (%m) (1)	Pol (h) (2)	Est (h) (3)
PLA 1	2.833	2.962	3.057	1,046	-	-	-
PLA 2	2.735	2.850	2.974	1,042	+	-	-
PLA 3	3.151	3.513	4.011	1,115	-	+	-
PLA 4	3.453	3.595	3.749	1,041	+	+	-
PLA 5	6.980	8.460	10.027	1,212	-	-	+
PLA 6	7.378	8.480	9.461	1,149	+	-	+
PLA 7	7.747	9.089	10.259	1,173	-	+	+
PLA 8	9.012	11.115	12.731	1,233	+	+	+
PLA 9	3.258	3.553	3.852	1,091	0	0	0
PLA 10	3.192	3.857	4.441	1,208	0	0	0
PLA 11	3.205	3.726	4.249	1,163	0	0	0

Comparando-se as massas molares dos polímeros, é possível perceber que em todos os casos a curva de distribuição de massa molar apresenta o formato padrão $M_z > M_w > M_n$. O PLA 8 (+++), maior tempo total de síntese e a maior quantidade de catalisador, foi o polímero que apresentou maiores massas molares ($M_n = 9012$; $M_w = 11115$; $M_z = 12731$) seguido do PLA 7, 6 e 5, respectivamente.

Na Figura 33 pode-se perceber que, no geral, o aumento da quantidade de catalisador de 0,1% para 0,3%, considerando um mesmo tempo total de síntese, não apresenta grande influência nas massas molares, e em alguns casos gera, inclusive, uma diminuição na massa molar. A única exceção ocorre quando comparamos o PLA 7 com o PLA 8, pois neste caso houve um aumento significativo na massa molar, com o aumento na quantidade de catalisador. De acordo com AURAS (2008), o catalisador octoato de estanho pode promover a hidrólise do PLA ao invés de aumentar a massa molar do polímero, e a ocorrência dessa hidrólise depende da quantidade de catalisador utilizada e do tempo total da síntese.

Nos casos onde não houve mudança na massa molar do polímero, o baixo tempo total da síntese pode ter favorecido esse efeito antagônico do catalisador, ou seja, uma maior quantidade de octoato de estanho pode ter causado hidrólise no PLA. Para o PLA 7 e 8, um maior tempo total de síntese (9 horas) pode ter favorecido termodinamicamente o sistema, e deslocado o equilíbrio para uma maior formação de produto.

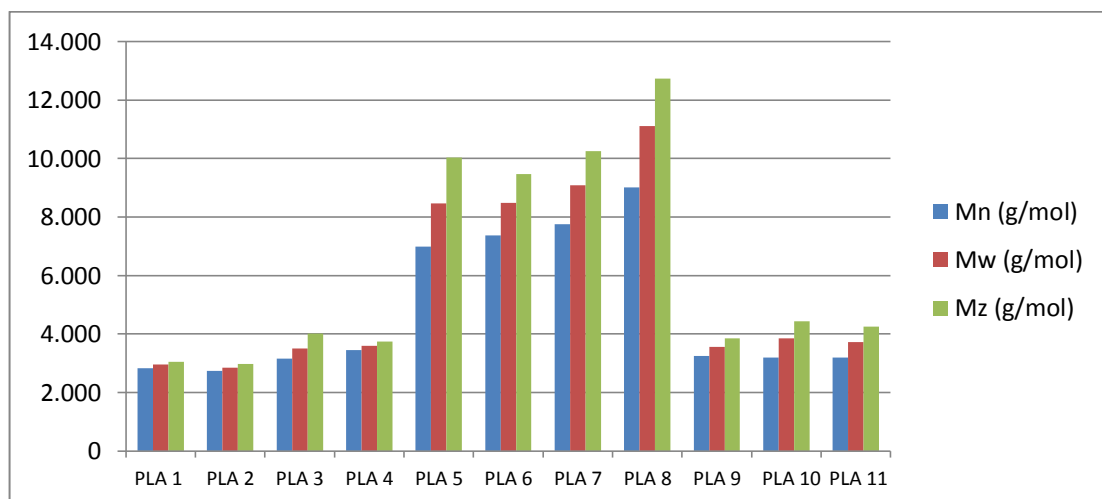


Figura 33. Comparação das massas molares dos polímeros sintetizados.

Comparando-se o PLA 1 com o PLA 3, e o PLA 5 com o PLA 7 (sintetizados com 0,1% de catalisador) (Figura 33), é possível observar um pequeno aumento na massa molar com o aumento do tempo da policondensação em estado fundido, no entanto, é possível perceber que a influência dessa variável não é muito significativa. Ao compararmos o PLA 1 com o PLA 5 e o PLA 3 com o PLA 7, onde nesse caso temos um aumento do tempo da etapa de esterificação, o aumento da massa molar é bastante expressivo, mostrando que de fato, a etapa de esterificação é a mais importante para a obtenção de um polímero com maior massa molar. Temos também que para 0,3% de catalisador, os mesmos efeitos descritos acima são válidos quando comparamos o PLA 2 com o PLA 4 e o PLA 6 com o PLA 8.

4.3.2.3 – Análise do Planejamento Fatorial para as Massas Molares

Massa Molar Numérica Média (Mn (g/mol))

A Figura 34 mostra o gráfico de Pareto para a massa molar numérica média (Mn), baseado no erro puro, considerando um nível de confiança de 95%.

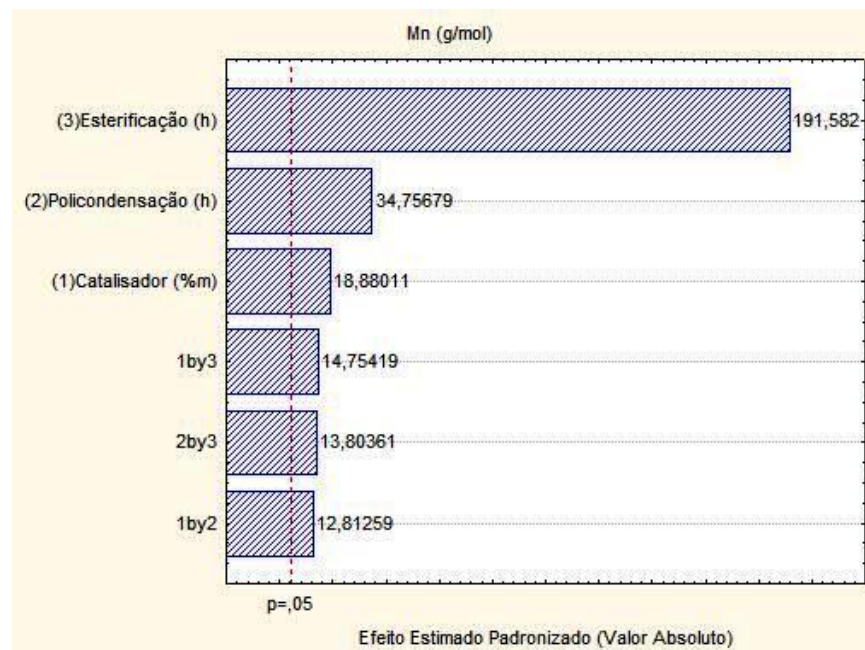


Figura 34. Gráfico de Pareto para a Mn (g/mol) (baseado no Erro Puro)

Pode-se observar que, para os cálculos baseados no erro puro, todas as variáveis manipuladas apresentaram efeito significativo sobre a massa molar numérica média, uma vez que os valores de p estão acima de 0,05 (Figura 34).

A massa molar numérica média (M_n) após a síntese, considerando-se os efeitos estatisticamente significativos a 95% de confiança, para o erro puro, pode ser representada pela Eq. 4:

$$M_n \text{ (g/mol)} = 233,375 * cat + 429,635 * tempo \text{ de pol.} + 2368,125 * tempo \text{ de est.} + 158,375 * cat * tempo \text{ de pol.} + 182,375 * cat * tempo \text{ de est.} + 170,625 * tempo \text{ de pol.} * tempo \text{ de est.} + 4813,091 \text{ (Equação 4)}$$

Através da análise de variância (ANOVA), mostrada na Tabela 15, é possível observar que o modelo encontrado não é válido para o M_n , uma vez que o valor de F calculado (3,008) não é quatro vezes maior que o valor tabelado de F à 95%, e o coeficiente de determinação (R^2) também apresenta um valor muito baixo para esta situação.

Tabela 15. ANOVA na forma para análise do modelo para a massa molar numérica média dos polímeros.

	SS	G.L.	MS	Fcalc.	Ftab.	Fcalc./Ftab.	R^2
Regressão	47476110	6	7912685	3,008	6,16	0,48	0,8186
Resíduo	10520619	4	2630154,75				
Falta de Ajuste	10518174	2					
Erro Puro	2445	2					
Total	57996729	10					

A Figura 35 mostra o gráfico de Pareto para a massa molar numérica média (M_n), baseado na SS residual.

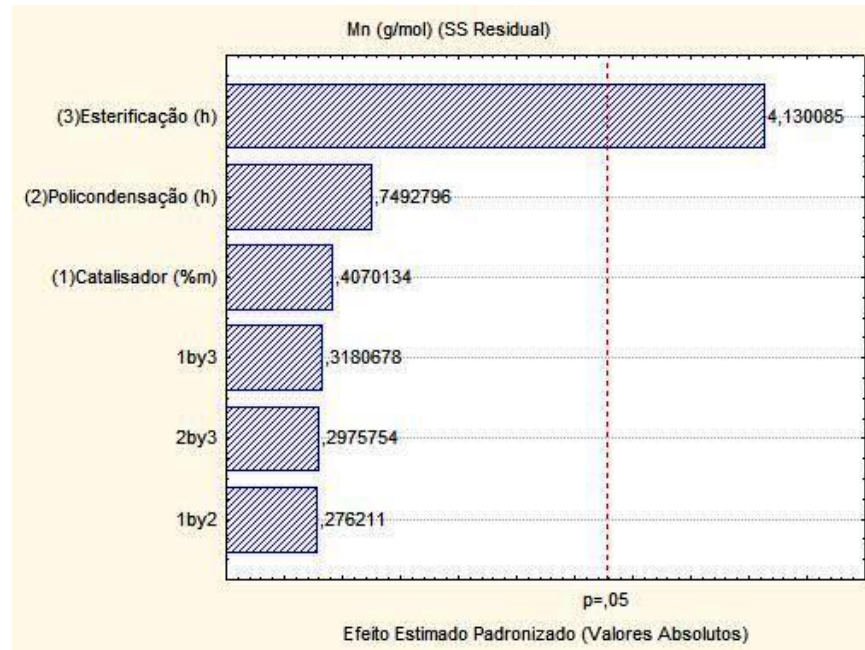


Figura 35. Gráfico de Pareto para o Mn (g/mol) (baseado na SS Residual)

Para a análise baseada na SS residual, pode-se observar que apenas o tempo da etapa de esterificação apresentou efeito significativo sobre a resposta Mn. Assim, considerando a análise conjunta (erro puro e SS residual) dos efeitos das variáveis manipuladas sobre a resposta, pode-se obter um modelo representativo para a Mn (Equação 5).

$$Mn \text{ (g/mol)} = 2368,125 * \text{tempo de est.} + 4813,091 \quad \text{(Equação 5)}$$

Esta diferença na significância dos efeitos encontrados pelo erro puro e pela SS residual pode ser explicada pela reprodutibilidade das respostas obtidas para Mn nos pontos centrais, utilizados no cálculo do erro puro. Já no caso da análise feita pela SS residual, todas as respostas do planejamento são levadas em consideração, tornando a análise mais rígida.

A Tabela 16 mostra a análise de variância (ANOVA) para o modelo obtido para a massa molar numérica média após a policondensação, baseado na SS residual.

Tabela 16. ANOVA na forma para análise do modelo para a massa molar numérica média após a policondensação (SS Residual).

	SS	G.L.	MS	Fcalc.	Ftab.	Fcalc./Ftab.	R ²
Regressão	44864128	1	44864128	30,74	5,12	6,003	0,7736
Resíduo	13132601	9	1459178				
Total	57996729	10					

Por meio da análise de variância (SS residual), pode-se observar que o F calculado é seis vezes maior que o F tabelado, porém, o valor do coeficiente de correlação ($R^2 = 0,7736$) é baixo, o que era esperado, uma vez que apenas um parâmetro apresentou efeito significativo. Dessa forma, apesar de o modelo não representar bem o processo (baixo coeficiente de correlação), pode-se concluir que o tempo na etapa de esterificação exerce efeito significativo e positivo na M_n do polímero.

Massa Molar Ponderal Média (M_w (g/mol))

A Figura 36 mostra o gráfico de Pareto para a massa ponderal média (M_w), baseado no erro puro, considerando um nível de confiança de 95%.

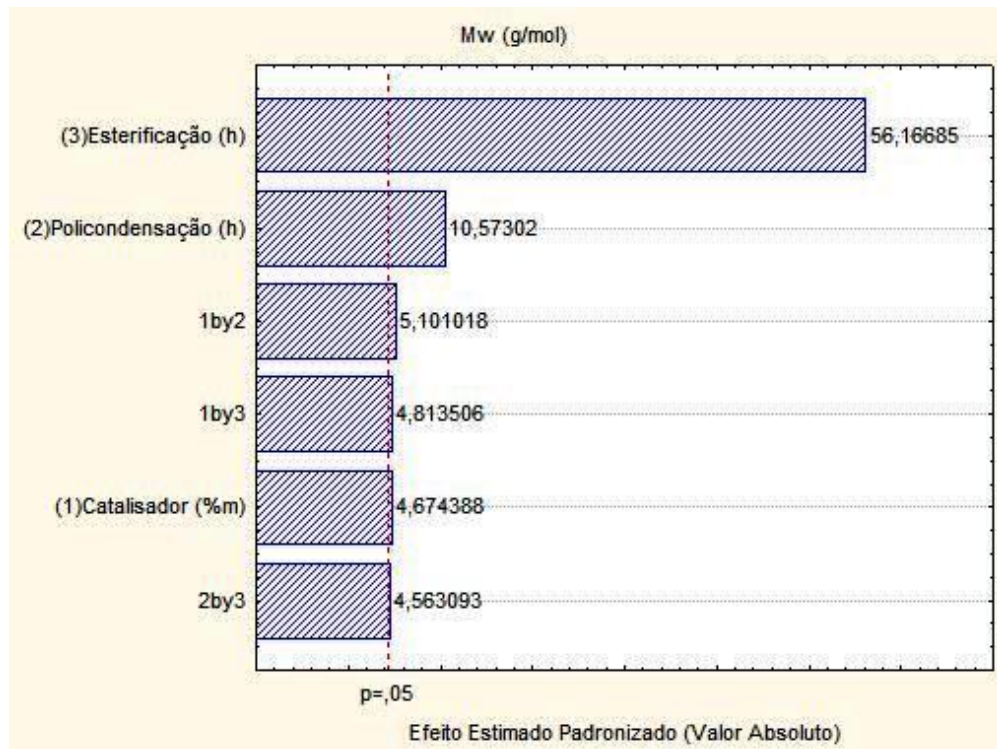


Figura 36. Gráfico de Pareto para o Mw (g/mol).

Pode-se observar que, para os cálculos baseados no erro puro, todas as variáveis manipuladas apresentaram efeito significativo sobre a massa molar ponderal média, uma vez que os valores de p estão acima de 0,05 (Figura 36).

A massa ponderal média (Mw) após a síntese, considerando-se os efeitos estatisticamente significativos a 95% de confiança, para o erro puro, pode ser representado pela Equação 6:

$$\begin{aligned}
 Mw \text{ (g/mol)} = & 252 * cat + 570 * tempo \text{ de } pol. + 3028 * tempo \text{ de } est. + 275 * \\
 & cat * tempo \text{ de } pol + 259,5 * cat * tempo \text{ de } est. + 246 * tempo \text{ de } pol.* \\
 & tempo \text{ de } est. + 5563,636 \text{ (Equação 6)}
 \end{aligned}$$

Através da análise de variância (ANOVA), mostrada na Tabela 17, não foi possível obter um modelo válido para o Mw, uma vez que o valor de F calculado

(3,565) não é quatro vezes maior que o valor tabelado de F à 95%, e o coeficiente de determinação (R^2) também apresenta um valor muito baixo para esta situação.

Tabela 17. ANOVA na forma para análise do modelo para a quantidade de água total após a policondensação.

	SS	G.L.	MS	Fcalc.	Ftab.	Fcalc./Ftab.	R^2
Regressão	78085354	6	13014225,66	3,565	6,16	0,57	0,8424
Resíduo	14599719	4	3649929,75				
Falta de Ajuste	14553217	2					
Erro Puro	46502	2					
Total	92685073	10					

A Figura 37 mostra o gráfico de Pareto para a massa molar ponderal média (Mw), baseado na SS residual.

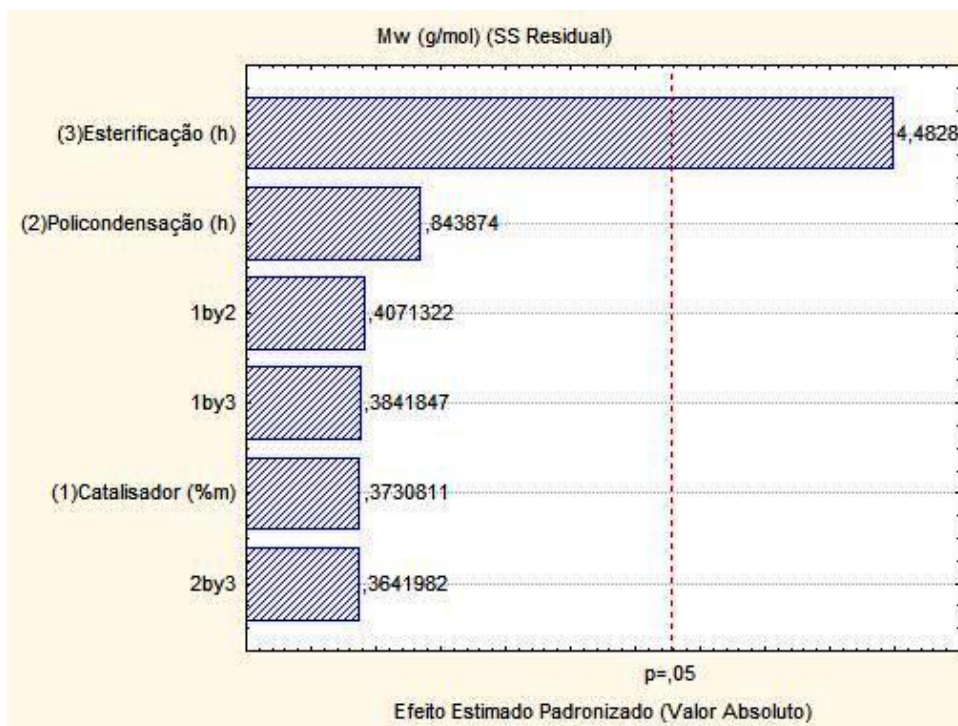


Figura 37. Gráfico de Pareto para o Mw, SS residual.

Para a análise baseada na SS residual, pode-se observar que, assim como ocorreu para a Mn, apenas o tempo da etapa de esterificação apresentou efeito significativo sobre a resposta Mw. Assim, considerando a análise conjunta (erro puro

e SS residual) dos efeitos das variáveis manipuladas sobre a resposta, pode-se obter um modelo representativo para a Mw (Equação 7).

$$\mathbf{Mw\ (g/mol)\ =\ 3028\ *\ tempo\ de\ est.\ +5563,\ 636\ (Equação\ 7)}$$

A Tabela 18 mostra a análise de variância (ANOVA) para o modelo obtido para a massa molar ponderal média após a policondensação, baseado na SS residual.

Tabela 18. ANOVA calculada para a massa molar ponderal média, Mw (SS Residual).

	SS	G.L.	MS	Fcalc.	Ftab.	Fcalc./Ftab.	R ²
Regressão	73350272	1	73350272	34,14	5,12	5,66	0,7914
Resíduo	19334801	9	2148311,2				
Total	92685073	10					

Por meio da análise de variância (SS residual), pode-se observar que o F calculado é cerca de cinco vezes maior que o F tabelado, porém, o valor do coeficiente de correlação ($R^2 = 0,7914$) não é tão elevado, indicando algum desajuste no modelo. Assim como ocorreu para a Mn, apesar de o modelo apresentar um baixo coeficiente de correlação, pode-se concluir que o tempo na etapa de esterificação exerce efeito significativo e positivo na Mw do polímero.

4.3.3- Resultados de DSC

A Figura 38 mostra o DSC do primeiro aquecimento e resfriamento de todas as amostras de PLA obtidas. Esse procedimento é realizado para apagar o histórico térmico do material. Os picos endotérmicos observados nas amostras estão, provavelmente, relacionados à presença de impurezas, que podem ser tanto do processo de síntese, quanto do processo de precipitação do PLA. A mesma justificativa pode ser dada para o pico exotérmico que aparece na curva do PLA 6.

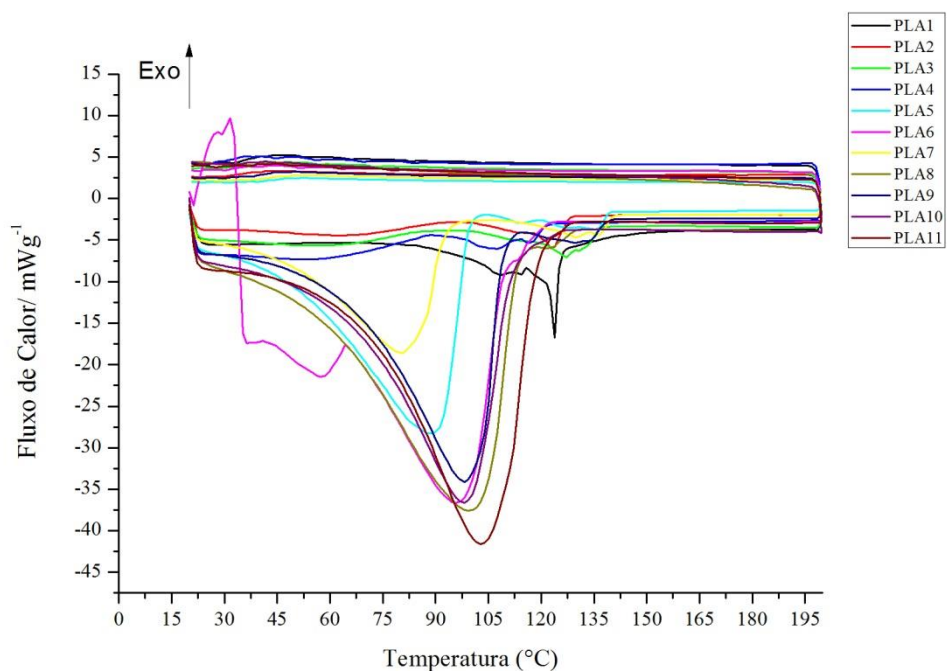


Figura 38. DSC do primeiro aquecimento e resfriamento de todas as amostras.

A Figura 39 mostra o DSC do segundo aquecimento de todas as amostras. É possível observar a presença de T_g , T_c e T_m em todos os polímeros sintetizados, indicando que os PLAs produzidos são semicristalinos. Como foi dito anteriormente, a cristalinidade do PLA está relacionada à quantidade do componente enantiomérico L presente no polímero (LIM *et al.*, 2008; LASPRILLA, 2012). Como o monômero utilizado durante as sínteses foi o ácido L-láctico, era esperado que os polímeros formados fossem semicristalinos.

É possível observar também que todas as curvas apresentam um pequeno pico de “fusão aparente” na região da transição vítrea (T_g). A presença de uma aparente fusão associada à transição vítrea é devido à relaxação molecular, que geralmente aparece como transição endotérmica próxima ao final da transição vítrea, e representa tensões acumuladas na amostra, resultantes de processamento, ou tratamento, ou história térmica, liberados quando o material é aquecido (CANEVAROLO, 2007).

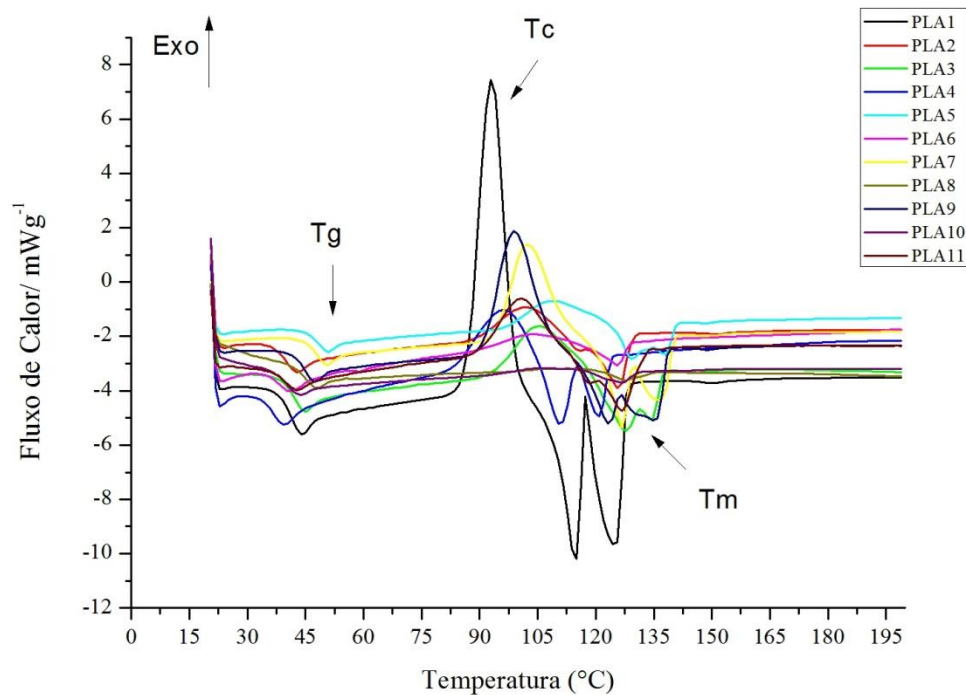


Figura 39. DSC do segundo aquecimento das amostras de PLA.

Na Figura 40 é possível observar a diferença entre as curvas de DSC, do 2º aquecimento, para cada polímero. As amostras de PLA 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 e 11 apresentam, na região de T_m , dois vales, o que indica a existência de diferenças de tamanho nos cristais dessas amostras. Com o aquecimento, primeiro há a fusão dos cristais menores (primeiro vale) e, à medida que a temperatura aumenta, há a fusão dos cristais maiores (segundo vale). Logo, de acordo com as curvas de DSC dessas amostras, é provável que existam poucos cristais de tamanho intermediário, o que acaba resultando em um gráfico com essa aparência. As amostras de PLA 6, 8 e 10

apresentam regiões de T_c e T_m bastante discretas, quando comparados aos outros polímeros. Nesses casos, o fluxo de calor necessário para fundir os cristais destes três polímeros é pequeno, pois, provavelmente, os cristais formados nos mesmos também são muito pequenos, ficando a maior parte do polímero sendo constituída de regiões amorfas.

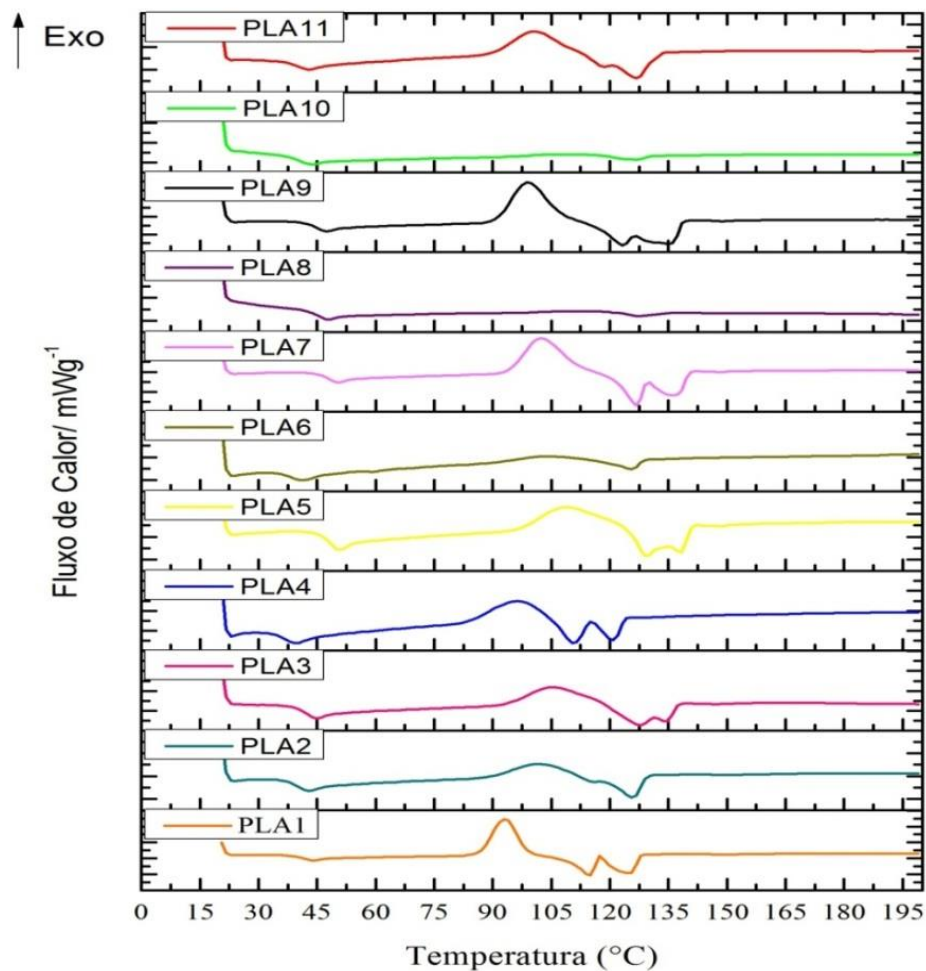


Figura 40. DSC de todas as amostras de PLA.

Segundo JAHNO 2005, a temperatura de transição vítrea tende a aumentar com o aumento da massa molar até torna-se constante a partir de um determinado valor. No entanto, comparando os valores de T_g (Tabela 19), apesar de em alguns casos ter ocorrido o aumento da T_g com o aumento da massa molar, pode-se

observar que para o material sintetizado, não é possível obter informações válidas a respeito da relação entre massa molar e Tg.

Tabela 19. Valores de Tg encontrados a partir do DSC, com seus respectivos Mn.

	Tg (°C)	Mn (g/mol)
PLA1	40,44	2.833
PLA2	38,77	2.735
PLA3	40,70	3.151
PLA4	36,13	3.453
PLA5	47,13	6.980
PLA6	37,60	7.378
PLA7	47,10	7.747
PLA8	43,45	9.012
PLA9	43,77	3.258
PLA10	39,71	3.192
PLA11	39,05	3.205

Dos valores da entalpia de fusão (ΔH_c) e entalpia de cristalização (ΔH_m) obtidos a partir das análises de DSC, foram realizados cálculos para o grau de cristalinidade (Tabela 18), para os polímeros sintetizados segundo a Equação 8:

$$X\% = \frac{(\Delta H_m - \Delta H_c) * 100}{\Delta H_m^\circ} \quad \text{(Equação 8)}$$

Onde: ΔH_m = entalpia de fusão (J/g); ΔH_c = entalpia de cristalização (J/g); $\Delta H_m^\circ = 93,7 \text{ J/g}$, que é a entalpia de fusão supondo o polímero 100% cristalino (LASPRILLA, 2012).

A Tabela 20 mostra os valores das propriedades térmicas encontrados a partir das análises de DSC.

Tabela 20. Valores de Tg, Tm, Tc, ΔC_p , ΔH_m (J/g) e Xc%, encontrados a partir do DSC.

	Tg(°C)	ΔC_p (J/(g(K)))	Tc (°C)	ΔH_c (J/g)	Tm(°C)	ΔH_m (J/g)	Xc%
PLA 1	40,44	1,21	93,2	-52,30	117,5	38,92	97,3%
PLA 2	38,77	0,75	101,5	-12,59	123,3	14,52	28,9%
PLA 3	40,70	0,99	105,7	-19,87	128,6	23,71	46,5%
PLA 4	36,13	0,82	95,0	-29,41	115,3	11,30	43,4%
PLA 5	47,13	0,67	109,5	-16,09	133,8	7,13	24,7%
PLA 6	37,60	0,66	103	-8,35	123,8	4,95	14,1%
PLA 7	47,10	0,74	90,5	-41,27	130,2	18,30	63,5%
PLA 8	43,45	0,50	110,1	-1,79	128,3	1,89	3,9%
PLA 9	43,77	0,83	99,7	-45,88	127,0	23,04	73,5%
PLA 10	39,71	0,71	106,9	-1,93	125,22	2,71	4,9%
PLA 11	39,05	0,48	100,8	-25,13	123,95	23,14	51,5%

4.3.3.1 – Análise do Planejamento Fatorial para Tg e Tm.

Planejamento Tg (°C)

A Figura 41 mostra o gráfico de pareto do planejamento da policondensação direta do ácido láctico, utilizando a Tg (°C) como resposta. Inicialmente, os cálculos foram realizados pelo Erro Puro, utilizando um nível de confiança de 95%. Apesar de ser possível observar a influência do catalisador e do tempo de esterificação, pode-se perceber que nenhuma variável é considerada significativa (uma vez que todas possuem valores de p abaixo de 0,05), não sendo possível, portanto, obter uma equação matemática para a Tg em função das variáveis independentes utilizadas no planejamento.

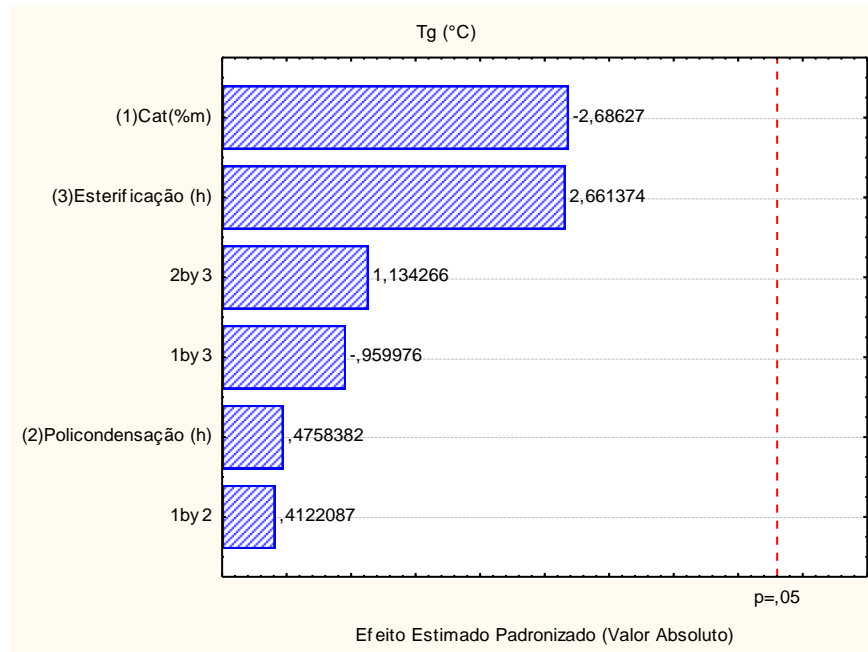


Figura 41. Gráfico de Pareto para a Tg (Erro Puro).

De acordo com o gráfico de Pareto (Figura 42) do planejamento da policondensação direta do ácido láctico, levando em consideração a Tg como variável dependente, e considerando para os cálculos estatísticos da análise de variância pela SS Residual a 95% de confiança, é possível perceber que as variáveis, catalisador e tempo de esterificação, exercem efeito significativo nos valores de Tg.

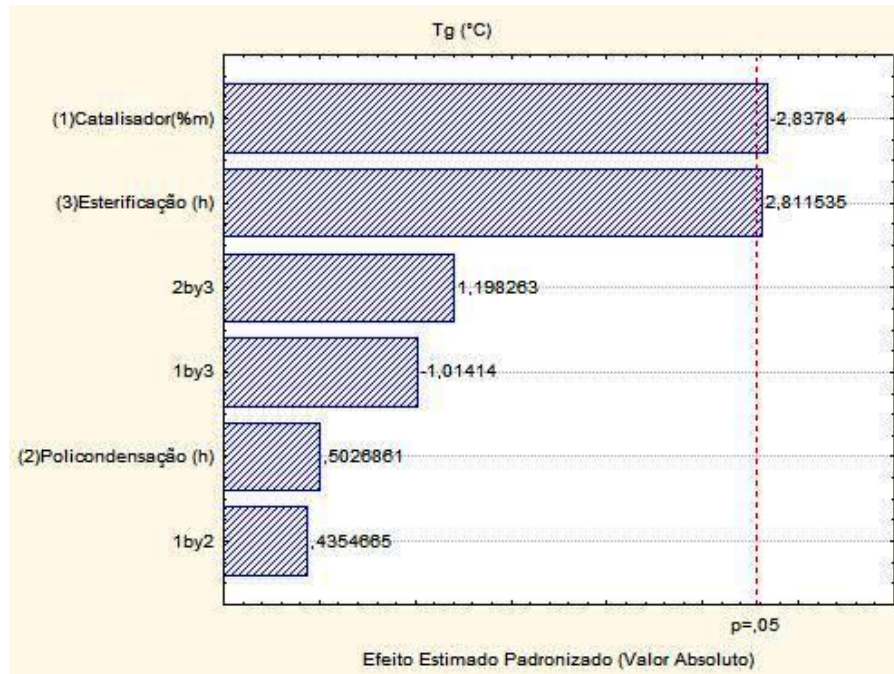


Figura 42. Gráfico de Pareto para a Tg (SS Residual).

Considerando a análise conjunta (erro puro e SS residual) dos efeitos das variáveis manipuladas sobre a resposta, um modelo representativo foi então obtido para a Tg (Equação 9).

$$Tg (^{\circ}C) = -2,4275 * cat + 2,4050 * tempo\ de\ est. + 41,259 \quad \text{(Equação 9)}$$

A Tabela 21 mostra a análise de variância (ANOVA) para o modelo obtido para a Tg (°C) após a policondensação, baseado na SS residual.

Tabela 21. ANOVA calculada para a Tg (°C) (SS Residual).

	SS	G.L.	MS	Fcalc.	Ftab.	Fcalc./Ftab.	R ²
Regressão	93,4143	2	46,70715	9,243	4,46	2,07	0,6979
Resíduo	40,4296	8	5,053				
Total	133,8439	10					

Por meio da análise de variância (SS residual), pode-se observar que o F calculado não é quatro vezes maior que o F tabelado, e o valor do coeficiente de correlação ($R^2 = 0,6979$) não é elevado, logo, o modelo obtido não foi considerado bem ajustado.

Planejamento T_m (°C)

A Figura 43 mostra o gráfico de pareto do planejamento da policondensação direta do ácido láctico, utilizando a T_m (°C) como resposta. Inicialmente, os cálculos foram realizados pelo Erro Puro, considerando um nível de confiança de 95%.

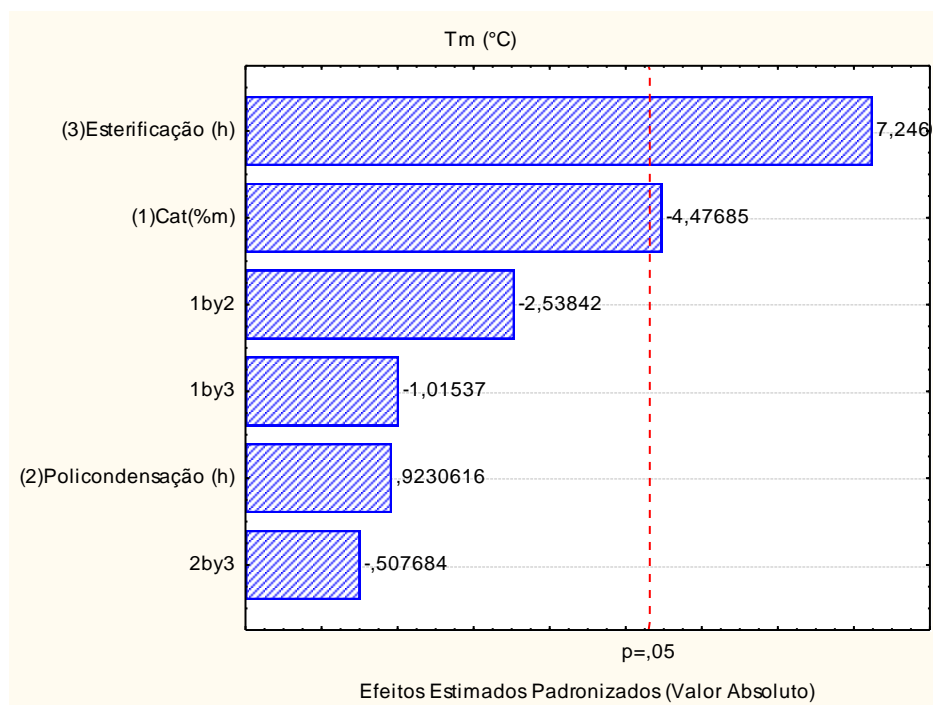


Figura 43. Gráfico de Pareto para a T_m (Erro Puro).

Pode-se observar que para as análises feitas por meio do erro puro, somente as variáveis, catalisador e tempo de esterificação apresentaram efeito significativo. O modelo encontrado para a T_m (°C), neste caso, está descrito na Equação. 10.

$$T_m (°C) = -2,4250 * cat + 3,9250 * tempo\ de\ est. + 125,1791 \quad \text{(Equação 10)}$$

Através da análise de variância (ANOVA), mostrada na Tabela 22, pode-se observar que o modelo encontrado para a T_m não está bem ajustado, uma vez que o valor de F calculado (5,8) não é quatro vezes maior que o valor tabelado de F à 95%, e o coeficiente de determinação (R^2) também apresenta um valor muito baixo, indicando a falta de ajuste do modelo.

Tabela 22. ANOVA na forma para análise do modelo para a T_m ($^{\circ}\text{C}$) após a policondensação.

	SS	G.L.	MS	Fcalc.	Ftab.	Fcalc./Ftab.	R^2
Regressão	170,284	2	85,142	5,8	4,46	1,30	0,5917
Resíduo	117,5141	8	14,68				
Falta de Ajuste	112,8195	6					
Erro Puro	4,6946	2					
Total	287,7981	10					

A Figura 44 mostra o gráfico de pareto do planejamento da policondensação direta do ácido láctico, utilizando a T_m ($^{\circ}\text{C}$) como resposta. Neste caso, a análise foi realizada utilizando a SS Residual, a 95% de confiança. A partir do gráfico é possível perceber que nenhuma variável produziu efeito significativo na resposta analisada, não sendo possível, portanto, retirar um modelo para esse caso.

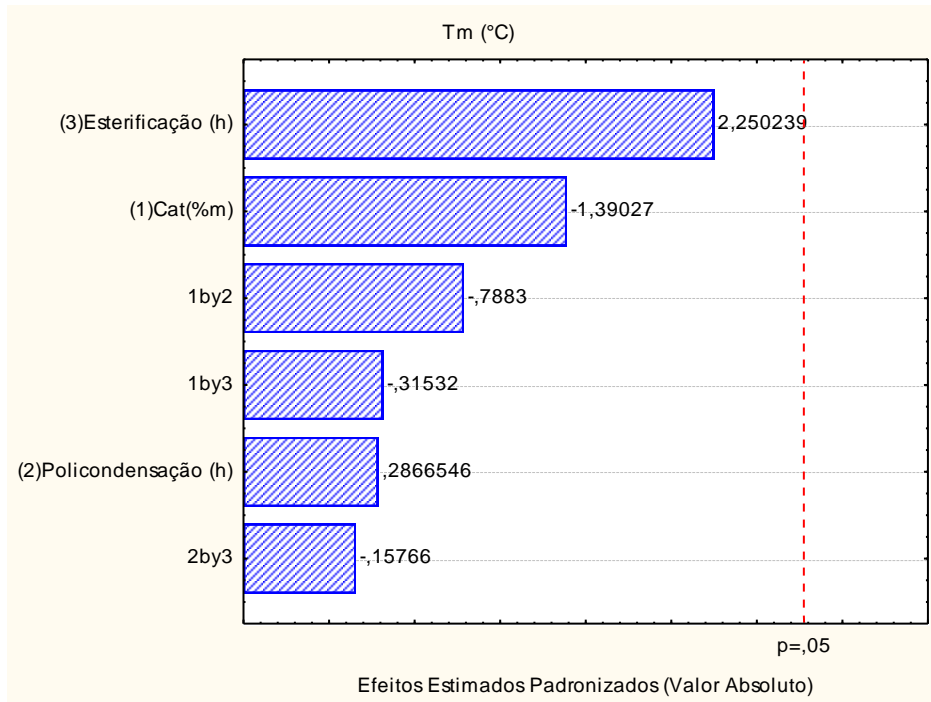


Figura 44. Gráfico de Pareto para a Tm (SS Residual).

A partir das análises estatísticas realizadas para as temperaturas de transição térmica dos diferentes *grades* de PLA obtidos em laboratório, pôde-se perceber que não foi possível a obtenção de modelos válidos para estas propriedades, porém, os resultados indicam que as temperaturas de transição térmica aumentam com o tempo da etapa de esterificação, e diminuem com a quantidade de catalisador adicionada na síntese.

4.2.4- Resultados de FTIR

A Figura 45 mostra o FTIR de todas as amostras de PLA. A partir destas análises, é possível perceber que todas as amostras apresentam comportamento parecido, ou seja, os picos se encontram nas mesmas regiões e apresentam o mesmo formato, variando, apenas em alguns casos, a sua intensidade.

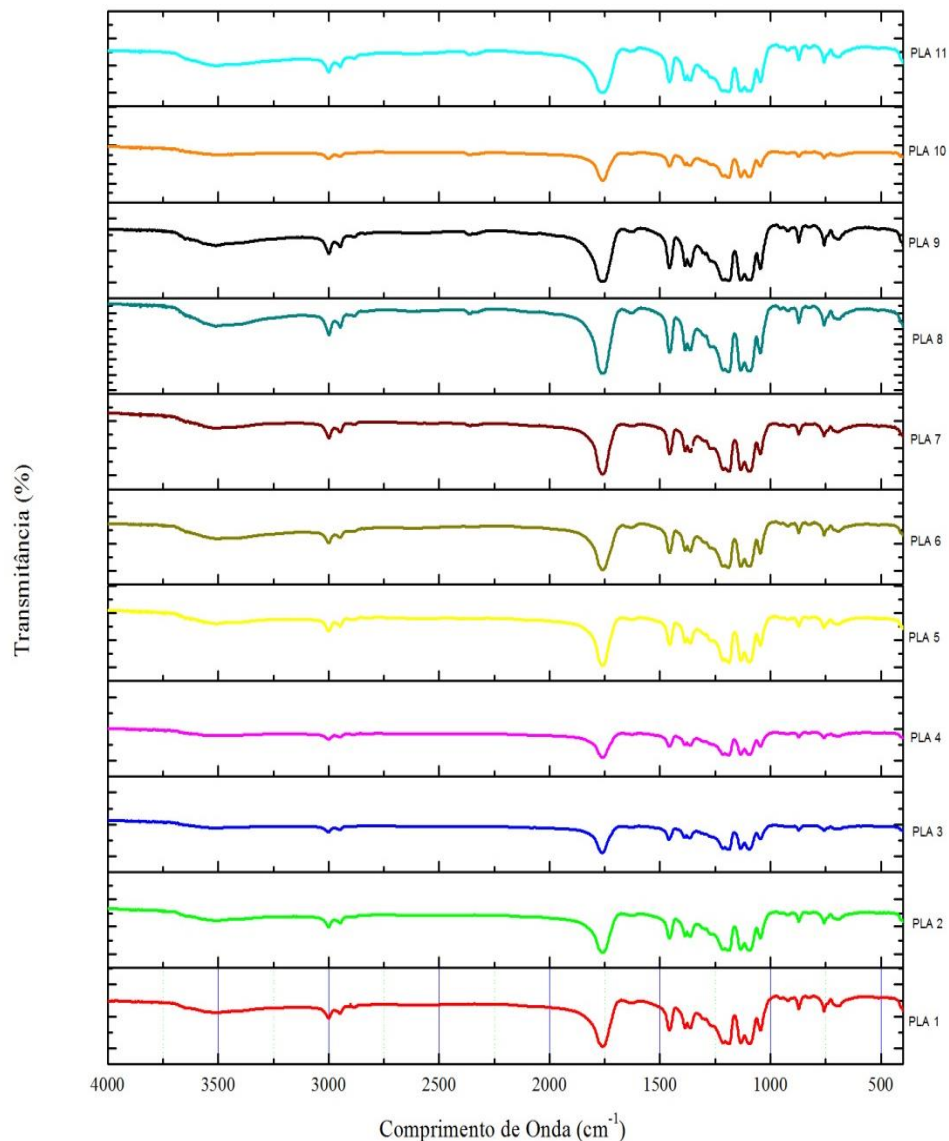


Figura 45. Espectro de absorção na região Infravermelho de todas as amostras de PLA.

De acordo com AURAS (2010), as principais bandas (com intensidades forte e média) referentes ao PLA estão nas regiões de 2997 cm^{-1} (vibração de valência assimétrica do $-\text{CH}_3$), 2947 cm^{-1} (vibração de valência simétrica do $-\text{CH}_3$), 1760 cm^{-1}

(vibrações de valência do C=O do COO), 1452 cm^{-1} (deformação assimétrica do CH_3), 1388 cm^{-1} (deformação simétrica do CH_3), 1360 cm^{-1} (deformação do CH e deformação simétrica do CH_3), 1270 cm^{-1} (deformação do CH e vibração de valência do COC), 1215 e 1185 cm^{-1} (vibração de valência assimétrico COC), 1090 cm^{-1} (vibração de valência simétrico do COC), 1045 cm^{-1} (vibração de valência C- CH_3), 875 e 760 cm^{-1} são referentes às fases amorfas e cristalinas (respectivamente) e em 695 cm^{-1} (deformação do C=O). É possível observar que em todos os casos, essas bandas estão presentes, o que indica que foi produzido PLA em todas as sínteses. A Figura 46 mostra o espectrograma do PLA 7 com os seus principais picos discriminados.

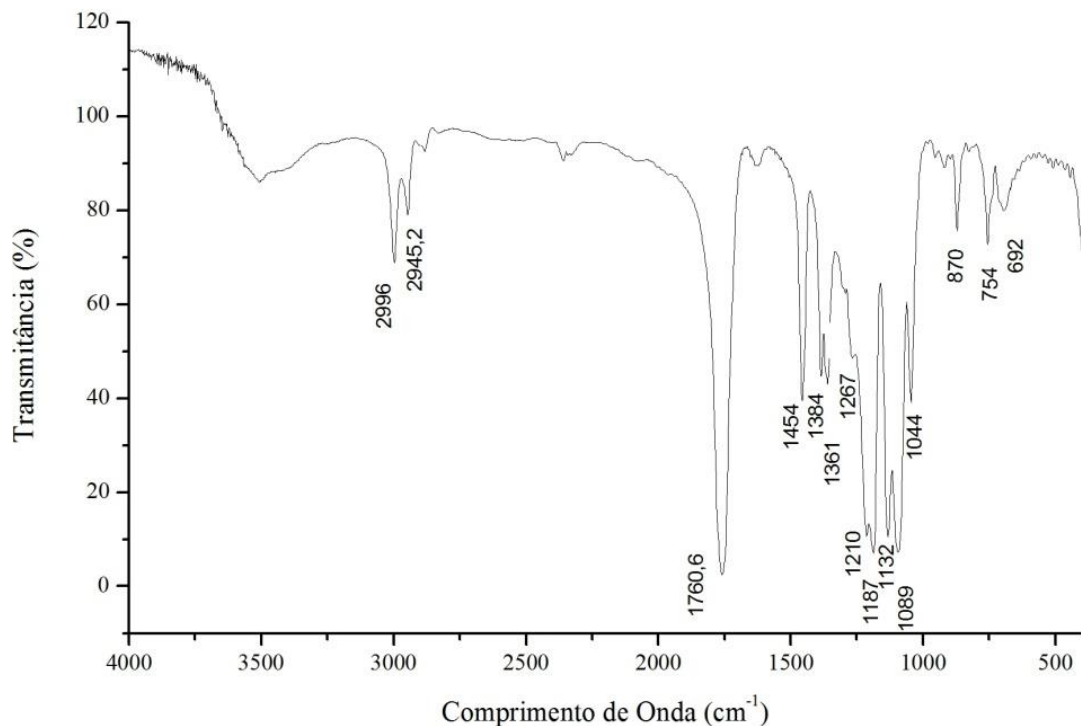


Figura 46. Espectrograma de infravermelho PLA 7.

Ainda, nos casos em que as amostras não foram bem protegidas da umidade, pode ser observada no espectro, uma banda em 3650 cm^{-1} de estiramento do O-H. A Tabela 23 compara as principais bandas de absorção encontradas na literatura (JAHNO, 2005; AURAS, 2010; LASPRILLA, 2012) com as bandas de absorção encontradas no PLA 7.

Tabela 23. Comparação entre as bandas de absorção do PLA encontradas na literatura e as bandas de absorção do PLA 7.

Bandas de Absorção (cm^{-1}) (Auras, 2010)	Intensidade	Atribuição	Bandas de Absorção (cm^{-1}) encontradas no PLA 7
2997	Media	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$	2996
2947	Media	$\nu_{\text{s}}\text{CH}_3$	2945,2
1760	Muito Forte	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1760,6
1452	Forte	$\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$	1454
1388	Forte	$\delta_{\text{s}}\text{CH}_3$	1384
1360	Forte	$\delta_{1\text{CH}}+\delta_{\text{s}}\text{CH}_3$	1361
1270	Forte	$\delta\text{CH}+\nu\text{COC}$	1267
1215	Muito Forte	$\nu_{\text{as}}\text{COC}$	1210
1185	Muito Forte	$\nu_{\text{as}}\text{COC}$	1187
1130	Forte	$r_{\text{as}}\text{CH}_3$	1132
1090	Muito Forte	$\nu_{\text{s}}\text{COC}$	1089
1045	Forte	$\nu(\text{C}-\text{CH}_3)$	1044
875	Media	$\nu\text{C}-\text{COO}$	870
760	Forte	$\gamma\text{C}=\text{O}$	754
695	Media	$\delta\text{C}=\text{O}$	692

4.2.5- Resultados de MEV/EDS

Foram feitos MEVs das amostras PLA 1 e PLA 8 (menor e maior massa molar, respectivamente). A Figura 47 mostra uma comparação das micrografias dos PLAs.

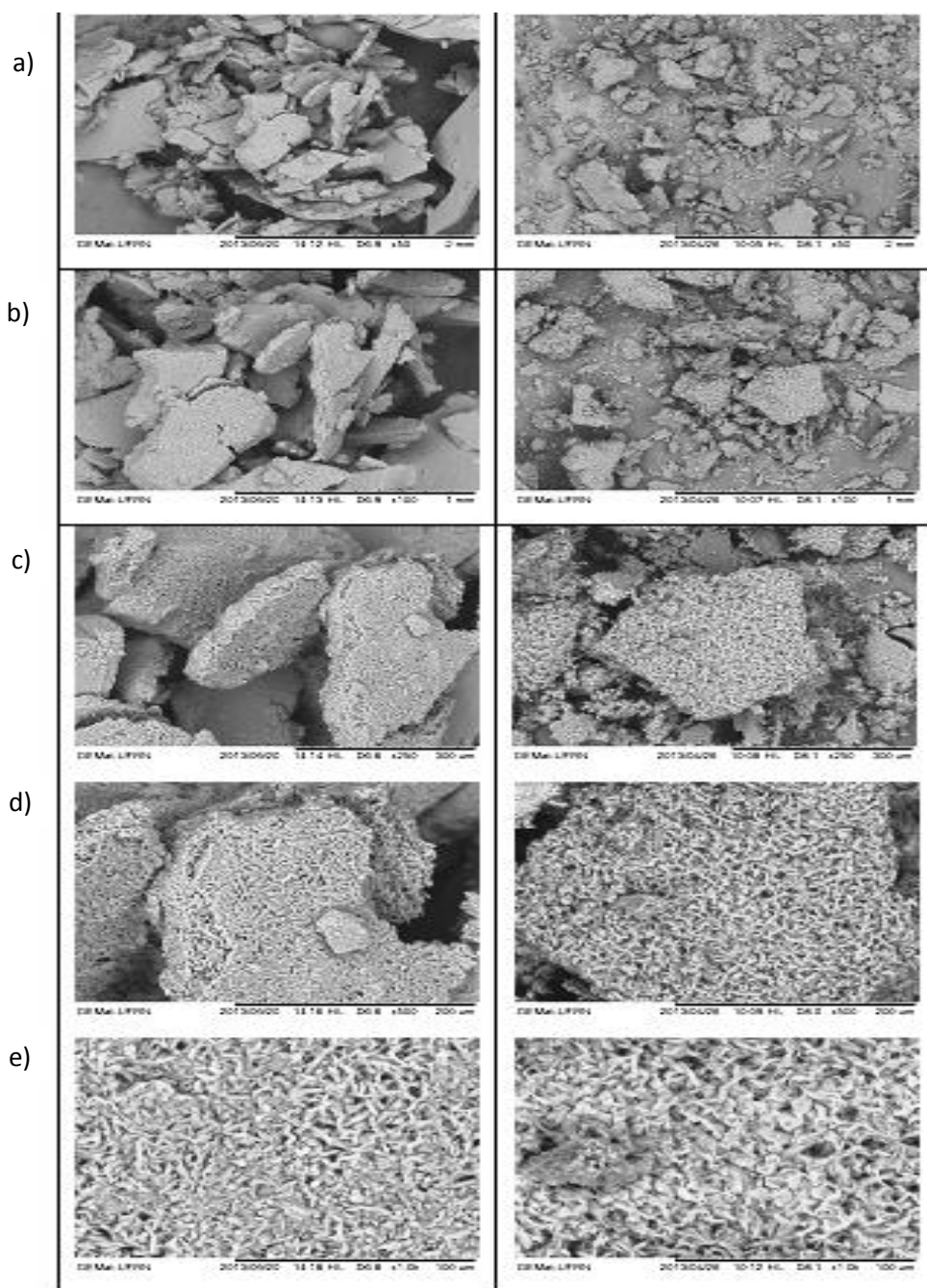


Figura 47. Microscopias eletrônicas de varredura de uma amostra dos PLAs, na coluna da direita temos o PLA 1 e na esquerda o PLA 8; (a) 50x, (b) 100x, (c) 250x, (d) 500x e (e) 1000x.

Nas imagens é possível observar que os polímeros sintetizados possuem a morfologia em formato de fibras, e que não apresentam diferença significativa mesmo com o aumento da massa molar de 2.833 (g/mol) (PLA 1) para 9.012 (g/mol) (PLA 8). Essa morfologia é obtida a partir do método de precipitação utilizado e pode ser modificada por meio de prensagem.

A Figura 48 mostra o EDS (250x) da amostra PLA 8, onde é possível observar que foram encontrados traços de estanho e cobre. Os traços de estanho são, provavelmente, provenientes do catalisador. No caso dos traços de cobre, é provável que sejam provenientes de contaminação do termopar, problema esse que pode ser resolvido trocando-se o termopar de cobre por um termopar de aço inoxidável. O EDS do PLA 1 não apresenta diferença significativa do PLA 8.

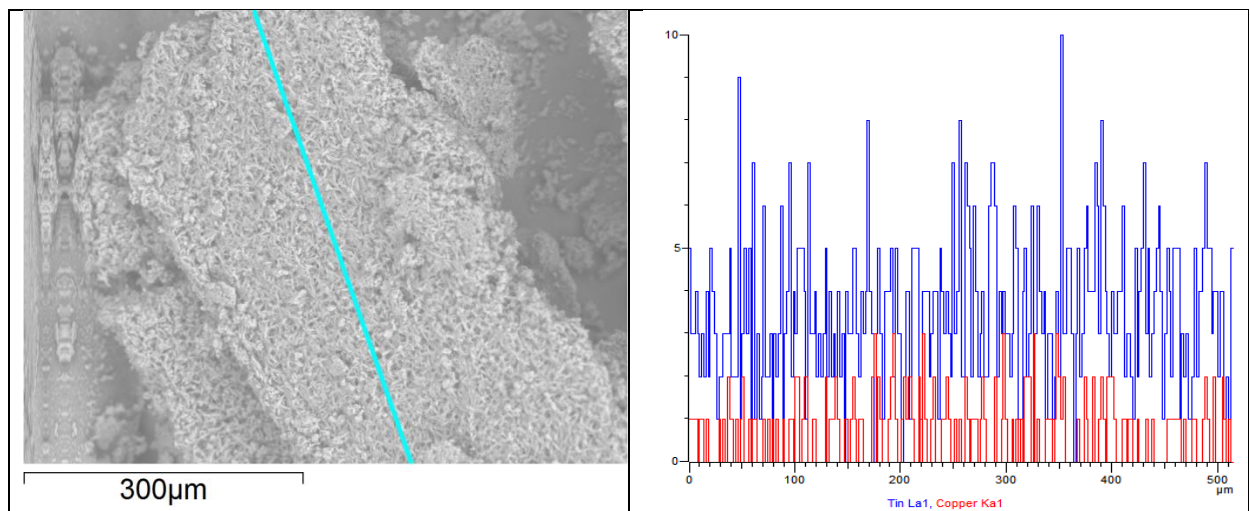


Figura 48. EDS de uma amostra de PLA 8, mostrando traços de cobre (em vermelho) e estanho (em azul).

CAPÍTULO 05. CONCLUSÃO

Os FTIRs confirmaram que o polímero sintetizado é o PLA, e os resultados de SEC mostraram que foi possível produzir polímeros com massas ponderal média (M_w) variando de 2000 à 11000 g/mol. O sistema de polimerização montado para o desenvolvimento deste trabalho permitiu a síntese do polímero sem a necessidade de uma atmosfera inerte, o que representou um avanço na pesquisa e uma diminuição dos custos totais de síntese.

O uso do planejamento fatorial foi de fundamental importância para otimizar o sistema de síntese desenvolvido. Por meio da realização de um número reduzido de experimentos, foi possível identificar os principais fatores responsáveis pelo aumento da massa molar durante a policondensação do ácido láctico. Além disso, os experimentos do planejamento da policondensação direta resultaram na produção de PLAs com diferentes massas molares, o que foi possível devido à manipulação de variáveis importantes no processo de polimerização.

Um modelo foi encontrado para a quantidade de água formada na etapa de desidratação do ácido L-láctico, sendo possível concluir que à temperatura de 140°C, à pressões (da bomba de vácuo) iguais ou menores que 100 mmHg, e o tempo de 1 hora são suficientes para desidratar o ácido láctico nesse estágio da síntese.

A partir do planejamento fatorial desenvolvido para a etapa de policondensação em estado fundido do PLA, não foi possível a obtenção de um modelo estatístico bem ajustado para a quantidade de água gerada como subproduto, porém, ficou evidenciada a importância do tempo do 2° estágio da síntese (etapa de esterificação) para obtenção de polímeros com maiores massas molares. Com o aumento do tempo de esterificação, foi observado um aumento significativo das massas molares dos polímeros obtidos. Além disso, foi observada também a existência de efeitos de interação sinérgicos entre o catalisador e o tempo da etapa de esterificação, como também, entre o tempo da etapa de esterificação e o tempo da policondensação. Assim, foi possível concluir que o tempo de esterificação é a variável mais importante do processo. Com isso, através da

manipulação do tempo de esterificação, pode-se aumentar a massa molar dos PLAs sintetizados e, inclusive, produzir PLA com massas molares variadas, de acordo com a aplicação desejada.

O catalisador apresentou importância secundária na obtenção de maiores massas molares, quando comparado com o tempo de esterificação. Foi observado que o aumento da quantidade de catalisador pode, em alguns casos, ao invés de favorecer o aumento da massa molar, provocar a hidrólise do polímero e, conseqüentemente, diminuir a sua massa molar.

Como foi possível observar a presença de T_c e T_m em todos os polímeros sintetizados, pôde-se concluir que os PLAs produzidos são semicristalinos e, além disso, os valores de T_g , T_c e T_m encontrados para os polímeros sintetizados em laboratório estão de acordo com os dados encontrados na literatura. Apesar das características vítreas do polímero produzido, esse material apresenta fácil possibilidade de manipulação.

As temperaturas de transição térmica dos PLAs produzidos aumentam com o tempo da etapa de esterificação, e diminuem com a quantidade de catalisador adicionada na síntese.

Os PLAs produzidos apresentam massas molares adequadas para utilização em testes na produção de Sistemas de Liberação de Fármacos, principalmente na produção de microesferas de PLA. No entanto, antes da realização dos testes, os polímeros produzidos precisam passar por um processo de purificação para a retirada de resíduos da síntese e da precipitação.

CAPÍTULO 06. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Montar um processo de purificação dos PLAs produzidos e testar a viabilidade desses materiais em SLFs;
- Avaliar a taxa de degradação desses PLAs;
- Fazer testes de citotoxicidade com os polímeros produzidos;
- Realizar um planejamento composto central utilizando o tempo de esterificação e o catalisador como variáveis independentes;
- Testar maiores tempos de esterificação;
- Montar um novo sistema com uma bomba de vácuo mais precisa, onde possa ser realizada uma diminuição gradual de pressão de um estágio para outro.

REFERÊNCIAS

- ACHMAD, F., YAMANE, K., QUAN, S., KOKUGAN, T. Synthesis of polylactic acid by direct polycondensation under vacuum without catalysts, solvents and initiators. *Chemical Engineering Journal*, V. 151, p. 342-350, 2009.
- ALBERTSSON, A. C., VARMA, I. K. Recent Development in Ring Opening Polymerization of Lactones for Biomedical Applications. *Biomacromolecules*, V. 4, p. 1466-1486, 2003.
- AMASS, W., AMASS, A., TIGHE, B. A Review of Biodegradable Polymers: Uses, Current Developments in the Synthesis and Characterization of Biodegradable Polyesters, Blends of Biodegradable Polymers and Recent Advances in Biodegradation Studies. *Polymer Internacional*, V. 47, p. 89-144, 1998.
- ANDERSON, K. S., SCHRECK, K. M., HILLMYER, M. A. Toughening Polylactide. *Polymer Reviews*, V. 48, p. 85-108, 2008.
- AURAS, R., HARTE, B., SELKE, S. An Overview of Poly lactides as Packaging Materials. *Macromolecular Bioscience*, V. 4, p. 835-864, 2004.
- AURAS, R., LIM, L. T., SELKE, S. E. M., TSUJI, H. *Poly(Lactic Acid) Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications*. New Jersey, Wiley, 2010.
- AVÉROUS, L. Synthesis, Properties, Environmental and Biomedical Applications of Polylactic Acid. In: *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics. Properties, Processing and Applications*, EBNESAJJAD, S. Elsevier, Chap. 9, p. 171-188, 2008.
- BAKER, G. L., VOGEL, E. B., SMITH, M. R. Glass Transitions in Poly lactides. *Polymer Reviews*, V. 48, p. 68-84, 2008.
- BARBANTI, S. H., DUEK, E. A. R. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, V. 15, nº1, p. 13-21, 2005.

- BILAL, M. B. Etude des correlations structure-proprietes tinctoriales des fibres d'acide polylactique (PLA). Tese (doutorado). ENSISA-LPMT, Universite de Haute Alsace, Mulhouse, France, 2010.
- BOGAERT, J.C., COSZACH, P. Poly(lactic acids): A potencial solution to plastic waste dilemma, *Macromol. Symp.*, V. 153, p. 287-303, 2000.
- BRITO, G. F., AGRAWAL, P., ARAÚJO, E. M., MÉLO, T. J. A. Biopolímeros, Polímeros Biodegradáveis e Polímeros Verdes. *Remap*, V. 6.2, p. 127-139, 2011.
- CANEVAROLO, S. V. *Ciência dos Polímeros: Um texto básico para tecnólogos e engenheiros*, São Paulo/SP: Artiber Editora LTDA, 2ª Edição, 2006.
- CANEVAROLO, S. V. Técnicas de Caracterização de polímeros, p. 238-239, São Paulo/SP: Artiber Editora LTDA, 2007.
- CARNEIRO, A. C. S. Obtenção de Cerâmica à Base de Tricálcio Fosfato Utilizando Óxido de Magnésio como Aditivo. Dissertação (Mestrado). PPGCEM/UFRN, Natal, RN, 2007.
- CHEN, G. X., KIM, H. S., KIM, E. S., YOON, J. S. Synthesis of high-molecular-weight poly(L-lactic acid) through the direct condensation polymerization of L-lactic acid in bulk state. *European Polymer Journal*, V. 42, p. 468-472, 2006.
- DATTA, R., HENRY, M. Lactic acid: recent advances in products, processes and technologies – a review. *J. Chem. Technol. Biotechnol*, V. 81, p. 1119-1129, 2006.
- DAVIS, S. S., IIIUM, L., STOLNIK, S., *Polymers in drug delivery. Current Opinion in Colloid & Interface Science*, V. 1, p. 660-656, 1996.
- DROTTLEFF, S., LUNGWITZ, U., BREUNIG, M., DENNIS, A., BLUNK, T., TESMAR, J., GOPFERICH, A. Biomimetic polymers in pharmaceutical and biomedical sciences. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, V. 58, p. 385-407, 2004.
- FALCONE, D.M.B., AGNELLI, J. A. M., FARIA, L. I. Panorama Setorial e Perspectivas na Área de Polímeros Biodegradáveis. *Polímeros Ciência e Tecnologia*, V. 17, nº 1, p. 5-9, 2007.

- FLIEGER, M., KANTOROVÁ, M., PRELL, A., REZANKA, T., VOTRUBA, J. Biodegradable Plastics from Renewable Sources. *Folia Microbiol.* V. 48, p. 27-44, 2003.
- GARLOTTA, D. A Literature Review of Poly(Lactic Acid). *Journal of Polymers and the Environment*, V. 9, n° 2, p. 63-84, 2001.
- GONZALEZ, M. F., RUSECKAITE, R. A., CUADRADO, T. R. Structural Changes of Polylactic-Acid (PLA) Microspheres under Hydrolytic Degradation. *Journal of Applied Polymer Science*, V. 71, p. 1223–1230, 1999.
- GU, J. H., HUANG, Y. J., BEEKMAN, A., GOLDENBERG, M. Simplified preparation of low polydispersity, low molecular weight poly(D,L-lactic acid) by liquid/liquid phase separation for drug delivery systems with discussion of molecular weight characterization. *Polym Int*, V. 59, p. 1571–1577, 2010.
- GUPTA, B., REVAGADE, N., HILBON, J. Poly(lactic acid) fiber: An Overview. *Progress in Polymer Science*, V. 32, p. 455-482, 2007.
- HANNANE, A., BELAOUEJ, M, A., MEGHABAR, R., BELBACHIR, M. Bulk Polycondensation of lactic acid by Maghnite-H⁺ a non-toxic catalyst. *Journal of Polymer Research*.19:9785, 2012.
- HENCH, L. L., POLAK, J. M. Third-Generation Biomedical Materials. *Science*, V. 295, 2002.
- HILTUNEN, K., SEPPALA, J. K., HARKONEN, M. Effect of Catalyst and Polymerization Conditions on the Preparation of Low Molecular Weight Lactic Acid Polymers. *Macromolecules*, V. 30, p. 373-379, 1997.
- HIRSJÄRVI, S., PELTONEN, L., HIRVONEN, J., Layer-by-layer polyelectrolyte coating of low molecular weight poly(lactic acid) nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* V. 49, p. 93–99, 2006.
- HOLZAPFEL, B. M., REICHERT, J. C., SCHANTZ, J. C., GBURECK, U., RACKWITZ, L., NOTH, U., JAKOB, F., RUDERT, M., GROLL, J., HUTMACHER, D. W. How smart do materials need to be? A translational science and clinical point of view. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012.

INKINEN, S., HAKKARAINEN, M., ALBERTSSON, A. C., SODERGARD, A. From Lactic Acid to Poly(lactic acid) (PLA): Characterization and Analysis of PLA and Its Precursors. *Biomacromolecules*, V. 12, p. 523-532, 2011.

JAHNO, V. D. Síntese e Caracterização do Poli(L-Ácido Láctico) para Uso como Biomaterial. PPGEM/UFRGS, Porto Alegre, RS, 2005.

JOHN, R. J., ANISHA, G.S., NAMPOOTHIRI, K. M., PANDEY, A. Direct lactic acid fermentation: Focus on Simultaneous saccharification and lactic acid production. *Biotechnology Advances*, V. 27, p. 145-152, 2009.

JÚNIOR, A. R. S., WADA, M. L. F. Polímeros Biorreabsorvíveis com Substrato para Cultura de Células e Engenharia Tecidual. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, V. 17, nº 4, p. 308-317, 2007.

KAUR, P. Kinetic studies on polymerization of poly(lactic acid) using suitable catalyst. Tese (Doutorado). Department of Chemical Engineering, Thapar University, Patiala, India, 2011.

KIM, K. W., WOO, S. I. Synthesis of High-Molecular-Weight Poly (L-lactic acid) by Direct Polycondensation. *Macromolecular Chemistry and Physics*, V. 203, p. 2245-2250, 2002.

KRICHELDORF, H. R. Syntheses and application of polylactides. *Chemosphere*, V. 43, p. 49-54, 2001.

KRICHELDORF, H. R., SAUNDERS, I. K., STRICKER, A. Polylactones18. SnOct₂ – Initiated Polymerizations of Lactides: A Mechanistic Study. *Macromolecules*, V. 33, p. 702-709, 2000.

KOWALSKI, A., DUDA, A., PENEZEK, S. Kinetics Mechanism of Cyclic Esters Polymerization Initiated with Tin(II) Octoate, 3. Polymerization of L,L-Dilactide. *Macromolecules*, V. 33, p. 7359-7370, 2000.

LASPRILLA, A. J. R, Síntese do Poli(ácido Láctico) a Partir do Ácido Láctico para Aplicações Em Dispositivos Biomédicos. Dissertação de Mestrado, Unicamp/SP, 2011.

LASPRILLA, A. J. R., MARTINEZ, G. A. R., LUNELLI, B. H., JARDINI, A. L., FILHO, R. M. Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices – A review. *Biotechnology Advances*, V. 30, p. 321-328, 2012.

LIM, L. T., AURAS, R., RUBINO, M. P. Processing Technologies for poly(lactic acid). *Progress in Polymer Science*, V. 33, p. 820-852, 2008.

MAHARANA, T., MOHANTY, B., NEGI, Y. S. Melt-solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability. *Progress in Polymer Science*, V. 34, p. 99-124, 2009.

MARKLAND, P., YANG, V. C., Biodegradable Polymers as Drug Carriers. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, SWARBRICK, J. Marcel Dekker, Chap. 15, p. 136-193, 2002.

MEHTA, R., KUMAR, V., BHUNIA, H., UPADHYAY, S. N. Synthesis of Poly(Lactic Acid): A review. *Journal of Macromolecular Science. Part C: Polymer Review*, V. 45, p. 325-349, 2005.

OLIVEIRA, R. B., LIMA, E. M. Polímeros na Obtenção de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos. *Revista Eletrônica de Farmácia*, V. 3, nº 1, p. 29-35, 2006.

ORÉFICE, R., PEREIRA, M. M., MANSUR, H.S. *Biomateriais: Fundamentos e Aplicações*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006.

PEREGO, G., CELLA, G. D., BASTIOLI, C. Effect of Molecular Weight and Crystallinity on Poly(lactic acid) Mechanical Properties. *Journal of Applied Polymer Science*. V.59, nº1, p.37–43, 1996.

REN, J. *Biodegradable Poly(Lactic Acid): Synthesis, Modification, Processing and Applications*. Beijing, Springer, 2010.

SHARGEL, L., YU, A. B. B. Biopharmaceutics. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, SWARBRICK, J. Marcel Dekker, Chap. 14, p. 156-176, 2002.

SCHWACH, G., COUDANE, J., ENGEL, R., VERT, M. More about the Polymerization of Lactides in the Presence of Stannous Octoate. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, V. 35, n° 16, p. 3431-3440, 1997.

SODERGARD, A., STOLT, M. Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition. *Progress in Polymer Science*, V. 27, p. 1123-1163, 2002.

TAKASU, A., NARUKAWA, Y., HIRABAYASHI, T. Direct Dehydration Polycondensation of Lactic Acid Catalyzed by Water-Stable Lewis Acid. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, Vol. 44, 5247–5253, 2006.

TIAN, H., TANG, Z., ZHUANG, X., CHEN, X., JING, X. Biodegradable synthetic polymers: preparation, functionalization and biomedical application. *Progress in Polymer Science*, V. 37, p. 237-280, 2012.

VILLANOVA, J. C. O., ORÉFICE, R. L., CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, V. 20, n° 1, p. 51-84, 2010.

VINK, E. T. H., RÁBARO, K. R., GLASSNER, D. A., GRUBER, P. R. Applications of life cycle assessment to NatureWork™ polylactide (PLA) production. *Polymer Degradation and Stability*, V. 80, p. 403-419, 2003.

VROMAN, I., TIGHZERT, L. Biodegradable Polymers. *Materials*, V. 2, p. 307-344, 2009.

WANG, W., WU, L., HUANG, Y., LI, B. Melt polycondensation of L-lactic acid catalyzed by 1,3-dialkylimidazolium ionic liquids. *Polymer International*, V. 57, 872-87, 2008.

YU, N. Y. C., SCHINDELER, A., LITTLE, D. G., RUYS, A. J. Biodegradable Poly(a-hidroxy acid) Polymer Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*, v. 93B, p. 285-295, 2010.

ZHANG, Y., CHAN, H. F., LEONG, K. W. Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, V. 65, p. 104-120, 2012.

ZHOU, J., HAN, S., DOU, Y., LU, J., WANGA, C., HE, H., LI, X., ZHANGA, J. Nanostructured poly(l-lactide) matrix as novel platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, V. 448, p. 175–188, 2013.

ZHOU, S., DENG, X., LI, X., JIA, W., LIU, L. Synthesis and Characterization of Biodegradable Low Molecular Weight Aliphatic Polyesters and Their Use in Protein-Delivery Systems. *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 91, p. 1848–1856, 2004.

APÊNDICE A.

Gráficos de DSC em função do tempo para todos os PLAs sintetizados.

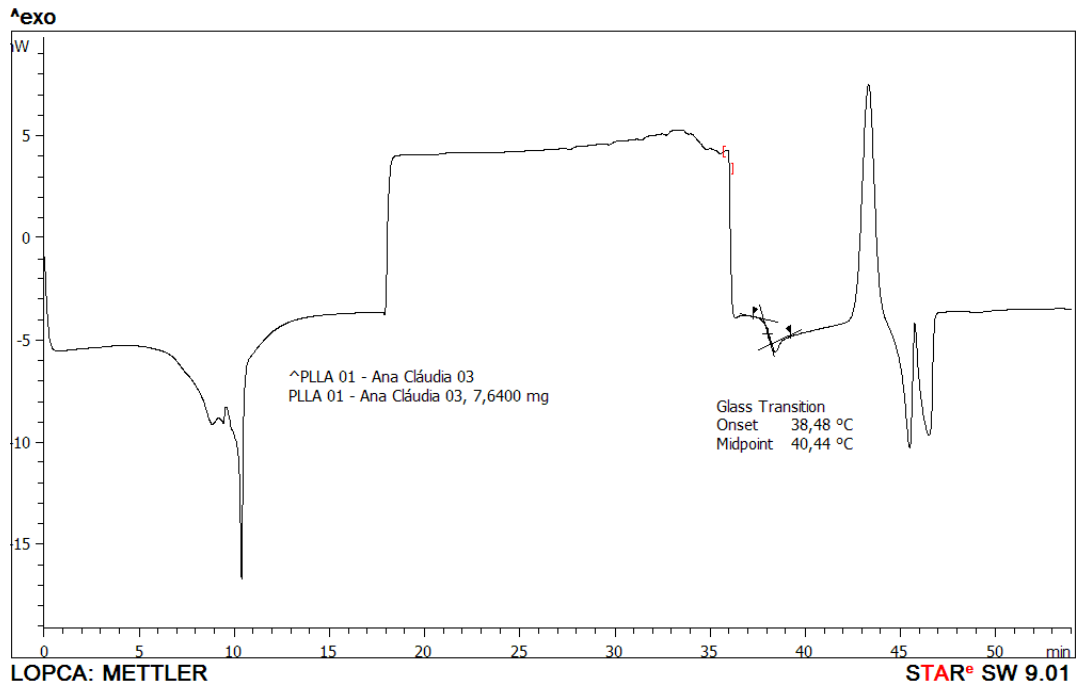


Figura 49. DSC em função do tempo, PLA 1.

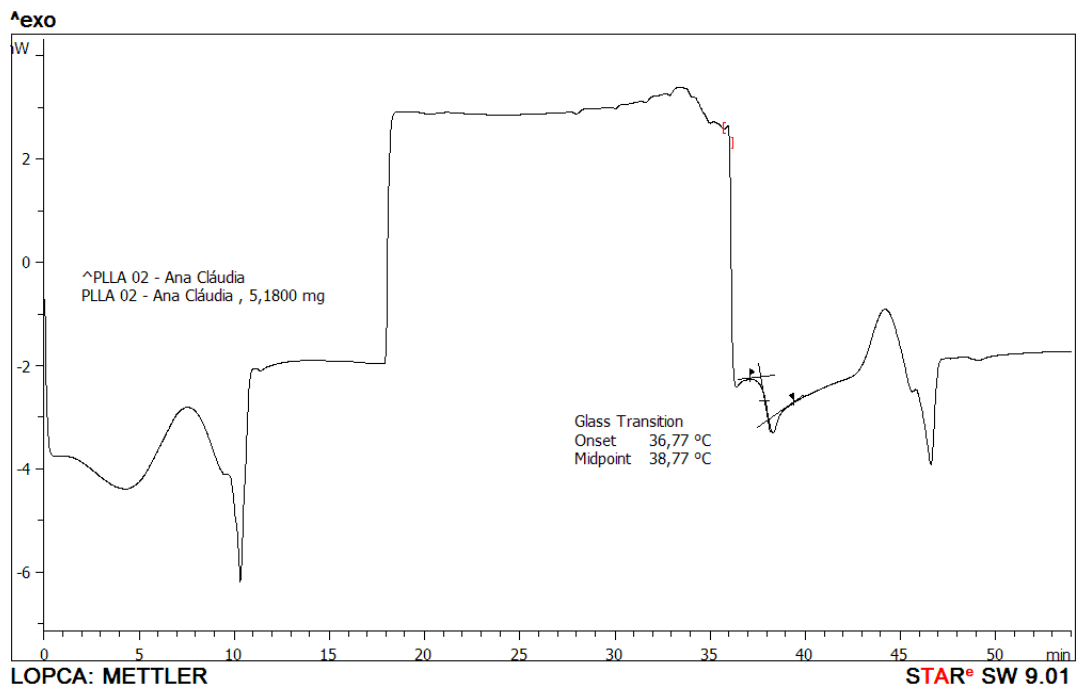


Figura 50. DSC em função do tempo, PLA 2.

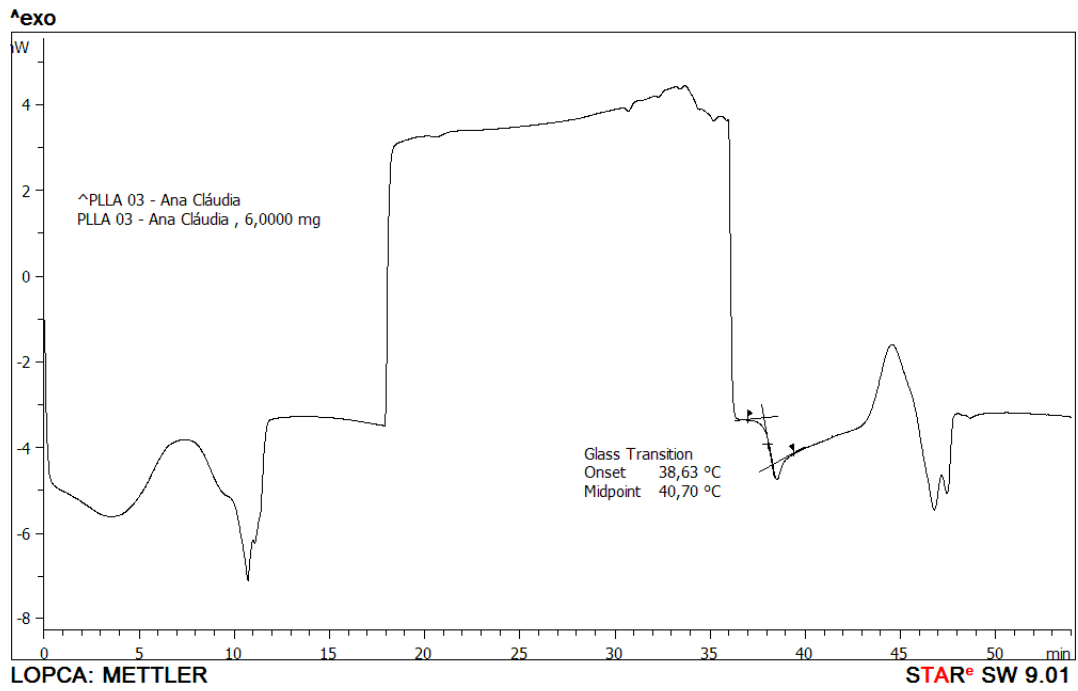


Figura 51. DSC em função do tempo, PLA 3.

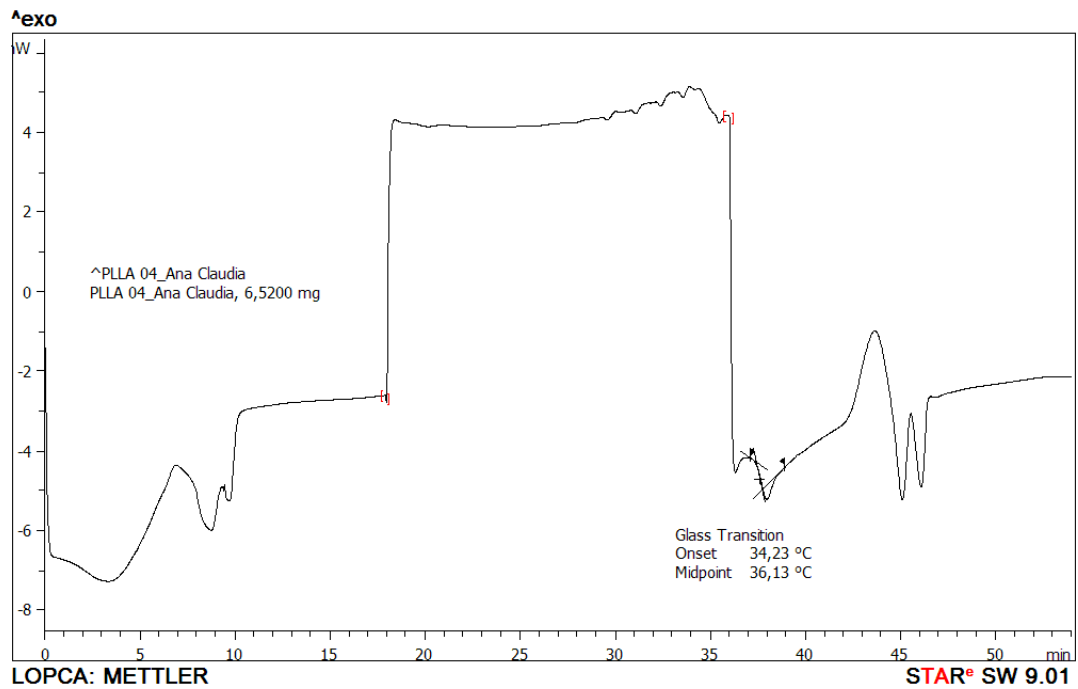


Figura 52. DSC em função do tempo, PLA 4.

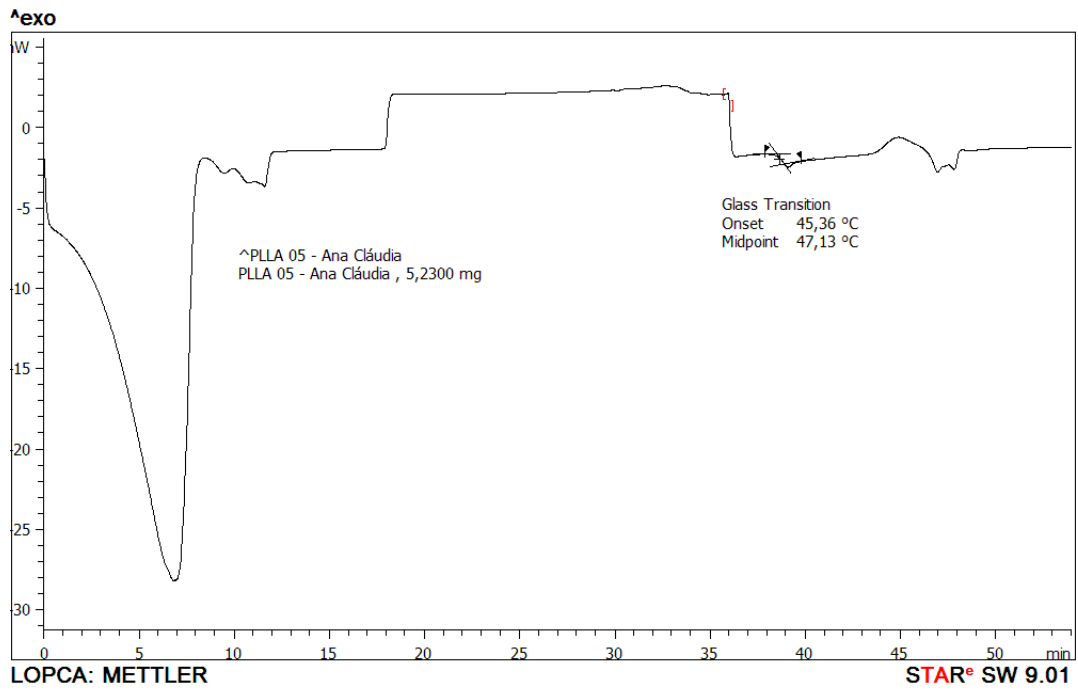


Figura 53. DSC em função do tempo, PLA 5.

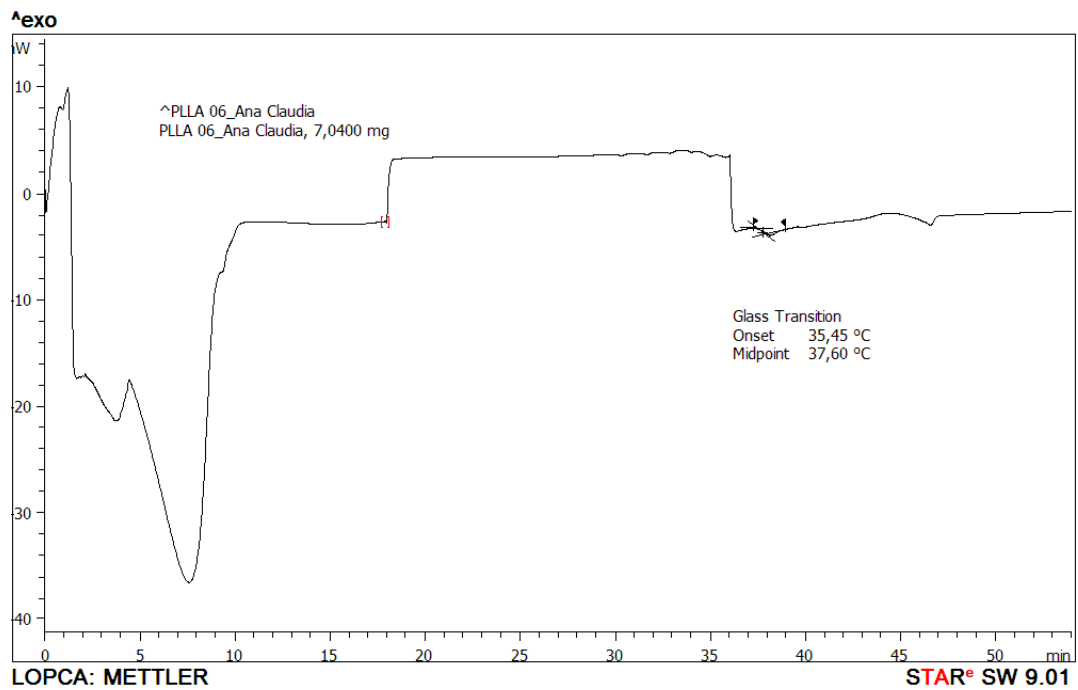


Figura 54. DSC em função do tempo, PLA 6.

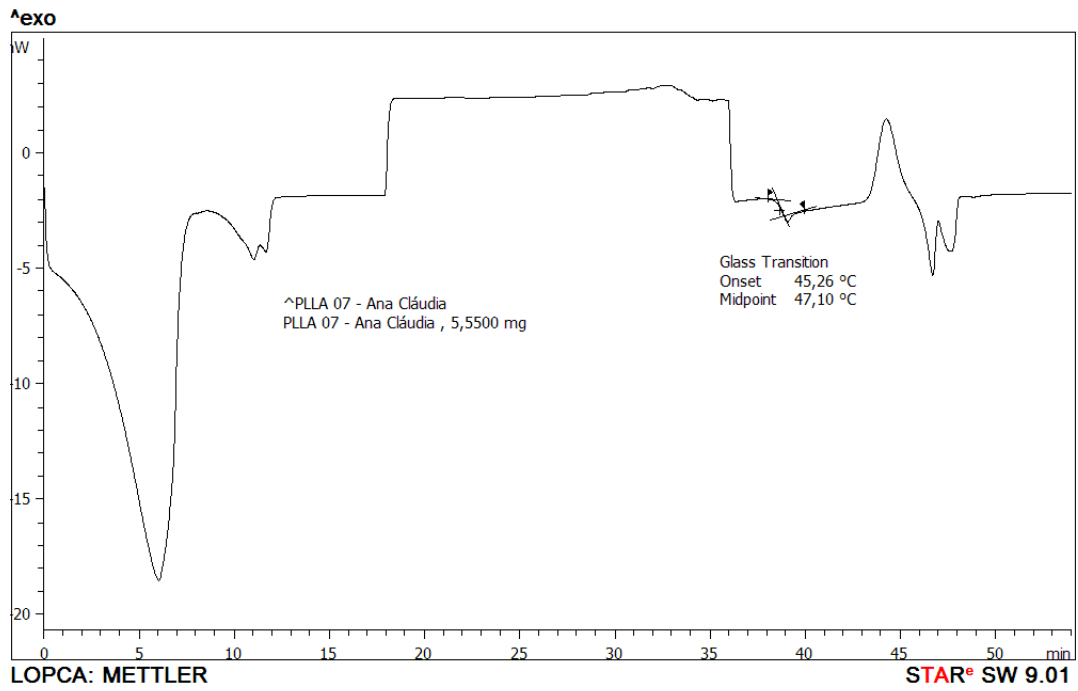


Figura 55. DSC em função do tempo, PLA 7.

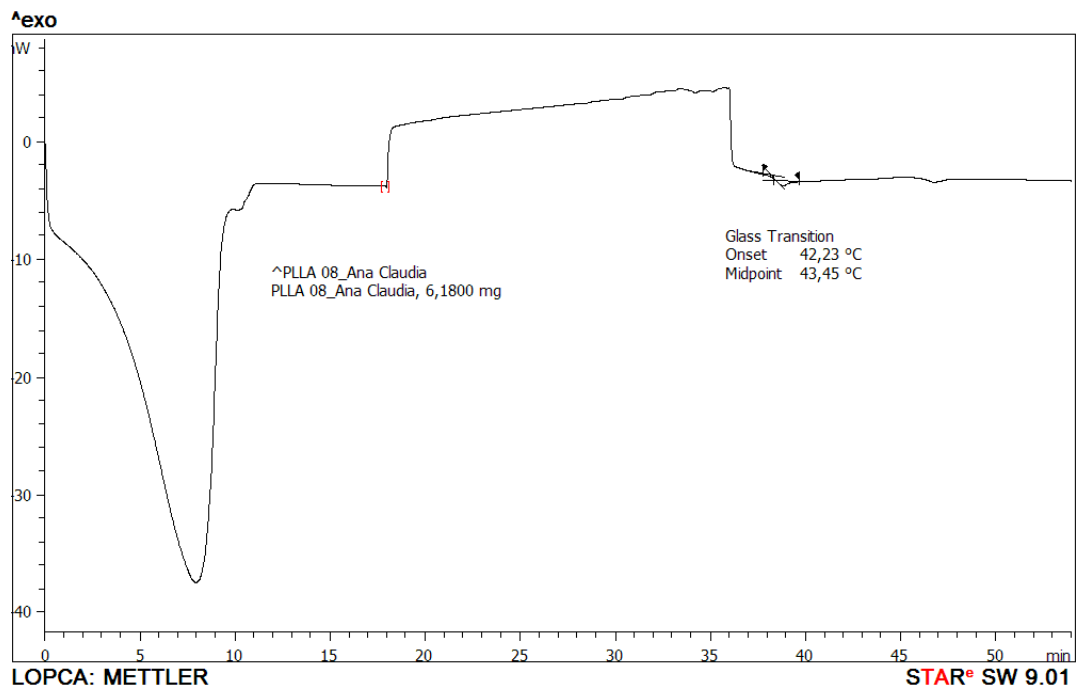


Figura 56. DSC em função do tempo, PLA 8.

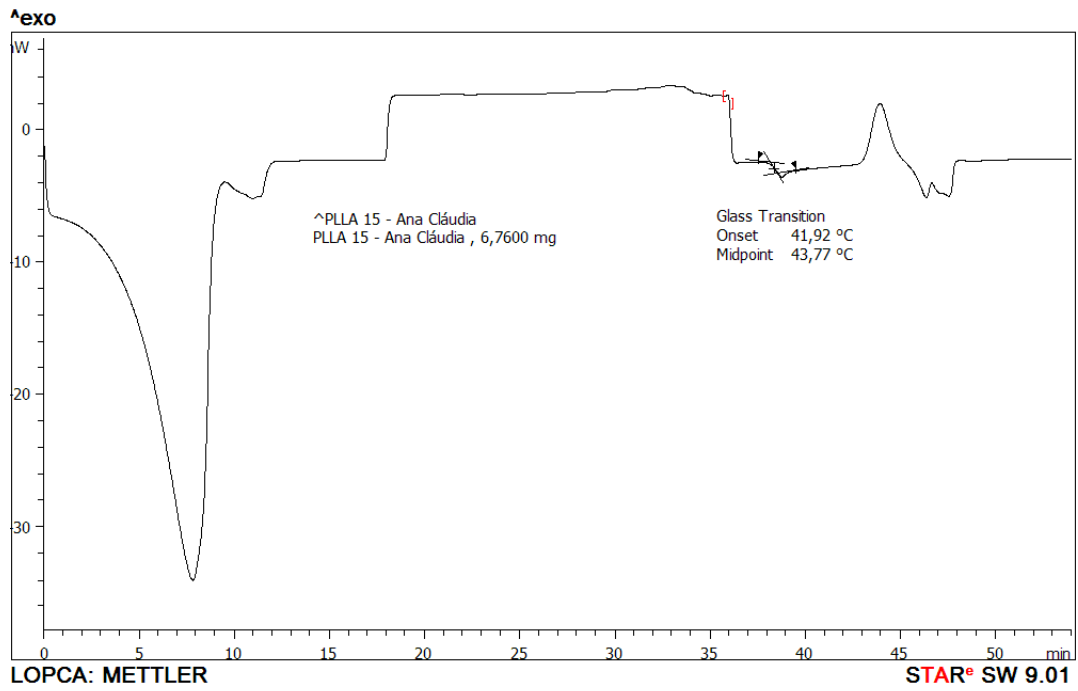


Figura 57. DSC em função do tempo, PLA 9.

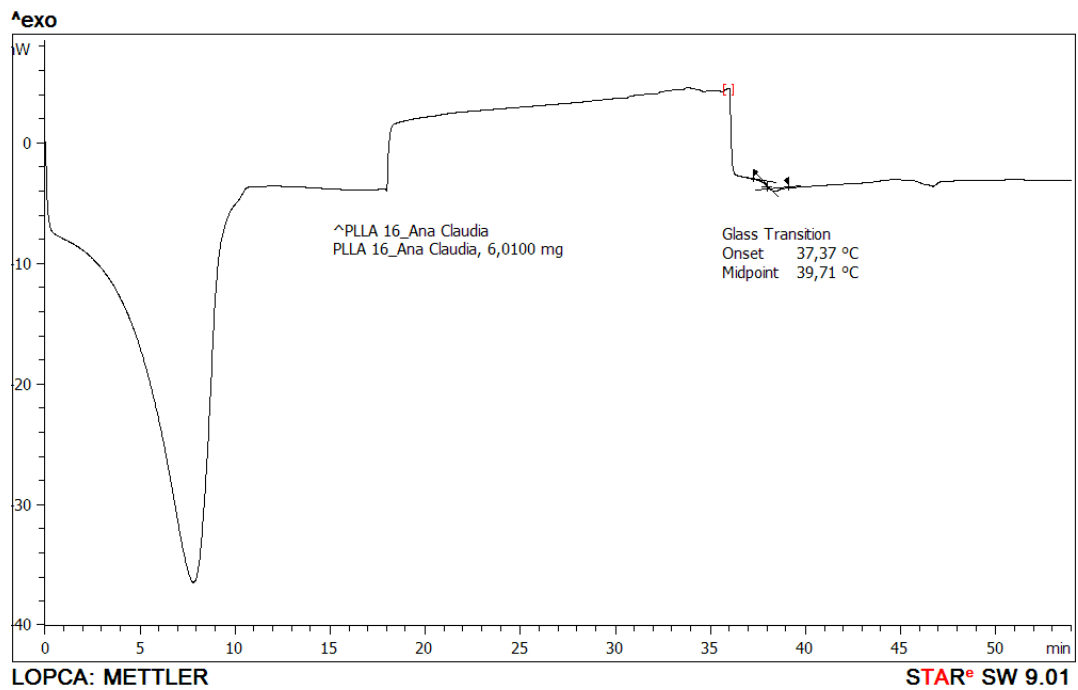


Figura 58. DSC em função do tempo, PLA 10.

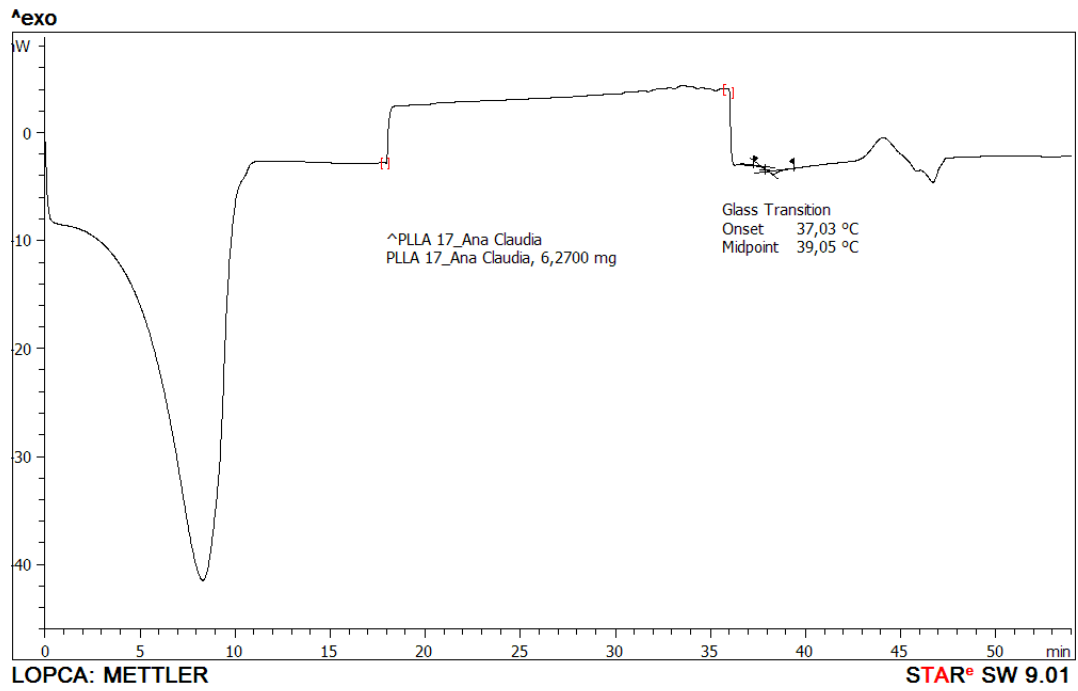


Figura 59. DSC em função do tempo, PLA 11.