

Síntese, Caracterização e Degradação “*in vitro*” do Poli(L-ácido láctico)

Adriana C. Motta

Faculdade de Engenharia Mecânica, UNICAMP, SP

Eliana A. R. Duek

Laboratórios de Biomateriais, CCMB, PUC, SP

Resumo: O estudo e aplicação de poliésteres bioreabsorvíveis para reparar tecidos danificados tem se mostrado uma área de pesquisa muito promissora. Poli (L-ácido láctico), PLLA, se destaca dentre os poliésteres bioreabsorvíveis, em função de características como biocompatibilidade e bioreabsorção. No entanto, seu alto custo de importação limita a expansão de seus dispositivos no País. Os objetivos deste trabalho foram sintetizar, caracterizar e estudar a degradação *in vitro* de membranas de PLLA. O polímero foi sintetizado através da abertura do dímero cíclico do ácido láctico, utilizando-se como catalisador $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. Obteve-se PLLA com altos valores de massa molar (\overline{M}_w em torno de 10^5 g/mol) e sua estrutura química foi confirmada através de RMN de ^1H e ^{13}C e IR. As propriedades térmicas do PLLA foram estudadas por DSC, sendo verificada uma alta cristalinidade para o material, o que está de acordo com a literatura. O estudo da degradação “*in vitro*” das membranas do PLLA mostrou um aumento do grau de cristalinidade em função do tempo de degradação.

Palavras-chave: Síntese, PLLA, degradação *in vitro*.

Synthesis, Characterization and “*in vitro*” Degradation of PLLA

Abstract: The study and application of bioreabsorbable polyesters to repair damaged tissues is a promising research area. Poly(L-lactic acid), PLLA, is the most important bioreabsorbable polyester due to its excellent biocompatibility and bioreabsorption. The aim of this work was to synthesize, characterize and evaluate the *in vitro* degradation process of PLLA membranes. The polymer was synthesized by ring opening of the cyclic diester of lactic acid, using as catalyst $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. PLLA presented high values of molar mass (\overline{M}_w around 10^5 g/mol) and its chemical structure was confirmed by RMN ^1H , ^{13}C and IR. The thermal properties of PLLA were studied by DSC, from which a high crystallinity degree was observed, consistent with the literature. The *in vitro* degradation of PLLA membranes demonstrated that the crystallinity degree increased with increasing degradation times.

Keywords: Synthesis, PLLA, *in vitro* degradation.

Introdução

Polímeros bioreabsorvíveis são aqueles capazes de se despolimerizarem completamente num ambiente aquoso – nos seus monômeros correspondentes, ou em produtos gerados a partir deles – os quais, por sua vez, sofrem ação metabólica de organismos vivos^[1]. Dentre estes polímeros, o poli (L-ácido láctico), poli (D,L ácido láctico), Poli (ácido glicólico) e seus copolímeros têm sido largamente usados na área médica, especialmente em ortopedia e liberação controlada de drogas, em função de suas características como: biocompatibilidade, degradação e reabsorção em meio aquoso^[2].

Apesar das primeiras aplicações desta classe de polímeros bioreabsorvíveis terem sido como materiais de suturas cirúrgicas, outras aplicações como implantes para fixação de fraturas e dispositivos de liberação controlada

de drogas já fazem parte de procedimentos médicos^[3]. O homopolímero PLLA de alta massa molar tem sua aplicação mais voltada para a ortopedia, principalmente como fixadores de fraturas^[4]. Estudos apontam para uma utilização cada vez maior de polímeros bioreabsorvíveis em cirurgias do tipo craniomaxilofacial, ortopédicas e traumas^[5-7].

A primeira síntese do PLLA foi realizada em 1932, por Carothers *et al.*^[8], que obteve o material com baixa massa molar, e com propriedades mecânicas inferiores às exigidas para determinadas aplicações. Em 1954 a Du Pont produziu o polímero com uma massa molar maior e o patenteou. Todavia, o inconveniente apresentado pelo PLLA era sua suscetibilidade à reação com o H_2O , o que levou a uma diminuição do interesse pelo material. Somente em 1966, quando Kulkarni *et al.*^[9] demonstrou que a degradação do material poderia ocorrer *in vivo*, despertou interesse na área médica.

Autor para correspondência: Adriana C. Motta, Faculdade de Engenharia Mecânica, UNICAMP, Caixa Postal 6122, CEP:13081-970, Campinas, SP. E-mail: motta@fem.unicamp.br

PLLA pode ser sintetizado em uma grande faixa de massa molar através de dois processos: 1) Reação de policondensação direta do ácido láctico levando a formação de produto de baixa massa molar^[10] 2) Reação de polimerização por abertura do anel do dímero cíclico do ácido láctico, na presença de um catalisador metálico gerando polímero de alta massa molar^[11]. A rota de síntese escolhida nesse trabalho foi a polimerização do dímero cíclico. O interesse na obtenção de PLLA de alta massa molar é justificado pela estreita relação existente entre valores elevados de massa molar e melhores propriedades mecânicas nos polímeros^[12], característica imprescindível para aplicação como fixadores de fraturas internas. Alguns dispositivos médicos a base de polímeros bioreabsorvíveis, já se encontram disponíveis no mercado internacional, mas o alto custo das importações inviabiliza sua expansão no Brasil. Tendo em vista o grande interesse de empresas brasileiras que trabalham com dispositivos médicos apresentam por esta classe de polímeros bioreabsorvíveis, como o PLLA, e considerando-se que o grande impedimento para este progresso no país é a ausência da matéria prima nacional, este trabalho teve como objetivo a síntese do poli (L-ácido láctico) a um custo inferior ao do produto importado, assim como estudar o processo de degradação do polímero.

Experimental

Síntese do PLLA: A reação do diéster cíclico do L-ácido láctico (Sigma-Aldrich) foi conduzida pela polimerização em massa, adicionando-se o monômero em uma ampola de vidro contendo o catalisador Sn(Oct)₂ (Sigma). A razão monômero/ catalisador foi em torno de 4400. A mistura foi congelada em N₂ líquido, fazendo-se a seguir vácuo na ampola, a qual foi selada e imersa em um banho de óleo à 130 °C por 24h. Após esse período, o polímero foi dissolvido em clorofórmio, CHCl₃ (Merck), precipitado em metanol, CH₃OH (Merck) e seco numa estufa a vácuo a 60 °C por 8 h. O polímero foi caracterizado através de espectroscopia na região do infravermelho (IR), ressonância magnética nuclear de próton e de carbono treze (RMN ¹H e ¹³C) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). A Tabela 1 mostra as relações molares do monômero (L-ácido láctico) e do catalisador Sn(Oct)₂ das respectivas sínteses, numeradas como 1,2,3 e 4.

Tabela 1. Dados das relações molares (M/C) entre o monômero L-lactide e o catalisador Sn(Oct)₂ usados nas polimerizações em massa do PLLA (110 °C, 24 h.)

Síntese	Número de mol de l-lactide n (mol)	Número de mol de Sn(Oct) ₂ n (mol)	Razão molar M/C
PLLA-1	0,069	1,6x 10 ⁻⁵	4375
PLLA-2	0,068	1,6 x 10 ⁻⁵	4278
PLLA-3	0,088	1,9 X 10 ⁻⁵	4503
PLLA-4	0,216	3,8 X10 ⁻⁵	5587

Obtenção da membrana de PLLA: As membranas foram obtidas a partir da dissolução do polímero PLLA-4 em clorofórmio (CHCl₃) (MERCK) na concentração 5% em massa do polímero em relação ao volume solvente, a temperatura ambiente. Após completa dissolução, a solução foi vertida numa placa de vidro dentro de uma cuba previamente saturada com vapor do solvente, com conexão para uma corrente de ar. Após aproximadamente 24 h, retirou-se a membrana da placa e secou-a em uma estufa a vácuo a 60 °C por 8 h para eliminação completa do solvente. Após secagem, as membranas foram armazenadas em dessecador sob vácuo. A membrana obtida apresentou uma aparência opaca.

Cromatografia de permeação em gel (GPC): A massa molar numérica média (\bar{M}_n), mássica média (\bar{M}_w) e o índice de polidispersão (IP) foram determinadas através de um cromatógrafo de permeação em gel (GPC) CLWA-1, a temperatura de 25 °C, utilizando-se THF (tetraidrofurano) como fase móvel, numa concentração de 10mg/mL. As colunas utilizadas foram as de poliestireno de 10², 10⁴ e 10⁵ nm e detector de índice de refração diferencial, Waters 410.

Espectroscopia na região do infravermelho (IR): Os espectros no infravermelho foram obtidos na região de 4000 a 650 cm⁻¹, em amostras na forma de filmes sobre NaCl, em um espectrômetro BOMEN MB-Séries.

Ressonância magnética (RMN de ¹H e ¹³C): Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro GEMINI 300BB operando a 75 MHz para RMN¹³C e 300 MHz para RMN¹H. Foram utilizados tubos de vidro 5 mm de diâmetro e clorofórmio deuterado como solvente, a temperatura ambiente, numa concentração de 10 % em massa tanto para o RMN de próton quanto para o de carbono treze.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC): Aproximadamente 10 mg do polímero foram aquecidas de 25 a 200 °C a 10 °C/min, mantidas a 200 °C por 5min, resfriadas até -50 °C a 30 °C/min, mantidas a -50 °C por 5 min e a seguir aquecidas novamente até 200 °C a 10°C/min, sob purga de N₂. Essas etapas foram seguidas para todas as amostras em um equipamento TA modelo MDSC2910.

Estudo da degradação hidrolítica in vitro: Membranas foram imersas em tubos de vidro contendo solução tampão de fosfato (pH 7,4), sendo que fragmentos desses filmes eram retirados em períodos específicos de 0, 15, 30, 60, 90, e 120 dias, lavadas em água destilada, secos em estufa a vácuo a 60 °C por 8 h e caracterizados pelas seguintes técnicas: Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Microscopia eletrônica de Varredura (SEM). As condições das análises de DSC foram às mesmas citadas anteriormente.

Microscopia eletrônica de varredura (SEM): Foram feitas micrografias de superfície e de superfície de fratura, nos períodos determinados, para cada membrana preparada, utilizando-se microscópio eletrônico de varredura modelo JEOL JXA840A. Para a análise da superfície da fratura as amostras foram fraturadas em N₂ líquido. Todas as amostras foram recobertas com ouro-paládio com metalizador Sput Coater BALTEC SCD 050 com corrente de 30mA durante 200s.

Resultados e Discussão

O PLLA foi sintetizado por abertura do dímero cíclico do L-ácido láctico com o objetivo de se obter polímero de alta massa molar. A reação envolvida na polimerização está representada a seguir:

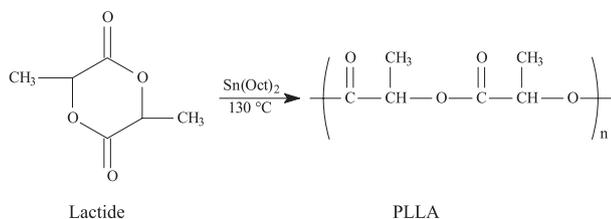


Figura 1. Reação de polimerização poli (L-ácido láctico) a partir da abertura do dímero cíclico do ácido láctico (Lactide), utilizando-se Sn(Oct)₂ como catalisador a 130 °C.

A temperatura de síntese foi mantida em 130 °C evitando-se assim, temperaturas elevadas, as quais levam a um processo de despolimerização, que provoca a redução da massa molar do polímero^[13,14].

A concentração do catalisador é outro parâmetro de extrema importância para o sucesso da reação. Hyon *et al.*^[15], estudaram a concentração ideal de catalisador na síntese de PLLA e verificaram que a porcentagem de catalisador deve estar na faixa de 0,05%, o que representa uma relação monômero/catalisador na ordem de 5000. A relação monômero/catalisador usada neste trabalho se situou aproximadamente entre 4300 e 4600 (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta os resultados de massas molares numérica média (\bar{M}_n), massas molares mássicas média (\bar{M}_w) e índice de polidispersão (IP) para as diferentes sínteses. Por uma questão de comparação, incluiu-se na Tabela 2 a massa molar do PLLA comercial, da marca Purac. A Figura 2 traz as curvas obtidas na análise de GPC.

Verifica-se que em todas as sínteses do PLLA obteve-se altos valores de massa molar^[1,16], o que está de acordo com valores esperados quando se parte do dímero cíclico do L-ácido láctico. A ordem de grandeza da massa molar obtida concorda com a verificada por Nijenhuis^[17] para o PLLA, por volta de 10⁵ g/mol. Segundo Shyamroy 2003^[1] é necessário que o polímero de PLLA apresente um valor mínimo de massa molar de 50000 g/mol para que seja possível sua aplicação médica como fixadores de fratura, já que somente a

Tabela 2- Massas molares médias (\bar{M}_w e \bar{M}_n) e índice de polidispersão (IP) do PLLA e de uma amostra comercial para efeito de comparação.

Amostra	\bar{M}_w (g/mol)	\bar{M}_n (g/mol)	IP (\bar{M}_w/\bar{M}_n)
PLLA-1	125400	80100	1,6
PLLA-2	132000	82400	1,6
PLLA-3	73100	52900	1,4
PLLA-4	151000	97100	1,6
PLLA comercial	100000	—	1,7

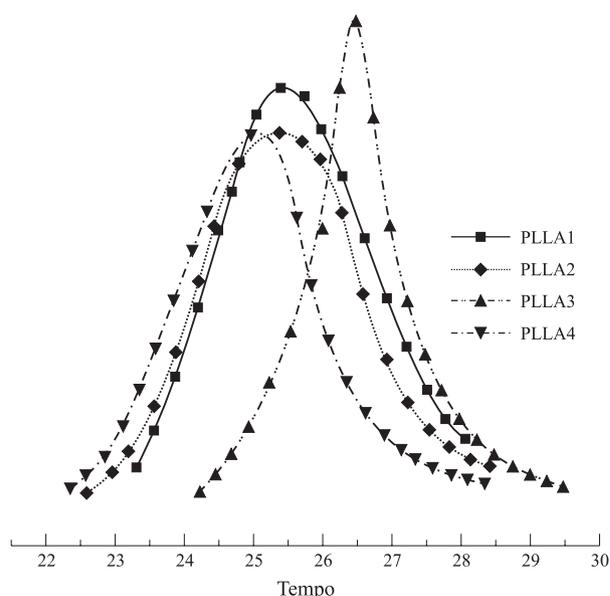


Figura 2. Curvas de distribuição de massa molar para amostras de PLLA.

partir desse valor as propriedades mecânicas se mostrarão adequadas para tais aplicações. Como se pode verificar pela Tabela 2, esse patamar citado anteriormente foi alcançado em todas as sínteses, sendo que o menor valor de massa molar obtido foi referente ao PLLA-3, o que, provavelmente, está relacionado a problemas constatados durante a evacuação da ampola nesta síntese, de maneira que a manutenção do vácuo, pelo período de 24 h, não foi eficiente. A ausência de O₂ durante a reação é fundamental para o sucesso da síntese, já que se verifica uma diminuição acentuada na massa molar do PLLA quando da associação temperatura e O₂^[13]. Quando Nijenhuis trabalhou com a síntese do PLLA pela rota de policondensação a partir do ácido láctico, a ordem de grandeza máxima para o polímero, obtida por ele foi de 10⁴^[17].

Os polímeros sintetizados foram analisados estruturalmente por meio de espectroscopia na região do infravermelho. Todos os polímeros apresentam as mesmas bandas de absorção, ou seja, 1750 cm⁻¹ (νC=O do COO), 1450 cm⁻¹, 1360 cm⁻¹ (δ CH₃), 1130, 1090 cm⁻¹ (ν C-O do COO) cm⁻¹^[18]. Eventualmente, caso a amostra não esteja bem protegida da umidade, poderá ser visualizado no espectro uma banda em 3650 cm⁻¹ (ν OH). A Figura 3 representa o espectro de IR do PLLA sintetizado no trabalho.

O espectro de RMN¹H, Figura 3, mostra claramente o sinal referente ao grupo CH 5,15 ppm (a), e o sinal referente ao grupo CH₃ em 1,58 ppm, que estão de acordo com os reportados por Kricheldorf e Sumbé^[19]. O pico a 7,3 ppm corresponde a impurezas do CHCl₃ do solvente CDCl₃.

O espectro de RMN¹³C (Figura 4) mostra 3 sinais que caracterizam o polímero PLLA. Um sinal a 16,6 ppm referente ao grupo CH₃, outro sinal a 69 ppm referente ao grupo CH e por fim um sinal a 169,6 ppm referente ao C=O. O sinal a 76,5 ppm se refere ao solvente CDCl₃. Todos estes resultados estão de acordo com a literatura^[20,21].

Na Figura 5 estão mostradas curvas DSC de uma das sínteses do PLLA obtido, podendo ser claramente visualizado

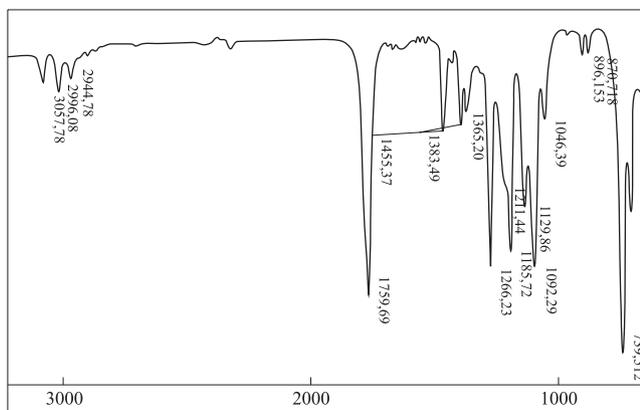


Figura 3. Espectro na região do infravermelho referente ao polímero PLLA-1 do trabalho.

as transições ocorridas como T_g , T_m , T_c , decorrentes dos 1º e 2º aquecimentos. Os valores do grau de cristalinidade foram calculados a partir dos valores de ΔH_c e ΔH_m obtidos a partir das análises de DSC, segundo a Equação 1^[22].

$$\chi = \frac{(\Delta H_m - \Delta H_c) \times 100}{\Delta H_m^0} \quad (1)$$

onde: ΔH_m = entalpia de fusão [$J \cdot g^{-1}$];

ΔH_c = entalpia de cristalização [$J \cdot g^{-1}$];

$\Delta H_m^0 = 93,7 J/g$, que é a entalpia de fusão supondo o polímero 100% cristalino^[22]

Os dados obtidos a partir das curvas encontram-se na Tabela 3.

A curva de DSC para a 1º corrida mostra um pico

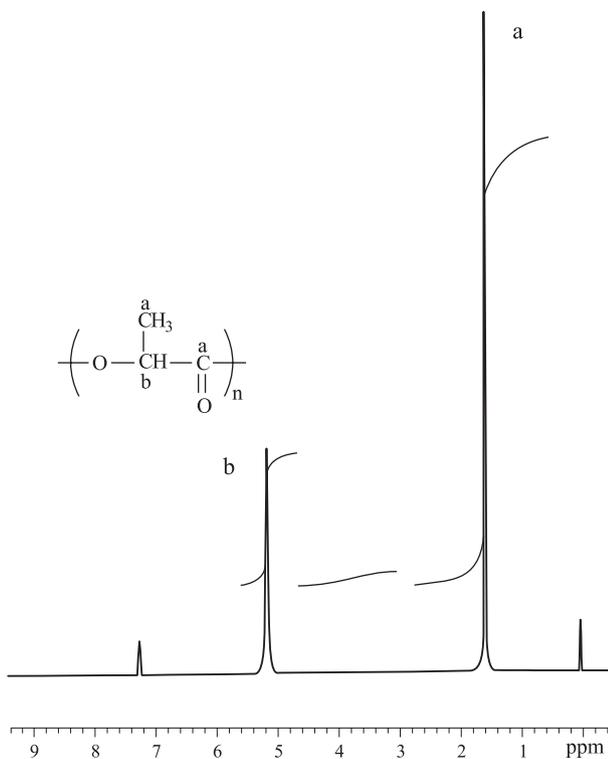


Figura 4. Espectro de ressonância magnética nuclear 1H RMN referente ao PLLA-1.

Tabela 3. Propriedades térmicas dos polímeros de PLLA determinadas via análise DSC, sendo Temperatura de transição vítrea (T_g), Temperatura de fusão (T_m), Entalpia de fusão (ΔH_m) e Grau de cristalização (χ_c). As análises foram feitas em atmosfera de nitrogênio, com rampa de aquecimento de $10 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$ e amostras pesando aproximadamente 10 mg.

Amostra	T_g ($^\circ\text{C}$)	T_m ($^\circ\text{C}$)	ΔH_m (J/g)	χ_c %
PLLA-1	59	178	48	51
PLLA-2	58	178	42	45
PLLA-3	57	179	45	48
PLLA-4	59	178	42	45
PLLA comercial	67	178	53	55

endotérmico à $178 \text{ } ^\circ\text{C}$ e temperatura de transição vítrea (T_g) a $59 \text{ } ^\circ\text{C}$, indicando que o polímero é semicristalino. Após resfriamento controlado, a 2º corrida mostra um pico de cristalização a $109 \text{ } ^\circ\text{C}$, além das transições apresentadas no primeiro aquecimento. Essas transições foram observadas para todas as sínteses estudadas.

Para o estudo da degradação *in vitro* das membranas de PLLA, foram utilizadas as membranas obtidas do PLLA-4, através do acompanhamento dos resultados provenientes dos 1º e 2º aquecimentos pela técnica de DSC. A partir do 1º aquecimento obtiveram-se valores de temperatura de fusão (T_m) e entalpia de fusão (ΔH_m), enquanto o 2º aquecimento forneceu os valores de T_g , temperatura de cristalização (T_c), entalpia de cristalização (ΔH_c), T_m e ΔH_m . Os valores estão dispostos na Tabela 4. Avaliando-se estes valores verifica-se uma similaridade referente à T_m e T_g , obtidos nos diversos tempos estudados, sendo verificado, contudo um ligeiro acrés-

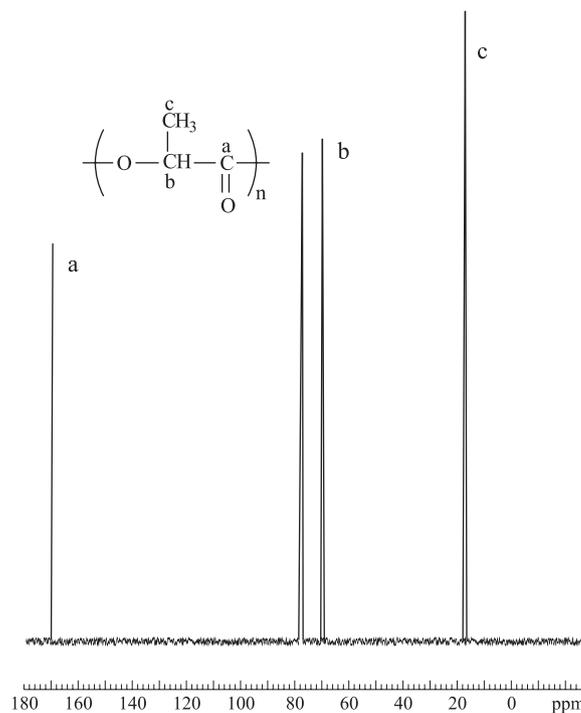


Figura 5. Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono ^{13}C RMN referente ao PLLA-1.

Tabela 4. Dados de Temperatura de fusão (T_m), Entalpia de fusão (ΔH_m), Grau de cristalinidade(χ), Temperatura de transição vítrea (T_g), Temperatura de cristalização (T_c), Entalpia de cristalização (ΔH_c), para membranas de PLLA-4, em função do tempo de degradação, obtidos do 1º aquecimento e 2º aquecimento das curvas DSC.

Tempo de degradação dias	T_m (°C) 1º aquec.	ΔH_m (J/g) 1º aquec.	X (%) 1º aquec.	T_g (°C) 2º aquec.	T_c (°C) 2º aquec.	ΔH_c (J/g) 2º aquec.	T_m (°C) 2º aquec.	ΔH_m (J/g) 2º aquec.
0	180	41	43	60	110	-32	180	48
15	181	41	44	59	107	-33	178	51
30	180	48	51	60	103	-33	178	60
60	180	48	51	59	104	-34	177	57
90	179	50	54	60	103	-35	178	59
120	178	54	57	58	99	-33	175	53

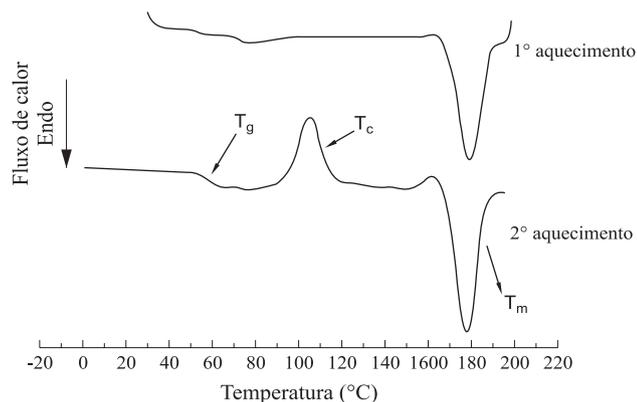


Figura 6. Curvas de DSC dos 1º e 2º aquecimentos para uma amostra de PLLA sintetizado (PLLA-2), sob atmosfera de nitrogênio, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e amostra pesando aproximadamente 10 mg.

cimo no decorrer do processo de degradação, nos valores de entalpia de fusão, como consequência do aumento de cristalinidade do material ($\Delta H_m = 41$ J/g e 54 J/g nos tempos 0 e 120 dias, respectivamente).

Como consequência do processo de degradação via hidrólise originam-se no meio cadeias menores (oligômeros ou até monômeros), com terminações ácidas. A Figura 7 ilustra a reação de degradação do polímero.

O aumento do grau de cristalinidade do PLLA, durante sua degradação, é esperado^[23] sendo atribuído, segundo a literatura, a dois fatores: O primeiro fator, segundo Pistner *et al.*^[24], está relacionado ao fato de polímeros semicristalinos sofrerem ataque preferencial em suas regiões amorfas, devido à maior suscetibilidade de penetração da água nestas regiões. Desta forma, a percentagem relativa de regiões cristalinas aumenta em função do tempo de degradação. O segundo fa-

tor está associado à cisão hidrolítica e conseqüente formação de cadeias poliméricas de menor massa molar, o que permite um rearranjo destas cadeias, de forma a originar novos cristais^[25], ou seja, as cisões hidrolíticas dos segmentos das cadeias resultam em um menor envelhecimento dos segmentos de cadeia localizados nas regiões amorfas do polímero, o que possibilita a formação de novos cristais^[26,27].

Durante o 2º aquecimento pode-se observar a temperatura de transição vítrea (T_g) do PLLA-4, assim como sua temperatura de cristalização (T_c) e sua temperatura de fusão (T_m). Os resultados referentes ao 2º aquecimento das membranas do PLLA-4, também estão mostrados na Tabela 4. No período estudado, não foi verificada mudança significativa na temperatura de transição vítrea do material para as membranas do PLLA estudado. O aparecimento do pico de cristalização para o PLLA durante o 2º aquecimento sugere que a taxa de resfriamento envolvida no processo (30 °C min⁻¹) foi rápida o suficiente para que tenha sido evitado uma lenta nucleação do material, e conseqüente crescimento de cristais durante esse resfriamento.

Durante o período estudado, verificou-se uma discreta diminuição dessa temperatura de cristalização, que pode ser explicado pelo fato do processo de degradação permitir que a cristalização ocorra a uma temperatura mais baixa, pois os novos cristais formados provavelmente apresentam espessuras de lamelas menores. Assim como no 1º aquecimento, verificou-se um pequeno acréscimo na entalpia de fusão do PLLA, como resultado do aumento do grau de cristalinidade.

A morfologia da membrana de PLLA foi avaliada durante o período de imersão em tampão fosfato (37 °C). A Figura 8 mostra micrografias de superfície apresentadas pelas membranas do homopolímero antes da degradação e após 90 dias de

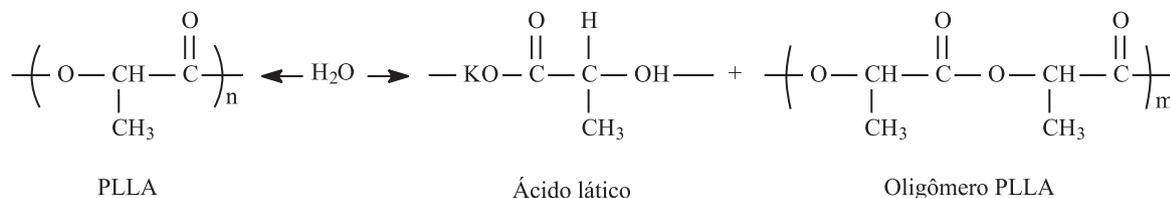


Figura 7. Reação de degradação via hidrólise do PLLA, onde n representa o tamanho inicial da cadeia do polímero e m representa um número menor de repetições do mero ao longo do processo de degradação.

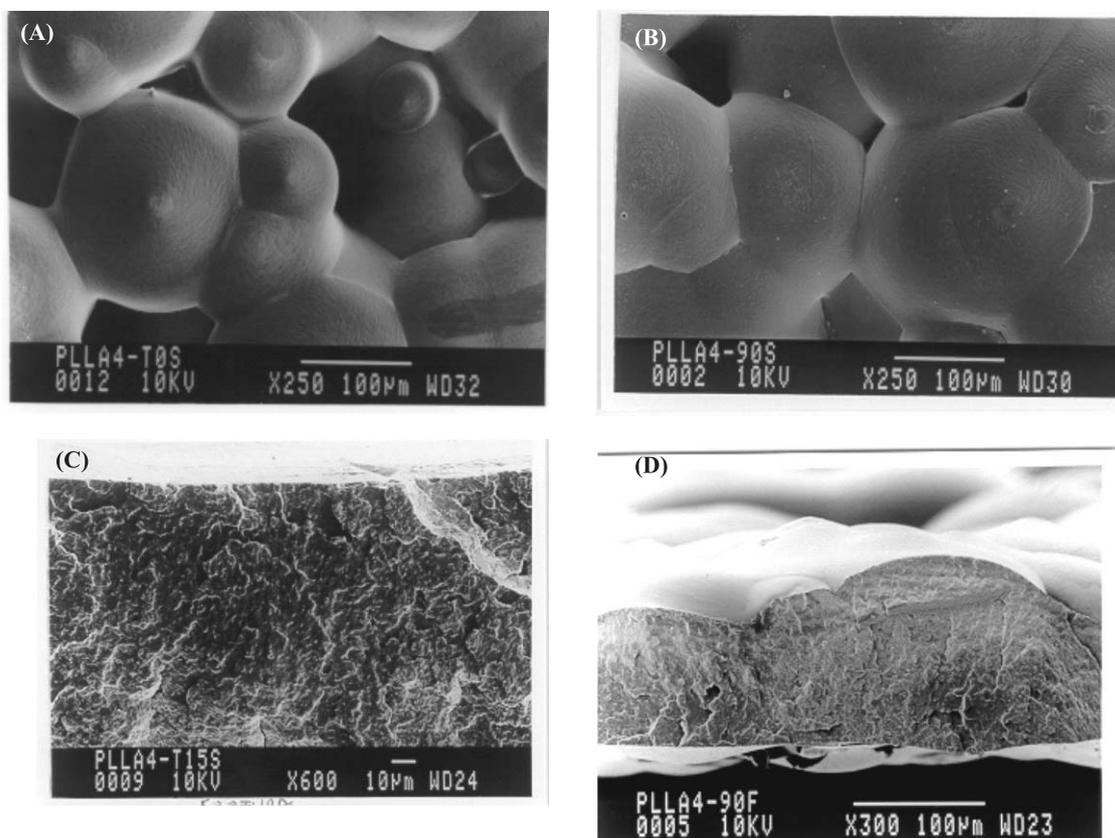


Figura 8. Microscopia eletrônica de varredura de membranas de PLLA: a) da superfície, antes da degradação; b) da superfície após 90 dias de degradação; c) da superfície da fratura antes da degradação e d) da superfície da fratura após 90 dias de degradação.

degradação. A Figura-8a mostra a micrografia de superfície da membrana de PLLA antes de ser iniciado o processo de degradação, que se apresenta na forma de glóbulos. A micrografia referente à superfície da membrana de PLLA, transcorridos 90 dias de imersão em tampão fosfato, está mostrada na Figura 8b. Pode-se verificar que não houve alteração na morfologia destas membranas durante o tempo de estudo. A Figura 8c mostra a micrografia referente à superfície de fratura da membrana de PLLA antes de ser iniciada a degradação, enquanto a Figura 8d mostra a micrografia da superfície de fratura do PLLA após 90 dias de degradação, sendo verificado uma morfologia completamente densa nestes dois tempos estudados, podendo-se afirmar que o processo de degradação, no tempo estudado, não atingiu a parte morfológica da membrana, sendo possível somente verificar, pela técnica de DSC, o aumento da cristalinidade da membrana.

Conclusões

Os resultados obtidos para as diversas polimerizações do polímero (PLLA-1; PLLA-2; PLLA-3 e PLLA-4) mostraram que em todas as sínteses obteve-se material de alta massa molar ($\bar{M}_w = 10^5$ g/mol), o que está de acordo com a literatura, quando a rota escolhida de síntese é a da abertura do dímero cíclico do L-ácido láctico. Todos os PLLA sintetizados, neste trabalho, apresentaram cristalinidade, conforme indicado por análise DSC. Análises tanto de IR, como de ^1H RMN e

^{13}C RMN, apresentaram resultados de acordo com o relatado na literatura para o PLLA. As micrografias obtidas por SEM mostraram uma morfologia densa para a membrana do PLLA, ou seja sem a presença de poros, tanto antes da degradação como também no período estudado. Durante estudo da degradação *in vitro* do homopolímero, PLLA, na forma de membranas, foi verificado por meio da técnica de DSC, um aumento do grau de sua cristalinidade, não sendo verificada nenhuma alteração significativa na temperatura de transição vítrea do polímero ao longo do tempo de imersão em solução tampão de fosfato.

Com relação à viabilidade de mercado, verificou-se uma diminuição de custo de aproximadamente 4-5 vezes na obtenção do polímero PLLA, em relação ao material importado, incluindo-se neste cálculo os custos de importação de seu monômero, bem como o custo associado às análises de caracterização através de GPC, RMN ^1H e ^{13}C , IR, DSC e SEM. Desta forma, conclui-se que esta linha de pesquisa envolvendo síntese de polímeros bioreabsorvíveis é promissora e sua continuidade poderá significar uma acessibilidade no produto pelo mercado.

Referências Bibliográficas

1. Shyamroy, S. - Synthesis of Biodegradable Poly (Lactic Acid) Polymers, Thesis doctor University of Poona, India, (2003).

2. Schaldach, Max. *Cardiologia Cirúrgica Perspectivas Para o Ano 2000*, Biomateriais-C3.
3. Fukuzaki, M.; Yoshida, M.; Asano, and Kumakura, M. - *Eur. Polym. J.*, 25 (10), p. 1019-1026 (1989).
4. Proikakis, C. S.; Tarantili, P. A.; Andreopoulos, A.G. - "Synthesis and Characterization of Low Molecular Weight Polylactic Acid" *Journal of Elastomers and Plastics*, 34, p.49- 63, (2002).
5. Ashammakhi, N.; Peltoniemi, H.; Waris, E. - "Developments in craniomaxillofacial surgery: use of self-reinforced bioabsorbable osteofixation devices". *Plastic and Reconstructive surgery*, 108, p.167-180, (2001).
6. Ashammakhi, N.; Suuronen, R.; Tiainen, J.; Tormala, P.; Waris, E. - "Spotlight on naturally absorbable osteofixation devices". *Journal of Craniofacial Surgery*, 14, 247-259, (2003).
7. Rokkanen, P. U.; Bostman, O. and Hirvensalo, E., "Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology" *Biomaterials*, 21, 2607-2613, (2000).
8. Carothers, W. H.; Dorough, G. L.; Natta, F. J. V. - Studies of polymerization and ring formation X The reversible polymerization of six- membered cyclic esters, *J. Am. Chem. Soc.*, 54, p.761, (1932).
9. Kulkarni, R.K.; Pani, K. C.; Neuman, C.; Leonard F. - "Polylactid Acid For Surgical Implants, *Arch. Surg.*, 93, Pg. 839-843, (1966).
10. Lunt, J. - Large-scale production, properties and commercial applications of polylactic acid polymers, *Polym. Degrad. Stab*, 59, p.145-152, (1998).
11. Bendix, D. - "Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications", *Polym. Degrad. Stab*, 59, p. 129-135, (1998).
12. Gogolewski, S. - "Bioresorbable polymers in trauma and bone surgery" *Injury Int. J. Care Injured*, 31, p. S-D28-32, (2000).
13. Gupta, M.C.; Deshmukh, V. G. - Thermal Oxidative Degradation Of Poly-Lactic Acid Partii :Molecular And Eletronic Spectra During Isothermal Heating. *Colloid Polymer Sci*, 260, p. 514-517, (1982).
14. Dubbis, C.; Jacobs, R.; Jerome, - PhD, Thesis, *Macromolecules*, 24, p.2266, (1991).
15. Hyon, S.H.; Jamshidi, K.; Ikada Y. - "Synthesis Of Polylactides With Different Molecular Weights" *Biomaterials*, 18, p.1503-1508, (1997).
16. Kim, S.; Kim, Y.H. - *Macromol. Sympo.*, 144, p.277, (1999)
17. Nijenhuis, A. J. - "Synthesis And Properties Of Lactide Polymers", Thesis, Netherlands (1995).
18. Drumond W. S.; Wang, S. H. - "Síntese e Caracterização do copolímero Poli(ácido láctico-B-Glicol Etilênico" *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 14, n2, p. 74-79, (2004).
19. Kricheldorf, H. R.; Sumbél, M.V. - *Makromolek. Chem.*, 189, p.317, (1988).
20. Woo, S. I.; Kim, B. O.; Jun, H. S.; Chang, H. N., - Polymerization Of Aqueous Lactic Acid To Prepare High Molecular Weight Poly(Lactic Acid) By Chain-Extending With Hexamethylene Diisocyanate" *Polymer Bulletin*, 35, p.415, (1995).
21. Hiltunen, K.; Harkonen, M.; Seppala, J. V.; Vananen, T. - Synthesis And Characterization Of Lactic Acid Based Telechelic Prepolymers, *Macromolecules*, 29, p.8677, (1996).
22. Ferreira, B. M. P; Zavaglia C. A. C. & Duek, E. A. R. - *Mat. Res.* 4, p. 34 (2001).
23. Moon, S. I.; Lee, C. W.; Taniguchi, I.; Miyamoto, M.; Kimura, Y. - *Polymer* 42, 5059 (2001).
24. Pistner, H.; Gutwald, R.; Ordnung, R.; Reutther, J. - Poly (L-Lactide):A Long-Term Degradation Study In Vivo. *Biomaterials*, 14, N°9, p.671-677, (1992).
25. Duek, A. R., Zavaglia, C. A. C., Belangero, W. D. - In Vitro Study Of Poly (Lactic Acid) Pin Degradation, *Polymer*, 40, p.6465-73, (1999).
26. Tsuji, H.; Ikada, Y. - *Polym. Degrad. and Stab.* , 67, p.179 (2000).
27. Tsuji, H.; Ikada, Y. - *J. Appl. Polym. Sci.*, 631, p.855 (1997).

Enviado: 23/05/05

Reenviado: 17/10/05

Aprovado: 07/12/05