

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
MECÂNICA

Manoella Reis Cardenuto Solano

**FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS POROSOS DE
POLICAPROLACTONA E IBUPROFENO POR SINTERIZAÇÃO
SELETIVA A LASER PARA APLICAÇÕES EM REGENERAÇÃO
ÓSSEA**

Florianópolis
2013

Manoella Reis Cardenuto Solano

**FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS POROSOS DE
POLICAPROLACTONA E IBUPROFENO POR SINTERIZAÇÃO
SELETIVA A LASER PARA APLICAÇÕES EM REGENERAÇÃO
ÓSSEA**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação
em Engenharia Mecânica da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do
Grau de Mestre em Engenharia
Mecânica.

Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor
Salmoria

Coorientador: Prof. Dr. Luiz
Alberto Kanis

Florianópolis
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Solano, Manoella Reis Cardenuto
Fabricação de Dispositivos Porosos de Policaprolactona e
Ibuprofeno por Sinterização Seletiva a Laser para Aplicações
em Regeneração Óssea / Manoella Reis Cardenuto Solano ;
orientador, Gean Vitor Salmoria ; co-orientador, Luiz
Alberto Kanis. - Florianópolis, SC, 2013.
110 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Mecânica.

Inclui referências

1. Engenharia Mecânica. 2. Sinterização Seletiva a Laser.
3. Scaffold. 4. Policaprolactona. 5. Ibuprofeno. I.
Salmoria, Gean Vitor. II. Kanis, Luiz Alberto. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Engenharia Mecânica. IV. Título.

Manoella Reis Cardenuto Solano

**FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS POROSOS DE
POLICAPROLACTONA E IBUPROFENO POR SINTERIZAÇÃO
SELETIVA A LASER PARA APLICAÇÕES EM REGENERAÇÃO
ÓSSEA**

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA MECÂNICA e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica.

Florianópolis, 08 de fevereiro de 2013.

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.
Coorientador

Prof. Luiz Alberto Kanis, Dr.
Orientador

Prof. Júlio César Passos, Dr.
Coordenador POSMEC

Banca Examinadora

Prof. Carlos Rodrigo de Mello Roesler, Dr.

Prof. Fernando Humel Lafratta, Dr.

Prof. Guilherme Mariz de Oliveira Barra, Dr.

Dedico este trabalho aos meus pais, Claudio e Heloisa, pelo amor e apoio incondicional em todos os momentos. Ao meu marido Leonardo pelo amor, dedicação e paciência.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Catarina.

Ao Laboratório CIMJECT, pelo suporte oferecido.

Ao meu orientador Gean Vitor Salmoria, pela confiança e oportunidade.

Aos colegas do laboratório CIMJECT por toda a dedicação e apoio prestados.

A minha tia Vânia pela ajuda e dedicação e por todo incentivo na conquista dos meus objetivos.

Ao meu irmão Bruno, minha cunhada Elisa e minha afilhada Helena por todo o carinho e compreensão.

Aos meus pais amados Claudio e Heloisa por todo carinho, amor, apoio, incentivo, dedicação, e por nunca deixarem de acreditar em mim.

Ao meu marido Leonardo por todo o amor, apoio e dedicação e muita paciência.

A Deus pela minha vida.

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

“É do buscar e não do achar que nasce o que eu não conhecia”.
(Clarice Lispector)

RESUMO

A fabricação rápida por sinterização seletiva a laser vem sendo cada vez mais utilizada para a fabricação de componentes biomédicos principalmente quando os mesmo exigem componentes porosos. O intuito deste trabalho foi desenvolver dispositivos poliméricos porosos, contendo ibuprofeno para possíveis aplicações na regeneração de tecido ósseo, fabricados por sinterização seletiva a laser (*selective laser sintering, SLS*). A seleção dos materiais baseou-se nos conceitos de desenvolvimento do produto e em critérios como sua utilização e propriedades para processamento por SLS. Diante do exposto foram sinterizados a laser os corpos de prova de policaprolactona (PCL) e de policaprolactona com ibuprofeno, antiinflamatório não esteróide de larga aplicação em processos inflamatórios ósseos e cartilaginosos. As micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura demonstraram que o grau de sinterização foi afetado quando foram variados os valores de densidade de energia do laser, assim como a presença do ibuprofeno que causou um leve aumento do grau de sinterização. O ensaio de flexão demonstrou que com o aumento do grau de sinterização houve o aumento da rigidez das amostras. A presença do fármaco também contribui para elevar os valores de módulo de flexão. Os valores de Tg obtidos no ensaio de tangente de perda não indicaram uma interação significativa entre o fármaco e a PCL. O desenvolvimento de dispositivos de PCL com liberação de ibuprofeno fabricados por SLS mostrou ser possível, permitindo identificar a influência da presença do fármaco na formação da microestrutura e grau de sinterização da matriz PCL. O perfil de liberação do ibuprofeno da matriz PCL preparada por sinterização seletiva a laser sugere que este dispositivo poroso pode ser utilizável em aplicações de regeneração óssea quando se necessita de um controle do fenômeno inflamatório inicial, após implantação, uma vez que a liberação do fármaco é relativamente rápida.

Palavras-chaves: Sinterização Seletiva a Laser, Biomateriais, Antiinflamatório.

ABSTRACT

The rapid manufacturing by selective laser sintering has been increasingly used for the fabrication of biomedical components especially when even require porous components. The purpose of this study was to develop porous polymeric devices containing ibuprofen for possible applications in the regeneration of bone tissue produced by selective laser sintering (SLS). The selection of materials was based on the concepts of product development and its use as criteria for processing and properties of SLS. Therefore, were laser sintered samples of polycaprolactone (PCL) and polycaprolactone with ibuprofen, a non steroidal anti-inflammatory wide application in inflammatory bone and cartilage. The micrographs obtained by a scanning electron microscope showed that the degree of sintering was affected when the values of energy density of the laser, and that the presence of ibuprofen caused a slight increase in the degree of sintering. The bending test showed that with increasing degree of sintering was increased stiffness of samples. The presence of the drug also helps to elevate the values of flexural modulus. Values of glass transition temperature obtained during testing of loss tangent not indicate a significant interaction between drug and matrix. The development of PCL devices with release of ibuprofen manufactured by SLS proved possible, to identify the influence of the presence of the drug on the formation of the microstructure and degree of sintering of the matrix PCL. The release profile of ibuprofen porous suggests that this device may be usable in applications where bone regeneration is needed to control the inflammatory process early after implantation, since the drug is released relatively fast.

Keywords: Selective Laser Sintering, Biomaterials, Antiinflammatory.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Expoente n da Lei das Potências e mecanismos de liberação de fármacos de diferentes.....	39
Tabela 2. Nomenclaturas atribuídas para identificação dos corpos de prova fabricados com diferentes densidades de energia do laser e com a presença ou não de ibuprofeno.....	70
Tabela 3. Valores de % de cristalinidade dos corpos de prova...	80
Tabela 4. Propriedades mecânicas da policaprolactona sinterizada com diferentes densidades de energia em ensaios de tensão versus deformação ($n=3$).....	82
Tabela 5. Valores de temperatura de transição vítrea (T_g) para as amostras sinterizadas com e sem ibuprofeno.....	85
Tabela 6. Resultados obtidos através das curvas referentes à Higuchi e Lei das Potências	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diferentes arranjos de fibras em <i>scaffolds</i> tridimensionais [Pramanik et al., 2012].....	31
Figura 2. Mecanismos de liberação de fármaco: (a) difusão a partir de sistema reservatório; (b) difusão a partir de matriz polimérica; (c) erosão; (d) intumescimento [Fung, 1997].....	35
Figura 3. a) Dispositivo tipo reservatório, b) Dispositivo monolítico.....	36
Figura 4. Esquema ilustrativo de prototipagem rápida [Beal, 2002].....	39
Figura 5. Fases do processo de sinterização: (a) partículas soltas, (b) formação de necks, (c) densificação e (d) isolamento e arredondamento dos poros. [Lee Rainforth, 1994].....	41
Figura 6. Esquema de funcionamento do equipamento de SLS [Paggi, 2007].....	42
Figura 7. Efeito da forma da partícula e a densidade relativa [German et al., 1994].....	44
Figura 8. Processo de coalescência das partículas poliméricas [Narkis e Rosenzweig, 1995].....	45
Figura 9. <i>Scaffold</i> de PCL fabricado por SLS [Williams et al., 2005].....	47
Figura 10. Morfologia das partículas de PCL fabricados com 3 Watts de potência do laser e velocidade de varredura de 3180 mm.s ⁻¹ (a) aumento de 35 vezes; (b) aumento de 100 vezes e macroestrutura do <i>scaffold</i> sinterizado [Yeong et al., 2010].....	48
Figura 11. Micrografias dos corpos de prova fabricados com PEAD/HAP (5, 10 e 20%) com gradiente funcional [Dabbas, 2006].....	50
Figura 12. Micrografias com aumento de 100 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 0% de progesterona.	52
Figura 13. Micrografias com aumento de 100 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 15% de	

progesterona.....	53
Figura 14. Esquema de atividades a serem realizadas durante o trabalho.....	54
Figura 15. Modelo com as etapas do desenvolvimento de produto [adaptado de Netto, 2003].....	55
Figura 16. Matriz casa da qualidade para o desenvolvimento do projeto.....	57
Figura 17. Modelo para solução adotada: matriz.....	59
Figura 18. Estrutura química da policaprolactona.....	60
Figura 19. Estrutura química do ibuprofeno.....	61
Figura 20. Foto do equipamento de SLS.....	63
Figura 21. Micrografia Ibuprofeno.....	67
Figura 22. Micrografia da PCL.....	68
Figura 23. Difratogramas de raios-X: policaprolactona e ibuprofeno.....	69
Figura 24. Corpo de prova de policaprolactona sinterizado com ibuprofeno.....	70
Figura 25. Micrografia com aumento de 30 vezes dos corpos de prova de pcl sem ibuprofeno sinterizados com 0,04; 0,14 e 0,27 J/mm ²	72
Figura 26. Micrografia com aumento de 30 vezes dos corpos de prova de pcl com ibuprofeno sinterizados com 0,04; 0,14 e 0,27 J/mm ²	73
Figura 27. Espectro de infravermelho com transformada de Fourier do ibuprofeno [Tita e Mircea, 2011].....	74
Figura 28. Micrografias com aumento de 100 vezes das fraturas criogênicas das amostras sem ibuprofeno.....	75
Figura 29. Micrografias com aumento de 100 vezes das fraturas criogênicas das amostras com ibuprofeno.....	77
Figura 30. Difratogramas de raios-x das amostras sinterizados	

com: (a) 0% de ibuprofeno e (b) 15% de ibuprofeno.....	79
Figura 31. Curvas de tensão <i>versus</i> deformação dos corpos de prova sinterizados com: (a) 0% de ibuprofeno e (b) 15% de ibuprofeno.....	81
Figura 32. Módulos E' das amostras sinterizadas com: (a) 0% de ibuprofeno e (b) 15% de ibuprofeno.....	83
Figura 33. Tangente de perda ($\tan \delta$) dos corpos de prova sinterizados com: (a) 0% de ibuprofeno e (b) 15% de ibuprofeno.....	84
Figura 34. Perfis de liberação do ibuprofeno.....	85
Figura 35. Gráficos provenientes da aplicação de: (a) Higuchi e (b) lei das Potências nas amostras de PCL com ibuprofeno...	86
Figura 36. Influência na % de cristalinidade com a variação da porcentagem de ibuprofeno e densidade de energia do laser...	88
Figura 37. Influência no módulo de flexão com a variação da porcentagem de ibuprofeno e densidade de energia do laser....	89
Figura 38. Influência na T_g ($^{\circ}C$) com a variação da porcentagem de ibuprofeno e densidade de energia do laser.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

- 3DP - Impressão tridimensional (*Three dimensional printing*)
AINE – Antiinflamatório não-esteróide
CAD – Projeto auxiliado por computador (*Computer Aided Design*)
CAM – Manufatura auxiliada por computador (*Computer Aided Manufacturing*)
CO₂ - Gás carbônico (dióxido de carbono)
PCL – Policaprolactona
HAP – Hidroxiapatita
DMA – Análise dinâmico-mecânica (*Dynamical Mechanical Analysis*)
DRX - Difração de raios-X
E` - Módulo de armazenamento
FDA – *Food and drug administration*
FDM – Modelagem por fusão e deposição (*Fused Deposited Modeling*)
FGM – Materiais com gradiente funcional (*Functionally Graded Materials*)
LOM – Modelagem de objeto laminado
MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura
PEAD - Polietileno de alta densidade
PGA – Poli (ácido glicólico)
PLA – Poli (ácido láctico)
PLGA – Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)
SGC – *Solid ground curing*
SL – Estereolitografia (*Stereolithography*)
SLC – Sistema de liberação controlada
SLS - Sinterização seletiva a laser (*Selective Laser Sintering*)
T_g - Temperatura de transição vítrea

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	25
2. OBJETIVOS.....	28
2.1. OBJETIVO GERAL.....	28
2.1.1. Objetivos específicos.....	28
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	29
3.1. POLÍMEROS COMO BIOMATERIAIS.....	29
3.2. SCAFFOLDS.....	31
3.3. DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO.....	33
3.4. FABRICAÇÃO RÁPIDA.....	39
3.4.1. Sinterização Seletiva a Laser (SLS).....	40
3.5. SINTERIZAÇÃO SELETIVA A LASER E APLICAÇÕES NA ÁREA MÉDICA	45
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
4.1. DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO.....	54
4.1.1. Projeto Informacional.....	55
4.1.2. Elaboração da matriz da casa da qualidade...56	
4.1.3. Projeto conceitual.....	58
4.1.4. Projeto Preliminar.....	59
4.2. MOAGEM DO POLÍMERO.....	61
4.3. SEPARAÇÃO GRANULOMÉTRICA DO POLÍMERO.....	62
4.4. MISTURA POLÍMERO E FÁRMACO.....	62
4.5. SINTERIZAÇÃO SELETIVA A LASER.....	62
4.6. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	65
4.7. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	65
4.8. ENSAIO DINÂMICO-MECÂNICO.....	65
4.9. MECANISMO DE LIBERAÇÃO DO IBUPROFENO...66	
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	67
5.1. CARACTERIZAÇÃO DA POLICAPROLACTONA E DO IBUPROFENO PUROS.....	67

5.2.	CARACTERIZAÇÃO DOS CORPOS DE PROVA DE POLICAPROLACTONA	E
	POLICAPROLACTONA/IBUPROFENO.....	69
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	90
7.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	92
8.	REFERÊNCIAS.....	93

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos materiais e tecnologias se torna cada vez mais necessário para atender as mais diversas áreas. A interdisciplinaridade é uma realidade e cresce rapidamente principalmente para atender a área biomédica. A presença da engenharia é de suma importância para o desenvolvimento e estudo de materiais e técnicas de fabricação que sejam biocompatíveis para serem utilizados em próteses e dispositivos para a implantação em seres humanos.

Os materiais poliméricos têm ganhado espaço no setor pelo seu fácil processamento, propriedades e biocompatibilidade. Os polímeros estão sendo utilizados em praticamente todas as áreas da medicina como, por exemplo, na ortopedia, na cardiologia, na oftalmologia, na dermatologia, na área de dispositivos para liberação de fármaco e também na área odontológica [Puppi, et al., 2010].

O emprego cada vez mais constante de biopolímeros na fabricação de dispositivos poliméricos na área biomédica se deve a sua versatilidade [Zepon, 2011]. Atualmente diversos polímeros são empregados nesta área, com destaque para os derivados de celulose e de amido, policaprolactonas, poli (etileno glicol), derivados de ácido poli acrílico, poli (óxido de etileno), poli (etileno-co-vinil acetato), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), entre outros [Florence e Attwood, 1998; Veiga, 1988].

O uso de materiais poliméricos para aplicação na área biomédica está em constante ascensão com a aplicação de implantes, próteses e reparações nos campos de ortopedia, cardiologia, odontologia, urologia e oftalmologia, envolvendo engenharia de tecidos, elementos de fixação mecânica como placas, pinos e parafusos, dispositivos de condução como cateteres e *stents*, órgãos artificiais, e em especial no reparo ósseo. Sistema ou dispositivo de liberação de fármaco (*drug delivery devices* – DDDs) é definido como uma formulação ou um dispositivo que permite a liberação de uma substância terapêutica no corpo de uma maneira controlada ou retardada em um local específico, o que aumenta a sua eficácia. A fabricação de *scaffold* polimérico com liberação controlada de fármaco antiinflamatório pode auxiliar minimizando o efeito inflamatório inicial decorrente da inserção do *scaffold* no

organismo [Ellingsen, 2003].

A reparação e regeneração de defeitos ósseos têm sido auxiliadas de forma promissora pela engenharia de tecidos. Uma estrutura porosa tridimensional denominada *scaffold*, pode ser implantada diretamente no defeito ósseo do paciente para iniciar a regeneração do mesmo. Entre as técnicas de prototipagem rápida, o processo de sinterização seletiva a laser destaca-se para a fabricação de *scaffolds* devido a vantagens do processo como a rapidez de obtenção de geometrias complexas, a qual é possível controlar dimensão, geometria e distribuição dos poros, garantindo sua interconectividade [Langer e Vacanti, 1993; Barbanti et al; 2005].

O *scaffold* poroso é um dos componentes essenciais para regeneração óssea, servindo como carreador ou suporte para a interação celular com a matriz extracelular óssea, fornecendo um suporte estrutural para o tecido recém formado. A composição e geometria do *scaffold* desempenham papéis cruciais na capacidade de colonização celular. O material deve ser biocompatível e ou bioreabsorvível, cujos produtos da dissolução possam ser metabolizados ou degradados pelo organismo, osteocondutor e ou preferencialmente osteoindutor. Com relação à geometria, um *scaffold* deve ser tridimensional e altamente poroso com poros interconectados para auxiliar no crescimento celular e tecidual e no transporte de nutrientes e metabólicos [Nair, 2007; Cheung, 2007].

O crescimento no emprego de biopolímeros para a fabricação de sistemas de liberação modificada de fármacos advém principalmente da sua versatilidade, permitindo modular de maneira controlada ou prolongada a liberação do fármaco em um local específico, assegurando maior eficácia e segurança [Zepon, 2011].

Alguns processos de fabricação se tornam mais indicados para construção de peças porosas com maior eficiência e facilidade como, por exemplo, técnicas de fabricação rápida entre elas a impressão tridimensional, a modelagem por fusão e deposição e a sinterização seletiva a laser. O processo de SLS se destaca por detalhes de fabricação como o controle de propriedades como porosidade, microestrutura e liberdade na construção de diferentes geometrias.

Inicialmente as técnicas de fabricação rápida foram

desenvolvidas com o intuito de atender as áreas industriais, sendo utilizadas como um recurso para o desenvolvimento de produtos. Desde então, tem permeado vários domínios do conhecimento dentre eles a área de saúde, com o auxílio ao diagnóstico, no planejamento de cirurgias complexas e como ferramenta no desenvolvimento e construção de próteses e implantes [Yeong et al., 2004].

Trabalhos na área de fabricação de dispositivos de liberação de fármaco por prototipagem rápida têm sido desenvolvidos. Low et al. (2001) realizaram estudos para construção de dispositivos para liberação de fármacos pela técnica de sinterização seletiva a laser (SLS), utilizando o polímero Duraform Leong et al. (2007) desenvolvem estudos na fabricação de dispositivos de liberação de fármaco por SLS.

O Laboratório de Projeto e Fabricação de Componentes de Plástico Injetados (CIMJECT) do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC vem, desde 2003, de forma precursora realizando pesquisas na área de prototipagem rápida por SLS com materiais poliméricos em colaboração com outros laboratórios do país. Estes estudos vêm gerando tecnologia tanto na preparação de materiais poliméricos particulados, quanto no desenvolvimento de componentes com microestrutura controlada [Leite, 2007; Kulman, 2007; Paggi, 2008].

Estudos sobre a aplicação de técnicas de prototipagem em engenharia de tecidos e liberação controlada de fármacos foram realizados no laboratório CIMJECT [Dabbas, 2006; Klaus 2010].

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo principal deste trabalho é investigar e caracterizar a fabricação, por sinterização seletiva a laser, de *scaffold* polimérico com liberação controlada de fármaco antiinflamatório.

2.1.1. Objetivos específicos

Para atingir o objetivo proposto, têm-se as seguintes metas:

- Organizar o desenvolvimento da fabricação por sinterização seletiva a laser de *scaffold* polimérico com liberação controlada de fármaco utilizando metodologia de projeto;
- Adequar o processo de preparação de polímeros particulados para a fabricação por sinterização seletiva a laser de *scaffold* polimérico para liberação controlada de fármaco antiinflamatório;
- Compreender a relação entre as propriedades do polímero puro, a composição da mistura com fármaco em corpos de prova e a microestrutura formada no processo SLS;
- Investigar a relação entre a composição, a microestrutura e as propriedades mecânicas das misturas polímero-fármaco e identificar quais fatores mais importantes para a otimização da fabricação por sinterização seletiva a laser de *scaffold* polimérico com liberação controlada de fármaco antiinflamatório;
- Analisar o perfil de liberação do fármaco;
- Avaliar as condições de liberação do fármaco.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. POLÍMEROS COMO BIOMATERIAIS

Biomateriais são definidos como toda a substância (com exceção de drogas ou fármacos) ou combinação de substâncias de origens naturais ou sintéticas, que durante um período de tempo indeterminado, são empregadas como um todo ou parte integrante de um sistema para tratamento, ampliação ou substituição de quaisquer tecidos, órgãos ou funções corporais. Sendo assim, é um material não tóxico usado como aparelho médico, caracterizado por interagir com sistemas biológicos [Willians, 1987].

Os materiais sintéticos poliméricos têm sido amplamente utilizados em suprimentos médicos descartáveis, materiais protéticos, materiais dentários, implantes, curativos, aparelhos extracorpóreos, encapsulantes, sistemas de distribuição de drogas poliméricos e produtos de engenharia de tecidos [Lee, 1995].

Para que tais materiais possam ser utilizados no corpo humano é necessário que os mesmos apresentem biocompatibilidade com o ambiente o qual será empregado, ou seja, não devem causar reações nocivas, devem ser não-carcinogênico, hipoalergênico, mecanicamente estável no local implantado, não deve ser fisicamente ou quimicamente modificado pelo tecido local, e não deve causar resposta inflamatória no local implantado [Dash, 1998]. De acordo com Willians [1987], biocompatibilidade é a habilidade de desempenho de um material e uma resposta apropriada de um hospedeiro em uma aplicação específica.

Segundo Volkmer [2006], para um material ser utilizado como biomaterial o mesmo deve seguir alguns requisitos como:

- Material deve ser biocompatível, ou seja, não provocar nenhuma reação ou reação mínima no organismo;
- Os tecidos do corpo não devem causar degradação do material, por exemplo, a corrosão no caso de próteses metálicas;
- O material deve ser biofuncional, ou seja, possuir propriedades mecânicas compatíveis às funções que irá

- realizar;
- Material deve ser esterilizável.

Os biomateriais são divididos em classes diferentes de acordo com a sua interação com o meio biológico. De acordo com Hench e Wilson [1999] esses materiais podem ser classificados como:

- **Biotoleráveis:** são aqueles que são tolerados pelo organismo que forma uma camada fibrosa de tecido que os envolve. A maioria dos polímeros sintéticos e dos metais estão inseridos nessa classificação;
- **Bioinertes:** são aceitos pelo organismo que pode ou não formar uma camada mínima de tecido fibroso devido a ação da fagocitose. São considerados materiais bioinertes: zircônia, alumina, titânio e suas ligas, entre outros;
- **Bioativos:** promovem ligações químicas com o tecido ósseo. Os principais materiais bioativos são o fosfato de cálcio e a hidroxiapatita;
- **Bioabsorvíveis (ou biodegradáveis):** são materiais que sofrem degradação no meio fisiológico. Os fragmentos ou subprodutos originados na degradação podem ser afastados do organismo, ou, em alguns casos, ser removidos do local de ação, mas continuar no corpo [Vert, 1992]. Esses materiais não entram na rota metabólica do organismo;
- **Bioreabsorvíveis:** degradam através da redução de tamanho, sendo reabsorvidos no meio fisiológico; ou seja, os materiais são eliminados por rotas metabólicas do organismo e há eliminação total do material e dos subprodutos de degradação sem efeitos colaterais residuais.

Se compararmos os polímeros com outros tipos de biomateriais como metais ou cerâmicas, esses se fazem mais vantajosos, pois proporcionam uma maior variedade de propriedades devido às diferentes técnicas de fabricação e processamento [Angelova e Hunkeler, 1999].

Dentre os polímeros sintéticos biodegradáveis e

bioreabsorvíveis encontram-se poliésteres alifáticos sintéticos, os quais fazem parte o poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), seus copolímeros e outros [Barbanti, 2005].

3.2. SCAFFOLDS

De acordo com a ASTM F2312-11, *Scaffolds* são suportes, veículos de liberação, ou matriz que possuem a finalidade de facilitar a migração, adesão ou transporte celular ou de moléculas bioativas utilizadas para substituir, reparar ou regenerar tecidos. A figura 1 apresenta alguns tipos de *scaffolds* tridimensionais.

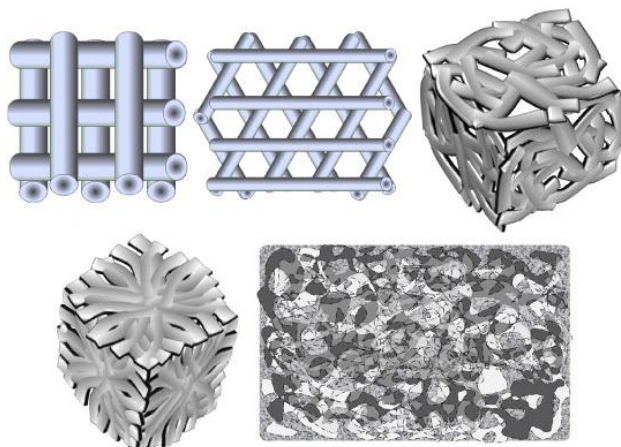


Figura 1. Diferentes arranjos de fibras em *scaffolds* tridimensionais [Pramanik et al., 2012].

A função principal de um *scaffold* é atuar temporariamente como um suporte facilitando e guiando o crescimento celular até a completa regeneração do tecido. Para alcançar tal finalidade é imprescindível que o *scaffold* mantenha morfologia e propriedades mecânicas adequadas ao longo do processo regenerativo, até que a região da lesão esteja completamente recuperada [Cheung, 2007].

A composição e geometria do *scaffold* desempenham papéis cruciais na capacidade de colonização celular. O material deve ser biocompatível e ou bioreabsorvível, para não induzir respostas inflamatórias, reações imunes extremas e também não exercer efeitos tóxicos sobre as células, tecidos ou órgãos, cujos produtos da dissolução possam ser metabolizados ou degradados pelo organismo; osteocondutor e ou preferencialmente osteoindutor. Com relação à geometria, um *scaffold* deve ser tridimensional e altamente poroso com poros interconectados para auxiliar no crescimento celular e tecidual e no transporte de nutrientes e metabólicos [Nair, 2007; Cheung, 2007].

Como o material implantado no meio corpóreo deve permanecer por um período de tempo antes de ser degradado ou absorvido pelo corpo, os subprodutos originados de sua interação com o meio não devem produzir qualquer efeito nocivo ao corpo. Para tanto, um requisito básico é que seja degradado naturalmente ao longo do tempo e absorvido pelo corpo sem gerar efeitos colaterais [Casadei, 2009].

Os *scaffolds* devem ter um caráter no mínimo biodegradável, permitindo assim que a matriz extracelular ocupe o espaço vazio enquanto o material é degradado. A degradação química pode ocorrer de duas maneiras: por hidrólise, que é mediada somente pela água, ou por degradação enzimática, que é mediada principalmente por agentes biológicos, como enzimas [Cheung, 2007].

Outros dois fatores importantes influenciam na degradação dos *scaffolds*: a porosidade e a superfície do mesmo. O tamanho e a forma dos poros podem interferir na atividade celular, incentivando-a ou inibindo-a [Saito, 2010].

Integridade mecânica de um *scaffold* é um fator de suma relevância. Como atuam como suporte físico temporário no local da implantação, precisam resistir às tensões internas e externas na região do implante. Assim, as propriedades mecânicas devem ser similares às propriedades do novo tecido que será formado, pois ao término do processo de regeneração, toda carga suportada pelo *scaffold* será transferida para o tecido, que ocupará o local do dispositivo degradado [Dai, 2010].

As propriedades necessárias a um *scaffold* dependem intimamente das propriedades dos seus materiais componentes

e das condições de processamento, sendo assim a escolha do material adequado e do processo de fabricação que melhor irão atender as necessidades do tecido que se pretende substituir, ainda é um grande desafio para a engenharia de tecidos [Casadei, 2009].

3.3. DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

O crescimento no uso de polímeros biodegradáveis na fabricação de sistemas de liberação de fármacos decorre da sua versatilidade frente ao grande número de técnicas de processamento cabíveis ao mesmo, além da vasta gama de possibilidades de design e preparação de formulações com funções e propriedades específicas [Zalfen et al., 2008].

Segundo Kanis (2005) as formas farmacêuticas orais convencionais de administração de fármacos podem apresentar alguns problemas devido sua imediata liberação e rápida neutralização do efeito farmacológico. Desta forma, para alcançar a corrente sanguínea e mantê-lo em níveis adequados torna-se necessário aumentar as doses e administrá-las em curtos períodos de tempo.

Com o desenvolvimento da área, surgiram modificações nas formas farmacêuticas, com o objetivo de promover um aumento na duração do processo de liberação do fármaco a fim de obter a manutenção do nível plasmático por um período de tempo maior, um perfil favorável à utilização crônica de medicamentos [Ansel, 2000].

A liberação do fármaco pode ocorrer de três maneiras distintas:

- **Liberação retardada:** ocorre quando o fármaco é liberado após um período de tempo determinado depois da sua administração. Entre esta podemos citar as formas de liberação repetitiva as quais liberam o fármaco em determinadas zonas a partir de unidades de liberação imediata integrantes de uma única forma farmacêutica. [Lieberman et al., 1990; Vila Jato et. al., 1995; Costa e Lobo, 1999];
- **Liberação prolongada:** a liberação prolongada é uma forma de liberação mais lenta que as formas

convencionais, dispondo o fármaco por mais tempo no organismo [Costa e Lobo, 1999; Vila Jato et. al., 1995];

- **Liberação controlada:** permite que o fármaco seja liberado em uma determinada região, quantidade, tempo e razão previamente estabelecidos [Stamatialis et al., 2008].

Nas formas tradicionais de liberação de fármaco, o nível do mesmo se eleva no sangue após cada administração e então vai diminuindo até a administração seguinte, variando o nível máximo, que pode ser tóxico, e o mínimo, onde o fármaco não é tão eficaz. Entretanto nos sistemas de liberação controlada, o fármaco é liberado através de um dispositivo de uma maneira controlada [Peppas, 1997], permitindo a liberação do mesmo na corrente sanguínea por um período mais longo, mantendo-se constante entre os níveis máximo e mínimo [Sun et al., 2003].

Existem diferentes tipos de mecanismos de liberação entre eles destacam-se a liberação por difusão, por intumescimento e por erosão, não sendo raro um sistema apresentar mais de uma forma de liberação paralelamente [Evangelista, 1998]. A figura 2 apresenta os mecanismos de liberação citados anteriormente.

Na liberação de fármaco por erosão, o polímero sofre degradação, normalmente por hidrólise na cadeia principal pela ação dos fluidos aquosos do organismo promovida por enzimas que permitem a entrada do solvente facilitando assim a liberação do fármaco. Já na liberação por intumescimento ocorre quando o solvente entre contato com o polímero o que resulta no relaxamento das cadeias e conseqüentemente um aumento do volume facilitando assim a difusão do fármaco incorporado no sistema [Peppas, 1997].

O mecanismo mais comum é a difusão. A difusão do fármaco ocorre principalmente pelas regiões amorfas, ou seja, onde as cadeias apresentam-se mais desordenadas, porém em temperaturas próximas a transição vítrea o volume livre do polímero diminui, em conseqüência diminui a difusividade do sistema [Florence, 1998]. Pode-se controlar a difusão através da quantidade de ligações cruzadas tanto para aumentar quanto para reduzir a difusividade, por exemplo, o aumento das reticulações (ligações cruzadas) diminui a mobilidade da cadeia e o seu volume livre causando assim uma diminuição na

velocidade de difusão. Outro agente que pode ser adicionado à cadeia alterando a velocidade da difusão é o plastificante que se interpõe entre as cadeias reduzindo a temperatura de transição vítrea e consequentemente aumentando a difusão pelo aumento do volume livre na cadeia polimérica [Wang, 2002]. A figura 2 exemplifica os tipos de mecanismos de liberação.

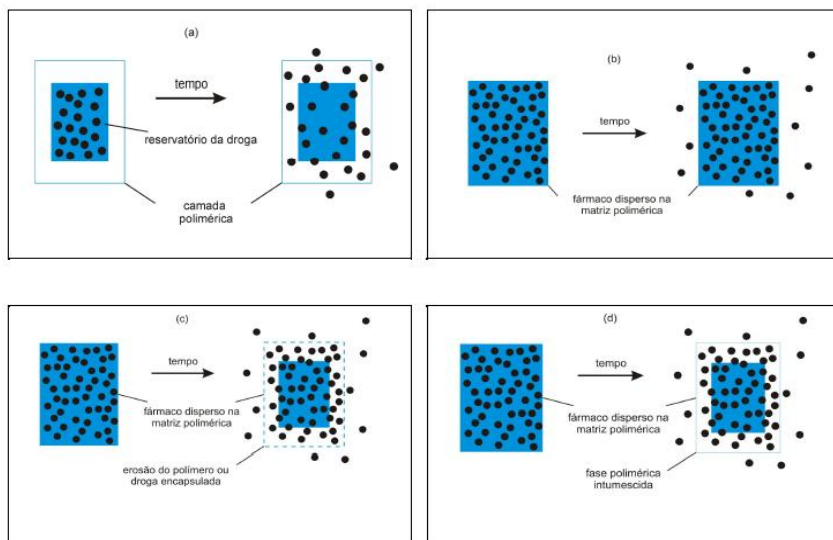


Figura 2. Mecanismos de liberação de fármaco: (a) difusão a partir de sistema reservatório; (b) difusão a partir de matriz polimérica; (c) erosão; (d) intumescimento [Fung, 1997].

Alguns fatores são decisivos na que diz respeito a liberação, como por exemplo, o design do dispositivo e as propriedades físico-químicas do polímero e do fármaco como: cristalinidade, transições térmicas, massa molar, taticidade, tamanho da partícula, taxa de degradação do polímero, natureza do fármaco (hidrofílico/hidrofóbico), entre outras. Outro fator importante é a maneira como o fármaco está disperso na matriz, podendo estar distribuído homogeneamente ou heterogeneamente [Markland e Yang, 2002].

Os sistemas controlados por difusão são os mais comuns, podendo ser classificados em sistemas monolíticos (matriciais), sistemas tipo reservatórios, sistemas ativados por solventes e

sistemas controlados quimicamente [Lieberman et al., 1990]. Destes os dois primeiros são mais comumente utilizados.

Sistemas monolíticos são aqueles no qual o fármaco apresenta-se distribuído uniformemente na matriz polimérica, em forma de uma solução, suspensão ou sólido disperso. Considerando a estrutura da matriz podemos subdividir estes sistemas em sistemas homogêneos e heterogêneos [Berwig, 2006]. Em um sistema homogêneo o fármaco se difunde até a superfície da matriz polimérica ocorrendo assim a partição do fármaco entre a matriz e o meio onde será liberado. Já em um sistema heterogêneo se torna necessária uma pré-diluição do fármaco para que ocorra a difusão [Evangelista, 1998].

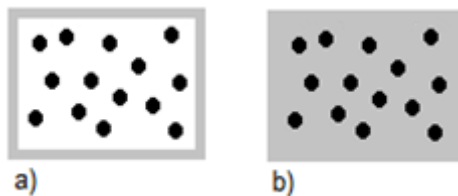


Figura 3. a) Dispositivo tipo reservatório, b) Dispositivo monolítico.

Os sistemas de liberação tipo reservatório são dispositivos no qual o fármaco está contido em seu interior. Uma membrana polimérica que envolve o fármaco é quem irá manter a condição de saturação do sistema regulando assim a difusão [Acharya e Park, 2006]. Para que essa condição seja mantida é necessário que a concentração de fármaco no interior do reservatório seja significativamente alta, a fim de obter-se um gradiente de concentração constante [Bajpai et al., 2008].

Cinética de Liberação de Fármacos

Devido ao crescente desenvolvimento de diferentes formas farmacêuticas de liberação controlada de fármaco a partir de sistemas poliméricos juntamente com a intenção de esclarecer qual tipo de mecanismo é predominante durante a liberação, tem-se utilizado modelos matemáticos levando em consideração a forma física do sistema, o modo de difusão e as características

da matriz polimérica [Veiga, 1988]. Modelos como a lei das potências, a equação de Higuchi e a primeira lei de Fick, juntamente a outras teorias que consideram processos de difusão, intumescimento e erosão simultaneamente são utilizados nesses casos [Siepmann & Peppas, 2001].

Destacam-se entre as diversas equações existentes as que descrevem um mecanismo por difusão “Fickiana”, por transporte “não-Fickiano”.

Um modelo matemático desenvolvido por Higuchi [1961] descreve a liberação a partir de uma matriz polimérica, sendo a equação de Higuchi a equação (1):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = D(2C_0 - C_s t)^{\frac{1}{2}} \quad \text{para } C_0 > C_s \quad (1)$$

onde, M_t é a quantidade absoluta de fármaco liberado por área no tempo t , M_∞ é a quantidade de fármaco liberado no tempo infinito, D é a difusividade do fármaco através da matriz polimérica e C_0 e C_s são, respectivamente, a concentração saturada de fármaco e a solubilidade do fármaco no polímero [Kalia e Guy, 2001].

Assumindo $C_0 \gg C_s$ e levando em consideração C_0 , C_s e D constantes, a equação (1) pode ser simplificada para a equação (2):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{\frac{1}{2}} \quad (2)$$

onde M_t / M_∞ é a fração total do fármaco liberado no tempo t e k a constante de difusão.

Para que a equação de Higuchi seja válida é necessário considerar as seguintes condições: 1) a concentração inicial do fármaco deve ser maior que a solubilidade do fármaco no polímero; 2) só é aplicável para sistemas poliméricos no qual a liberação do fármaco ocorre em uma única direção; 3) o fármaco em suspensão deve apresentar uma granulometria muito pequena, ou seja, fármaco deve ser bem fino com diâmetro menor que a espessura da matriz; 4) o intumescimento e

dissolução do polímero são desprezáveis; 5) a difusividade do fármaco deve ser constante e 6) condições *sink*, ou seja, evitar que o sistema de difusão entre em equilíbrio, uma vez que as concentrações do fármaco tendem a se igualar no meio, devem ser mantidas durante o experimento [Kalia e Guy, 2001; Gibaldi e Feldman, 1967].

A proporcionalidade entre a fração de fármaco liberado e a raiz quadrada do tempo também pode ser obtida através da solução da segunda lei de Fick de difusão para filmes finos de espessura δ , mantidas sob condições *sink*, com concentração inicial do fármaco uniforme ($C_o > C_s$), difusividade considerada constante e $M_t/M_\infty < 0,60$ (equação 9):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{D_t}{\pi \delta^2} \right)^{\frac{1}{2}} = kt^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

onde M_t e M_∞ são a quantidade de fármaco liberada num tempo t e em tempo infinito, respectivamente [Siepmann e Peppas, 2001].

O modelo matemático denominado Lei da Potência, apresentado na equação 4, é outra maneira utilizada para descrever a liberação em sistemas poliméricos [Peppas, 1985]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (4)$$

onde M_t e M_∞ são a quantidade de fármaco liberado no tempo t e no tempo infinito, respectivamente; k é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da forma farmacêutica e n é o expoente de liberação que caracteriza o mecanismo de liberação [Peppas, 1997; Siepmann e Peppas, 2001; Manadas et al., 2002].

A Tabela 1 apresenta um resumo dos mecanismos de liberação para diferentes geometrias.

Tabela 1. Expoente n da Lei das Potências e mecanismos de liberação de fármacos de diferentes geometrias [Siepman e Peppas, 2001; Peppas, 1985].

Expoente n			Mecanismo de liberação
Filmes < 0,5	Esferas < 0,43	Cilindros < 0,45	Difusão Fickiana
0,5 < n < 1	0,43 < n < 0,85	0,45 < n < 0,89	Transporte anômalo
1	0,85	0,89	Transporte caso II
> 1			Transporte super caso II

Fonte: [Klauss, 2010].

A lei das potências é aplicada em diversas formas farmacêuticas, como cápsulas, comprimidos, sistemas transdérmicos, implantes e outros [Wang et al., 2008; Kanis, 2005].

3.4. FABRICAÇÃO RÁPIDA

A fabricação rápida ou prototipagem rápida é um conjunto de tecnologias de fabricação que possibilitam produzir peças ou protótipos diretamente a partir de modelos computacionais gerados em sistemas CAD [Jacobs, 1992].

Nos sistemas de fabricação rápida a peça gerada não é criada a partir de outra peça sólida, como por exemplo, na usinagem. As peças ou protótipos são gerados pela união subsequente de camadas de líquidos, pós ou sólidos (figura 4).

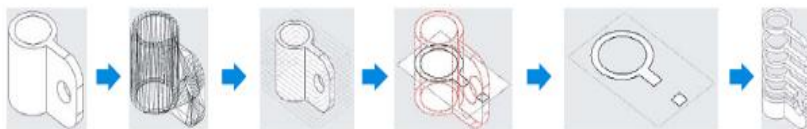


Figura 4. Esquema ilustrativo de prototipagem rápida [Beal, 2002].

Esta técnica pode ser utilizada para o desenvolvimento de modelos de ferramentaria utilizados para moldagem de peças plásticas para uma pequena serie de produtos [Salmoria, 2004].

As aplicações da fabricação rápida apresentam um crescimento cada vez mais significativo e incluem indústrias automotivas, aeroespaciais, área médica instituições de ensino entre outros.

Diversas técnicas são empregadas para a fabricação rápida de peças ou protótipos, as mais empregadas são [Jacobs, 1996]: estereolitografia (SL), impressão tridimensional (3DP), modelagem por deposição fundida (FDM), sinterização seletiva a laser (SLS), *solid ground curing* (SGC) e a modelização de objeto laminado (LOM).

Esses processos não podem ser classificados de acordo com o material utilizado para a prototipagem (líquidos, pós ou sólidos), levando em consideração que alguns processos, como a Impressão 3D, podem ser realizados a partir de líquidos ou de pós, uma variação que ocorre entre os fabricantes dos equipamentos.

3.4.1. Sinterização Seletiva a Laser (SLS)

O processo de sinterização seletiva a laser é uma das mais comuns e mais utilizadas técnicas de fabricação rápida existentes no mercado. O processo foi desenvolvido em 1987 Estados Unidos, mas apenas em 1992 que foram comercializados os primeiros modelos de máquinas para sinterização seletiva a laser.

De acordo com Gibson e Shi (1997) a sinterização seletiva a laser apresenta certa vantagem em relação às demais técnicas de prototipagem rápida devido a sua capacidade de obter objetos com formas diversas utilizando diferentes materiais (metais, polímeros, cerâmicos ou compósitos) otimizando o uso de matéria-prima.

De um modo geral a sinterização é um termo usado para descrever a coalescência de uma partícula sólida em pó (metal, cerâmica, polímero ou compósito) a uma temperatura elevada. A coalescência é o princípio físico da formação de um corpo uniforme e homogêneo pela fusão de partículas do mesmo material [Kulman, 2006].

Segundo Cervera e Lombera (1999), a sinterização seletiva a laser é “uma técnica de fabricação que usa um feixe de

laser para sinterizar material particulado (em forma de pós), de maneira seletiva, visando produzir peças tridimensionais”.

Durante a sinterização são identificadas três fases distintas (figura 5): a formação de “*necks*” (pescoços) que ocorre quando o pó, ao receber energia do laser, tem suas moléculas excitadas fundindo em pontos na superfície de contato [Paggi, 2008]; a densificação que é o aumento do tamanho dos contatos e a diminuição da porosidade e o isolamento e arredondamento dos poros [Hornsby e Maxwell, 1992].

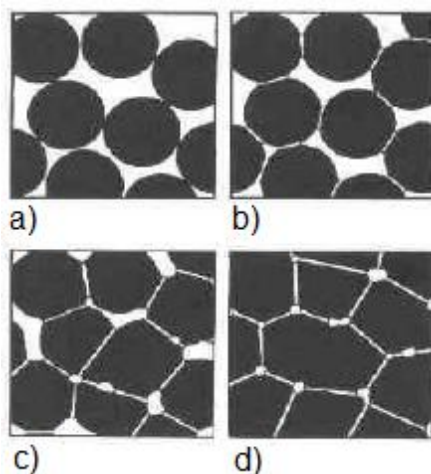


Figura 5. Fases do processo de sinterização: (a) partículas soltas, (b) formação de necks, (c) densificação e (d) isolamento e arredondamento dos poros. [Lee Rainforth, 1994]

Uma câmara de construção, uma plataforma móvel onde o pó é depositado, um sistema de deposição do pó, um canhão de laser, um sistema de espelhos galvanométricos para a deflexão do feixe de laser e um computador acoplado são os elementos que compõe o equipamento de SLS [Kruth et al., 2003].

No processo de sinterização a laser o pó é fundido pela ação do calor gerado por um feixe de laser. Como ocorre nos demais processos de prototipagem e fabricação rápida a peça é construída em camadas. Primeiramente o modelo da peça é

desenhado virtualmente com o auxílio de um *software* CAD. Em seguida o arquivo com o modelo da peça é enviado para o equipamento onde, com o auxílio de um *software* CAM, é fatiado em camadas e preparado para a etapa de construção.

As camadas da peça vão sendo criadas uma a uma pelo sistema de laser infravermelho que seletivamente sinteriza a camada de material particulado correspondente a parte sólida da seção transversal da peça em execução. Quando o laser termina o processo de sinterização de uma camada, o cilindro móvel contendo a camada de pó é deslocado para baixo, e outra camada de pó é sinterizada e assim sucessivamente até que a peça esteja completamente terminada [Leite, 2007]. A Figura 6 apresenta o esquema de funcionamento do equipamento de SLS.

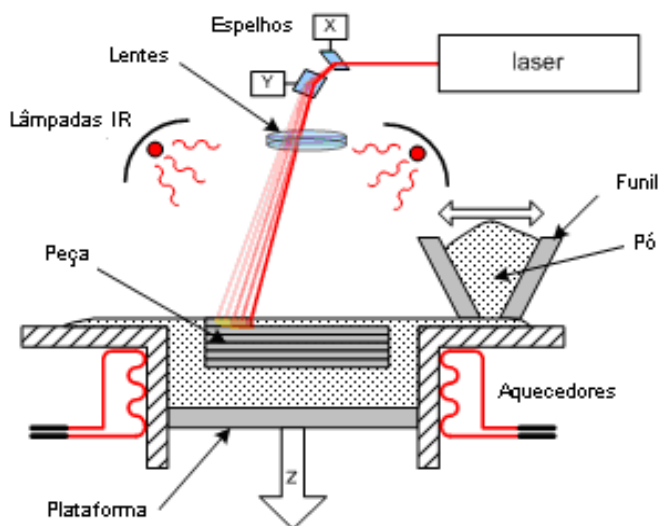


Figura 6. Esquema de funcionamento do equipamento de SLS [Paggi, 2006].

O processo de SLS, ao contrário de outros métodos de fabricação rápida, não necessita da construção de suportes de camada durante o processamento das peças. O próprio pó adjacente à peça, que não foi sinterizado é quem realiza esse trabalho. [Kulman, 2006].

As propriedades das peças ou protótipos construídas por

SLS irão depender dos parâmetros de processamento e das características do pó [Kruth et al., 2003]. O conhecimento das temperaturas de transição vítrea e temperatura de fusão são de fundamental importância para a sinterização das peças [Gibson et al., 1997].

O processo de SLS pode ser utilizado para processar diversos tipos de materiais devido a flexibilidade de variação de alguns parâmetros decisivos de processamento. Entre os parâmetros mais importantes destacam-se:

1. **Densidade de energia:** é a medida de energia fornecida pelo laser por unidade de área e pode ser influenciado por três fatores: potência do laser, diâmetro do feixe e velocidade de varredura [Paggi, 2008]. A potência e a velocidade de deslocamento do feixe de laser influenciaram significativamente na sinterização. Se a velocidade for muito baixa o pó pode sofrer um superaquecimento o que pode causar problemas como empenamento ou degradação do material. Mas tem que ser tomado o devido cuidado para que a velocidade também não seja muito elevada que poderá não sinterizar totalmente a camada de pó e dificultar a aderência das demais camadas;
2. **Temperatura da plataforma:** para obter-se a sinterização desejada é recomendado que a plataforma esteja de 10 a 20 °C abaixo da temperatura de fusão do material cristalino ou das suas regiões cristalinas ou, para materiais amorfos, da sua temperatura de transição vítrea [Caulfield et al., 2007];
3. **Espessura de camada:** a região sinterizada de cada da peça contrai diminuindo assim a espessura, logo a soma da espessura de todas as camadas será à altura total da peça, e os erros dimensionais ocorridos na construção de cada camada serão somados [Kulman, 2006]. Assim deve-se levar em conta esses erros na hora de planejar qual a espessura de camada mais adequada para a construção das peças desejadas. Além disso, a espessura da camada irá influenciar no acabamento e na estética da peça final;

4. **Estratégia de construção:** é o modo em que o feixe de laser varre a superfície do pó para sinterizá-lo. Maneiras diferentes de trajetórias podem causar diferentes taxas de transferência de calor ao pó o que pode alterar a profundidade de material fundido. Essas variações podem causar mudanças significativas nas propriedades mecânicas e acabamento superficial das peças finais [Paggi, 2006];
5. **Característica das partículas:** o tamanho, a forma e a distribuição do pó são fatores importantes no processo de sinterização a laser, elas influenciarão a densidade de empacotamento do pó.

Se a camada construída apresentar pequena densidade acarretará em uma distorção na peça o que levará a necessidade de outros processos para corrigir tais defeitos. A forma das partículas age da seguinte maneira na densidade (Figura 7): quanto mais irregular for a partícula, menor a densidade de empacotamento e em contra partida quanto mais esférica for a partícula maior será a densidade [German et al., 1994].

Já o tamanho de partícula influencia a densidade inversamente; quanto menor o tamanho de partícula, maior será a densidade de empacotamento.

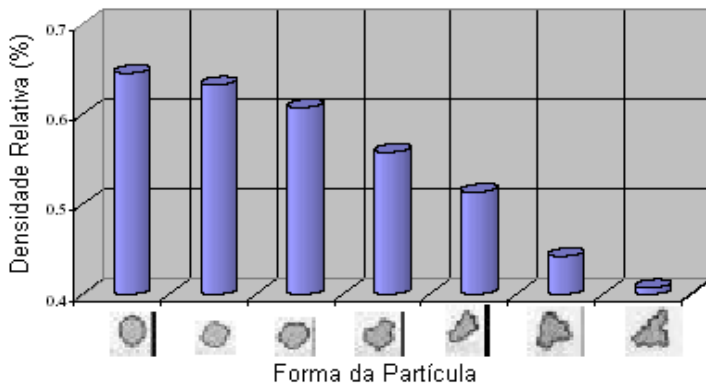


Figura 7. Efeito da forma da partícula e a densidade relativa [German et al., 1994].

De acordo com Narkis e Rosenzweig (1995) no processo de sinterização de polímeros devem ser levados em consideração quatro eventos: a microfusão localizada, o crescimento dos “necks”, o transporte do material por fluxo viscoso e o emaranhamento entre as cadeias poliméricas (figura 8).

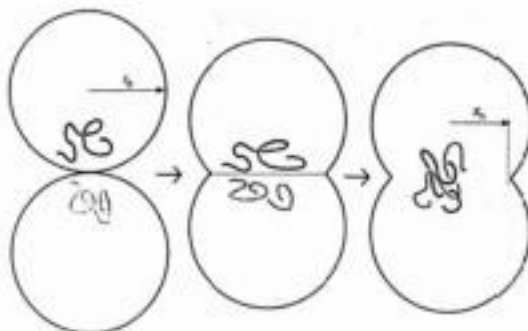


Figura 8. Processo de coalescência das partículas poliméricas [Narkis e Rosenzweig, 1995].

As partículas de pó são excitadas através da energia do feixe do laser. Nas áreas de contato superficial ocorre o início de pontos de fusão e a formação de “necks” que irão ter seus diâmetros aumentados à medida que a sinterização é realizada. Formados os “necks”, o mecanismo de transporte é o fluxo viscoso. Neste mecanismo o índice de fluidez do material utilizado é de extrema importância, pois determina sua característica de escoamento. As cadeias poliméricas ganham mobilidade quando fundidas se emaranhando umas nas outras, garantindo assim a rigidez mecânica do “neck” após o resfriamento [Paggi, 2006].

3.5. SINTERIZAÇÃO SELETIVA A LASER E APLICAÇÕES NA ÁREA MÉDICA

A tecnologia de Sinterização Seletiva a Laser cada vez mais se destaca na área da bioengenharia e consequentemente

na área médica. Inúmeros trabalhos têm sido desenvolvidos na área nos últimos anos com ênfase na fabricação de componentes poliméricos implantáveis.

Por ser uma técnica na qual o produto final apresenta porosidades, recebe uma maior ênfase entre as demais técnicas de fabricação rápida quando destinada a fabricação de *scaffolds* ou dispositivos de liberação de fármaco [Low et al., 2001]. Em ambos os casos os poros são requisitos básicos do componente, por exemplo, nos dispositivos de liberação os poros tornam-se necessários para realizar a liberação através da difusão do mesmo pela matriz polimérica, e no caso dos *scaffolds* os poros atuam como um apoio para o crescimento e/ou regeneração celular na região onde estiver atuando.

Williams et al. (2005) investigaram a viabilidade de projetar e fabricar, por sinterização seletiva a laser, *scaffolds* de PCL com geometria porosa e que possuíssem propriedades mecânicas suficientes para aplicações em engenharia de tecido ósseo. Os *scaffolds* (figura 9) foram incorporados com proteína morfogenética óssea-7 e implantados por via subcutânea com o intuito de avaliar as propriedades biológicas e o crescimento do tecido. De acordo com os autores a fabricação de *scaffolds* de PCL por SLS pode vir a resultar em uma técnica de reparo e regeneração óssea. Ensaio *in vivo* demonstraram que os *scaffolds* de PCL sinterizados a laser reforçam o tecido em crescimento.

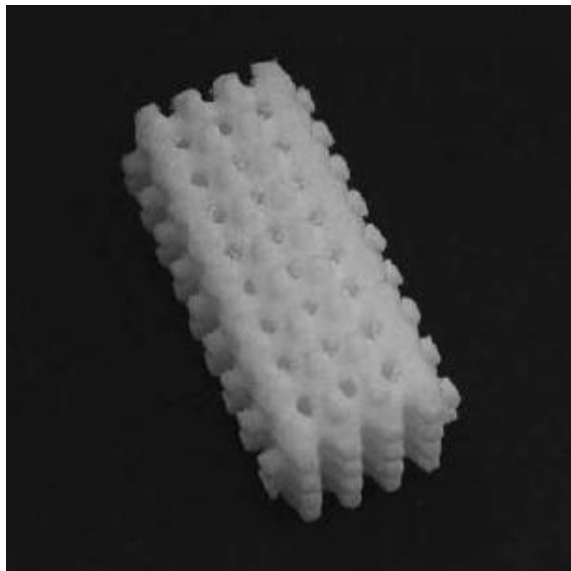


Figura 9. *Scaffold* de PCL fabricado por SLS [Williams et al., 2005].

Scaffolds porosos de policaprolactona (figura 10) com a finalidade de regeneração de tecido cardíaco foram desenvolvidos e sinterizados a laser por Yeong et al. [2004]. *Scaffolds* micro porosos foram obtidos com estrutura adequada para a fixação e crescimento das células. Parâmetros como potência do laser igual a 3 watts, velocidade de varredura do laser de 3180 mm.s^{-1} , temperatura da plataforma de $40 \text{ }^\circ \text{C}$ e tamanho de partícula de $100 \text{ }\mu\text{m}$ foram utilizados neste estudo.

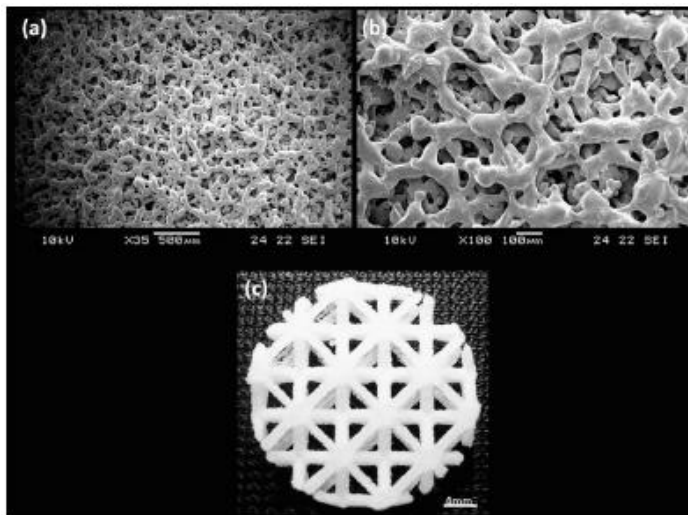


Figura 10. Morfologia das partículas de PCL fabricados com 3 Watts de potência do laser e velocidade de varredura de 3180 mm.s^{-1} (a) aumento de 35 vezes; (b) aumento de 100 vezes e macroestrutura do *scaffold* sinterizado [Yeong et al., 2010].

Simpson et al. (2008) analisaram o processo de fabricação por SLS de *scaffolds* porosos de 95 / 5 Poli (L-ácido láctico-co-ácido glicólico), com granulometria das partículas de 50-125 e 125-250 μm . Após análise do polímero puro, os autores fabricaram por SLS compósitos de PLG com 5% de hidroxiapatita e PLG com 40% de tricálcio fosfato. Os resultados demonstraram que os compósitos e o método de fabricação possuem potencial na fabricação de *scaffolds* porosos para a engenharia de tecido ósseo.

Dispositivos de liberação de fármaco de Duraform foram construídos por Low et al. [2001] a fim de avaliar parâmetros como paredes densas, a porosidade e a temperatura da plataforma e sua influência na porosidade. Através da variação de parâmetros do processo de SLS pode-se controlar a porosidade dos dispositivos. Foram construídos dispositivos com 2 e 3 camadas, nas amostras com três camadas na qual o comprimento da linha de varredura do laser é de 1,5 mm os autores observaram que ocorreu fusão em excesso entre a parede densa. Já nos corpos de prova com 2 camadas,

comprimento de linha de varredura do laser igual a 2,25 mm, isto não ocorreu. Através da utilização de diferentes tamanhos de parede os autores concluíram que o comprimento mínimo da linha de varredura deve ser de 2,00 mm para a obtenção de uma estrutura porosa.

Cheach et al. [2002] estudaram a possibilidade da utilização da sinterização seletiva a laser para fabricar dispositivos de liberação de fármaco poliméricos. Os parâmetros de processamento foram analisados assim como a sua influência na formação de paredes para a difusão do fármaco e na estrutura porosa.

Estudos utilizando um fármaco modelo, azul de metileno, e a policaprolactona sinterizados por SLS foram desenvolvidos por Leong et al. [2007]. Ambos foram misturados e sinterizados na forma de cilindros com anéis concêntricos separados por uma membrana feita pelo laser para atuar como controlador na liberação do fármaco.

Dabbas (2006) analisou a viabilidade do processamento de hidroxiapatita (HAP) com poliamida e hidroxiapatita com polietileno de alta densidade (PEAD) por sinterização seletiva a laser aplicáveis na área médica. Os compósitos foram misturados com quantidades de HAP variando em massa em três porcentagens diferentes: 5, 10 e 20%. O autor constatou que a processabilidade desses compósitos depende de fatores como a temperatura de processamento, a absorção da energia do laser, a viscosidade do material, a granulometria do mesmo, o tamanho de partícula e a janela de processo de cada material. De acordo com o autor os compósitos com PEAD, devido ao tamanho dos poros e a interconectividade dos mesmos, são mais indicados à utilização como *scaffold* se comparados com os compósitos de poliamida.

Foi investigado, também por Dabbas (2006), a fabricação dessas amostras com gradientes funcionais conforme a figura 11.

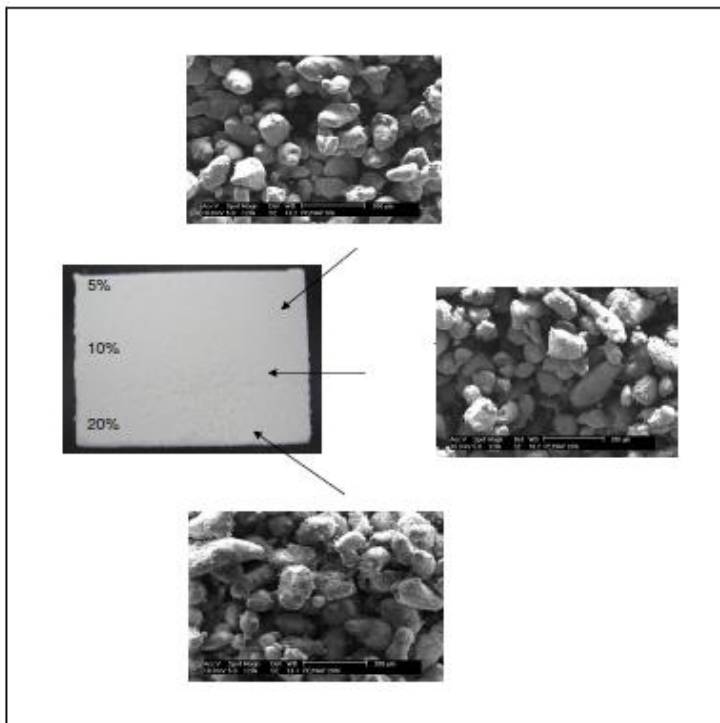


Figura 11. Micrografias dos corpos de prova fabricados com PEAD/HAP (5, 10 e 20%) com gradiente funcional [Dabbas, 2006].

Klauss (2010) desenvolveu sistemas porosos de policaprolactona do tipo matriz e do tipo reservatório para a liberação de progesterona através da técnica de SLS. A autora analisou as amostras através de análises de raios-X e de Tan delta, pode-se constatar que a progesterona produz efeito plastificante na cadeia do polímero ajudando no decréscimo do módulo de elástico, resistência a fadiga, tensão máxima quando comparados com as amostras sem progesterona.

Foi observado entre as amostras sinterizadas com progesterona que quanto maior for o grau de sinterização, maiores são os valores do módulo de elasticidade, módulo de armazenamento e resistência à fadiga. A autora também observou que para a sinterização da PCL com tamanhos de partícula entre 150 e 212 μm quanto maior for a valor da

densidade de energia do laser, maior será o grau de sinterização da amostra e menores serão os tamanhos dos poros, conforme figuras 12 e 13. Para maiores valores de densidade de energia também foi constatado através do ensaio de tensão x deformação que o módulo elástico sofreu um decréscimo no seu valor.

Segundo Klauss (2010) os resultados do ensaio de liberação demonstraram que ocorreu uma liberação linear em relação ao tempo, mas ocorreram diferenças na quantidade de fármaco liberado entre as amostras, isso se deve as diferenças no processo de sinterização, granulometria do pó, a baixa cristalinidade do polímero, a porosidade e a área da superfície.

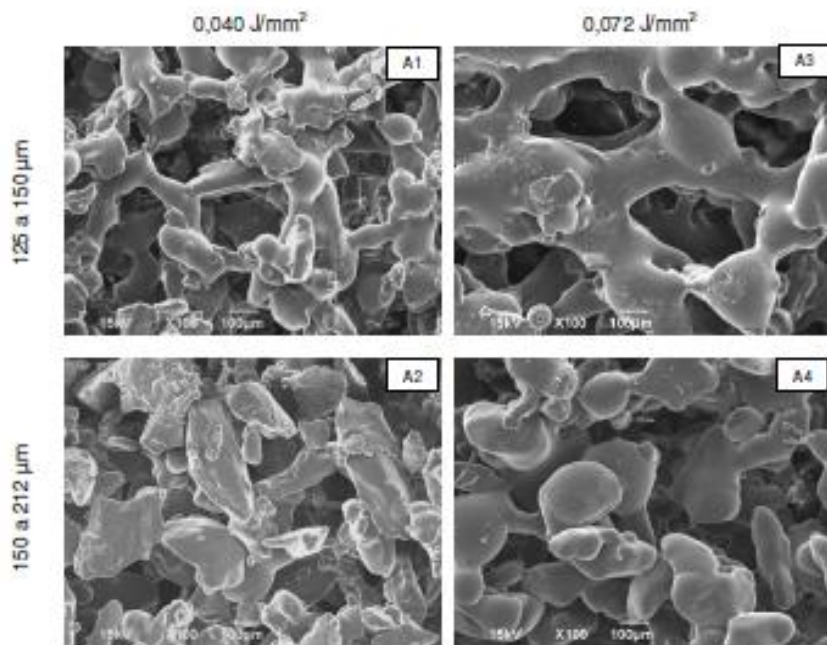


Figura 12. Micrografias com aumento de 100 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 0% de progesterona (Klauss, 2010).

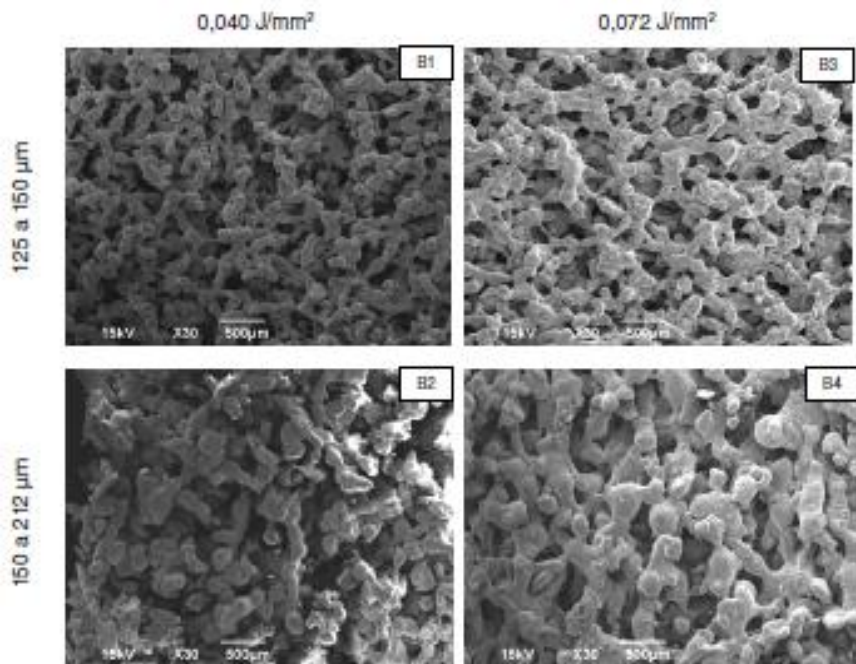


Figura 13. Micrografias com aumento de 100 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 15% de progesterona (Klauss, 2010).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O esquema abaixo (figura 14) apresenta a sequência das atividades que serão executadas durante a realização deste estudo:

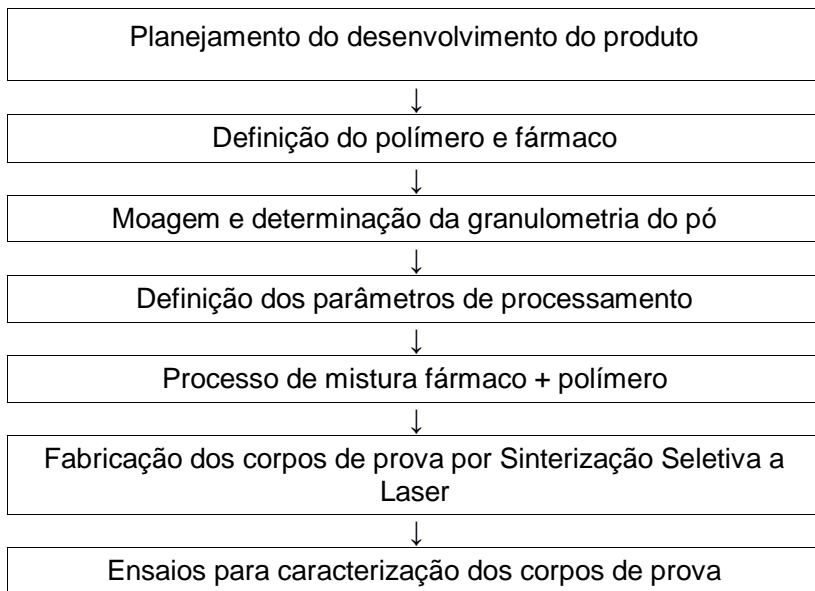


Figura 14. Esquema de atividades a serem realizadas durante o trabalho.

4.1. DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO

De acordo com Basseto (2004) “O processo de desenvolvimento de produto consiste num conjunto de ações que são realizadas para transformar e criar necessidades ou oportunidades de negócio em um produto fisicamente realizável e disponível no mercado”.

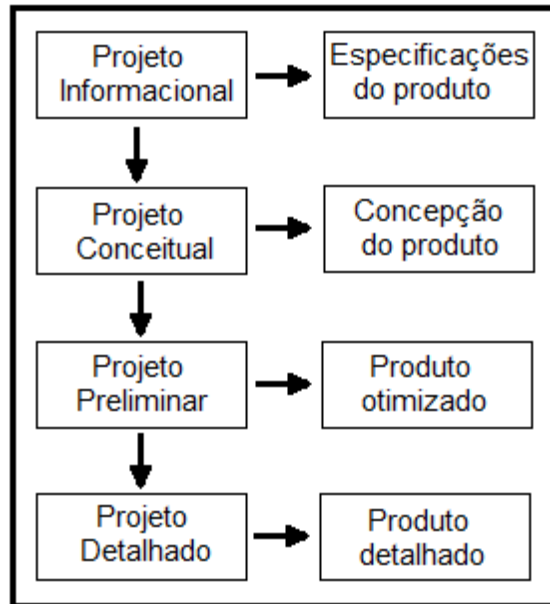


Figura 15. Modelo com as etapas do desenvolvimento de produto [adaptado de Netto, 2003].

Existem inúmeras metodologias de projeto, porém todas elas estão basicamente divididas em quatro fases figura 15 [Ogliari, 1999]. A primeira chamada de projeto informacional (levantamento de informações sobre o produto), a segunda denominada projeto conceitual (geração e seleção de concepções para o produto), em seguida o projeto preliminar (definição do formato, cálculos de dimensionamento, escolha do material) e por último o projeto detalhado (documentação final do projeto e do produto) [Fonseca, 2002].

4.1.1. Projeto Informacional

O projeto informacional começa com a identificação do fator que gerou à necessidade do desenvolvimento do produto [Reis, 2003].

Determinação das necessidades do produto

De acordo com Klauss (2010) “O crescente empenho dos pesquisadores em desenvolver sistemas de liberação controlada de fármaco, para diferentes aplicações, se justifica pelas inúmeras vantagens que há em relação aos métodos convencionais; com o desenvolvimento dos novos produtos, surge cada vez mais o interesse e o envolvimento de novas áreas para esta finalidade”.

Scaffolds e sistemas de liberação de fármaco necessitam serem fabricados com material polimérico que precisa apresentar biocompatibilidade com o meio na qual será inserido, ou seja, não pode ser cancerígeno nem causar reações alérgicas, não pode provocar nenhuma resposta inflamatória aguda e nem pode ser nocivo ao corpo humano [Klauss, 2010]. Os dispositivos podem possuir diferentes formatos sendo soluções, géis, suspensões, filmes, micro ou nanopartículas, cápsulas, comprimidos, membranas, *scaffolds* e outros [Ansel, 2000]. Ainda com relação ao material a ser utilizado na fabricação dos dispositivos outras características precisam ser levadas em consideração na escolha do mesmo. Fatores como a solubilidade do polímero, a massa molar, o grau de cristalinidade, a porosidade, a biodegradabilidade, o grau de reticulação entre outros [Gangrade e Price, 1992; Shin e Byun, 1996; Rao e Diwan, 1997; Costa e Lobo, 1999; Yang, et al., 2001 e Samani et. al., 2003].

A escolha do fármaco foi baseada na sua degradabilidade, estabilidade térmica, afinidade com a água, gama de aplicações no e custo.

4.1.2. Elaboração da matriz da casa da qualidade

A casa da qualidade foi utilizada para classificar os requisitos de projeto de acordo com a importância das necessidades a nível laboratorial, figura 16. A classificação foi realizada da seguinte maneira: o valor 5 foi usado para classificar os requisitos considerados fundamentais. Os números 4 e 3 foram utilizados para requisitos com grande e média importância.

Os demais considerados de baixa ou nenhuma importância foi aplicado o valor 2.

	Requisitos								
		Granulometria do polímero e fármaco		Polímero processável		Fármaco processável		Biocompatibilidade do polímero	
		Compatibilidade entre fármaco e polímero		Matriz fabricável com porosidade controlada					
	Relevância								
	Necessidades								
	Processabilidade (por SLS)	5	5	5	3	2	4	5	
	Liberação controlada (poros)	4	4	2	3	4	5	4	
	Biocompatibilidade	2	4	5	5	2	2	5	
Compatibilidade mecânica	3	4	2	4	3	4	3		
Custo	4	2	3	4	2	2	2		

Figura 16. Matriz casa da qualidade para o desenvolvimento do projeto.

4.1.3. Projeto conceitual

Identificação das funções do produto

De acordo com Ferreira (2006) no projeto conceitual as funções do produto são identificadas e a função total pode ser subdividida em funções com menor complexidade. A função total foi relacionada como liberar fármaco e as subfunções são liberação controlada, biocompatibilidade e biodegradabilidade, atividade antiinflamatória, resistência mecânica e estabilidade química e térmica.

Pesquisa de soluções

Através do levantamento dos principais tipos de sistemas de liberação de fármacos disponíveis, os resultados apresentaram três diferentes tipos de dispositivos com maior notoriedade nos últimos anos na área farmacêutica: filmes transdérmicos, são adesivos aplicados sobre a pele que liberam o fármaco que percorre as camadas do tecido subcutâneo e seguem na corrente sanguínea; nano partículas, são sistemas carregados com fármaco que possuem menos de 1 μm de diâmetro; e os sistemas subcutâneos que podem ser do tipo matriz ou do tipo reservatório que possuem a função de controlar e liberar o fármaco.

Seleção da concepção do produto

Analisando as possibilidades de construção do dispositivo, o dispositivo do tipo matriz foi escolhido e confeccionado com as dimensões necessárias para realizar os ensaios mecânicos no equipamento DMA conforme a figura 17.

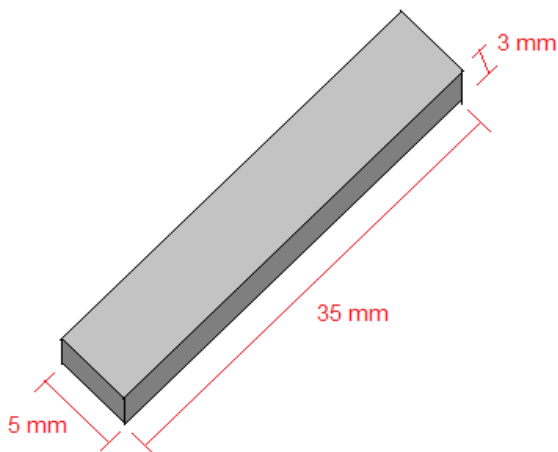


Figura 17. Modelo para solução adotada: matriz.

4.1.4. Projeto Preliminar

Seleção do polímero

Por ser um processo de fabricação muito específico a SLS exige alguns critérios de processamento a serem levados em consideração na escolha do polímero. Esses critérios estão descritos na seção 3.4.1 deste trabalho. A escolha do material foi baseada nas suas propriedades como boa fluidez e estabilidade térmica para processamento por SLS, natureza bioreabsorvível. Também foi levado em conta o seu custo considerado intermediário. Outro fator que levou a escolha da PCL foi o estudo realizado por Klauss (2010) também na área de liberação controlada de fármaco.

A PCL é um poliéster bioabsorvível que possui baixo ponto de fusão, em torno de 60 °C e uma temperatura de transição vítrea na faixa de -60 °C. A sua polimerização é feita pela abertura do anel de ϵ -caprolactona utilizando um catalisador, figura 18.

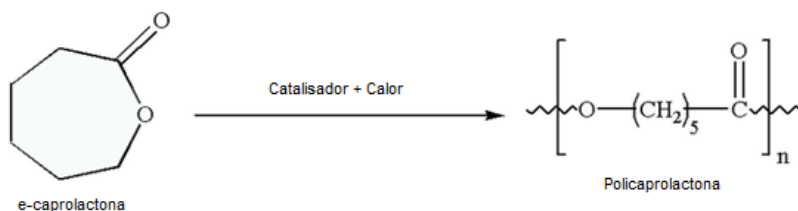


Figura 18. Estrutura química da policaprolactona.

O uso mais comum da policaprolactona é na obtenção de variados tipos de poliuretanos. A PCL promove aos poliuretanos boa resistência à água, óleos, solventes e cloro. Também é frequentemente utilizada como aditivo em resinas a fim de melhorar suas propriedades de processamento e de uso.

Em condições fisiológicas a degradação da policaprolactona ocorre por hidrólise dos ésteres. Por este motivo recebeu grande atenção na área biomédica, em particular na utilização de dispositivos implantáveis. A PCL foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em aplicações específicas utilizadas no corpo humano como, por exemplo, em dispositivos de liberação de fármaco, membranas e arcabouços; na odontologia possui aplicações como telas dentárias e como preenchimento de canal.

A PCL utilizada foi fornecida pela Sigma-Aldrich com massa molar variando de 70.000 a 90.000 g/mol. Possui temperatura de fusão de 60 °C, temperatura de transição vítrea em torno de -60 °C, densidade 1,145 g/ml a 25 °C e índice de fluidez 1g/10min. Os tamanhos de partícula variaram de 125 a 212 µm.

Seleção do fármaco

O fármaco utilizado foi o ibuprofeno (ácido 2-(4-isobutilfenil) propiônico) que é um antiinflamatório não esteróide (AINE) pertencente ao subgrupo dos derivados do ácido propiônico, que apresenta atividade antiinflamatória, antipirética e analgésica, utilizado para o tratamento de processos inflamatórios principalmente de origem muscular e osteoarticular.

Segundo Bejarano (2006), provavelmente é a molécula mais estudada entre todos os AINE's. Apresenta-se na forma de um sólido cristalino, de cor branca, com leves sabor e odor característicos. A fusão ocorre aproximadamente a 74 - 77 °C é praticamente insolúvel em água, mas é facilmente solúvel em solventes orgânicos como o etanol.

A figura 19 apresenta a estrutura química do ibuprofeno.

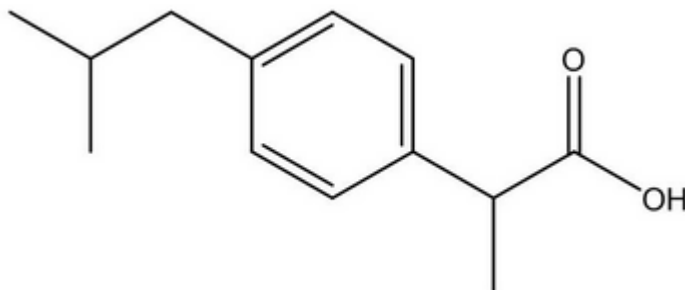


Figura 19. Estrutura química do ibuprofeno.

4.2. MOAGEM DO POLÍMERO

A PCL utilizada fornecida pela Sigma-Aldrich possui formato de grânulos sendo assim tornou-se necessária à moagem da mesma antes do processo de prototipagem devido a uma das principais condições para a sinterização a laser: o material ser um pó fino. Para a realização da moagem foi utilizado um liquidificador de inox da marca METVISA modelo 39420. Por ser um polímero cuja temperatura de transição vítrea é - 60 °C foi preciso realizar uma moagem criogênica para a obtenção do pó. Uma adaptação no copo do liquidificador se fez necessária a fim de acomodar o polímero separadamente do nitrogênio líquido, este fundamental para reduzir a temperatura durante a moagem evitando assim o amolecimento do polímero.

Soldado no interior do copo do liquidificar, também em inox, um tubo cilíndrico de aproximadamente 80 mm de altura, 2 mm de espessura e 60 mm de diâmetro tem a finalidade de acomodar a PCL (resfriada preliminarmente com nitrogênio) no

centro do liquidificador ficando assim em contato com a hélice. Ao redor deste cilindro o nitrogênio é depositado (em torno de 500 ml), reduzindo assim a temperatura do polímero e possibilitando a moagem. Para chegar a granulometria desejada fez-se preciso repetir a moagem, recarregar o nitrogênio e moer, por três vezes consecutivas.

4.3. SEPARAÇÃO GRANULOMÉTRICA DO POLÍMERO

Após a moagem, para a determinação granulométrica, a PCL em pó foi peneirada em um conjunto de 4 peneiras da marca Bronzinox (212 μm , 150 μm , 125 μm e 106 μm) em um agitador de peneiras durante 40 min.

4.4. MISTURA POLÍMERO E FÁRMACO

Para obter-se uma mistura homogênea entre polímero e fármaco, ambos foram depositados em um recipiente cilíndrico e agitados por um misturador mecânico a uma velocidade aproximada de 105 rpm, durante 2 horas e 30 min. A proporção da mistura, estipulada previamente, foi de 85 % de PCL e 15 % de ibuprofeno em massa. Após o processo de mistura o pó foi colocado em uma estufa a 40 °C durante 10 horas, para retirar qualquer umidade residual.

4.5. SINTERIZAÇÃO SELETIVA A LASER

Todos os corpos de prova utilizados para a realização deste estudo foram sinterizados em um equipamento de SLS, figura 20, desenvolvido no laboratório CIMJECT do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Santa Catarina.



Figura 20. Foto do equipamento de SLS.

O equipamento utilizado possui basicamente os seguintes componentes:

- Laser de CO₂ da marca SYNRAD com potência nominal de 20 watts, com refrigeração a água e diâmetro do feixe de 255 μm ;
- Conjunto de espelhos colimadores (focalizam e direcionam o feixe de laser) da marca SH Series Marking Head;
- Microcomputador responsável por controlar o equipamento. Através do software Alpha o computador controla o laser, os espelhos e processa a imagem do objeto a ser construído;
- Placa controladora: placa eletrônica responsável pela conexão do computador com o equipamento de sinterização;
- Câmara de sinterização: onde ocorre o processo de sinterização, não é lacrada, sendo assim, a sinterização acontece a temperatura ambiente;
- Plataforma: local onde o material em pó é depositado e sinterizado. A plataforma é feita em alumínio com as dimensões 100 mm x 100 mm, desliza ao longo do eixo z, ou seja, se desloca verticalmente a medida que o

material é sinterizado. Um mecanismo de aquecimento acoplado a plataforma é responsável pelo aquecimento da mesma durante a sinterização;

- Mecanismo de deposição do material em pó: compartimento com a função de depositar o pó sobre a plataforma. Tal compartimento desliza sobre a plataforma ao longo do eixo x, ou seja, horizontalmente.

O funcionamento do equipamento segue basicamente o princípio de funcionamento dos equipamentos comerciais de sinterização seletiva a laser.

Determinação dos parâmetros de processamento

Para chegar aos parâmetros de processamento como a velocidade de sinterização de potência do laser, foram realizados testes preliminares baseados nos valores utilizados na tese da doutora em Engenharia de Materiais Priscila Klauss. Os corpos de prova sinterizados durante os testes possuem as dimensões necessárias para a realização dos ensaios mecânicos (35 x 5 x 3 mm), dimensões essas usadas para construir todos os corpos de prova utilizados neste estudo.

A velocidade de sinterização do laser e a concentração do fármaco foram selecionadas de acordo com o trabalho da Priscila Klauss, ficando os valores de velocidade fixos em 39,8 mm/s, e as concentrações do fármaco em 0 e 15 %.

Através de testes de sinterização e análises no microscópio ótico foram selecionadas três potências diferentes de sinterização. Uma potência mais fraca, na qual o corpo de prova é fabricado com um baixo grau de sinterização, uma potência razoável para que ocorra a sinterização em grau médio e uma potência mais elevada na qual as amostras foram fabricadas com um alto grau de sinterização, sendo esta última uma densidade alta, porém que não causa degradação do material.

A temperatura utilizada na plataforma durante a sinterização é usualmente na faixa de 10 a 15 °C abaixo da temperatura de fusão do material, no caso da policaprolactona 60 °C, e ficou estipulado para este trabalho o valor de 45 °C.

A granulometria da policaprolactona em pó utilizada neste

estudo variou de 125 a 250 μm . Tal faixa foi determinada de acordo com os critérios de tamanho de pó para a sinterização e com o rendimento do material moído no liquidificador.

4.6. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

O MEV foi utilizado para analisar o grau de sinterização, os poros presentes nos corpos de prova, assim como a presença e interação do fármaco nos mesmos. A fim de observar a fratura, as amostras foram fraturadas em nitrogênio líquido, ou seja, fratura criogênica. Todas as amostras foram recobertas com uma camada de ouro por um metalizador D2 *Diode Sputtering System*. O equipamento utilizado para este estudo foi o microscópio XL 30 Phillips localizado no Laboratório de Caracterização Microestrutural - LCM do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Santa Catarina.

4.7. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

As análises de difração de raios-x foram realizadas com o equipamento XPert Phillips pertencente ao Laboratório de Caracterização Microestrutural – LCM do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Santa Catarina.

4.8. ENSAIO DINÂMICO-MECÂNICO

Com a finalidade de analisar o comportamento mecânico dos corpos de prova em relação a temperatura e ao tempo foram realizados ensaios dinâmicos nos mesmos. O equipamento utilizado para a realização dos ensaios mecânicos foi o DMA Q800 da TA *Instruments*, pertencente ao laboratório CIMJECT do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC. Para a realização dos ensaios foi utilizada a garra de flexão em dois pontos, denominada *single cantilever*.

Obedecendo as especificações do tipo de garra (*single*

cantilever), as amostras utilizadas possuíam as seguintes dimensões: 35 mm de comprimento, 5 mm de largura e espessura de aproximadamente de 3 mm.

As curvas de tensão x deformação foram obtidas a 30 °C com taxa de força de 2 N/min até a força máxima de 18N. Para obtenção do módulo elástico as temperaturas escolhidas variaram de -80°C a 80° C, a uma taxa de aquecimento de 3°C/min, com frequência de 1Hz e deformação máxima de 0,5 %.

4.9. MECANISMO DE LIBERAÇÃO DO IBUPROFENO

As curvas de liberação do ibuprofeno das amostras sinterizadas com diferentes densidades de energia do laser foram obtidas em um ensaio realizado durante 1540 horas em solução tampão fosfato (pH 7,2) a 37 °C.

O mecanismo de liberação do ibuprofeno foi avaliado considerando os modelos matemáticos de Higuchi e Lei das potências.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA POLICAPROLACTONA E DO IBUPROFENO PUROS

Definidos o fármaco Ibuprofeno e o polímero policaprolactona (PCL) como os materiais para este estudo ambos os pós foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura e por difração de raios-x para avaliação da forma e dos tamanhos dos grãos e da cristalinidade dos mesmos.

A análise microestrutural através da microscopia eletrônica de varredura (Figura 21) revelou que as partículas de ibuprofeno possuem formato e tamanho irregular variando em torno de 100 μm .

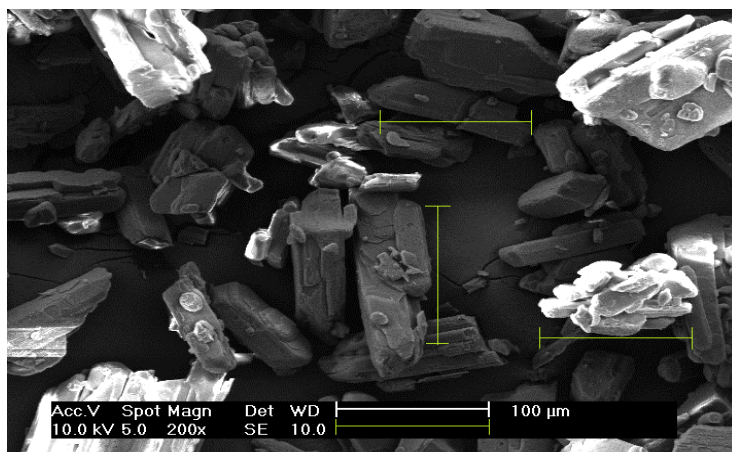


Figura 21. Micrografia Ibuprofeno.

Como a PCL foi micronizada mecanicamente apresenta forma e tamanho de grãos irregulares, conforme figura 22. O tamanho das partículas foi definido e baseado em dois fatores: 1) de acordo com o rendimento da moagem e 2) de acordo com as especificações granulométricas necessárias para o processo de SLS. A faixa de valores para os tamanhos de grão da PCL utilizada neste estudo varia de 125 a 250 μm .

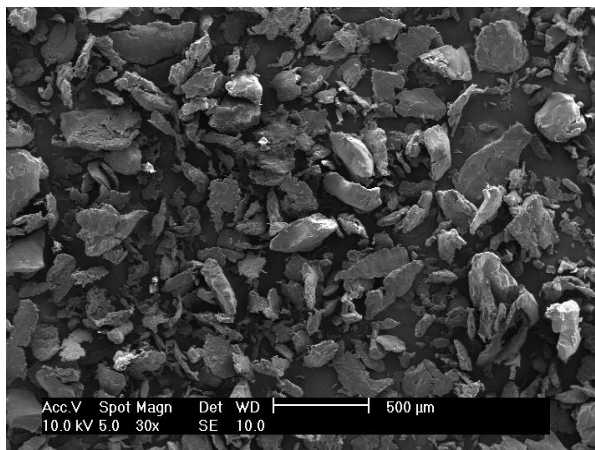


Figura 22. Micrografia da PCL.

A figura 23 apresenta os difratogramas de raios-X dos pós de ibuprofeno e PCL. A PCL apresenta os picos de difração referentes aos planos 110 e 200 em 2θ igual a $21,33^\circ$ e $23,73^\circ$ referentes à fase de estrutura ortorrômbica (Jiang et al, 2001). O grau de cristalinidade obtido por deconvolução para a PCL foi de 44,8 %. Para o ibuprofeno o valor em porcentagem de fase cristalina foi de 80,3 %.

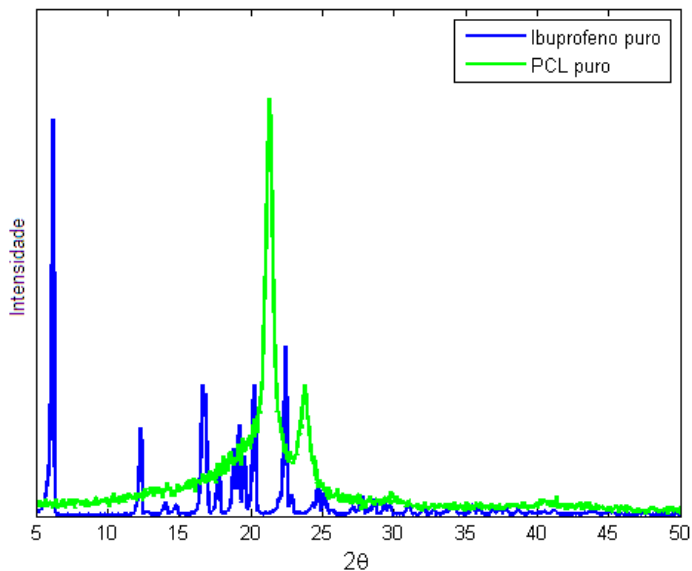


Figura 23. Difratomogramas de raios-X: policaprolactona e ibuprofeno.

5.2. CARACTERIZAÇÃO DOS CORPOS DE PROVA DE POLICAPROLACTONA POLICAPROLACTONA/IBUPROFENO E

Após a caracterização e análise estrutural dos pós foi dado início ao processo de sinterização dos corpos de prova de policaprolactona pura e de policaprolactona com 15% de ibuprofeno (figura 24), com valores de densidade de energia do laser de 0,04; 0,14 e 0,27 J/mm².



Figura 24. Corpo de prova de policaprolactona sinterizado com ibuprofeno.

As amostras foram denominadas de acordo com a tabela 2; as seguintes nomenclaturas para identificação das amostras foram adotadas de acordo com a densidade de energia do laser e com a presença ou não de fármaco.

Tabela 2. Nomenclaturas atribuídas para identificação dos corpos de prova fabricados com diferentes densidades de energia do laser e com a presença ou não de ibuprofeno.

Corpo de prova	Densidade de energia do laser (J/mm²)	Quantidade de Ibuprofeno (%)
P 1	0,04	0
P 2	0,14	0
P 3	0,27	0
PI 1	0,04	15
PI 2	0,14	15
PI 3	0,27	15

As micrografias das superfícies das amostras sinterizadas com 0% e 15% de ibuprofeno com aumento de 30 vezes com valores de densidade de energia do laser iguais a 0,04; 0,14 e 0,27 J/mm² são apresentadas nas figuras 25 e 26, respectivamente.

Foram observados nos corpos de prova propriedades

como: homogeneidade da morfologia, coalescência das partículas, interconectividade dos poros, o que demonstra boas qualidades para aplicações na área biomédica como dispositivo para crescimento e regeneração de tecidos.

As amostras sinterizadas com menor densidade de energia do laser (P1 e PI 1) apresentam uma estrutura muito porosa, pouco sinterizada, com formação dos *necks*, porém sem um crescimento significativo dos mesmos. Quando fabricadas com uma densidade de energia de $0,14 \text{ J/mm}^2$ notou-se um crescimento relevante dos *necks* com início de continuidade da fase PCL, o que ocorreu muito significativamente nos corpos de prova fabricados com maior densidade do laser.

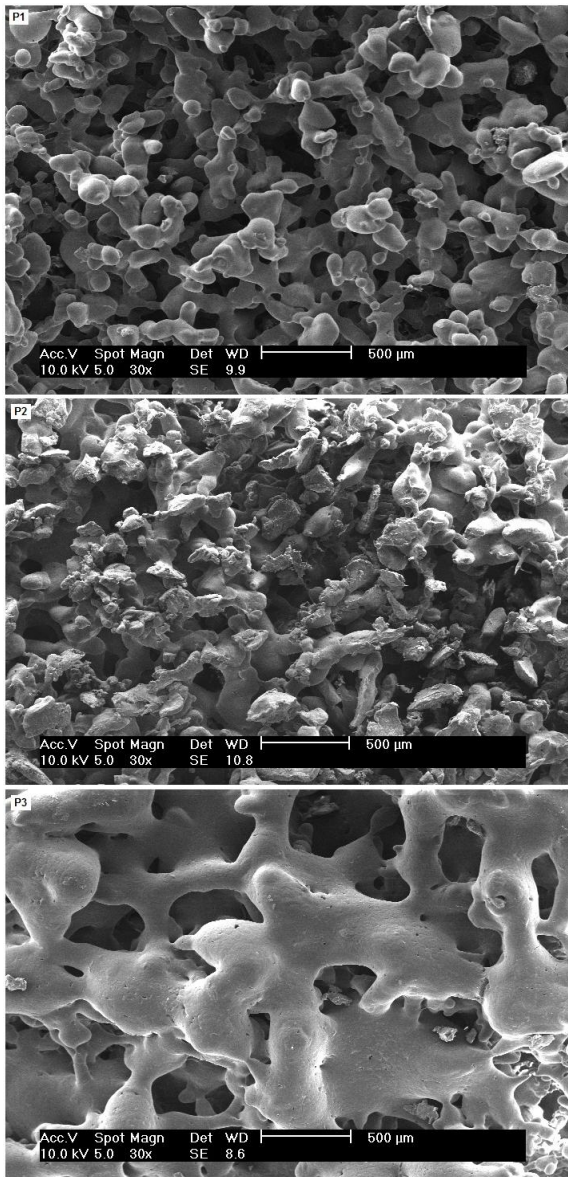


Figura 25. Micrografia com aumento de 30 vezes dos corpos de prova de PCL sem ibuprofeno sinterizados com 0,04; 0,14 e 0,27 J/mm².

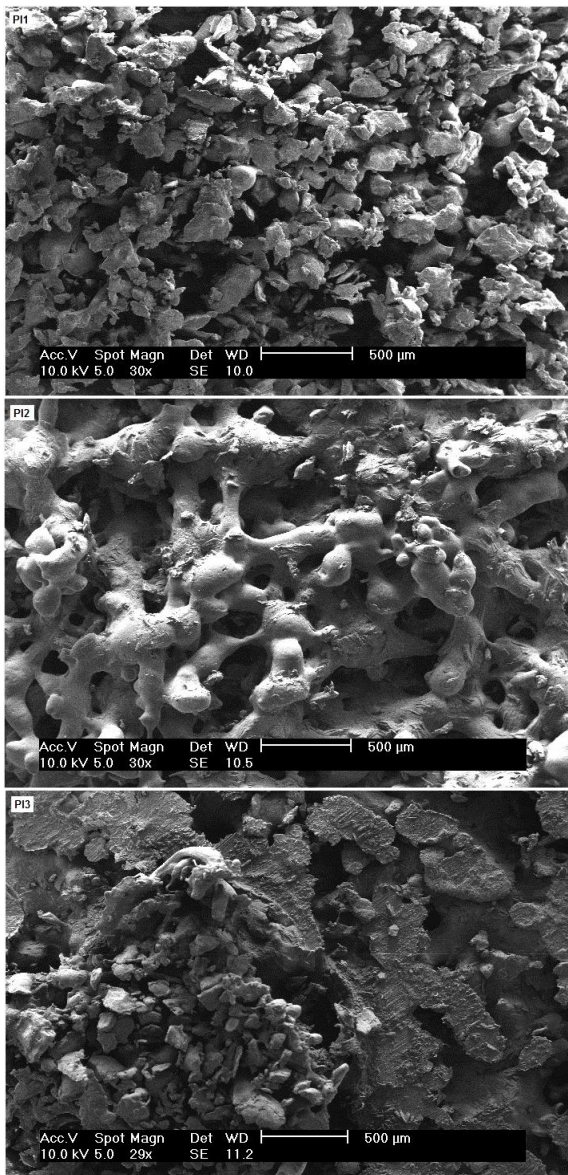


Figura 26. Micrografia com aumento de 30 vezes dos corpos de prova de PCL com ibuprofeno sinterizados com 0,04; 0,14 e 0,27 J/mm².

De uma forma geral, observou-se que as amostras sinterizadas com o ibuprofeno apresentaram maior grau de sinterização se comparadas com as amostras sem o fármaco, e consequentemente uma maior continuidade da fase PCL principalmente no corpo de prova PI 3. Um dos fatores que pode ter contribuído para que isto ocorra é o fato de o ibuprofeno possuir absorção no comprimento de onda $10\ \mu\text{m}$ (figura 27) referente ao comprimento de onda do laser utilizado, absorção essa correspondente ao estiramento do grupo C – O, desta forma o fármaco pode absorver a energia do laser e transferir, por condução, para a matriz PCL causando maior grau de sinterização.

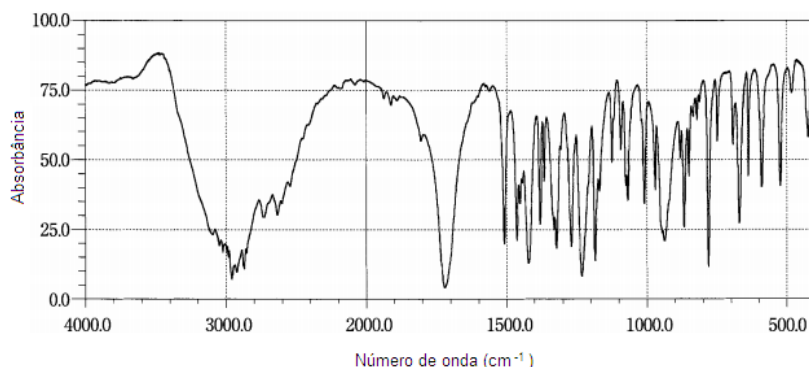


Figura 27. Espectro de infravermelho com transformada de Fourier do ibuprofeno [Tita e Mircea, 2011].

As micrografias das superfícies de fraturas criogênicas apresentadas na figuras 28 e 29 mostram que com o aumento do valor da densidade de energia do laser aumenta também a coalescência das partículas o que acarreta em um aumento na espessura dos *neck*, fato que já identificado nas micrografias de superfície.

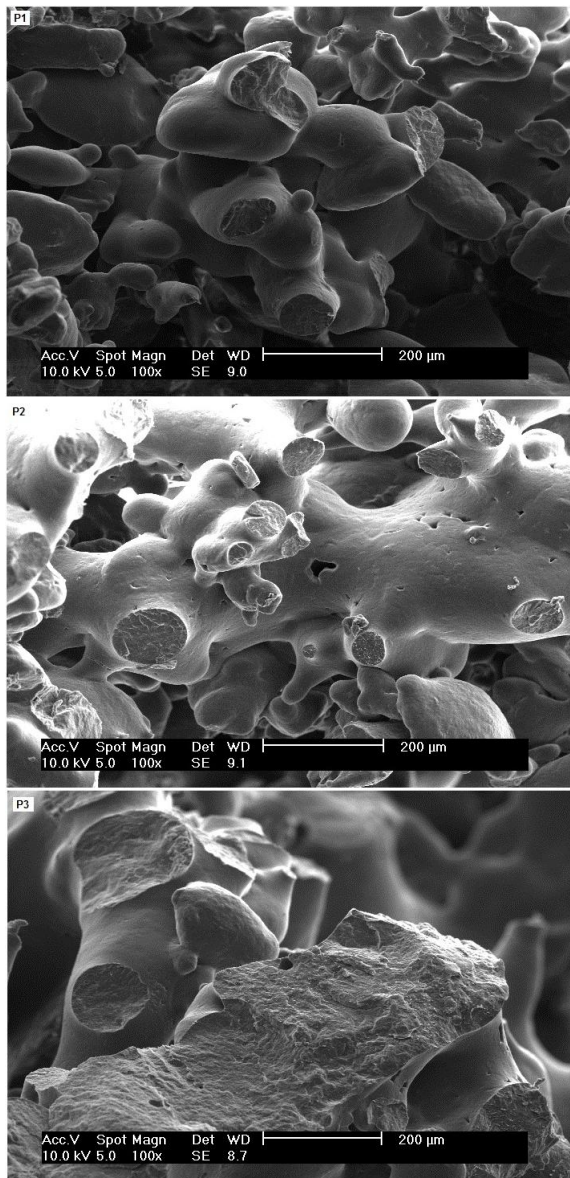


Figura 28. Micrografias com aumento de 100 vezes das fraturas criogênicas das amostras sem ibuprofeno.

Nas análises de MEV não foi possível visualizar partículas ou fases de ibuprofeno, sugerindo que o mesmo fundiu e ou dispersou-se na fase PCL.

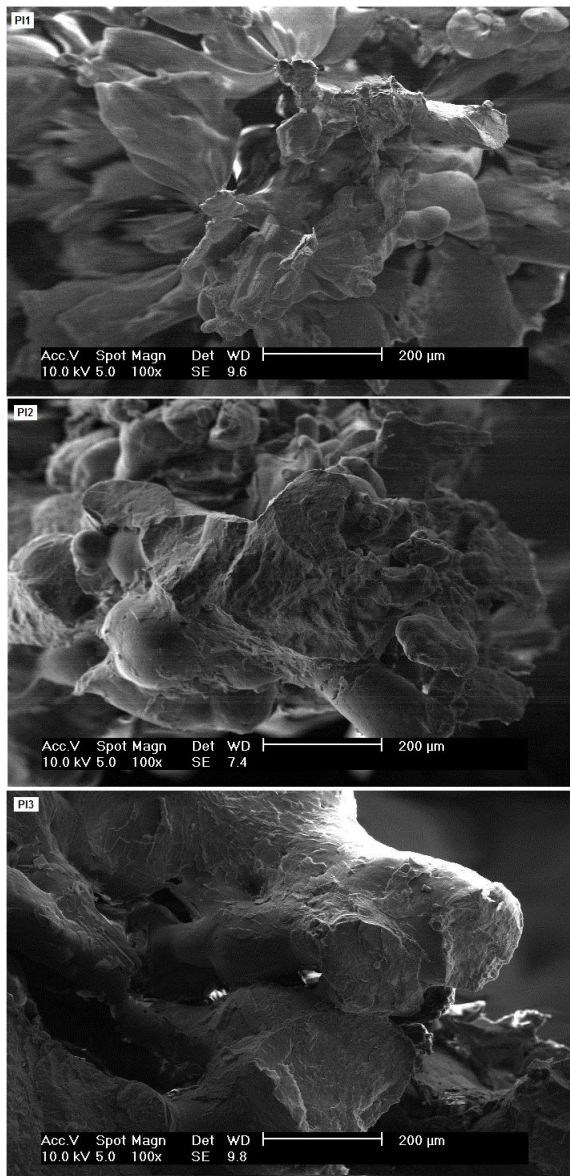


Figura 29. Micrografias com aumento de 100 vezes das fraturas criogênicas das amostras com ibuprofeno.

A fim de quantificar a porcentagem de fase cristalina e amorfa do polímero sinterizado sem e com ibuprofeno e analisar se o processo de sinterização causa mudanças na estrutura do mesmo, foram realizados ensaios de difração de raios-x.

Os difratogramas de raios-x das amostras fabricadas com e sem fármaco estão ilustrados na figura 30. A tabela 3 apresenta os valores de cristalinidade, em porcentagem, obtidos através da deconvolução dos picos.

Os corpos de prova sinterizados com ibuprofeno em maiores densidades de energia do laser (PI 2 e PI 3) apresentaram menor grau de cristalinidade (maior fase amorfa) que os corpos de prova sem o fármaco (P 2 e P 3), fato que pode ser atribuído a uma maior taxa de resfriamento causada pelo maior aquecimento da mistura PCL/ibuprofeno gerada pela absorção de energia do laser pelo fármaco. O mesmo efeito não foi observado na cristalinidade de corpos de prova fabricados a baixa densidade de energia do laser (P 1 e PI 1).

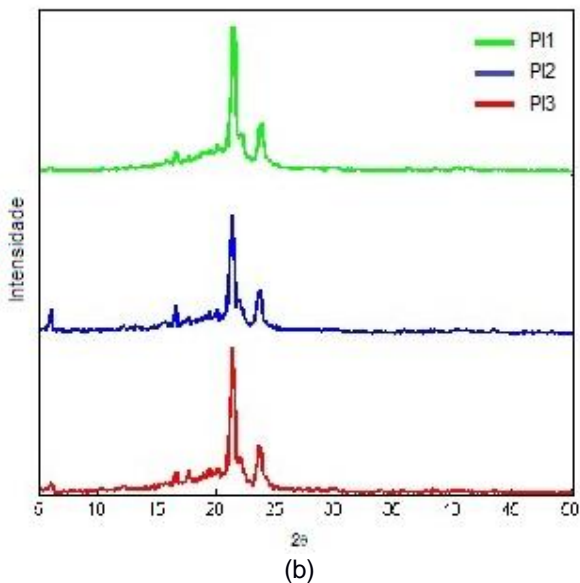
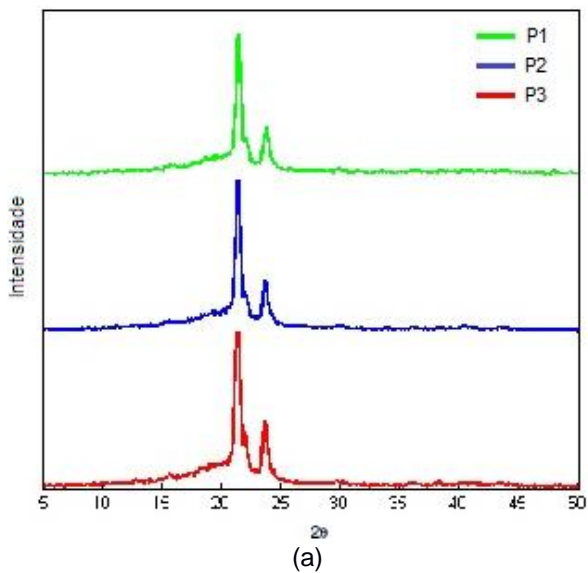


Figura 30. Difratogramas de raios-x das amostras sinterizados com: (a) 0% de ibuprofeno e (b) 15% de ibuprofeno.

Tabela 3. Valores de % de cristalinidade dos corpos de prova.

Corpo de prova	% cristalinidade
P1	55,4
P2	65,4
P3	53,8
PI 1	63,1
PI 2	52,6
PI 3	33,2

São apresentadas na figura 31 as curvas de tensão *versus* deformação das amostras de PCL sinterizadas com e sem ibuprofeno em diferentes condições de processamento do laser que foram obtidas em ensaio de flexão em dois pontos. A tabela 4 mostra os valores de módulo elástico e de tensão a 10 % de deformação dos corpos de prova sinterizados com 0% e 15% de ibuprofeno.

Nos ensaios de flexão das amostras sinterizadas com diferentes densidades de energia do laser e sem a presença do ibuprofeno (P1, P2 e P3), observou-se um aumento significativo nos valores do módulo de flexão e da tensão a 10 % conforme o aumento da densidade do laser aplicada, ou seja, quanto maior o grau de sinterização, mais rígido o corpo de prova. O mesmo ocorreu com as amostras contendo o fármaco (PI 1, PI 2 e PI 3), ocorreu um aumento do módulo de flexão (da rigidez) com o aumento da densidade de energia e do grau de sinterização das peças.

Para os corpos de prova fabricados com ibuprofeno, houve um acréscimo nos valores de módulo de elasticidade quando comparados com as amostras sem o fármaco. Provavelmente o fármaco está auxiliando em uma maior absorção do laser pelo corpo de prova, elevando o grau de sinterização, como já visto nas micrografias, e conseqüentemente aumentando as propriedades mecânicas dos mesmos.

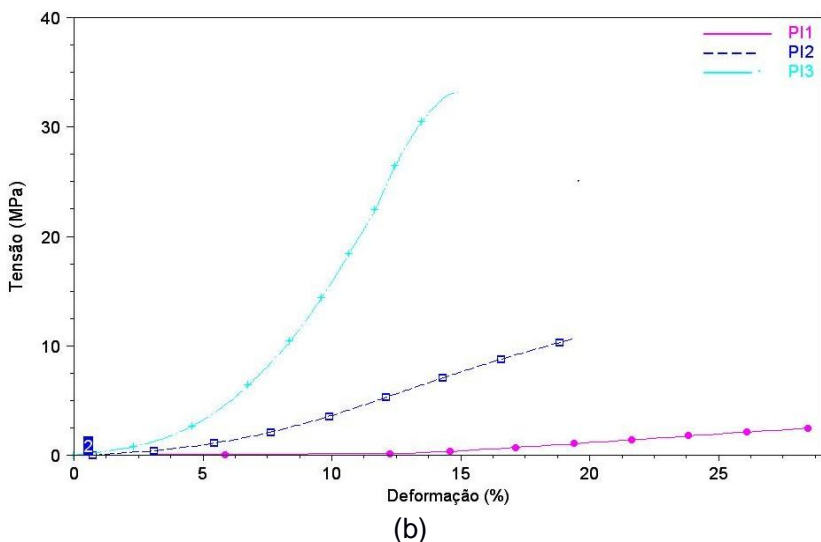
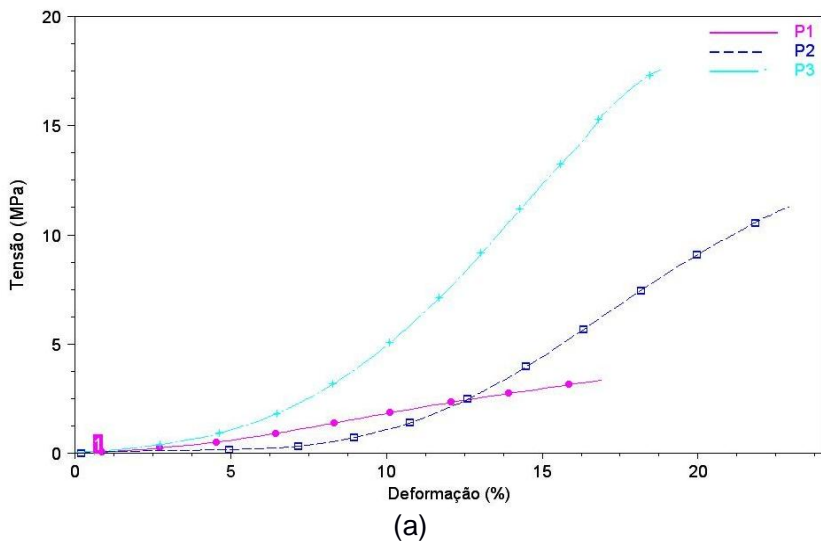
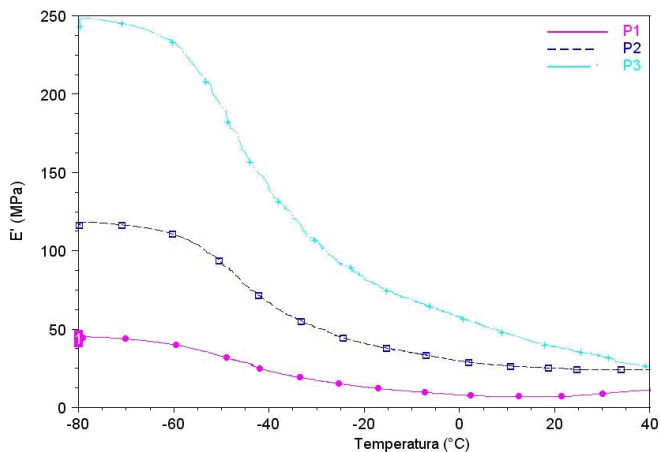


Figura 31. Curvas de tensão *versus* deformação dos corpos de prova sinterizados com: (a) 0% de ibuprofeno e (b) 15% de ibuprofeno.

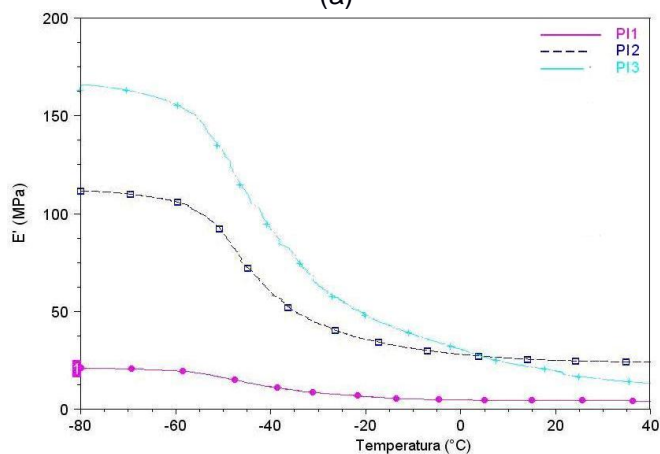
Tabela 4. Propriedades mecânicas da policaprolactona sinterizada com diferentes densidades de energia em ensaios de tensão versus deformação (n=3).

Corpo de prova	Módulo de flexão (MPa)	Tensão a 10% de deformação
P1	0,73 ± 0,1	0,14 ± 0,1
P2	8,51 ± 3,4	0,91 ± 0,4
P3	14,0 ± 4,2	2,19 ± 0,7
PI1	1,50 ± 0,5	0,35 ± 0,1
PI2	16,2 ± 2,4	1,51 ± 0,8
PI3	48,6 ± 4,8	8,13 ± 1,2

Análises dinâmico-mecânicas foram realizadas a fim de investigar as características de viscoelasticidade das amostras. As curvas referentes ao módulo de armazenamento (E') são apresentadas na figuras 32. Todos os corpos de prova fabricados com e sem fármaco mostram uma diminuição significativa nos valores de E' a partir de aproximadamente - 40 °C, valor próximo a temperatura de transição vítrea da PCL. Os corpos de prova sinterizados com maior densidade de energia do laser (P3 e PI 3) tenderam a possuir maiores valores de E' em ambos os casos, com e sem fármaco. As amostras P1 e PI 1 apresentaram menor valor de E' devido ao seu menor grau de sinterização, o que tornou as amostras menos rígidas e mais quebradiças.



(a)

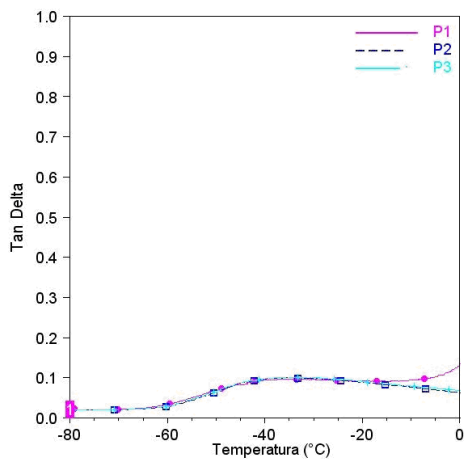


(b)

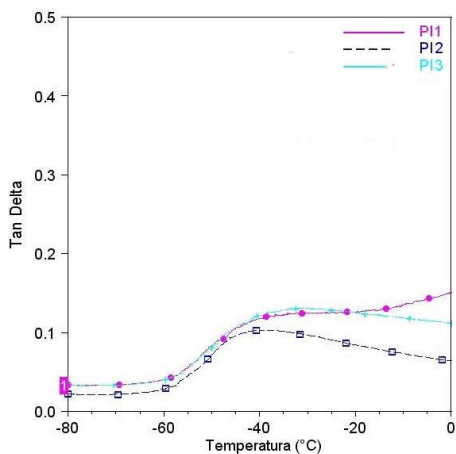
Figura 32. Módulos E' das amostras sinterizadas com: (a) 0% de ibuprofeno e (b) 15% de ibuprofeno.

A $\tan \delta$ é a relação entre os módulos de dissipação e armazenamento (E''/E'). Os valores de T_g foram obtidos a partir dos gráficos de $\tan \delta$ em função da temperatura (figura 33), quando $\tan \delta$ apresenta seu valor Máximo, entre -40 e -30 $^{\circ}\text{C}$. A presença do ibuprofeno não apresentou mudanças significativas nos valores de T_g para as amostras estudadas (tabela 5),

sugerindo que não há a ocorrência de solubilização e formação de interações químicas secundárias (ligações de Van der Waals, dipolo-dipolo ou ligações de hidrogênio) importante entre o fármaco e a matriz de PCL.



(a)



(b)

Figura 33. Tangente de perda ($\tan \delta$) dos corpos de prova sinterizados com: (a) 0% de ibuprofeno e (b) 15% de ibuprofeno.

Tabela 5. Valores de temperatura de transição vítrea (T_g) para as amostras sinterizadas com e sem ibuprofeno.

Corpo de prova	T_g (°C)
P1	-35,9
P2	-35,2
P3	-33,9
PI1	-31,0
PI2	-34,7
PI3	-40,4

Na figura 34 são apresentados os perfis de liberação do ibuprofeno das amostras sinterizadas com diferentes densidades de energia do laser. O ensaio foi realizado durante 1540 minutos em solução tampão fosfato (pH 7,2) a 37 °C, a quantidade de fármaco liberada durante o ensaio foi de 60%.

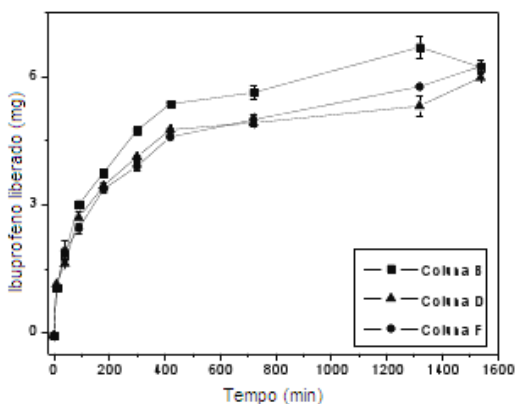
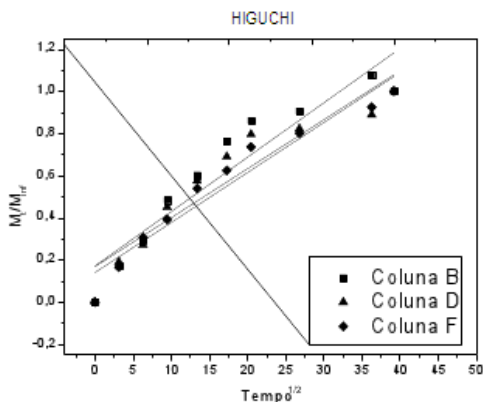


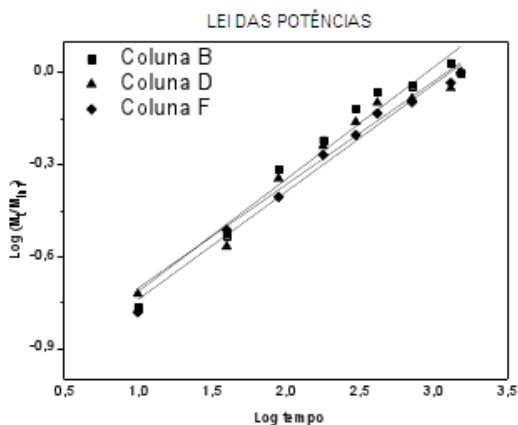
Figura 34. Perfis de liberação do ibuprofeno.

De acordo com os perfis apresentados na figura 34, para ambos os corpos de prova ocorreu uma liberação não-linear em relação ao tempo e demonstraram diferença na quantidade de fármaco liberado para cada matriz. A taxa de liberação e a porcentagem total de fármaco liberado estão associadas às diferenças no processo de sinterização, a erosão e a irregularidade da granulometria do pó de PCL.

Para a análise do mecanismo de liberação do ibuprofeno nas amostras de policaprolactona foram considerados os modelos matemáticos de Higuchi e Lei das Potências, estas análises estão apresentadas na figura 35.



(a)



(b)

Figura 35. Gráficos provenientes da aplicação de: (a) Higuchi e (b) lei das Potências nas amostras de PCL com ibuprofeno.

Analisando as curvas apresentadas na figura 35 podem-se obter os parâmetros cinéticos da liberação do ibuprofeno

apresentados na tabela 6. A partir do coeficiente de correlação (r) foi escolhido o melhor modelo matemático para definir o perfil de liberação do ibuprofeno.

Tabela 6. Resultados obtidos através das curvas referentes à Higuchi e Lei das Potências.

Corpo de prova	Higuchi		Lei das Potências	
	r	k	n	k
PI1	0,87792		0,3656	
	0,02577		0,95602	
PI2	0,87981		0,3368	
	0,02320		0,95801	
PI3	0,93295		0,3507	
	0,02370		0,98490	

Higuchi: $M_t/M_\infty = k t^{1/2}$ (k é a constante de difusão e r é o coeficiente de correlação); Lei das potências: $M_t/M_\infty = k t^n$ (M_t é a quantidade de fármaco liberado no tempo t e M_∞ é a quantidade de fármaco liberado no t_∞ , k é a constante cinética e n é o expoente de liberação).

A equação da Lei das Potências tem a finalidade de identificar a possível cinética de liberação de um sistema ou auxiliar na confirmação dos resultados já analisados. Os valores de n para as amostras, expressos na tabela 6, ficaram muito baixos, menores que 0,45, podendo indicar que a provável cinética de liberação do ibuprofeno das amostras de PCL é Fickiana, ou seja, ocorre por difusão. Porém analisando os valores de r estes resultados indicam que o mecanismo que rege a liberação do ativo não é somente a difusão, pois a correlação para equação de Higuchi é inferior a 0,95. Também não é uma associação de erosão e difusão, caso fosse os valores e n (lei das potências) seriam entre 0,5 e 1,0. Provavelmente outros fatores estão associados, como por exemplo, a formação de reservatórios de fármaco nos poros fechados da matriz.

Resumo dos Resultados

Com o intuito de apresentar um resumo das observações feitas anteriormente sobre a influência individual de cada condição nas propriedades analisadas, foram gerados gráficos

de efeitos principais. Os gráficos gerados relacionam a cristalinidade, módulo de flexão e T_g com as variáveis: densidade de energia do laser e proporção de ibuprofeno.

Como as amostras com ibuprofeno aquecem mais por causa da absorção do ibuprofeno no comprimento de onda do laser de CO_2 , consequentemente possuem uma taxa de resfriamento mais alta proporcionando um menor tempo para o arranjo molecular aumentando assim a porcentagem de fase amorfa nas amostras com o fármaco (figura 36). O mesmo ocorre com relação a densidade de energia do laser, maior densidade acarreta em um maior grau de sinterização e consequentemente em uma maior taxa de resfriamento, diminuindo assim a fase cristalina.

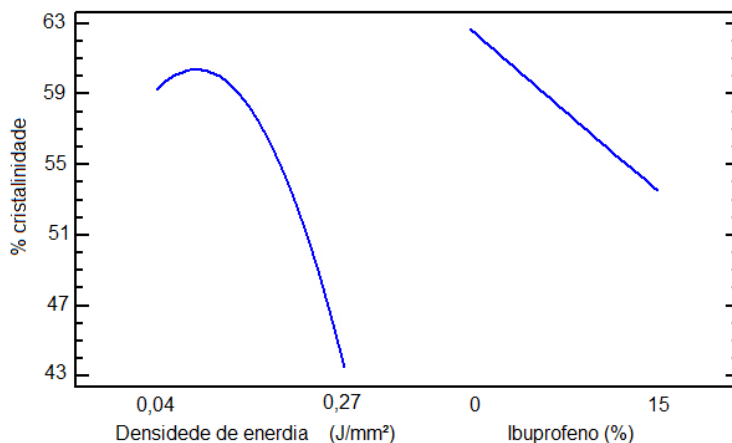


Figura 36. Influência na % de cristalinidade com a variação da porcentagem de ibuprofeno e densidade de energia do laser.

Tanto a presença do fármaco, quanto o aumento da densidade de energia do laser contribuíram para um acréscimo do módulo de flexão (figura 37). O ibuprofeno absorve muita energia do laser e converte em calor aumento o grau de sinterização dos corpos de prova fabricados com o mesmo.

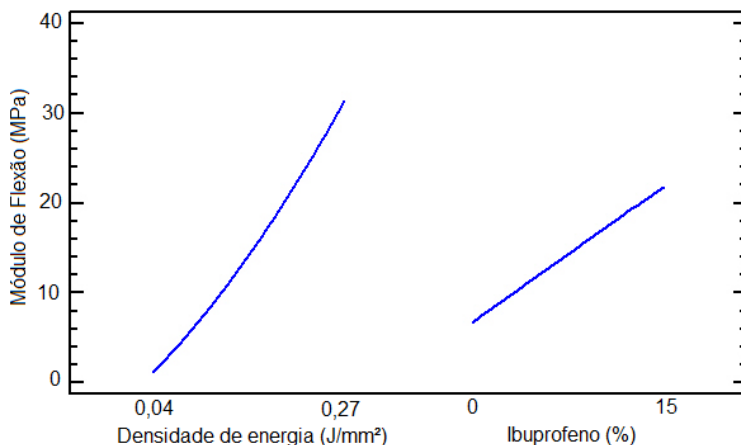


Figura 37. Influência no módulo de flexão com a variação da porcentagem de ibuprofeno e densidade de energia do laser.

Na figura 38 pode-se observar que a variável densidade de energia afetou mais a Tg do que a porcentagem de ibuprofeno.

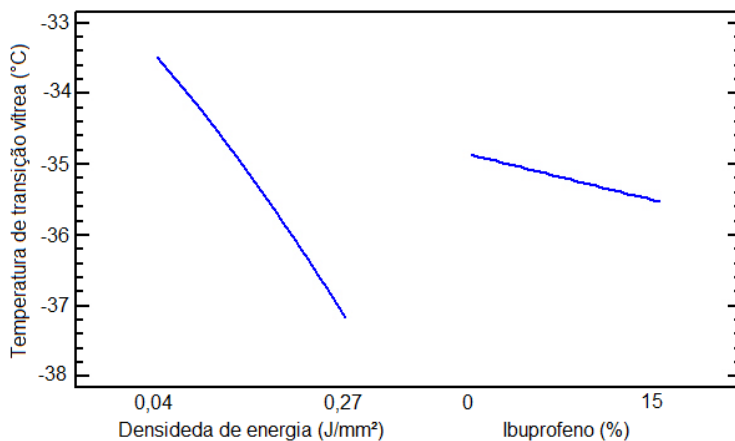


Figura 38. Influência na Tg (°C) com a variação da porcentagem de ibuprofeno e densidade de energia do laser.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização dos conceitos referentes à metodologia de projeto contribuiu de forma significativa para estabelecer as necessidades e os requisitos do produto desejado, o que permitiu a seleção do polímero e fármaco que melhor atenderiam aos requisitos necessários.

Através das micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura pode-se constatar que os corpos de prova apresentaram homogeneidade estrutural, poros interconectados distribuídos nas estruturas e diferentes graus de sinterização entre os corpos de prova.

Os difratogramas de raio-x realizados nos corpos de prova sinterizados com ibuprofeno em maiores densidades de energia do laser (PI 2 e PI 3) apresentaram menor grau de cristalinidade (maior fase amorfa) que os corpos de prova sem o fármaco (P 2 e P 3), fato que pode ser atribuído a uma maior taxa de resfriamento causada pelo maior aquecimento da mistura PCL/ibuprofeno gerada pela absorção de energia do laser pelo fármaco.

O ensaio de flexão para obtenção das curvas de tensão *versus* deformação apresentou valores de módulo de flexão maiores para os corpos de prova sinterizados com maior grau de sinterização, um acréscimo nos valores de rigidez também foi observado comparando as amostras com e sem ibuprofeno, ficando os valores mais elevados nos corpos de prova com o fármaco devido ao aumento do grau de sinterização.

A presença do ibuprofeno apresentou mudanças significativas nos valores de T_g para as amostras, sugerindo que não há a ocorrência de solubilização e formação de interações químicas secundárias significativas (ligações de Van der Waals, dipolo-dipolo ou ligações de hidrogênio) entre o fármaco e a matriz de PCL.

Os resultados das análises pelos modelos matemáticos de Higuchi e Lei das Potências indicam que o mecanismo que rege a liberação do ativo não é somente a difusão, pois a correlação para equação de Higuchi é inferior a 0,95. Também não é uma associação de erosão e difusão, caso fosse os valores e n (lei das potências) seriam entre 0,5 e 1,0. Provavelmente outros fatores estão associados, como por exemplo, a formação de

reservatórios de fármaco nos poros fechados da matriz.

O desenvolvimento de dispositivos de PLC com liberação de ibuprofeno por SLS mostrou ser possível, permitindo identificar a influência da presença do fármaco na formação da microestrutura e grau de sinterização da matriz PCL. O perfil de liberação do ibuprofeno da matriz PCL preparada por sinterização seletiva a laser sugere que este dispositivo poroso pode ser utilizável em aplicações de regeneração óssea quando se necessita de um controle do fenômeno inflamatório inicial, após implantação, uma vez que a liberação do fármaco é relativamente rápida.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Analisando os resultados obtidos vê-se a necessidade de aprimorar algumas etapas de desenvolvimento, assim deixam-se listadas abaixo algumas sugestões para trabalhos futuros visando a continuidade dessa linha de pesquisa:

- Aprimorar o sistema de moagem para obtenção de um maior rendimento durante o processo e obter tamanhos de partículas menores;
- Analisar outras alternativas de deposição do pó no processo de SLS;
- Melhorar o sistema de controle de temperatura da SLS;
- Aprimorar o sistema de controle da espessura de camada no processo de sinterização;
- Investigar o mecanismo de liberação do fármaco a partir das amostras extrudadas;
- Investigar o efeito de outro tipo de antiinflamatório na matriz polimérica.

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, G., PARK, K. **Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.58, p.387–401, 2006.
- ANGELOVA, N. e HUNKELER, D. **Rationalizing the design of polymeric biomaterials**. *Tibtech* October, v. 17, p. 409 - 421, 1999.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. **Formas farmacêuticas & Sistemas de liberação de fármacos**. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.
- ASTM - AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM F2312-11 Standard Terminology Relating to Tissue Engineered Medical Products**.
- AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. São Paulo: Artmed Editora, 2005.
- BAJPAI, A.K.; SHUKLA, S.K.; BHANU, S.; KANKANE, S. **Responsive polymers in controlled drug delivery**. *Progress in Polymer Science*, v. 33, p. 1088–1118, 2008.
- BARBANTI, S.H.; ZAVAGLIA, C.A.C.; DUEK, E. A. R. **Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos**. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 15, n. 1, p. 13-21, 2005.
- BASSETO, E.L. **Proposta de metodologia para o ensino das fases de projeto informacional e projeto conceitual**. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós – Graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.
- BEJARANO, P.F. **Ibuprofeno y analgesia**. *EMB*, v. 5, p.39-42, 2006.

BERWIG E. **Preparação E Caracterização De Filmes De Poliuretano Com Potencial Aplicação Na Liberação Controlada De Fármacos.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal De Santa Catarina. Florianópolis. Brasil. 2006.

BIDONE J. **Desenvolvimento De Microesferas A Partir Do Poli-(3-Hidroxi-butirato) E Diferentes Adjuvantes De Formulação Visando O Prolongamento Da Liberação Do Ibuprofeno Para O Tratamento Localizado Da Artrite.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. Brasil. 2008.

BRESOLI, J.R. **Avaliação de o-carboximetilquitosana como excipiente de comprimidos matriciais contendo diltiazem.** Dissertação de Mestrado. Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas do Vale do Itajaí, 2009.

CASADEI, A P. M. **Arcabouço de plla/hap Sinterizado com Potencial de Utilização em Regeneração de Tecido Ósseo.** Tese de Doutorado. Curso de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil, 2009.

CAULFIELD B., et al. **Dependence of mechanical properties of polyamide components on build parameter in the SLS process.** Journal of Materials Processing Technology, 2006.

CERVERA, G. B. M., LOMBERA, G.; **Numerical Prediction of Temperature and Density Distributions in Selective Laser Sintering Processes;** Rapid Prototyping Journal – Volume 5, number 1; pp 21-26. MCB UNiversity Press, 1999.

CHEAH, C.M.; LEONG, K.F; CHUA, C.K.; LOW, K.H.; QUEK, H.S. **Characterization of microfeatures in selective laser sintered drug delivery devices.** Proc Inst Mech Eng H.;216(6), p. 369-383, 2002.

CHEUNG, H. Y.; LAU, K. T.; LU, T. P.; HUI, D. **A critical review on polymer-based bio-engineered materials for arcabouço development.** *Composites: Part B.* 38, 2007; p.291–300.

COOMBES, A. G.A., RIZZI S.C., WILLIAMSON M., BARRALET J. E., DOWNES S., WALLACE W. A.. **Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery.** *Biomaterials* 25, 2004. p. 315–325.

COSTA, P e LOBO, J.M.S. Formas **Farmacêuticas de Liberação Modificada.** *Revista Portuguesa de Farmácia*, v. XLIX, n. 4, p.181-190, 1999.

DABBAS, F. **Sinterização seletiva a laser de compósitos poliamida/hidroxiapatita e polietileno/hidroxiapatita com gradientes funcionais aplicáveis em engenharia de tecidos.** Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil, 2006.

DAI W.,KAWAZOE N., LIN X., DONG J., CHEN G. **The influence of structural design of PLGA/collagen hybrid scaffolds in cartilage tissue engineering.** *Biomaterials* 31, 2010. p. 2141–2152.

DARÉ, G. **Proposta de um modelo de referencia para o desenvolvimento integrado de componentes de plástico injetados.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós - Graduação de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, 2001.

DASH, A.K.; CUDWORTH II, G.C. **Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems.** *JPM*, v. 40, p.1 -12, 1998.

DOMINGUES, G.S.; GUTERRES, S.S.; BECK, R.C.R.; POHLMANN, A.R. **Micropartículas nanorrevestidas contendo um fármaco modelo hidrofóbico: preparação em etapa única e caracterização biofarmacêutica.** *Quim. Nova*, v. 31, n. 8, p. 1966-1972, 2008.

DUAN B., WANG M., ZHOU W. Y., CHEUNG W. L., LI Z. Y., LU W. W. **Three-dimensional nanocomposite scaffolds fabricated via selective laser sintering for bone tissue engineering.** Acta Biomaterialia v. 6 4495–4505, 2010.

ELLINGSEN, J. E.; LYNGSTADAAS, S. P. **Bio-Implant Interface.** Improving Biomaterials and Tissue Reactions. CRC Press LLC, 448p, 2003.

EOSOLY S., BRABAZON D., LOHFELD S., LOONEY L. **Selective laser sintering of hydroxyapatite/poly-ε-caprolactone scaffolds.** Acta Biomaterialia 6, 2010. p. 2511–2517.

EVANGELISTA, R.C. **Tecnologia Farmacêutica para produção de medicamentos de liberação controlada.** In: Encontro Técnico Científico para as Indústrias Farmacêuticas e Cosméticas, 1998, São Paulo. Curso 05. São Paulo: Racine Qulaificação e Acessoria.

FERREIRA, M.G.G. **Requisitos e arquitetura para sistemas de apoio à colaboração nas fases iniciais do processo de projeto.** Tese de Doutorado. Programa de Pós Graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

FLORENCE, A. T., ATWOOD, D. **Physicochemical Principles of Pharmacy. Creative Print & Design,** 3 ed. Great Britain, p. 367–370, 1998.

FUNG, L. K., SALTZMAN, W. M. **Polymeric implants for cancer chemotherapy.** Advanced Drug Delivery Reviews, 26, 209-230, 1997.

GANGRADE, N. e PRICE, J.C., **Properties of implantables pellets prepared from a biodegradable polyester.** Marcel Dekker Inc. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.18, n.15, p. 1633-1648, 1992.

GERMAN, R.M. **Powder Metallurgy Science**. Second edition, MPIF. Princeton, New Jersey – USA, 1994.

GIBSON, I. e SHI, D. **Material properties and fabrication parameters in selective laser sintering process**. Rapid Prototyping Journal, v. 3, n. 4, p. 129-136, 1997.

GIBALDI, M. e FELDMAN, S. **Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and applications to nondisintegrating dosage forms**. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 56, p. 1238-1242, 1967.

HENCH, L.L. e WILSON, J. **An Introduction to Bioceramics**. Singapore: World Scientific Publish Co. Ptd Ltd., 1999.

HIGUCHI, T. **Rate of release of medicaments from ointment bases containing drug in suspensions**. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 50, p. 874-875, 1961.

HIGTON, F. **The pharmaceutics of ibuprofen**. In: *Ibuprofen: A Critical Bibliographic Review*, Estados Unidos: CRC Press, 1999, Cap. 3, p. 55-64.

HONKANEN P. B., KELLOMAKI M., MAKELA S., LEHTO M. U. **A Midterm Follow-Up Study of Bioreconstructive Polylactide Scaffold Implants in Metacarpophalangeal Joint Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis Patients**. *J Hand Surg Eur Vol April 2009 34: 179-185*.

HORNSBY, P. R., MAXWELL, A. S. **Mechanism of sintering between polypropylene beads**. *Journal of material science*, vol.27, 2525 – 2533, 1992.

JACOBS, P.F. **Rapid Prototyping & Manufacturing: Fundamentals of Stereolithography**. Michigan – USA: Society of Manufacturing Engineers, 1992.

JACOBS, P.F. **Stereolithography and other RP&M Technologies – from Rapid Prototyping to Rapid Tooling.** Society of Manufacturing Engineers in cooperation with the Rapid Prototyping Association of SME, Dearbon, Michigan, 1996.

JIANG, S.; J, X.; AN, L.; JIANG, B. **Crystallization behavior of PCL in hybrid confined environment.** *Polymer*, v. 42, p. 3901 – 3907, 2001.

HUTMACHER D. W. **Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage.** *Biomaterials* 21, 2000. p. 2529-2543.

KALIA, Y.N. e GUY, R.H. **Modeling transdermal drug release,** *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, p. 159-172, 2001.

KANIS, L. A. **Caracterização de filmes de EMA e EMA/PCL-T e aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.** Tese de Doutorado. Curso de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil, 2005.

KEMPPAINEN, J. M., HOLLISTER, S. J. **Tailoring the mechanical properties of 3D-designed poly(glycerol sebacate) scaffolds for cartilage applications.** *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, p. 9-18.

KIM, H.; KNOWLES, J. C.; KIM, H. **Hydroxyapatite/poly (ϵ -caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone arcaço for drug delivery.** *Biomaterials*, 25, p. 2004. p. 1279-1287.

KLAUSS, P. **Desenvolvimento de Dispositivos Poliméricos Implantáveis para a Liberação de Fármaco Fabricados por Sinterização Seletiva a Laser.** Tese de Doutorado. Curso de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil, 2010.

KRUTH, J.P.; WANG, X.; LAOUI, T.; FROYEN, L. **Lasers and materials in selective laser sintering**. *Assembly Automation*, v. 23, n. 4, p. 357-371, 2003.

KULMAN, C. **Desenvolvimento de sistema-protótipo de sinterização seletiva a laser, visando à obtenção de componentes com gradientes funcionais**. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica. Universidade Federal de Santa Catarina Florianópolis, Brasil, 2006.

LANGER, R. AND VACANTI, J.P. **Tissue engineering**. *Science*, 26, p. 920– 927, 1993.

LEE, J.J.; SACHS E.; CIMA, M. **Layer position accuracy in powder-based rapid prototyping**. *Rapid Prototyping Journal*, v.1, n. 4, p. 24–37, 1995.

LEE SH., SHIN H. **Matrices and scaffolds for delivery of bioactive molecules in bone and cartilage tissue engineering**. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59, 2007. p. 339–359.

LEITE, J. L. **Sinterização seletiva a laser de blendas de PA12/PEAD, PA6/PA12 e PMMA/PS com gradientes funcionais aplicáveis em componentes anti-fricção**. Tese de doutorado. Curso de pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil, 2007.

LEONG, K.F.; WIRIA, F.E.; CHUA, C.K.; LI, S.H. **Characterization of a poly-epsilon-caprolactone polymeric drug delivery device built by selective laser sintering**. *Biomed Mater Eng.*, v. 17(3), p. 147-57, 2007.

LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**. 2 ed., v. 2, New York: Marcel Dekker, 1990.

LIEN SM., CHIEN CH., HUANG TJ. **A novel osteochondral scaffold of ceramic–gelatin assembly for articular cartilage repair.** *Materials Science and Engineering C* 29 , 2009. p. 315–321.

LOW, K.H.; LEONG, K.F.; CHUA, C.K.; DU, Z.H.; CHEACH, C.M. **Characterization of SLS parts for drug delivery devices.** *Rapid Prototyping Journal*, v. 7, n. 5, p. 262-267, 2001.

MAGNUSSEN R.A., DUNN W.R., CAREY J.L., SPINDLER K.P. **Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review.** *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:952–62.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. **A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, n. 4, 2002.

MARKLAND, P., YANG, V.C. **Biodegradable polymers as drug carriers.** *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2002.

MENEGHELLO G, PARKER D. J., AINSWORTH B. J., PERERA S. P., CHAUDHURI J. B., ELLIS M. J., BANK P. A, **Fabrication and characterization of poly(lactic-co-glycolic acid)/polyvinyl alcohol blended hollow fibre membranes for tissue engineering applications.** *Journal of Membrane Science* 344, 2009. p. 55–61.

NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. **Biodegradable polymers as biomaterials.** *Prog. Polym. Sci.* 32, 2007. p. 762–798.

NARKIS, M., ROSENZWEIG, N. **Polymer powder technology.** John Wiley & Sons, England, 1995.

NETTO, A.C.S. **Proposta de sistemática para avaliação de soluções de projeto de componentes moldados por injeção auxiliada por protótipos físicos.** *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Engenharia mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

NIGG B. M.; HERZOG W. **Biomechanics of the Musculo-Skeletal System**. 3^a edition. Ed. Wiley. University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada, 2007.

OGLIARI, A., **Sistematização de Concepção de Produtos Auxiliada por Computador com Aplicações no Domínio de Componentes de Plástico Injetados**. 1999. 349 P. Tese (Doutorado Em Engenharia Mecânica) – Ctc/Emc, Universidade Federal De Santa Catarina, Florianópolis.

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

PAGGI, R. A., BEAL, V. E., SALMORIA, G. V., LAGO, A. **Statistical Evaluation of energy density to obtain polyamide parts manufactured by selective laser sintering**. Proceedings of 19th internacional congress of mechanical engineering, 2007.

PAGGI, R. A. **Sinterização seletiva a laser de compósitos com gradiente funcional entre poliamida 12 e nanotubos de carbono aplicáveis no setor aeroespacial**. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica. Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2008.

PEPPAS, L. B. **Polymers in controlled drug delivery**. Medical Plastics and Biomaterials Magazine, Novembro, 1997.

PRAMANIK S., PINGGUAN-MURPHY B., OSMAN N. N. A. **Progress of key strategies in development of electrospun scaffolds: bone tissue**. Science and Technology of Advanced Materials. V. 13, n° 4, 2012.

PUPPI D., CHIELLINI F., PIRAS A M., CHIELLINI E. **Polymeric materials for bone and cartilage repair**. Progress in Polymer Science v. 35, p. 403–440, 2010.

RAO, P.R. e DIWAN, V.P. **Permeability studies of cellulose acetate free films for transdermal use: Influence of plasticizers.** Elsevier Science, *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, n. 72, p. 47-51, 1997.

REIS, A., V., **Desenvolvimento De Concepções Para A Dosagem E Deposição De Precisão Para Sementes Miúdas.** Tese (Doutorado Em Engenharia Mecânica) – Ctc/Emc, Universidade Federal De Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

REZGUI, F.; SWISTEK, M.; HIVER, J.M.; G'SELL, C.; SADOON, T. **Deformation and damage upon stretching of degradable polymers (PLA and PCL).** *Polymer*, v. 46, p. 7370–7385, 2005.

RODRIGUES, P.O. e SILVA, M.A.S. **Avaliação *in vitro* de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise.** *Ver. Col. Cienc. Quím. Farm.*, v. 34 , n. 1, p. 13-23, 2005.

SHIN, S. C. e BYUN S. Y., **Controlled release of ethinylestradiol from ethylen-vinyl acetate membrane.** *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier Science; n. 137, p.95-102, 1996.

SAITO, E; KANG, H; TABOAS, J. M; DIGGS, A; FLANAGAN, C. L; HOLLISTER, S. J. **Experimental and computational characterization of designed and fabricated 50:50 PLGA porous scaffolds for human trabecular bone applications.** *J Mater Sci Mater Med*, v.21, p.2371-83, 2010.

SALMORIA, G. V.; AHRENS, C. H.; PIRES, A. T. N.; FERNANDES, G. A. **Pós-cura Garante Bom Dimensionamento e Maior Vida Útil a Peças Fabricadas por Estereolitografia.** *Plástico Industrial, Brasil*, v. Agosto, n. 72, p. 128-134, 2004.

SALMORIA, G.V.; AHRENS, C.H.; KLAUSS, P.; PAGGI, R.A.; LAGO, A. **Rapid Manufacturing of Polyethylene Parts With Controlled Pore Size Gradients Using Selective Laser Sintering**. *Materials Research*, Vol. 10 (2), 211-214, 2007.

SALMORIA, G.V.; KLAUSS, P.; ZEPON, K. ; KANIS, L.A. ; ROESLER, C.R.M.;VIEIRA, L.F. **Development of functionally-graded reservoir of PCL/PG by selective laser sintering for drug delivery devices**. *Virtual and Physical Prototyping (Print)*, v. 7, p. 107-115, 2012.

SALMORIA, G.V., KLAUSS, P., PAGGI, R.A., KANIS, L.A.A, LAGO, A. **Structure and mechanical properties of cellulose based scaffolds fabricated by selective laser sintering**. *Polymer Testing*, v. 28, p.648–652, 2009.

SAMANI, S.M.; MONTASERIM H.; KAZEMI, A. **The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices**. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 55, p. 351-355, 2003.

SANTOS, F. C. **Desenvolvimento de software para equipamento de prototipagem rápida por sinterização seletiva a laser (SLS)**. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós Graduação em Engenharia Mecânica. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil, 2009.

SIEPMANN, J.e PEPPAS, N. A. **Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, p. 139-157, 2001. - 2001.

SIMPSON, R.L.; WIRIA, F.E.; AMIS, A.A.; CHUA, C.K.; LEONG, K.F.; HANSEN, U.N.; CHANDRASEKARAN,M.; LEE, M.W. **Development of a 95/5 Poly(L-lactide-coglycolide)/hydroxylapatite and α -Tricalcium Phosphate Scaffold as Bone Replacement Material via Selective Laser Sintering**. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, p. 17–25, 2008.

STAMATIALIS, D.F., PAPPENBURG, A.J., GIRONES. M., SAIFUL, S., SRIVATSA, N., BETTAHALLI, M., SCHMITMEIER, S., WESSLING, M. **Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering.** Journal of Membrane Science, v.308, p.1–34, 2008.

STEINGRÄBER, T.; SCHOOLTZ, T.; RODRIGUES, P. O. **Avaliação da influência de adjuvantes não-poliméricos solúveis na liberação do nimodipino a partir de formulações matriciais de liberação prolongada.** Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., v. 37 (2), p. 122-132, 2008.

STRIETH, S., WEGER, T., BARTESCH, C., BITTMANN, P., STELTER, K., BERGHAUS A, **Biocompatibility of porous polyethylene implants tissue-engineered by extracellular matrix and VEGF.** Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2009, p. 1566-1673.

STULZER, H.K. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas microparticulados de liberação modificada a base de quitosana contendo o antiviral aciclovir.** Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil, 2008.

SUN, Y.; PENG, Y.; CHEN, Y.; SHUKLA, A. J. **Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems.** Advanced Drug Delivery Reviews v. 55, p. 1201-1215, 2003.

TAY, B.Y.; ZHANG, S.X.; MYINT, M.H.; NEG, F.L., CHANDRASEKARAN, M.; TAN, L.K.A. **Processing of polycaprolactone porous structure for scaffold development.** Journal of Materials Processing Technology, Vol.182, 117-121, 2007.

TITA B., MIRCEA S., TITA D. **Synthesis and characterization of Zn(II) complex with Ibuprofen.** REVISTA DE CHIMIE (Bucharest), N° 11, 2011.

VEIGA, F.J.B. **Medicamentos orais de liberação controlada**. Coimbra: Bol. Farm. Coimbra; v. 12, n.2, p.17-87, 1988.

VERT, M.; LI, M.S.; SPENLEHAUER, G.; GUERIN, P. **Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters**. J. Mater. Sci, v. 3, p. 432 – 446, 1992.

VILA JATO, J. L. **Tecnologia Farmacêutica**. v. 2, Madrid: Editorial Sínteses, 1995.

VOLKMER, Tiago Moreno. **Obtenção e caracterização de hidroxiapatita porosa pelo método gelcasting de espumas para uso como implantes**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais. Porto Alegre, [139] p. Tese (Doutorado), 2006.

VOLPATO, N. **Time-Saving and Accuracy Issue in Rapid Tooling by Selective Laser Sintering**. Doctor of philosophy. The University of Leeds School of Mechanical Engineering, Leeds, UK, 2001.

VULCANI, V.A.S. **Matrizes de colágeno para liberação de progesterona**. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia – Escola de Engenharia de São Carlos/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo. São Carlos, Brasil, 2004.

YANG, Y.Y.; CHUNG, T.S.; NG, N.P. **Morphology, drug distribution, e in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method**. Biomaterials, p. 231-241, 2001.

YEONG, W.Y.; SUDARMADJI, N.; YU, H.Y.; CHUA, C.K.; LEONG, K.F.; VENKATRAMAN, S.S.; BOEY, Y.C.F.; TAN, L.P. **Porous polycaprolactone scaffold for cardiac tissue engineering fabricated by selective laser sintering**. Acta Biomaterialia, v. 6, p. 2028–2034, 2010.

YEONG, W.Y.; CHUA, C.K.; LEONG, K.F. CHANDRASEKARAN, M. **Rapid prototyping in tissue engineering: challenges and potential.** TRENDS in Biotechnology, v. 22, n. 12, 2004.

YONEDA, M.; et al. Repair of an intercalated long bone defect with a syntetic **biodegradable bone-inducing implant.** Biomaterials, 26, 2005. p. 5145-5152.

WANG, F. J., *et al.* **Cellulose acetate membranes for transdermal delivery of scopolamine base.** Elsevier, Materials Science and Engineering, n. 20, p. 93-100, 2002.

WANG, S.; GUO, S.; CHENG, L. **Disodium norcantharidate loaded poly(ϵ -caprolactone) microspheres I. Preparation and evaluation.** International Journal of Pharmaceutics, v. 350, p.130–137, 2008.

WILLIAMS, D.F. **Definitions in biomaterials.** Elsevier ed. Amsterdam, 1987.

Williams, J.M.; Adewunmi, A.; Schek, R.M.; Flanagan, C.L.; Krebsbach, P.H.; Feinberg, S.E.; Hollister, S.J.; Das, S. **Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering.** Biomaterials, Vol. 26, 4817-4827, 2005.

XIAO C., YANG M. **Controlled preparation of physical cross-linked starch-g-PVA hydrogel.** Carbohydrate Polymers 64, 2006. p. 37–40.

ZALFEN, M.A., NIZET, D., JEROME, C., JEROME, R., FRANKENNE, F., FOIDART, J.M., MAQUET, V., LECOMTE, F., HUBERT, P., EVRARD, B. **Controlled release of drugs from multi-component biomaterials.** Acta Biomaterialia, v.4, p.788-1796, 2008.

ZHAO J., GUO L. Y., YANG X. B., WENG J. **Preparation of bioactive porous HA/PCL composite scaffolds.** Applied Surface Science 255, 2008. p. 2942–2946.

ZEPON K. M. Fabricação Por Extrusão De Dispositivos Poliméricos Para Liberação De Antibiótico Visando Aplicações Médicas. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. Brasil, 2011.