

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E  
ENGENHARIA DE MATERIAIS**

Priscila Klauss

**DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS POLIMÉRICOS  
IMPLANTÁVEIS PARA A LIBERAÇÃO DE FÁRMACO  
FABRICADOS POR SINTERIZAÇÃO SELETIVA A LASER**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Doutor em Engenharia de Materiais.  
Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria.  
Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Kanis.

Florianópolis

2010

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária  
da  
Universidade Federal de Santa Catarina

K63d Klauss, Priscila

Desenvolvimento de dispositivos poliméricos implantáveis para a liberação de fármaco fabricados por sinterização seletiva a laser [tese] / Priscila Klauss ; orientador, Gean Vitor Salmoria. - Florianópolis, SC 2010.

174 p.: il., grafs., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais.

Inclui referências

1. Ciência dos materiais. 2. Engenharia de materiais. 3. Sinterização. 4. Polímeros. 5. Fármacos - Liberação. I. Salmoria, Gean Vitor. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica. III. Título.

CDU 620.1

Priscila Klauss

**DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS POLIMÉRICOS  
IMPLANTÁVEIS PARA A LIBERAÇÃO DE FÁRMACO  
FABRICADOS POR SINTERIZAÇÃO SELETIVA A LASER**

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de “Doutor”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Ciência e Engenharia de Materiais.

Florianópolis, 17 de setembro de 2010.

\_\_\_\_\_  
Prof. Carlos Augusto Silva de Oliveira, Dr.  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

\_\_\_\_\_  
Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.Ing  
Orientador  
UFSC

\_\_\_\_\_  
Prof. Luiz Alberto Kanis, Dr.  
Co-Orientador  
UNISUL

\_\_\_\_\_  
Prof. Márcio Celso Fredel, Dr.Ing.  
UFSC

\_\_\_\_\_  
Prof. Jonas de Carvalho, Ph.D  
USP – São Carlos

\_\_\_\_\_  
Prof. José A. Foggiatto, Dr.  
UTFPR

\_\_\_\_\_  
Prof. Guilherme M. O. Barra, Dr.  
UFSC

\_\_\_\_\_  
Prof. Carlos H. Ahrens, Dr. Eng.  
UFSC



## **DEDICATÓRIA**

À minha amiga, companheira e irmã  
Ana Paula Klaus, por todo incentivo,  
apoio e amor incondicional.



## AGRADECIMENTOS

Ao professor Gean Vitor Salmoria por sua orientação e apoio prestados para a realização deste trabalho e pela oportunidade de fazer parte do grupo CIMJECT durante seis anos.

Ao professor Luiz Alberto Kanis, a quem devo especial gratidão, pela co-orientação, amizade, incentivo, apoio e, principalmente, paciência – meus sinceros agradecimentos por compartilhar seus conhecimentos e pela colaboração no desenvolvimento do trabalho.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), ao programa de Pós-Graduação em Ciências e Engenharia de Materiais e ao CNPq pelo apoio financeiro.

Ao Rogério, Chefe de Expediente do PGMAT, pela amizade, paciência e todos os auxílios prestados.

Aos amigos do CIMJECT Lelo, Aldren, André Germanovix, Mariano, Nilo, Ricardo, Manuela, Nathália, Alessandra e Fernandinho, pelo ótimo ambiente de trabalho e contribuições para a realização deste trabalho. À Karine Zepon, pelo auxílio na área farmacêutica e por ter se tornado uma grande e dedicada amiga. Ao amigo Rodrigo Paggi, agradeço por toda a ajuda imensurável no decorrer desse trabalho e pela valiosa amizade. Aos meus grandes amigos Daliana, Tatiana Bendo, Janaina e Peixoto, pela amizade sincera e apoio sempre que precisei.

Aos estagiários do laboratório LCM, pelas análises de MEV. À minha grande amiga Misleine de Castro A. (Miss), pela amizade desde a época da graduação, confiança e por ter contribuído de forma significativa para o desenvolvimento deste trabalho. À Patricia Bodanese Prates (Paty) pela amizade e realização das análises de Raios-X.

Ao laboratório LCME e à Deise pelas análises de MEV.

À Marilena Valadares Folgueras, pela valorosa amizade e contribuições para este trabalho.

Aos alunos do laboratório TECFARMA, Jorge e Talita, pelo apoio prestado.

À Marly Soldi, pelas várias conversas muito enriquecedora e pela amizade. Também agradeço pelo auxílio prestado durante as análises térmicas.

Aos amigos do Polimat, Rodrigo Cercená por estar sempre disposto a ajudar e a Adriana de Melo que se tornou uma grande amiga.

Aos amigos do laboratório POLICOM – Cláudia e Ecco, por toda a ajuda e amizade. Ao professor Guilherme Barra (Guiga) pela amizade, pela disposição em ajudar sempre que precisei e por ser um exemplo de profissional e pessoa.

Aos laboratórios LABMAT, LABSOLDA e CERCEMAT – UFSC.

À Central de análises – UFSC.

Aos membros da banca pelas contribuições.

À todas as minhas amigas, que sempre me apoiaram durante esta importante etapa de minha vida, em especial: Maísa, Tatiana Bendo, Cintia, Juliana Pfitzenreuter, Vanessa, Juliana Borin, Carol Dias Kestenbach e Karina Donadel.

À minha mãe Ligia, meu pai Vilson, minha irmã Ana Paula, minha dinda Liane, minha prima Luise e meu tio Alexandre, por todo amor e apoio sempre que precisei.

Ao meu amor João Paulo M. Feijão, por fazer parte da minha vida.

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

## RESUMO

Neste trabalho foram desenvolvidos sistemas porosos de policaprolactona do tipo matriz e reservatório para a liberação de progesterona, utilizando a técnica de Sinterização Seletiva a Laser.

Metodologia de projeto foi utilizada como forma de organização para o desenvolvimento do produto, sendo de grande valia para o estabelecimento das necessidades, funções, forma e material do produto a ser projetado e fabricado.

Entre as análises realizadas para caracterização dos corpos de prova, Raios-X e  $\tan \delta$  confirmaram o efeito plastificante da progesterona na cadeia polimérica, o que contribuiu para o decréscimo nos valores de módulo elástico, tensão máxima, módulo de armazenamento ( $E'$ ) e resistência à fadiga, quando comparados aos corpos de prova fabricados sem progesterona. A presença do fármaco na superfície do polímero dificulta a coalescência das partículas poliméricas, sendo outro fator que pode ter contribuído para o decréscimo nos valores de módulo de elasticidade. Entre os corpos de prova fabricados com progesterona, foi observado que quanto maior o grau de sinterização, maiores são os valores de módulo elástico, módulo de armazenamento e resistência à fadiga.

Os valores de perda de massa dos corpos de prova foram atribuídos a fatores como o efeito plastificante da progesterona; intumescimento do polímero; porosidade e grau de sinterização.

Entre os modelos matemáticos que descrevem o mecanismo de liberação de fármaco, o de Ordem Zero apresentou coeficiente de correlação superior a 0,99, confirmado pelo valor de  $n$  próximo a 1, da equação da Lei das Potências. Este resultado pode ser atribuído a uma sobreposição de fatores, como: progesterona na superfície do polímero, porosidade, baixa cristalinidade do polímero causada pela presença de progesterona, intumescimento e degradação/erosão do polímero.

Para os sistemas tipo reservatório, os perfis de liberação do fármaco para o reservatório R (40 mg de progesterona no núcleo) e R\* (15% de progesterona nas paredes e 40mg no núcleo) demonstraram que a quantidade de fármaco liberada mostrou-se linear com o tempo, caracterizando uma cinética de liberação de ordem zero.

Palavras – Chave: sinterização seletiva a laser; dispositivos poliméricos implantáveis; liberação de fármaco.



## ABSTRACT

In this work were developed Polycaprolactone porous systems of matrix and reservoir type for the release of progesterone, using Selective Laser Sintering technique.

Project methodology was used as a form of organization for product development, being very important for establishing the requirements, functions, shape and material of the product to be designed and manufactured.

Among the analysis performed to characterize the specimens, x-Ray and  $\tan \delta$  confirmed the plasticizing effect of progesterone on the polymer chain, which make the decrease of elastic modulus, ultimate strength, storage modulus ( $E'$ ) and fatigue resistance more accentuated, compared to the specimens produced without progesterone. The drug presence on the polymer's surface makes the coalescence of polymer particles worse, being another factor that may have contributed to the decrease in the values of elastic modulus. Among the specimens produced with progesterone, it was observed that the greater the sintering degree, the higher values of elastic modulus, storage modulus and fatigue resistance.

The samples mass loss was attributed to factors such as the plasticizing effect of progesterone, swelling of the polymer, porosity and degree of sintering.

Among the mathematical models that describe the drug delivery mechanism, the Zero Order showed a correlation coefficient greater than 0.99, which was confirmed by the value of  $n$  close to 1, using the Power Law equation. This result can be related to factor combinations: progesterone on the polymer surface, porosity, low crystallinity of the polymer caused by the presence of progesterone, polymer swelling and degradation / erosion.

For the reservoir type systems, the drug release profiles from the reservoirs R and R \* showed that the amount of drug released was linear along time, representing a kinetic zero order release.

Keyword: selective laser sintering; polymeric implantable devices; drug delivery.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Micrografia da microestrutura de scaffold de PEAD fabricado por SLS (Dabbas, 2006).....	30
Figura 2 - Micrografias de microestrutura de peças de PMMA e PS fabricadas por SLS (Leite, 2007). ....	30
Figura 3 – Principais tipos de liberação de fármaco (Rodrigues e Silva, 2005).....	35
Figura 4 - Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema monolítico (adaptado de Sigma-Aldrich, 2009). ....	37
Figura 5 - Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema reservatório (adaptado de Sigma-Aldrich, 2009).....	38
Figura 6 - Esquema do processo de sinterização seletiva a laser (adaptado de Tan et al.,2003).....	46
Figura 7 - Aspectos da coalescência de polímeros: (a) contato entre as partículas; (b) crescimento do contato e; (c) equilíbrio das propriedades das partículas nos pontos de contato (Narkis e Rosenzweig, 1995).....	47
Figura 8 - Superfície dos corpos de prova de policarbonato sinterizado por SLS sob densidades de energia de: (a) 0,036; (b) 0,061; (c) 0,07; (d) 0,094; (e) 0,10 e (f) 0,12 J/mm <sup>2</sup> (Ho et al., 1999). ....	49
Figura 9 - Relação entre o efeito da forma da partícula e a densidade relativa (German, 1994) .....	50
Figura 10 - Variação da densidade versus o tamanho de partícula (adaptado de Ho et. al., 2002).....	50
Figura 11 - Efeito do tamanho das partículas sobre a temperatura máxima na camada de pó (Ho et al., 2002). ....	51
Figura 12 - Micrografias de amostras PEEK puro com temperatura da plataforma de 110 °C e potência do laser de (a) 10W, (b) 12W, (c) 14W e (d) 16W (Tan et al., 2003).....	52
Figura 13 - Micrografias de amostras PEEK puro sinterizado produzidos com temperatura da plataforma de 140 °C e potência do laser de (a) 9W, (b) 12W, (c) 16W, (d) 20W, (e) 24W e (f) 28W (Tan et al., 2003).....	52

Figura 14 – Scaffolds porosos com geometrias cúbica e cilíndrica (Das et al. 2003).....	53
Figura 15 – Scaffold fabricado em Nylon-6 e implantado (Das et al. 2003). .....	53
Figura 16 - (a) Projeto do arquivo STL do scaffold poroso e (b) scaffold de PCL fabricado por SLS (Williams et al., 2005). ....	54
Figura 17 - Peça de PA2200/HAP com gradiente funcional e suas micrografias da superfície nas regiões com 5%, 10% e 20% de hidroxiapatita (Dabbas, 2006). .....	55
Figura 18 – Peça de PEAD/HAP com gradiente funcional e suas micrografias da superfície nas regiões com: 5%, 10%, 20% de hidroxiapatita (Dabbas, 2006). .....	56
Figura 19- O efeito da temperatura da plataforma, velocidade de varredura e energia do laser sobre o grau de sinterização do pó de PLG com tamanho de partículas de 50-125 µm [(a) - (e)] e 125-250 µm (f): (a) 65 0C, 2540 mm / s e 20 W, (b) 65 0C, 1905 mm / s e 20 W, (c) 65 0C , 1905 mm / s e 5 W, (d) 65 0C, 1905 mm / s e 25 W, (e) 100 0C, 1270 mm / s e 25 W (f) 100 0C, 1270 mm / s e 25 W (Simpson et al. 2007). .....	57
Figura 20- Descrição esquemática e a peça fabricada no formato de garra (Chung e Das , 2008).....	58
Figura 21 - Descrição esquemática e o scaffold fabricado no formato de um manguito rotator (Chung e Das, 2008). .....	58
Figura 22- Estrutura cúbica com dimensões e coordenadas do sistema utilizado (Eosoly et al., 2010). .....	59
Figura 23– Imagem de MEV da superfície do scaffold na região sólida (Eosoly et al., 2010).....	59
Figura 24 – Estrutura cúbica e o sistema de coordenadas utilizado (Eosoly et al., 2010). .....	60
Figura 25- Morfologia das partículas de PCL fabricados com 3W de potência do laser e velocidade de varredura de 3180 mm s-1 (a) aumento de 35 vezes; (b) aumento de 100 vezes e (c) macroestrutura do scaffold sinterizado (Yeong et al., 2010). ...	61
Figura 26 – Micrografias das amostras construídas com duas e três paredes (Low et al., 2001). .....	62

Figura 27– Fluxograma da metodologia empregada para o desenvolvimento do trabalho. ....	63
Figura 28 – Modelo de processo de desenvolvimento de produto (adaptado de Netto, 2003 e Daré, 2001). ....	64
Figura 29 – Matriz da casa da qualidade do produto. ....	67
Figura 30 – Modelos de dispositivos de liberação de fármaco do tipo Matriz e Reservatório (adaptado de adaptado de Sigma-Aldrich, 2009). ....	68
Figura 31 – Modelos em SolidWorks para a solução adotada: matriz e reservatório. ....	69
Figura 32 - Estrutura química da progesterona.....	70
Figura 33 - Estrutura química do PEAD. ....	71
Figura 34 – Micrografia do PEAD particulado (Leite, 2007). ....	71
Figura 35 - Micrografias de PEAD: (a) superfície e (b) fratura criogênica. ....	72
Figura 36 - Curvas tensão versus deformação para amostras de PEAD preparadas com diferentes tamanhos de partícula. ....	74
Figura 37 - Superfície de fratura da amostra de PEAD, fabricada com tamanhos de partícula entre 212 a 380 $\mu\text{m}$ . ....	75
Figura 38 – Estrutura química do (a) amido - celulose e (b) acetato de celulose. ....	75
Figura 39 - Micrografias dos pós de (a) Amido - celulose e (b) Acetato de celulose. ....	76
Figura 40 – Micrografias das superfícies das amostras sinterizadas de amido - celulose. ....	78
Figura 41 – Micrografias das superfícies das amostras sinterizadas de acetato de celulose. ....	78
Figura 42 - Curvas de tensão versus deformação para amostras de amido- celulose e acetato de celulose preparadas com diferentes tamanhos de partícula. ....	80
Figura 43 – Micrografias das fraturas criogênicas das amostras sinterizadas de amido – celulose. ....	81
Figura 44 - Micrografias das fraturas criogênicas das amostras sinterizadas de acetato de celulose. ....	81

Figura 45 – Estrutura química da policaprolactona. ....	82
Figura 46 – Micrografias com aumento de 20 vezes das superfícies das amostras de PCL (150 - 212 $\mu\text{m}$ ) sinterizadas com valores de densidade de energia de: (a) 0,09; (b) 0,14; (c) 0,18; (d) 0,23; (e) 0,27 (J/mm <sup>2</sup> ). ....	83
Figura 47 – Micrografias com aumento de 50 vezes da superfície das fraturas criogênicas das amostras de PCL (150 - 212 $\mu\text{m}$ ) sinterizadas com valores de densidade de energia de: (a) 0,09; (b) 0,14; (c) 0,18; (d) 0,23; (e) 0,27 (J/mm <sup>2</sup> ). ....	84
Figura 48 – Curva de tensão versus deformação de amostras de PCL (150 – 212 $\mu\text{m}$ ) preparadas com diferentes valores de densidade de energia do laser. ....	85
Figura 49 - Superfície das amostras de PCL com diferentes tamanhos de partícula ( $\mu\text{m}$ ) e densidades de energia do laser (J/mm <sup>2</sup> ). ...	87
Figura 50 – Superfícies fraturadas das amostras de PCL com diferentes tamanhos de partículas ( $\mu\text{m}$ ) e densidades de energia do laser (J/mm <sup>2</sup> ). ....	88
Figura 51 - Esquema ilustrativo do equipamento protótipo SLS (Dabbas, 2006).....	91
Figura 52 - Geometria do corpo de prova para a confecção dos dispositivos do tipo matriz (Leite, 2007).....	92
Figura 53 - Molde para a fabricação dos corpos de prova maciços. ....	93
Figura 54- Esquema do dispositivo tipo reservatório. ....	97
Figura 55 – Micrografias das partículas de PCL com granulometrias 125 a 150 $\mu\text{m}$ e 150 a 212 $\mu\text{m}$ . ....	99
Figura 56 - Micrografias das partículas de progesterona. ....	100
Figura 57 – Espectroscopia por energia dispersiva de (a) PCL e (b) progesterona. ....	101
Figura 58 - Espectro de infravermelho com transformada de Fourier dos pós de (a) PCL e (b) progesterona. ....	102
Figura 59 – Difractogramas de raios-X para os pós de (a) PCL e (b) progesterona. ....	103
Figura 60 – Curva de DSC para os pós de (a) PCL e (b) progesterona. ....	104

Figura 61 - Corpo de prova de PCL fabricado com 15% progesterona.....	105
Figura 62 – Micrografias com aumento de 30 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 0% de progesterona...	106
Figura 63 – Micrografias com aumento de 30 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 15% de progesterona.	107
Figura 64 – Micrografias com aumento de 100 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 0% de progesterona...	108
Figura 65 – Micrografias com aumento de 100 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 15% de progesterona.	108
Figura 66 - Micrografia do corpo de prova indicando (a) partículas de progesterona, (b) matriz polimérica e (c) progesterona recristalizada e suas respectivas análises de EDS. ....	109
Figura 67 – Micrografias com aumento de 120 vezes das fraturas criogênicas dos corpos de prova sinterizados com 0% de progesterona.....	110
Figura 68 – Micrografias com aumento de 120 vezes das fraturas criogênicas dos corpos de prova fabricados com 15% de progesterona.....	111
Figura 69 – Difratomogramas de raios-x dos corpos de prova fabricados com (a) 0% de progesterona e (b) 15% de progesterona. ....	112
Figura 70 – Curvas de tensão versus deformação dos corpos de prova fabricados com (a) 0% de progesterona (b) 15% Progesterona. ....	114
Figura 71 – Módulos E' dos corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona. ....	117
Figura 72 – Tangente de perda (Tan $\delta$ ) dos corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona. ....	119
Figura 73 – Comportamento do material com (a) 0% e (b) 15% de progesterona sob carregamento cíclico. ....	121
Figura 74 – Influência na cristalinidade (%) com a variação da porcentagem de progesterona; granulometria e densidade de energia do laser. ....	122

Figura 75 – Influência no módulo de elasticidade (MPa) com a variação da porcentagem de progesterona; granulometria e densidade de energia do laser. ....	122
Figura 76 – Influência na Tg (0C) com a variação da porcentagem de progesterona; granulometria e densidade de energia do laser.	123
Figura 77 - Micrografias com aumento de 30 vezes dos corpos de prova sinterizados e maciço, com 15% de progesterona, para ensaio de liberação do fármaco.....	124
Figura 78 - Micrografias com aumento de 100 vezes dos corpos de prova sinterizados e maciço, com 15% de progesterona, para ensaio de liberação do fármaco.....	125
Figura 79 - Micrografias com aumento de 120 vezes dos corpos de prova sinterizados e maciço, fraturados criogenicamente, com 15% de progesterona, para ensaio de liberação do fármaco. ..	126
Figura 80 – Mecanismo de reação de hidrólise da policaprolactona. ....	127
Figura 81 – Micrografias dos corpos de prova sinterizados e maciço, com 15% de progesterona, após 116 dias em solução tampão fosfato salino (pH 7,4) a 37 0C.....	128
Figura 82 – Micrografia do corpo de prova B3 (com aumento de 500 vezes), após 116 dias em solução tampão fosfato (pH 7,4) a 37 0C.....	129
Figura 83 – Micrografias das fraturas criogênicas dos corpos de prova sinterizados e maciço, com 15% de progesterona, após 116 dias em solução tampão fosfato salino (pH 7,4) a 37 0C.	130
Figura 84 – Perfis de liberação da progesterona de corpos de prova de policaprolactona com diferentes granulometrias e densidades de energia do laser. ....	133
Figura 85 – Gráficos resultantes da aplicação dos modelos matemáticos de Ordem Zero; Higuchi e Lei das Potências para os corpos de prova fabricados com PCL/ 15% de progesterona. ....	137
Figura 86 - Esquema dos principais fatores que contribuem para o processo de liberação do fármaco. As esferas maiores representam o polímero e as menores o fármaco. ....	140
Figura 87 - Esquema do dispositivo tipo reservatório. ....	141

Figura 88 - Desenho para a fabricação dos dispositivos. ....	141
Figura 89 – Micrografias referentes (a) base, (b) parede e (c) topo do dispositivo tipo reservatório. ....	142
Figura 90 – Micrografias das fraturas criogênicas referentes a (a) base, (b) parede e (c) topo do dispositivo tipo reservatório. ..	143
Figura 91 – Imagens do dispositivo tipo reservatório demonstrado (a) topo (b) vista do núcleo. ....	144
Figura 92 - Esquema do dispositivo tipo reservatório (R* ).....	146
Figura 93 – Micrografias da base e do topo do dispositivo tipo reservatório (R), com aumentos de 30 e 100 vezes, após 78 dias em solução tampão fosfato salina (pH 7,4), à 37 0C.....	146
Figura 94 – Micrografias da base e do topo do dispositivo tipo reservatório (R*), com aumentos de 30 e 100 vezes, após 49 dias em solução tampão fosfato salino (pH 7,4), à 37 0C. ....	147
Figura 95 – Perfis de liberação da progesterona dos dispositivos do tipo reservatório (R e R*). ....	148



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Expoente $n$ da Lei das Potências e mecanismos de liberação de fármacos de diferentes geometrias (Siepman e Peppas, 2001; Peppas, 1985). .....	43
Tabela 2 - Valores de densidade volumétrica, aparente e teórica de amostras de PEAD preparadas com diferentes tamanhos de partícula. ....	73
Tabela 3 – Propriedades mecânicas das amostras de PEAD preparadas com diferentes tamanhos de partícula. ....	74
Tabela 4 – Condições de processamento e características físicas de amostras de amido-celulose. ....	77
Tabela 5 - Condições de processamento e características físicas de amostras de acetato de celulose. ....	77
Tabela 6 – Valores de densidade volumétrica, teórica e aparente das amostras de amido – celulose e acetato de celulose preparadas com diferentes tamanhos de partícula. ....	79
Tabela 7- Propriedades mecânicas de amostras de amido – celulose e acetato de celulose preparadas com diferentes tamanhos de partícula. ....	80
Tabela 8 – Propriedades mecânicas de amostras de PCL preparadas fabricadas com diferentes valores de densidade de energia.....	86
Tabela 9 – Códigos atribuídos aos corpos de prova fabricados com diferentes granulometrias, densidades de energia do laser e porcentagem de progesterona. ....	105
Tabela 10 – Valores em % da cristalinidade dos corpos de prova fabricados com 0% e 15% de progesterona. ....	113
Tabela 11 - Propriedades mecânicas das peças fabricadas com (a) 0% e (b) 15% de Progesterona em ensaios de tensão versus deformação ( $n=3$ ). ....	115
Tabela 12 – Valores de $T_g$ para corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona. ....	119
Tabela 13 – Valores referentes à porcentagem de perda de massa dos corpos de prova, após 116 dias em solução tampão (pH 7,4) à 37 oC. ....	131

Tabela 14 – Valores de perda de massa do polímero e liberação da progesterona (%).	134
Tabela 15 - Resultados obtidos através das curvas referentes à Ordem Zero, Higuchi e Lei das Potências	138
Tabela 16 – Valores dimensionais do dispositivo.	145
Tabela 17 – Valores dos coeficientes de correlação e constantes de liberação para os reservatórios R e R*.	149

## LISTA DE ABREVIATURAS

- 3DP- Impressão tridimensional (*Three dimensional printing*)  
CAD – Projeto auxiliado por computador (*Computer Aided Design*)  
CAM – Manufatura auxiliada por computador (*Computer Aided Manufacturing*)  
EDS – Espectroscopia de energia dispersiva  
EOS – *Electro Optical System*  
Nd :YAG – Neodímio ítria alumina garnets  
CO<sub>2</sub> - Gás carbônico (dióxido de carbono)  
DDD – dispositivo de liberação de fármaco (*drug delivery device*)  
PCL – Policaprolactona  
HAP – Hidroxiapatita  
*PEEK - Polietereetercetona*  
DMA – Análise dinâmico-mecânica (*Dynamical Mechanical Analysis*)  
DRX - Difração de raios-X  
DSC – Calorimetria diferencial de varredura (*Diferencial Scanning Calorimetry*)  
FDM – Modelagem por fusão e deposição (*Fused Deposited Modeling*)  
FGM – Materiais com gradiente funcional (*Functionally Graded Materials*)  
FTIR – Espectroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared*)  
MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura  
PA12 – Poliamida 12  
PA6 – Poliamida 6  
PEAD - Polietileno de alta densidade  
PMMA - Polimetilmetacrilato  
PS – Poliestireno  
RP – Prototipagem rápida (*Rapid Prototyping*)  
SL – Estereolitografia (*Stereolithography*)  
SLF – Sistemas de liberação de fármaco  
SLS - Sinterização seletiva a laser (*Selective Laser Sintering*)  
STL – Arquivo Estereolitografia (malha triangular)  
*T<sub>g</sub> - Temperatura de transição vítrea*  
*T<sub>m</sub> - Temperatura de fusão*



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	27
1.1 Definição do Problema.....	27
1.2 Justificativas .....	29
1.3 Objetivos da Pesquisa.....	31
1.4 Estrutura do Trabalho.....	32
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	33
2.1 Polímeros e aplicações biológicas.....	33
2.2 Sistemas de Liberação de Fármaco .....	34
2.3 Mecanismos de liberação de fármaco .....	36
2.4 Difusão em matrizes poliméricas .....	39
2.5 Cinética de liberação de fármacos .....	41
2.6 Prototipagem Rápida.....	44
2.7 Sinterização seletiva a laser.....	45
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	63
3.1 Planejamento do desenvolvimento do produto .....	64
3.1.1 Motivação e projeto informacional .....	65
3.1.2 Projeto conceitual.....	67
3.1.3 Projeto preliminar .....	69
3.2 Investigações sobre a processabilidade de polímeros utilizados no desenvolvimento de dispositivo de liberação controlada .....	70
3.2.1 Fabricação e caracterização dos corpos de prova porosos de PEAD .....	70
3.2.2 Fabricação e caracterização dos corpos de prova porosos de amido-celulose e acetato de celulose.....	75
3.3 Fármaco e polímeros estudados .....	89
3.4 Moagem dos polímeros .....	89
3.5 Determinação da distribuição granulométrica .....	90
3.6 Processo de mistura dos pós .....	90
3.7 Sinterização Seletiva a Laser .....	90
3.8 Fabricação dos corpos de prova maciços .....	92

3.9 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR).....	93
3.11 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) .....	93
3.12 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC).....	94
3.13 Difração de Raios-X.....	94
3.14 Ensaio Mecânicos .....	94
3.15 Determinação da porosidade .....	95
3.16 Curvas analíticas para doseamento da progesterona .....	96
3.17 Ensaio de liberação do fármaco .....	96
3.18 Determinação da solubilidade do fármaco .....	96
3.19 Determinação da perda de massa dos corpos de policaprolactona .....	96
3.20 Fabricação dos dispositivos do tipo reservatório: Estudo de Casos .....	97
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	99
4.1 Fabricação e caracterização de corpos de prova de policaprolactona com progesterona (dispositivo tipo matriz)..	99
4.2 Estudo da liberação do fármaco para as matrizes de policaprolactona com progesterona .....	123
4.3 Estudo de casos: fabricação de dispositivos tipo reservatório ..	140
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	151
5.1 Conclusões .....	151
5.2 Recomendações para trabalhos futuros .....	154
REFERÊNCIAS .....	155
PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA .....	173

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Definição do Problema

Visando atender às necessidades de um mercado cada vez mais exigente, a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias na área de materiais e de processos de fabricação tem sido objeto de muitos trabalhos científicos que buscam inovações tecnológicas na área da saúde.

O uso de materiais poliméricos para aplicação na área biomédica está em constante ascensão com aplicação em implantes, próteses e reparações nos campos de dermatologia, 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, reparo ósseo e dispositivos para liberação controlada de fármacos (Azevedo, 2002).

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 em um local específico, o que aumenta a sua eficácia e segurança (Jain, 2008). Existem dois tipos principais de dispositivos para liberação controlada de fármacos: i) monolítico (ou matriz) e ii) reservatório.

Nos dispositivos do tipo monolítico o fármaco encontra-se distribuído homogeneamente ou solubilizado na matriz polimérica. Em matrizes poliméricas inertes, o processo de liberação do fármaco ocorre por difusão. Quando as matrizes poliméricas são hidrofílicas e não inertes, o processo é regulado por intumescimento do polímero, difusão e erosão da matriz. Os dispositivos monolíticos podem ser empregados em diversas formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas gelatinosas, grânulos, sistemas transdérmicos e implantes (Yasukawa et al., 2005; Kanis, 2005).

Sistemas do tipo reservatório são dispositivos no qual o fármaco (sólido ou líquido) encontra-se em um núcleo isolado do meio externo por uma capa ou membrana, geralmente polimérica (Massod, 2007; Florence e Atwood, 2003). Neste tipo de sistema a concentração de saturação do fármaco no interior do dispositivo é essencial para manter um gradiente de concentração constante através da membrana (Bajpai et al., 2008). O mecanismo de transporte do fármaco através da membrana é controlado por difusão e depende da solubilidade do fármaco, da

afinidade química entre o fármaco e a matriz polimérica, do caráter hidrofílico (ou a polaridade) da matriz polimérica e da microestrutura e porosidade da matriz polimérica.

Dispositivos para liberação controlada de fármacos disponíveis comercialmente, compostos polímeros e blendas poliméricas, são fabricados por diferentes processos como evaporação de solventes, vazamento, extrusão, moldagem por compressão, moldagem por injeção e outros (Chung et al., 2001; Chang et al., 2005; Breitenbach, 2002; Douglas et al., 2010; Quinten et al., 2009; Colombo et al., 2000).

Na fabricação de dispositivos porosos existem processos que podem ser aplicados com maior facilidade. Dentre as técnicas de fabricação rápida por adição de camadas, a sinterização seletiva a laser (*Selective Laser Sintering* - SLS), a impressão tridimensional (3D-*Printing*), e a modelagem por fusão e deposição (*Fused Deposition Modeling* - FDM) permitem a fácil fabricação de dispositivos porosos.

O processo de SLS apresenta ainda algumas facilidades para a fabricação de dispositivos, com controle de microestrutura, porosidade e função, tais como: o controle localizado da composição e dos parâmetros de processo, bem como uma grande liberdade na construção de “geometrias complexas”. A sinterização seletiva a laser baseia-se na sinterização de materiais particulados, através do calor fornecido por um feixe de laser infravermelho, para formar um objeto sólido pela deposição de camadas. Esta técnica vem se destacando no cenário tecnológico para produção rápida de alto e baixo volume, fazendo componentes e protótipos visuais e funcionais (Ho et al., 2002).

Trabalhos na área de fabricação de dispositivos de liberação de fármaco por processos de fabricação rápida por adição de camadas têm sido desenvolvidos. Massod (2007) demonstrou a viabilidade de se construir esses dispositivos de liberação de fármaco utilizando a técnica de Modelagem por Fusão e Deposição (FDM).

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) desenvolveram estudos na fabricação de dispositivos de liberação de fármaco por SLS. O fármaco modelo (azul de metileno) e o polímero foram misturados mecanicamente e sinterizados no formato de cilindro com anéis concêntricos como barreira à difusão para que a taxa de liberação seja controlada.

O Laboratório de Projeto e Fabricação de Componentes de Plástico Injetados (CIMJECT) do Departamento de Engenharia

Mecânica da UFSC vem desde 2003 desenvolvendo pesquisas na área de fabricação rápida por SLS com materiais poliméricos em colaboração com outros laboratórios no Brasil. Este fato vem gerando tecnologia tanto na preparação de materiais poliméricos particulados, quanto no desenvolvimento de componentes com microestrutura controlada. Estudos sobre compósitos e blendas com potencial aplicação no setor aeroespacial, em materiais tribológicos e em engenharia de tecidos foram realizados no laboratório CIMJECT (Dabbas, 2006; Leite, 2007; Kulman, 2006; Paggi, 2008).

Desta maneira, este trabalho investiga o desenvolvimento de dispositivos poliméricos para liberação controlada de fármacos utilizando a tecnologia de sinterização seletiva a laser, buscando aplicar e ampliar conhecimentos já existentes no laboratório CIMJECT para a fabricação por SLS com controle de estrutura e propriedades de produtos poliméricos sinterizados.

## 1.2 Justificativas

A disponibilidade comercial do material polimérico particulado utilizado no processo de sinterização seletiva a laser é ainda um pouco restrita. Geralmente são utilizados polímeros particulados como a Poliamida 2200 (EOS), Poliamida Duraform (3D System), Policarbonato LPC-3000 (3D System) e Poliestireno (3D System e EOS) fornecidos pelos próprios fabricantes da máquina de SLS. Observa-se desta forma, que para o desenvolvimento de novas aplicações utilizando a SLS de materiais poliméricos, cada vez mais é necessária a diversificação de materiais poliméricos particulados, bem como o estudo do processamento e das propriedades destes novos materiais.

O uso de uma gama maior de polímeros e misturas destes, com características adequadas para serem utilizados no processo de SLS abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de produtos poliméricos porosos com aplicações nas áreas de dinâmica de fluidos e biomédica.

Low et al. (2001) demonstrou que a macroestrutura e a porosidade dos dispositivos podem ser controladas variando os parâmetros de processo da máquina de SLS. Ressalta que a técnica permite fabricar peças com porosidade interconectada que, para dispositivos de liberação de fármaco é de grande valia, pois irão permitir

que a difusão do fármaco seja feita pelos poros, quando em contato com o ambiente biológico.

Dabbas (2006) mostrou em sua dissertação a viabilidade de se construir *scaffolds* de compósitos poliméricos a base de PA12 e PEAD com porosidade controlada para aplicação em engenharia de tecidos pela técnica de SLS (Figura 1)

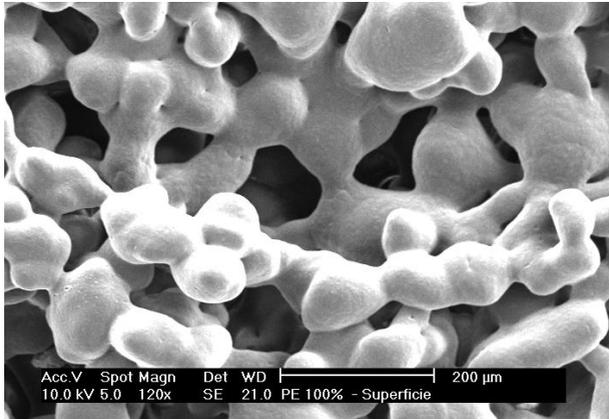


Figura 1 - Micrografia da microestrutura de scaffold de PEAD fabricado por SLS (Dabbas, 2006).

Leite (2007) estudou a sinterização de diferentes materiais poliméricos e observou a grande influência da viscosidade do material (na temperatura de processamento) para a formação da microestrutura e porosidade da peça sinterizada por SLS. Estudos com PS e PMMA mostraram que polímeros com baixo peso molecular e índice de fluidez elevado permitem diminuir muito a porosidade das peças (Figura 2).

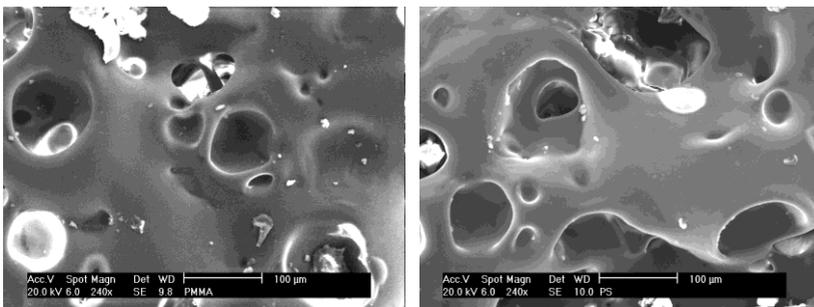


Figura 2 - Micrografias de microestrutura de peças de PMMA e PS fabricadas por SLS (Leite, 2007).

O crescente empenho dos pesquisadores em desenvolver sistemas de liberação controlada de fármaco, para diferentes aplicações cada vez menos invasivas, se justifica pelas inúmeras vantagens que há em relação aos métodos convencionais de tratamentos. Dentro deste contexto foi estudado o desenvolvimento de dispositivos poliméricos por SLS para a liberação controlada de fármacos, observando características como desempenho, custo, processabilidade dos polímeros e fármacos investigados, estrutura, comportamento mecânico e químico dos dispositivos estudados.

### **1.3 Objetivos da Pesquisa**

O objetivo principal deste trabalho é investigar a fabricação, por sinterização seletiva a laser, de dispositivos poliméricos com fármaco para liberação controlada.

#### **Objetivos específicos:**

- Planejar o desenvolvimento da fabricação por sinterização seletiva a laser de dispositivo polimérico para 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 dispositivo polimérico para liberação controlada de fármaco.
- Investigar a processabilidade por SLS de polímeros selecionados na etapa de projeto preliminar para a fabricação por sinterização seletiva a laser de dispositivo polimérico para liberação controlada de fármaco.
- 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 os fatores mais importantes para a otimização da fabricação por sinterização seletiva a laser de dispositivo polimérico para liberação controlada de fármaco.
- Fabricar e caracterizar dispositivo polimérico para liberação controlada de fármaco.

## 1.4 Estrutura do Trabalho

A presente tese está estruturada em capítulos que introduzem e abordam diferentes aspectos relacionados com a fabricação por sinterização seletiva a laser de dispositivo polimérico para liberação controlada de fármaco.

No primeiro capítulo, serão mostradas as motivações e justificativas deste estudo envolvendo a fabricação por sinterização seletiva a laser de dispositivo polimérico para liberação controlada de fármaco.

No segundo capítulo será apresentada a revisão bibliográfica sobre dispositivos de liberação controlada de fármacos, prototipagem e fabricação rápida.

No terceiro capítulo será descrita a seção experimental do trabalho envolvendo os materiais a serem utilizados, o processo de moagem dos polímeros, a fabricação de corpos de prova e dispositivos e a caracterização microestrutural, mecânica e química destes.

No quarto capítulo, resultados e discussão serão apresentados e, avaliadas as investigações sobre a processabilidade dos polímeros investigados, a preparação de corpos de prova de polímero-fármaco e a fabricação por sinterização seletiva a laser de dispositivo polimérico para liberação controlada de fármaco.

Finalmente, no quinto capítulo serão apresentadas as conclusões dos estudos realizados, considerando as particularidades, vantagens e desvantagens da fabricação por sinterização seletiva a laser de dispositivo polimérico para liberação controlada de fármaco. Neste capítulo, são ainda apresentadas sugestões para trabalhos futuros.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Polímeros e aplicações biológicas

Os biomateriais poliméricos estão em constante ascensão na área médica, com aplicação na engenharia de tecidos na fabricação de *scaffolds* (Chung e Park, 2007; Hutmacher, 2000), como implantes (Fung e Saltzman, 1997), órgãos artificiais, próteses, oftalmologia, odontologia, reparo ósseo (Azevedo, 2002) e como sistemas de liberação de fármaco (Freiberg e Zhu, 2004)

Biomateriais são definidos como materiais de origem sintética ou natural, que quando inseridos no corpo são capazes de tratar, melhorar ou substituir tecidos, órgãos ou funções do corpo. Podem servir como veículo, matriz (suporte) ou como estimulador para o crescimento de novos tecidos (Soares et al., 2005; Silveira, 2007).

Para que esses materiais possam ser utilizados como implantes necessitam apresentar biocompatibilidade com o ambiente o qual será empregado, ou seja, não devem causar reações nocivas, 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 e Cudworth II, 1998). Segundo Angelova e Hunkeler (1999), biocompatibilidade define-se como a habilidade de um material provocar uma resposta adequada por parte do tecido hospedeiro quando utilizado em uma aplicação específica.

Os biomateriais são classificados e definidos como (Hench e Wilson, 1993):

- **Biotoleráveis:** induzem respostas inflamatórias mínima, tolerada pelo organismo, e são geralmente envolvidos por uma cápsula de tecido fibroso. O encapsulamento é induzido pela liberação de compostos químicos (íons, monômeros, produtos de corrosão, entre outros) por parte do material implantado, que se alojam no tecido hospedeiro. A maioria dos polímeros sintéticos faz parte dessa classificação (Rigo et al., 2004).

- **Bioinertes:** possuem grande estabilidade química superficial, provocam mínima reação no organismo e praticamente não há encapsulamento fibroso. Como exemplo entre os polímeros, o polietileno de alta densidade (Quatela e Chow, 2008) e poli (tetrafluoretileno) (Almeida, 2003).

- Biodegradável: sofrem dispersão *in vivo* devido à degradação macromolecular. Os fragmentos ou sub-produtos originados na degradação podem ser afastados do organismo ou, em alguns casos, ser removidos do local de ação, mas continuar no corpo (Vert et al., 1992).

Os polímeros podem ainda ser definidos como bioreabsorvíveis e bioabsorvíveis (Vert et al., 1992):

- Bioreabsorvíveis: degradam através da redução de tamanho, sendo reabsorvidos *in vivo*; 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 (Vert et al., 1992). 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(e-caprolactona) (PCL), seus copolímeros e outros (Barbanti et al., 2005).

- Bioabsorvível: podem se dissolver em fluidos corpóreos sem qualquer clivagem da cadeia macromolecular ou diminuição de massa molecular (Vert et al., 1992). Os principais exemplos de polímeros são o poli(óxido de etileno) e poli(etileno glicol) (Simões, 2007).

## 2.2 Sistemas de Liberação de Fármaco

Sistema de liberação de fármaco refere-se à tecnologia empregada para conduzir o fármaco a um determinado local do organismo, onde deve ser liberado e absorvido (Ansel et al., 2000). São definidos como formas de liberação:

- Retardada: consiste no retardo da liberação da substância ativa por período de tempo determinado, sendo a sua liberação praticamente imediata após este período (Manadas et al., 2002). Como exemplo os comprimidos com revestimento entérico<sup>1</sup> e cápsulas de liberação pulsátil (Stulzer, 2008).

- Prolongada: o processo de liberação do fármaco ocorre de forma mais lenta que as formulações convencionais, disponibilizando o fármaco por um longo tempo (Manadas et al., 2002; Pezzini et al., 2007).

---

<sup>1</sup> Cápsulas e comprimidos com revestimento que permanecem intactos no estômago, porém liberam o fármaco nos intestinos (Ansel et al., 2000).

- Controlada: liberam o princípio ativo em uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas que se mantêm invariáveis com o tempo (Stulzer, 2008).

Nos métodos tradicionais de liberação, o nível de fármaco no sangue se eleva após cada administração e diminui até a próxima, oscilando entre o nível máximo, que pode ser tóxico, e mínimo, onde o fármaco não é mais tão eficaz. Já em sistema de liberação controlada, o fármaco é liberado através do dispositivo de uma maneira controlada (Peppas, 1997), permitindo a liberação do fármaco no sangue durante um longo período de tempo, mantendo-se constante entre os níveis máximo e mínimo (Sun et al., 2003). Este último tem vantagem em relação aos métodos tradicionais por permitir que a liberação seja realizada no local de interesse; reduzindo as manipulações excessivas dos pacientes; aumentando a segurança do administrador do fármaco e a não interrupção de tratamentos (Vulcani, 2004). A Figura 3 apresenta o comportamento dos níveis plasmáticos de um fármaco liberado a partir dos principais tipos de liberação de fármacos: convencional, controlado e prolongado (Rodrigues e Silva, 2005)

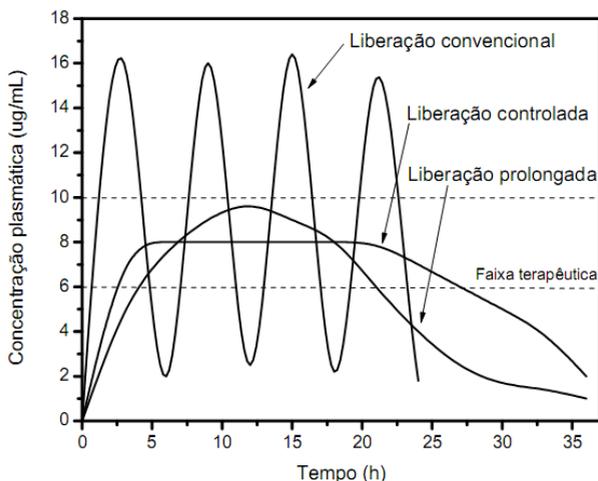


Figura 3 – Principais tipos de liberação de fármaco (Rodrigues e Silva, 2005).

Estes sistemas são utilizados para a liberação de fármacos no tratamento de diversas doenças, como tumores sólidos (quimioterapia) (Fung e Saltzman, 1997); osteoporose (Liu et al., 2007); terapia de

reposição hormonal (Yoo e Lee, 2006) e doenças intraoculares (Yasukawa et al., 2005).

### **2.3 Mecanismos de liberação de fármaco**

Segundo Peppas (1997), a liberação controlada de fármaco ocorre quando um fármaco (ou um agente ativo) combinado com um polímero (natural ou sintético) é liberado de uma maneira pré – determinada. São três os principais mecanismos pelos quais o fármaco pode ser liberado de um sistema polimérico: difusão, intumescimento e erosão do polímero (Peppas, 1997; Massod, 2007). Não é raro que um sistema apresente mais de um desses mecanismos (Evangelista, 1998).

Em sistemas controlados por difusão, a liberação pode ocorrer através dos poros da matriz polimérica ou entre as cadeias do polímero (Massod, 2007).

No processo de liberação do fármaco por intumescimento, as matrizes hidrofílicas absorvem água, liberando o fármaco da superfície da matriz polimérica e, conseqüentemente, sofrem intumescimento / relaxamento das cadeias poliméricas, formando uma camada gelatinosa de polímero (estado maleável). À medida que a água hidrata o núcleo seco, a camada exterior gelificada pode sofrer erosão por solubilização parcial ou total do polímero (erosão física). A penetração da água faz com que as cadeias do polímero se afastem, promovendo a difusão do fármaco (Lopes et al., 2005).

No processo de erosão química, o material em contato com os fluídos aquosos do corpo, sofre hidrólise da cadeia principal instável. Para os polímeros semicristalinos isso ocorre em duas fases. Na primeira fase, a água penetra o dispositivo atacando preferencialmente as ligações químicas na fase amorfa, originando oligômeros ou monômeros. Na segunda fase, a degradação, tendo como produto moléculas menores, ocorre por processos enzimáticos (Middleton e Tipton, 2000).

O perfil de liberação do fármaco varia e depende de fatores como a natureza do fármaco (hidrofílico/hidrofóbico), taxa de degradação do polímero, permeabilidade da água e interação fármaco - matriz polimérica (Lao et al., 2008).

Os sistemas controlados por difusão são os mais frequentes, podendo ser subdivididos em sistemas monolíticos (matriciais), reservatórios, ativados por solventes e controlados quimicamente

(Lierberman et al., 1990; Prista et al., 1995). Neste trabalho serão apresentados os sistemas monolítico (ou matricial) e reservatório.

### Sistemas monolíticos ou matriciais

Nos sistemas do tipo monolítico (Figura 4) o fármaco encontra-se distribuído homogeneamente ou solubilizado na matriz polimérica (Massod, 2007; Florence e Atwood, 2003). Em matrizes inertes, o processo de liberação do fármaco ocorre por difusão e em matrizes hidrofílicas o processo é regulado por intumescimento do polímero, difusão e erosão (física ou química) da matriz (Pezzini et al., 2007; Lyra et al., 2007).

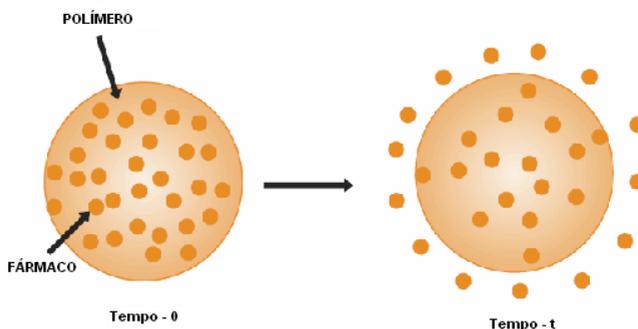


Figura 4 - Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema monolítico (adaptado de Sigma-Aldrich, 2009).

Os dispositivos monolíticos formados por matrizes poliméricas podem ser utilizados em formas farmacêuticas como: comprimidos, cápsulas, grânulos, minicomprimidos (Pezzini et al., 2007), sistemas transdérmicos (Kanis, 2005) e implantes (Dash e Cudworth II, 1998; Yasukawa et al., 2005). Nos últimos anos, estudos têm sido realizados para aplicações de sistemas monolíticos no desenvolvimento de matrizes implantáveis biodegradáveis, contendo fármacos antineoplásicos, antiinflamatórios não esteroidais, contraceptivos, entre outros (Sinha e Byun, 1996; Armani e Liu, 2000).

Heredia et al. (2009) desenvolveram matrizes de poliisopreno para liberação de progesterona. Os estudos *in vitro* demonstraram que a liberação de progesterona em matrizes de poliisopreno segue um modelo cinético de ordem zero, durante pelo menos 100 horas e depende da concentração na matriz que deve ser de  $10\text{mg}/\text{cm}^2$ . Fujioka et al. (1998)

relatam a aplicação de matrizes de colágeno para liberação de proteínas. Formulações farmacêuticas contendo colágeno são empregadas para incorporar compostos de baixo peso molecular, tais como antibióticos. A liberação é controlada pela concentração do gel, bem como pela forma e o grau de reticulação da matriz (Fujioka et al., 1998).

## Reservatórios

Sistemas do tipo reservatório são dispositivos no qual o fármaco (sólido ou líquido) encontra-se em um núcleo isolado do meio externo por uma membrana, geralmente polimérica (Massod, 2007; Florence e Atwood, 2003), que irá regular o processo de difusão (Figura 5). Neste tipo de sistema a alta concentração de fármaco no interior do dispositivo é essencial para manter um gradiente de concentração constante através da membrana (Bajpai et al., 2008).

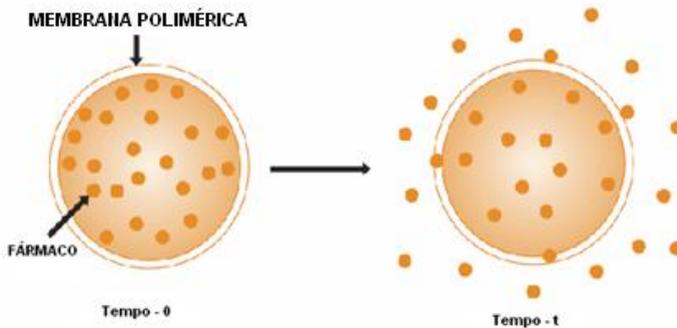


Figura 5 - Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema reservatório (adaptado de Sigma-Aldrich, 2009).

Em sistemas do tipo reservatório, o transporte do fármaco é feito por um mecanismo de difusão envolvendo a segunda lei de Fick (condições de estado estacionário, fluxo dependente da concentração) para as condições limites válidas. Para reservatório contendo fármaco dissolvido, a taxa de liberação diminui exponencialmente com o tempo (liberação de primeira ordem). Se o agente ativo está em uma solução saturada, a força de movimento para liberação é mantida constante (ordem zero) até que o dispositivo não esteja mais saturado (Cercená, 2008).

Os sistemas do tipo reservatório são comumente utilizados em sistemas de liberação subcutâneos contraceptivos. Como exemplo, o

Implanon™ (Organon USA), um dispositivo de uma única haste, feito de copolímero EVA, contendo etonogestrel. Projetado para liberação do hormônio em 3 anos, o implante possui 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro (Adams e Beal, 2009). A sua taxa de liberação de etonogestrel é de 60 – 70 mcg/dia na quinta e sexta semana; no final do primeiro ano ocorre uma diminuição para 35 – 45 mcg/dia; no segundo ano para 30-40 mcg/dia e no final do terceiro ano diminui para 25 – 30 mcg/dia (Schering Corporation, 2009).

Ma et al. (2006) fabricaram implantes de Policaprolactona/F68 contendo levonorgestrel. Os resultados demonstraram que a liberação *in vitro* e *in vivo* de LNG seguiu uma cinética de liberação de ordem zero.

## 2.4 Difusão em matrizes poliméricas

Adolf Fick verificou que a equação matemática do fenômeno de transferência de calor, proposta por Fourier em 1822, poderia ser adotada para a transferência de massa (Manadas et al., 2002):

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \quad (1)$$

onde J é o fluxo, M é a quantidade de material fluindo através de uma superfície transversal unitária, S, em unidade de tempo t.

A equação da primeira lei de Fick descreve a proporcionalidade entre o fluxo (J) de material e o gradiente de concentração (dc/dx) (Florence e Atwood, 2003; Atkins, 1999), logo:

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (2)$$

Na equação (2) a unidade de J (fluxo) é dada em g/cm<sup>2</sup>; D (coeficiente de difusão (ou difusividade)) em cm<sup>2</sup>/s; C (concentração) em g/cm<sup>3</sup> e x (distância perpendicular à superfície da barreira) em cm. O sinal negativo da equação (2), que antecede D, indica que a difusão ocorre na direção oposta ao aumento da concentração (Sinko, 2008; Florence e Atwood, 2003).

A primeira lei de Fick descreve a taxa de difusão por unidade de área no estado estacionário, ou seja, o gradiente de concentração (dc/dx) não altera com o tempo (Florence e Atwood, 2003).

A segunda lei de Fick, para o transporte de massa, estabelece a variação de concentração em função do tempo em um determinado local. A equação, para fluxo unidimensional (somente na direção x), é dada pela equação (3) (Sinko, 2008):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (3)$$

Para expressar outros vetores difusionais, a segunda lei de Fick é escrita como:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (4)$$

### Fatores que afetam a difusão do fármaco em polímeros

Diversos fatores podem influenciar o processo de difusão dos fármacos a partir de sistemas poliméricos. A difusão de agentes ativos em polímeros depende do volume livre do polímero e da mobilidade das cadeias poliméricas. À medida que a temperatura do sistema decresce e atinge a temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ), o volume livre disponível para a difusão diminui, decrescendo a difusividade (Evangelista, 1998). A mobilidade das cadeias é afetada pela extensão de insaturações, grau de ligação cruzada, grau de cristalinidade e natureza dos substituintes (George e Thomas, 2001).

Adição de plastificante e a formação de ligações cruzadas em matrizes poliméricas são maneiras de controlar a difusão de fármacos. A presença de plastificante entre as cadeias poliméricas reduz a  $T_g$  proporcionando um aumento do volume livre e maior difusividade do fármaco através da membrana polimérica. O aumento do grau de reticulação do polímero promove uma diminuição dos movimentos das cadeias poliméricas e assim, o volume livre e a difusividade (George e Thomas, 2001).

A solubilidade do fármaco, camada hidrodinâmica e o processo de intumescimento do polímero, também são fatores a serem considerados no processo de difusão (Evangelista, 1998; Lopes et al., 2005).

A difusão do fármaco ocorre à medida que este solubiliza no polímero. Entretanto, em matrizes poliméricas onde o fármaco já se encontra solubilizado, esta etapa será suprimida e a difusão será mais

rápida. Fatores como a natureza química do polímero e do fármaco e a temperatura do sistema influenciam a difusão. Fármacos com polaridade similares à do polímero solubilizarão mais prontamente, promovendo maior difusividade (Evangelista, 1998).

A camada de difusão hidrodinâmica atua como uma resistência extra à difusão e pode restringir ou tornar mais lento o transporte de fármaco a partir do polímero. A saturação da camada pode ocorrer devido à baixa solubilidade do fármaco e assim estacionar a sua liberação da matriz polimérica (Evangelista, 1998).

Em relação ao processo de intumescimento, polímeros hidrofílicos absorvem água e, conseqüentemente, sofrem intumescimento, formando uma camada gelatinosa de polímero, que aumenta de espessura com o passar do tempo. A difusão da água faz com que as cadeias do polímero se afastem, promovendo a difusão do fármaco (Lopes et al., 2005).

## 2.5 Cinética de liberação de fármacos

Devido ao grande avanço no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação controlada a partir de polímeros, equações foram desenvolvidas para descrever o mecanismo de liberação de um fármaco levando em consideração a forma física (cilindro, esfera, filme, gel, etc) do sistema de liberação, o modo de difusão (estático ou dinâmico) e as características da matriz polimérica (porosa ou densa) (Evangelista, 1998; Veiga, 1988). Entre as várias equações existentes destacam-se as que descrevem um mecanismo de liberação do fármaco por difusão “Fickiana”; transporte “não-Fickiano” (ou transporte anômalo) e transporte de ordem zero (tipo II).

Higuchi (1961) desenvolveu o modelo matemático para descrever a liberação do fármaco a partir de uma matriz polimérica. Sendo a equação básica do modelo de Higuchi a equação (7):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = D(2C_0 - C_s t)^{1/2} \quad \text{para } C_0 > C_s \quad (7)$$

Onde,  $M_t$  é a quantidade absoluta de fármaco liberado por área no tempo  $t$ ,  $M_\infty$  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 que  $C_0 \gg C_s$  e considerando  $C_0$ ,  $C_s$  e  $D$  constantes, a equação 7 pode ser simplificada, obtendo-se a equação 8:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{1/2} \quad (8)$$

onde  $M_t / M_\infty$  é a fração total do fármaco liberado no tempo  $t$  e  $k$  a constante de difusão. A equação de Higuchi (equação 8) é válida quando consideradas as condições: i) a concentração inicial do fármaco no sistema deve ser maior que a solubilidade do fármaco no polímero ( $C_0 \gg C_s$ ); ii) somente para sistemas poliméricos onde a liberação do fármaco ocorre em uma única direção; iii) o fármaco em suspensão deve estar em um estado fino para que partículas sejam menores em diâmetro que a espessura da matriz polimérica; iv) o intumescimento e dissolução do polímero são negligenciáveis; v) a difusividade do fármaco deve ser constante; vi) condições *sink*<sup>2</sup> devem ser mantidas durante o experimento (Kalia e Guy, 2001).

Outra forma de obter a proporcionalidade entre a fração do fármaco liberado e a raiz quadrada do tempo, é através da solução da segunda lei de Fick de difusão para filmes finos de espessura  $\delta$ , mantidos sob perfeitas condições *sink*, concentração inicial do fármaco uniforme com  $C_0 > C_s$ ; a difusividade ( $D$ ) considerada constante e  $M_t/M_\infty < 0,60$  (equação 9):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\pi \delta^2} \right)^{1/2} = kt^{1/2} \quad (9)$$

onde  $M_t$  e  $M_\infty$  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 (equação 10) é outra equação utilizada para descrever a liberação de fármacos de sistemas poliméricos (Peppas, 1985):

---

<sup>2</sup> A condição *sink* é aquela que evita que o sistema de difusão entre em equilíbrio, uma vez que as concentrações do fármaco tendem a se igualar no lado doador e receptor após certo tempo de difusão (Gibaldi e Feldman, 1967).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (10)$$

onde  $M_t$  e  $M_\infty$  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 fármaco (Peppas, 1985; Siepmann e Peppas, 2001; Manadas et al., 2002).

As equações de Higuchi e da segunda lei de Fick são casos especiais da lei das potências onde  $n=0,5$ . Em sistemas onde a liberação a partir de polímeros que sofrem intumescimento e erosão, há um desvio em relação as equações de Higuchi ou de Fick, seguindo um comportamento chamado não-Fickiano. Na equação 10,  $n$  tem valores entre 0,5 e 1 (Siepmann e Peppas, 2001; Costa e Lobo, 1999).

Quando o valor de  $n$  é igual a 1, a equação corresponde à cinética de liberação de ordem zero (Caso tipo II), onde a liberação do fármaco é independente do tempo (Peppas, 1985). Valores de  $n$  entre 0,5 e 1 indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma sobreposição dos mecanismos de difusão e erosão (Siepmann e Peppas, 2001). Para valores de  $n > 1$ , os quais são chamados de cinética super caso II, atribuído a associação dos mecanismos de difusão, erosão, relaxamento das cadeias e intumescimento (Llabot et al., 2004). A Tabela 1 apresenta um resumo dos mecanismos de liberação de fármacos de 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	Cilindro	Esferas	
0,5	0,45	0,43	Difusão Fickiana
$0,5 < n <$	$0,45 < n <$	$0,43 < n <$	Transporte anômalo
1,0	0,89	0,85	
1,0	0,89	0,85	Tranporte caso II
$>1$			Transporte super Caso II (Peppas, 1985)

A equação da lei das potências é aplicada para inúmeras formas farmacêuticas, como cápsulas, comprimidos, sistemas transdérmicos,

implantes e outros (Wang et al., 2008; Bresolin, 2009; Kanis, 2005; Steingraber et al., 2008; Domingues et al., 2008 ). Tem sido empregada tanto para sistemas com liberação unidirecional (Kanis, 2005) como também multidirecional (Wang et al., 2008). Schliecker et al. (2004) fabricaram implantes biodegradáveis de PLGA para liberação de buserelina. A liberação foi analisada de acordo com os modelos de Higuchi e Peppas, demonstrando o predomínio do mecanismo de difusão. Soo et al. (2008) fabricaram implantes quadrados de quitosana-ePC para a liberação de Paclitaxel. O mecanismo de liberação demonstrou ser uma combinação de difusão Fickiana e transporte de caso II. Li et al. (2010), fabricaram implantes cilíndricos de policaprolactona para liberação de Praziquantel. Os autores utilizaram os modelos de Higuchi, Ordem Zero e Peppas para avaliar o mecanismo de liberação. Todos os implantes obtiveram valor de  $n$  próximo de 0,45, indicando mecanismo de difusão Fickiana.

## 2.6 Prototipagem Rápida

Prototipagem rápida (*RP-Rapid Prototyping*), também conhecida por processos de fabricação por adição de camadas, são métodos de fabricação relativamente recentes na área de manufatura auxiliada por computador (*CAM – Computer Aided Manufacturing*), o qual permite produzir protótipos ou modelos com geometrias complexas com o auxílio do sistema computacional CAD (*Computer Aided Design*) (Lee et al., 1995; Upgraff e Fletcher, 2003).

Ao contrário dos métodos tradicionais, como a usinagem, os processos de prototipagem rápida fabricam as peças utilizando o princípio da adição sucessiva de camadas, não havendo a necessidade de remoção de material até a obtenção da geometria final desejada (Upgraff e Fletcher, 2003). Este tipo de construção permite a obtenção de peças tridimensionais com geometrias complexas, com alto grau de precisão e com tamanhos e formas variadas (King e Tansey, 2003). Os processos permitem que se construam protótipos com uma grande variedade de materiais, tais como polímeros, metais, cerâmica, ceras, e combinações destes (Jacobs, 1992; King e Tansey, 2002).

O ponto de partida para a obtenção dos objetos é a criação de um modelo gerado no sistema CAD-3D. Na segunda etapa, o modelo CAD é convertido para o formato *STL (Structural Triangular Language)*, o qual representa o modelo em 3D através de uma malha triangular. A etapa seguinte consiste no fatiamento, através do programa CAM, do

arquivo *STL* em planos paralelos, com espessuras de camada variando de 0,01 a 0,7mm. Cada plano corresponde a uma etapa de construção do modelo na máquina de PR. A próxima etapa consiste na fabricação do objeto no equipamento de prototipagem rápida (Jacobs, 1992). Após a obtenção da peça, há a etapa de acabamento ou pós-processamento, que varia de acordo com o processo utilizado, podendo ser necessário a remoção de suportes, pós-cura, jateamento, acabamento superficial, infiltração, limpeza, colagem ou pintura (Dabbas, 2006).

Atualmente existem vários processos comerciais de prototipagem rápida disponíveis no mercado, podendo-se citar os seguintes como os mais utilizados (Gibson e Shi, 1997):

- Estereolitografia (*SL - Stereolithography*);
- Sinterização seletiva a laser (*SLS - Selective Laser Sintering*);
- Manufatura de Objetos Laminados (*LOM - Laminated Object Manufacturing*);
- Modelagem por Fusão e Deposição (*FDM, Fused Deposition Modeling*);
- Impressão por Jato (*MJT - Multi Jet Modeling*);
- Impressão 3D (*3D Printing*).

Os processos de prototipagem rápida são amplamente utilizados na indústria automotiva, aeroespacial e indústria de produtos de consumo (Nichita, 2004). Na área médica, pode ser empregada de forma direta ou indireta, como (Yeong et al., 2004): projeto e manufatura de biomodelos; ferramentas para auxílio em cirurgias e implantes; desenvolvimento de modelos de treinamento cirúrgicos (Hieu et al., 2005) e projeto e manufatura de *scaffolds* para engenharia de tecidos (Hieu et al., 2005; Hutmacher et al., 2004; Landers et al., 2002; Naing et al., 2005; Leong et al., 2003; Yeong et al., 2004). Na área biomédica, o desenvolvimento de dispositivos de liberação de fármaco também é destaque utilizando a técnica de prototipagem rápida (Wu et al., 1996).

## 2.7 Sinterização seletiva a laser

A primeira máquina protótipo de Sinterização Seletiva a Laser (*SLS*) foi criada na Universidade de Austin, Texas - USA, em 1987 (Juster, 1994). No processo de *SLS*, uma camada de pó é depositada sobre a plataforma. O feixe de laser, com o auxílio de um sistema óptico, varre esta superfície sinterizando ou fundindo o material, traçando o perfil da seção fatiada previamente adquirida através do

arquivo *STL* (King e Tansey, 2003). Após este processo, uma nova camada de pó é depositada sobre a camada previamente sinterizada e o processo se repete até a obtenção final da peça desejada (Jacobs, 1992; Upgraft e Fletcher, 2003; Jacobs, 1996; Hur et al., 2001; Gibson e Shi, 1997; Tan et al., 2003).

A Figura 6 apresenta um esquema de fabricação do processo de *SLS* (Tan et al., 2003).

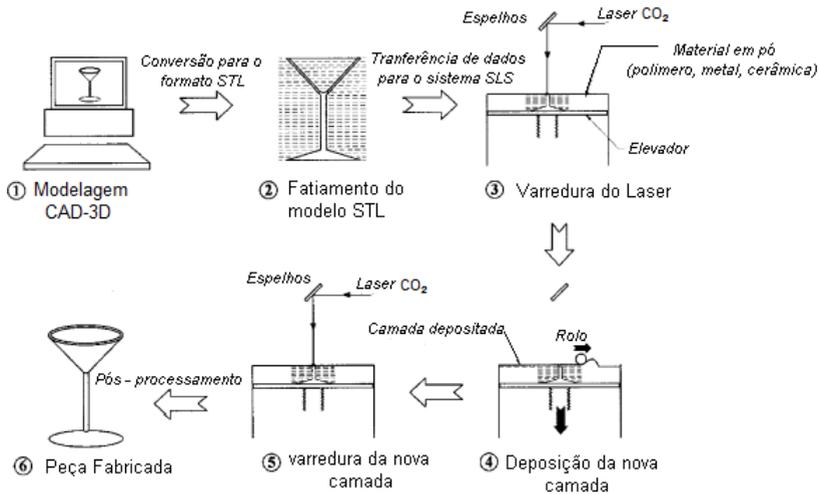


Figura 6 - Esquema do processo de sinterização seletiva a laser (adaptado de Tan et al., 2003).

O equipamento é composto principalmente por uma câmara de construção, uma plataforma onde se deposita o pó, um sistema de deposição de pó, um canhão de laser (Kruth et al., 2003), um sistema de deflexão do feixe de laser (espelhos galvanométricos) (Kruth et al., 2005) e um computador acoplado ao equipamento.

No processo de sinterização seletiva, a quantidade de energia fornecida pelo laser deve ser suficiente para fundir ou sinterizar o material. Os dois tipos de laser mais comumente empregados são (Jacobs, 1992):

- Laser de CO<sub>2</sub> – geralmente com potência de até 50 W e comprimento de onda de 10,6  $\mu\text{m}$ , empregados para polímeros e materiais orgânicos em geral (Jacobs, 1992).

- Laser de Nd:YAG – com potência de até 500 W e com comprimento de onda de 1,06  $\mu\text{m}$ , normalmente empregados para metais e cerâmicas (Jacobs, 1992).

Segundo Thümmler e Oberacker (1993) a sinterização pode ser compreendida como o transporte de matéria ativado termicamente em uma massa de pós, tendo como resultado as diminuições do volume dos poros e da superfície específica livre devido ao crescimento dos contatos entre as partículas e a alteração geométrica dos poros.

O termo coalescência é empregado por alguns autores para definir o processo de sinterização de polímeros. De acordo com Narkis e Rosenzweig (1995) a coalescência descreve a formação de um corpo uniforme e homogêneo pela união de pequenas partículas do mesmo material.

Durante o processo de sinterização, o fenômeno de coalescência possui dois aspectos diferentes: crescimento dos pontos de contato (fluxo viscoso) e o equilíbrio das propriedades das partículas dentro destes pontos de contato (difusão volumétrica). Estes dois aspectos são apresentados na Figura 7 (Narkis e Rosenzweig, 1995).

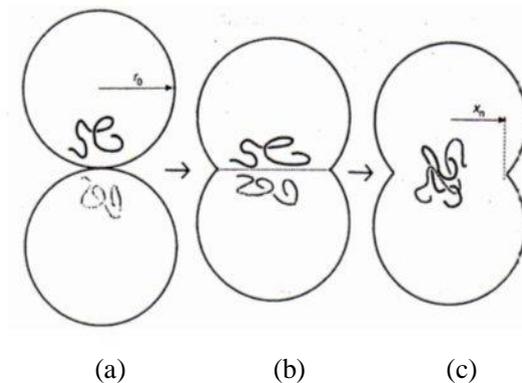


Figura 7 - Aspectos da coalescência de polímeros: (a) contato entre as partículas; (b) crescimento do contato e; (c) equilíbrio das propriedades das partículas nos pontos de contato (Narkis e Rosenzweig, 1995).

## Parâmetros de processamento

Segundo Kruth et al. (2003), as propriedades finais das peças obtidas por SLS dependem dos parâmetros de processamento e das características do pó. De acordo com Gibson e Shi (1997), o conhecimento sobre as propriedades do material e sobre os parâmetros de fabricação irá auxiliar na obtenção de peças com boas qualidades.

A determinação da temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) e da temperatura de fusão ( $T_m$ ) do polímero é de grande importância para o processo de sinterização do material sólido (Gibson e Shi 1997). A temperatura de processamento de um polímero amorfo será acima da sua  $T_g$  e a temperatura para os polímeros semicristalinos será acima da  $T_m$  (Hornsby e Maxwell, 1992; Bellehumeur e Vlachopoulos, 1998).

Gibson e Shi (1997) e Williams e Deckard. (1998) listam alguns parâmetros do processo de SLS que influenciam na obtenção da peça: potência, diâmetro e velocidade do feixe de laser e temperatura da plataforma. Sobre a sinterização de pós poliméricos a laser, a densidade de energia é um dos parâmetros de processo que possui maior influência. A densidade de energia depositada é a medida de energia fornecida por unidade de área e está diretamente relacionada com a potência do laser, diâmetro do feixe e velocidade de varredura (Gibson e Shi, 1997).

A temperatura da plataforma também exerce grande influência no processo de sinterização. Segundo Caulfield et al. (2007), para polímeros semi-cristalinos, o pó deve ser mantido a uma temperatura de 10 a 20 °C abaixo da sua temperatura de fusão, servindo como um pré-ativador do mecanismo de sinterização, fazendo com que o laser forneça apenas esta pequena variação de energia necessária para que ocorra a união entre as partículas.

Ho et al. (1999) avaliaram os efeitos da densidade de energia na morfologia e nas propriedades do policarbonato sinterizado via SLS (Figura 8). A densidade de energia foi variada utilizando 0,036; 0,061; 0,07; 0,094; 0,10 e 0,12 J/mm<sup>2</sup>, mantendo os outros parâmetros constantes. Como resultados, observaram que com alta densidade de energia do feixe de laser ocorre uma melhor fusão das partículas de polímero, o que permite uma estrutura mais compacta. Quando a densidade de energia utilizada é excessivamente alta, ocorre a degradação do polímero, por outro lado, quando a densidade de energia dispensada é baixa, foram verificadas fraturas entre as partículas do polímero.

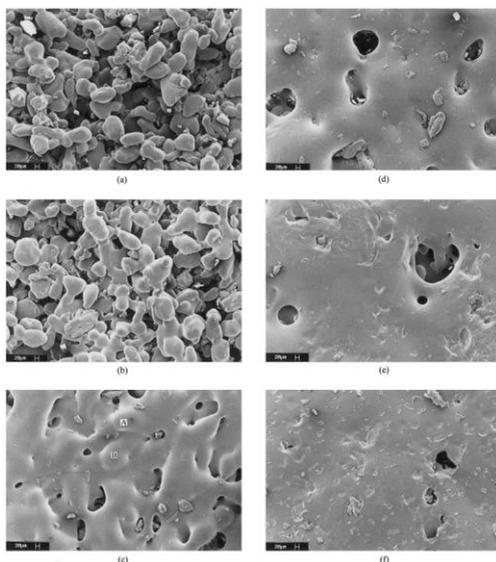


Figura 8 - Superfície dos corpos de prova de policarbonato sinterizado por SLS sob densidades de energia de: (a) 0,036; (b) 0,061; (c) 0,07; (d) 0,094; (e) 0,10 e (f) 0,12 J/mm<sup>2</sup> (Ho et al., 1999).

### **Características do material particulado**

No processo de SLS a forma, o tamanho do pó e a sua distribuição granulométrica são de fundamental importância. Essas características irão exercer influência na densidade de empacotamento da camada de pó, pois dependendo do tipo de material a ser utilizado, irá afetar a densidade e contração final da peça. Se a camada de pó tiver uma baixa densidade, poderá causar distorção nas peças onde haverá a necessidade de pós-processamento (German, 1994; Volpato, 2001).

Partículas com formas irregulares não empacotam tão eficientemente como partículas esféricas. Quanto mais irregular, maior a rugosidade na superfície e menor a densidade de empacotamento. A Figura 9 apresenta a influência da forma das partículas em relação à densidade de empacotamento (German, 1994).

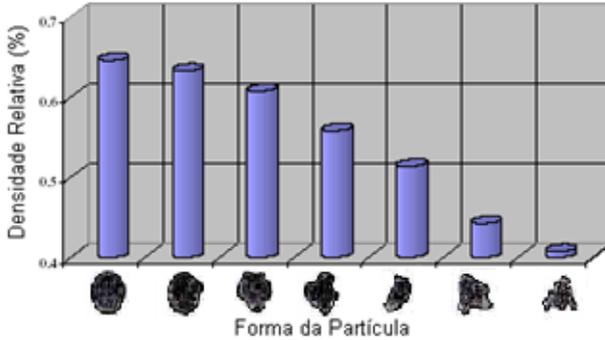


Figura 9 - Relação entre o efeito da forma da partícula e a densidade relativa (German, 1994)

Através de estudos feitos por Ho et al. (2002), observou-se que o tamanho das partículas afeta a densidade e a temperatura da camada de pó durante o processamento. O gráfico da Figura 10 demonstra que a densidade da camada de pó aumenta com a diminuição do tamanho das partículas, devido ao melhor empacotamento das mesmas. A temperatura da camada de pó aumenta com a diminuição do tamanho das partículas, pois com tamanhos de partículas menores uma maior área superficial por unidade de volume terá um contato direto maior com o feixe de laser (Figura 11) (Ho et al., 2002).

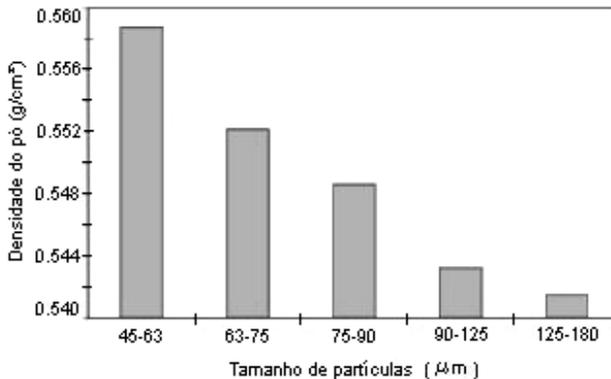


Figura 10 - Variação da densidade versus o tamanho de partícula (adaptado de Ho et. al., 2002).

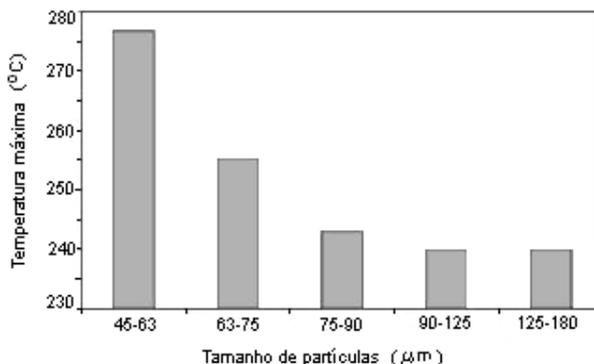


Figura 11 - Efeito do tamanho das partículas sobre a temperatura máxima na camada de pó (Ho et al., 2002).

### Sinterização Seletiva a Laser e aplicações na área médica

Nos últimos anos o processo de SLS tem apresentado grande destaque na área médica e diversos pesquisadores têm desenvolvido trabalhos mostrando uma grande diversidade de materiais e aplicações. As técnicas SLS e 3DP, por obterem peças com porosidade, destacam-se entre as demais técnicas de RP na fabricação de *scaffolds* (Oliveira et al., 2007; Park et al., 2009) e dispositivos de liberação de fármaco (Low et al., 2001). Como exemplo, na fabricação de *scaffolds* na engenharia de tecido ósseo, a porosidade e o tamanho dos poros são de fundamental importância para a regeneração óssea (Karageorgiou e Kaplan, 2005; Woodard et al., 2007) e para dispositivos de liberação de fármaco os poros irão permitir a difusão do fármaco quando em contato com o ambiente biológico (Low et al., 2001).

Tan et al. (2003) obtiveram uma mistura física de poliéterétercetona/ hidroxiapatita (PEEK/HA) e sinterizaram a laser para obtenção de *scaffolds*. Primeiramente os autores sinterizaram o polímero puro e mostraram a importância da determinação dos parâmetros de processamento, variando os três principais: potência do laser, temperatura da plataforma e velocidade de varredura e assim, determinaram os melhores parâmetros para a confecção do *scaffold*. As Figuras 12 e 13 mostram os resultados obtidos com as variações dos parâmetros.

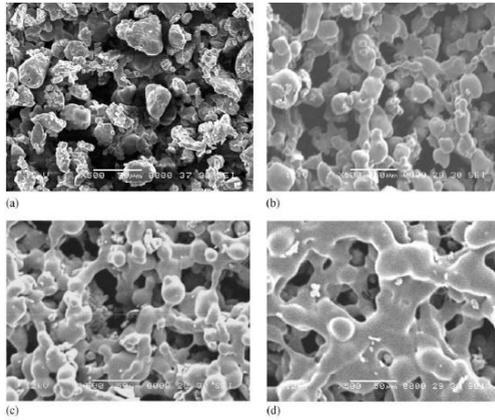


Figura 12 - Micrografias de amostras PEEK puro com temperatura da plataforma de 110 °C e potência do laser de (a) 10W, (b) 12W, (c) 14W e (d) 16W (Tan et al., 2003).

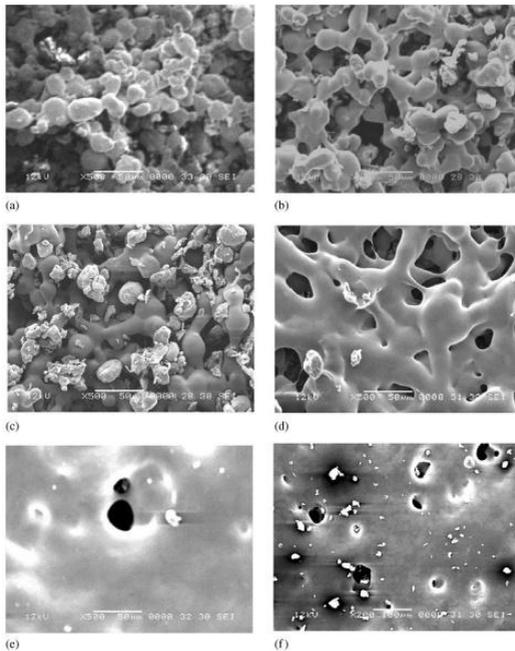


Figura 13 - Micrografias de amostras PEEK puro sinterizado produzidos com temperatura da plataforma de 140 °C e potência do laser de (a) 9W, (b) 12W, (c) 16W, (d) 20W, (e) 24W e (f) 28W (Tan et al., 2003).

Das et al. (2003) fabricaram *scaffolds* de Nylon-6, com geometrias cúbica e cilíndrica (Figura 14). A Figura 15 apresenta os *scaffolds* de Nylon-6 fabricados por SLS. O *scaffold* na forma cilíndrica foi projetado para a implantação cirúrgica e avaliação histológica. O trabalho demonstra uma abordagem que combina projeto computacional, a fabricação por SLS e testes em engenharia de tecidos. Os testes de biocompatibilidade mostram que *scaffolds* de Nylon-6 fabricados via SLS são viáveis como suporte de células. Embora não reabsorvível, *scaffolds* de nylon-6 são biocompatíveis e podem atuar como dispositivos de liberação de fármaco e como modelo para futuros trabalhos de polímeros bioreabsorvíveis.

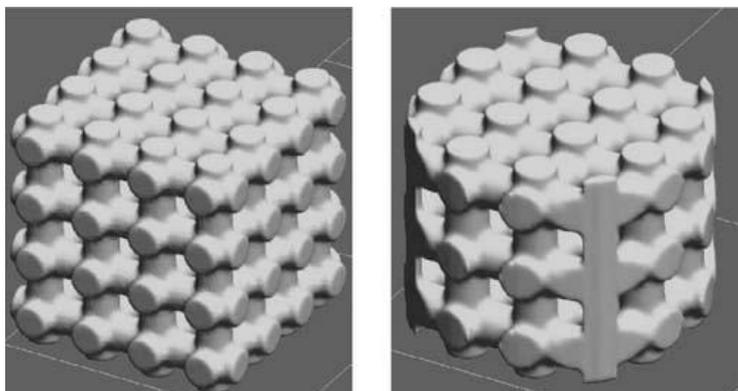


Figura 14 – *Scaffolds* porosos com geometrias cúbica e cilíndrica (Das et al. 2003).

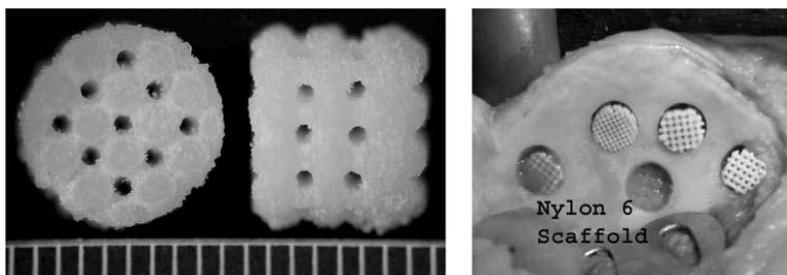


Figura 15 – *Scaffold* fabricado em Nylon-6 e implantado (Das et al. 2003).

Williams et al. (2005) demonstraram a viabilidade de projetar e fabricar *scaffolds* de PCL com arquitetura porosa com propriedades mecânicas suficientes para aplicações na engenharia de tecido ósseo,

utilizando SLS. Os *scaffolds* foram incorporados com proteína morfogenética óssea-7 e implantados por via subcutânea para avaliar as propriedades biológicas e para demonstrar o crescimento do tecido. A Figura 16 apresenta uma imagem representativa do arquivo *STL* utilizado para a fabricação do *scaffold* e o suporte poroso cilíndrico fabricado por SLS. Os autores ressaltam que a fabricação de *scaffolds* de policaprolactona (PCL) por SLS pode vir a resultar em uma técnica de reparo e regeneração do osso.

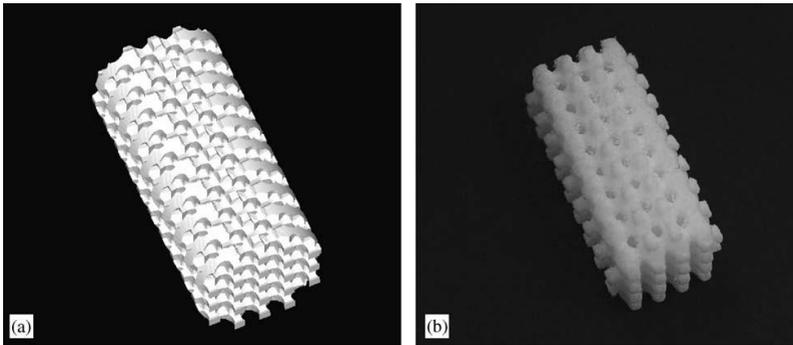


Figura 16 - (a) Projeto do arquivo STL do scaffold poroso e (b) scaffold de PCL fabricado por SLS (Williams et al., 2005).

Dabbas (2006) investigou a processabilidade por sinterização seletiva a laser de misturas de hidroxiapatita / poliamida e hidroxiapatita / PEAD para aplicação na área de engenharia de tecidos como *scaffold*. Compósitos de PA2200/HAP e PEAD/HAP foram preparados com 5%, 10% e 20% em massa de hidroxiapatita apresentando boa processabilidade por SLS. O autor relata que a processabilidade dos materiais poliméricos por SLS mostrou-se dependente de fatores como a distribuição granulométrica e a forma das partículas, a janela de processo para cada material (i.e. a diferença entre as temperaturas de decomposição e de fluidificação), a fluidez ou viscosidade do material na temperatura de processo e ainda, a absorção de energia do laser pelo material. Os corpos de prova de compósitos com matriz de PEAD apresentaram uma microestrutura mais interessante para aplicações como *scaffold* em engenharia tecidual devido ao tamanho dos poros (50-150  $\mu\text{m}$ ) e a interconectividade apresentada.

Posteriormente, Dabbas (2006) fabricou peças porosas de compósitos de PA2200/HAP (Figura 17) e PEAD/HAP (Figura 18) com gradientes funcionais utilizando variações percentuais de hidroxiapatita

ao longo das peças, demonstrando as potencialidades desta técnica de fabricação de componentes com gradientes de função na engenharia tecidual.

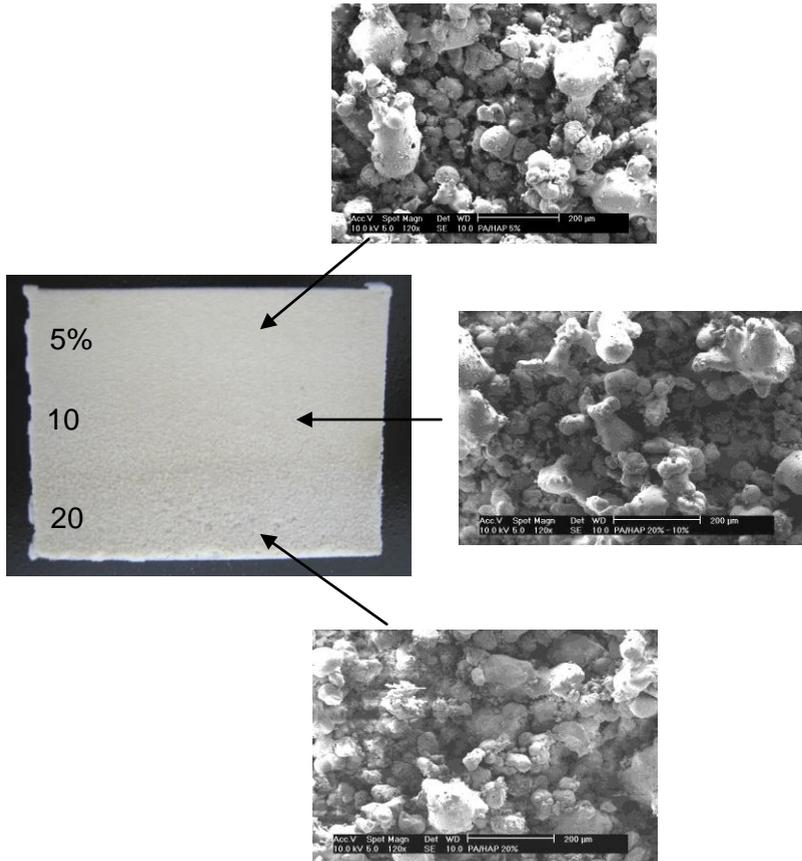


Figura 17 - Peça de PA2200/HAP com gradiente funcional e suas micrografias da superfície nas regiões com 5%, 10% e 20% de hidroxiapatita (Dabbas, 2006).

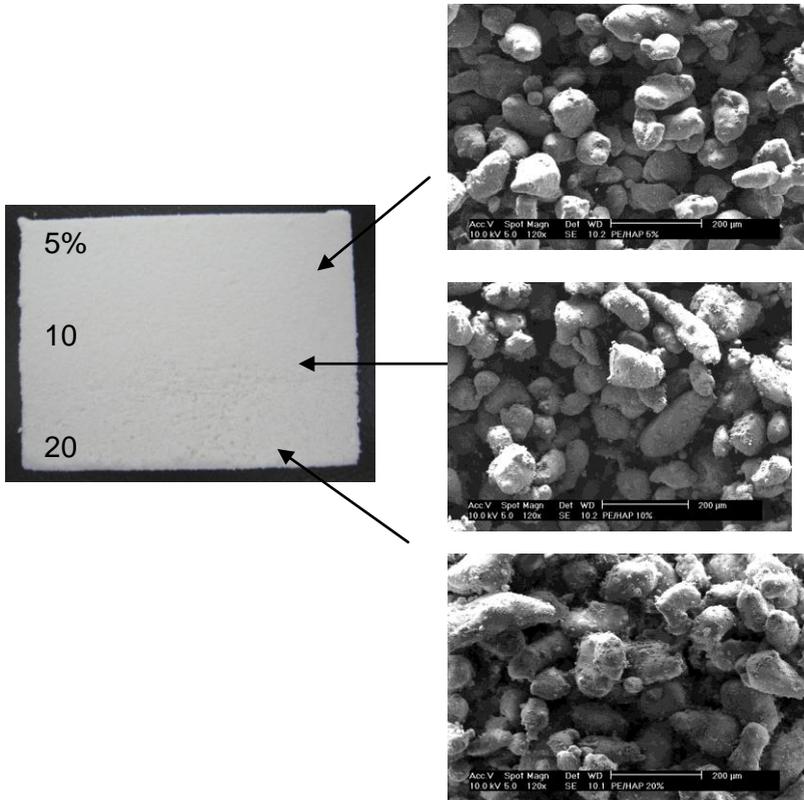


Figura 18 – Peça de PEAD/HAP com gradiente funcional e suas micrografias da superfície nas regiões com: 5%, 10%, 20% de hidroxiapatita (Dabbas, 2006).

Simpson et al. (2007) investigaram a fabricação de *scaffolds* porosos por sinterização seletiva a laser de 95 / 5 Poli (L-ácido láctico-co-ácido glicólico), com tamanhos de partículas de 50-125 e 125-250  $\mu\text{m}$ . A Figura 19 apresenta os efeitos da temperatura da plataforma, velocidade de varredura e energia do laser sobre o grau de sinterização do pó de PLG com tamanho de partícula de 50-125  $\mu\text{m}$  (Figura 19 a-e) e 125-250  $\mu\text{m}$  (Figura 19 - f).

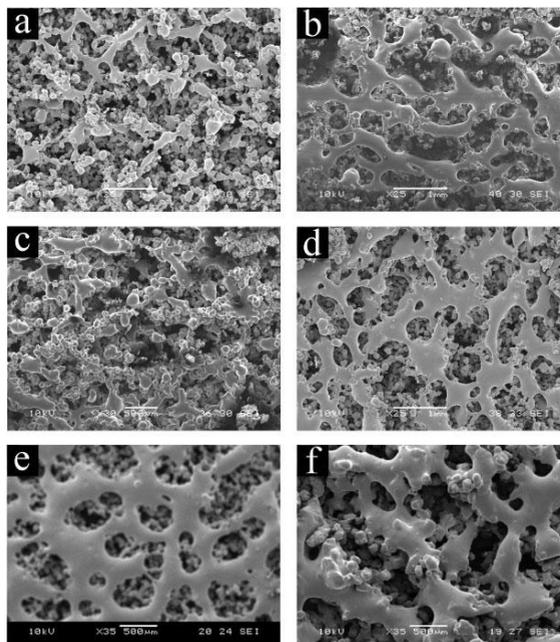


Figura 19- O efeito da temperatura da plataforma, velocidade de varredura e energia do laser sobre o grau de sinterização do pó de PLG com tamanho de partículas de 50-125  $\mu\text{m}$  [(a) - (e)] e 125-250  $\mu\text{m}$  (f): (a) 65  $^{\circ}\text{C}$ , 2540 mm / s e 20 W, (b) 65  $^{\circ}\text{C}$ , 1905 mm / s e 20 W, (c) 65  $^{\circ}\text{C}$ , 1905 mm / s e 5 W, (d) 65  $^{\circ}\text{C}$ , 1905 mm / s e 25 W, (e) 100  $^{\circ}\text{C}$ , 1270 mm / s e 25 W (f) 100  $^{\circ}\text{C}$ , 1270 mm / s e 25 W (Simpson et al. 2007).

Após a análise com o polímero puro, os autores sinterizaram compósitos de PLG 5% hidroxiapatita e PLG / 40% tricálcio fosfato. Os resultados mostraram que o compósito e o método de fabricação apresentaram potencial na fabricação de *scaffolds* porosos para a engenharia de tecido ósseo. O estudo demonstrou que matrizes para substituição óssea podem ser fabricadas por sinterização seletiva a laser de misturas de pós poliméricos bioreabsorvíveis e partículas inorgânicas.

Chung e Das (2008) descrevem o processamento e propriedades de gradiente funcional (FGM) de nanocompósitos de Nylon-11 com 00-10% em volume de nanopartículas de sílica. O tamanho das partículas do polímero estava na faixa de 106 a 150  $\mu\text{m}$ , desejável para o processamento SLS e as nanopartículas de sílica coloidal com tamanho de partículas de 15 nm. Nylon-11 foi misturado com diferentes frações

de volume de nanopartículas de sílica na faixa de 2-6% com incrementos de 2%. Primeiramente, os autores fabricaram um componente de FGM no formato de garra (Figura 20). Segundo o autor, a parte superior da alça necessita ser rígido e firme para segurar o objeto corretamente, enquanto a parte inferior tem que ser flexível para gerar os movimentos eficientemente sob a ação de forças aplicadas. O componente de 38,10 mm de comprimento fabricado com Nylon-11 com cinco frações diferentes de nanopartículas de sílica, cada uma com 7,62 mm de comprimento foi fabricado.



Figura 20- Descrição esquemática e a peça fabricada no formato de garra (Chung e Das , 2008).

O segundo componente selecionado para demonstrar o conceito de FGM é um manguito rotator *scaffold*. O projeto do *scaffold* FGM e a composição do material são apresentados na Figura 21.

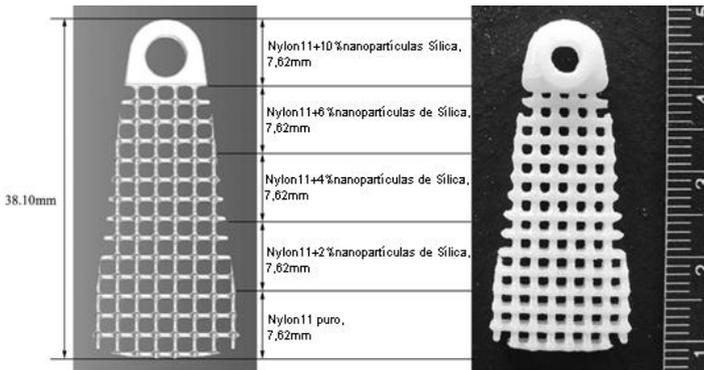


Figura 21 - Descrição esquemática e o scaffold fabricado no formato de um manguito rotator (Chung e Das, 2008).

Eosoly et al. (2010) fabricaram *scaffold* de uma mistura de hidroxiapatita (HAP) e Policaprolactona (PCL) na razão em peso 30:70. Pós de PCL e HA possuíam tamanho médio de partícula de 125  $\mu\text{m}$  e 38

$\mu\text{m}$ , respectivamente. Todas as peças foram desenhadas utilizando o programa SolidWorks. A Figura 22 mostra a geometria projetada e o sistema de coordenadas utilizado, onde a deposição da camada foi na direção z.

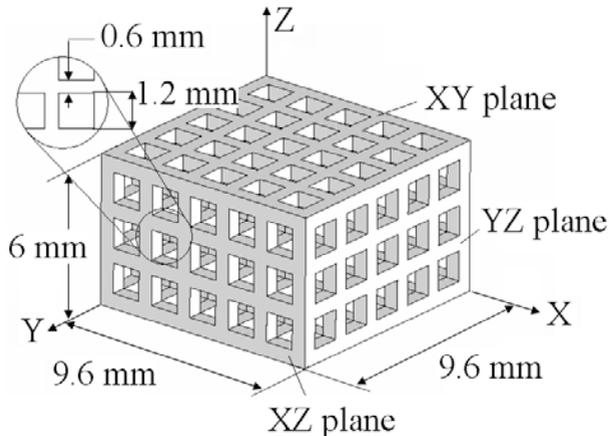


Figura 22- Estrutura cúbica com dimensões e coordenadas do sistema utilizado (Eosoly et al., 2010).

A Figura 23 mostra a imagem de MEV no ponto central da estrutura do *struts* projetado. Segundo o autor, o projeto da peça possuía o tamanho de 600  $\mu\text{m}$ , porém foi reproduzida com tamanho maior. A largura média do suporte construído na direção - x foi 891  $\mu\text{m}$ , direção - y 1,093  $\mu\text{m}$  e Z - 887  $\mu\text{m}$ .

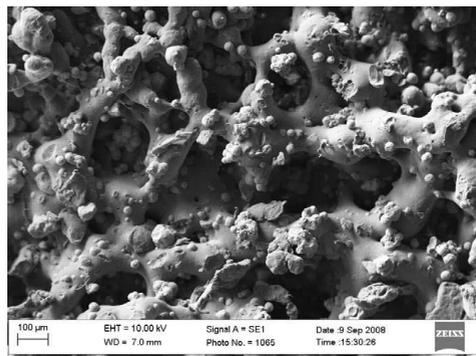


Figura 23- Imagem de MEV da superfície do scaffold na região sólida (Eosoly et al., 2010).

A Figura 24 apresenta a imagem da peça construída em três direções e as dimensões médias associadas às características do ponto central da área projetada. A forma quadrada dos poros foi reproduzida no plano XZ e YZ, enquanto no plano XY os cantos dos poros tinham um aspecto mais circular. O autor observou que a direção da manufatura possui efeito predominante na exatidão e nas propriedades mecânicas da peça.

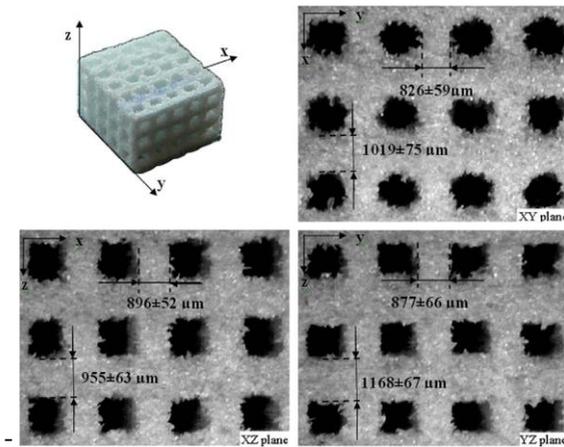


Figura 24 – Estrutura cúbica e o sistema de coordenadas utilizado (Eosoly et al., 2010).

*Scaffolds* porosos de policaprolactona para engenharia de tecido cardíaco, fabricados por SLS, foram desenvolvidos por Yeong et al. (2010). Com tamanho de partícula de  $100 \mu\text{m}$ , temperatura de plataforma em  $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , potência do laser  $3\text{W}$  e velocidade de varredura  $3180 \text{ mm s}^{-1}$ , os autores obtiveram *scaffolds* microporosos com estrutura complexa adequada para a fixação das células, como apresentado na Figura 25.

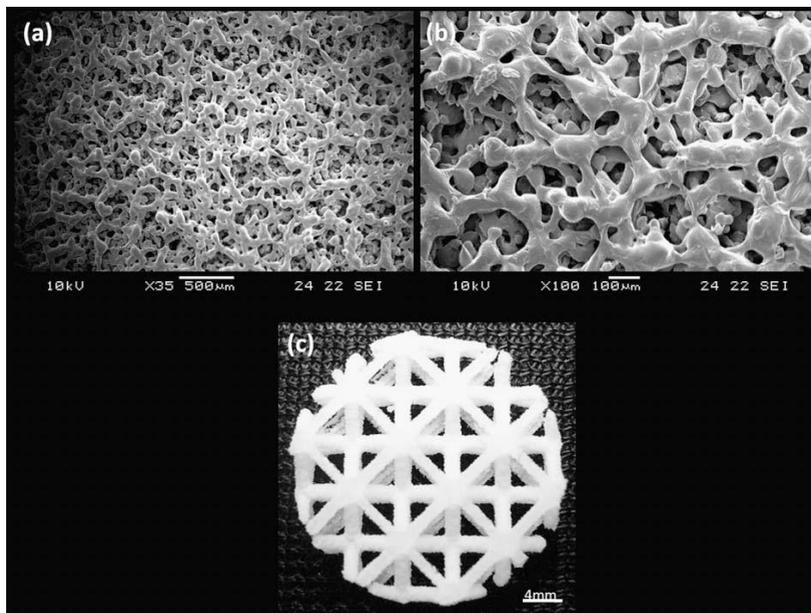


Figura 25- Morfologia das partículas de PCL fabricados com 3W de potência do laser e velocidade de varredura de  $3180 \text{ mm s}^{-1}$  (a) aumento de 35 vezes; (b) aumento de 100 vezes e (c) macroestrutura do scaffold sinterizado (Yeong et al., 2010).

A técnica de sinterização seletiva a laser também tem se destacado na fabricação de dispositivos de liberação de fármaco.

Low et al. (2001) estudaram fatores como porosidade e paredes densas na construção de dispositivos de liberação de fármaco de Duraform. A temperatura da plataforma também foi investigada e os resultados experimentais mostraram um bom controle sobre a porosidade. Utilizando a técnica de SLS, a macroestrutura e a porosidade dos dispositivos podem ser controladas variando os parâmetros de processo. Os autores fabricaram peças com duas e três paredes (Figura 26). A partir da observação da amostra com três camadas, em que o comprimento da linha de varredura é de 1,5 mm, há excesso de fusão entre a parede densa. Isto não é observado para amostras fabricadas com duas camadas em que o comprimento da linha de varredura é de 2,25 mm. Desta forma, os autores utilizaram diversos tamanhos de paredes e concluíram que para construir uma estrutura suficientemente porosa, o comprimento mínimo da linha deveria ser 2,00 mm.

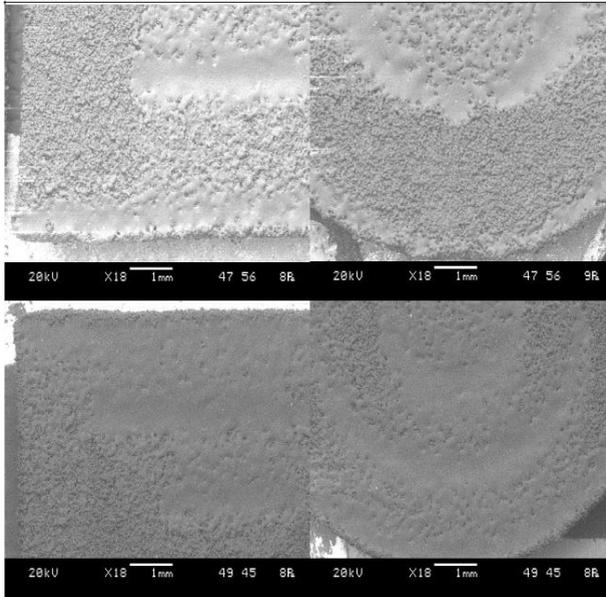


Figura 26 – Micrografias das amostras construídas com duas e três paredes (Low et al., 2001).

Cheah et al. (2002) investigaram a viabilidade da utilização da técnica para fabricação de dispositivos poliméricos para liberação de fármaco. Os autores realizaram um estudo sobre a influência dos parâmetros de processamento na obtenção de uma microestrutura porosa e a formação de paredes para o controle da liberação de fármacos através do processo de difusão.

Leong et al. (2007) desenvolveram estudos na área de fabricação de dispositivos de liberação de fármaco por SLS. O fármaco modelo (azul de metileno) e o polímero policaprolactona foram misturados mecanicamente e após, sinterizados no formato de cilindro com anéis concêntricos, separados por uma “parede” criada pelo laser do processo, atuando como uma barreira à difusão para que a taxa de liberação seja controlada. O perfil de liberação do fármaco por difusão foi confirmado pela equação de Higuchi.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

O fluxograma, mostrado na Figura 27, apresenta as etapas gerais da metodologia empregada para o desenvolvimento de dispositivo para liberação de fármaco fabricado por SLS.

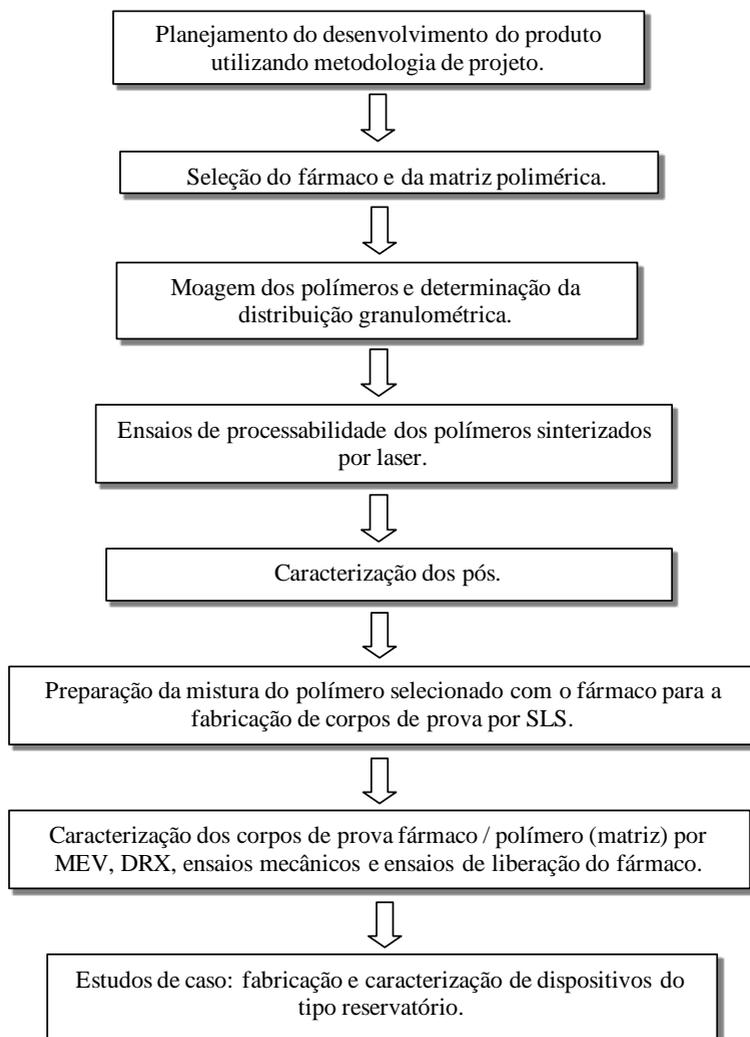


Figura 27– Fluxograma da metodologia empregada para o desenvolvimento do trabalho.

### 3.1 Planejamento do desenvolvimento do produto

Segundo definição de 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.”

Os trabalhos iniciais do processo de projeto de um produto são divididos em dois grupos de atividades: projeto informacional e projeto conceitual. O primeiro grupo baseia-se de uma forma geral, nas atividades relacionadas com a identificação, organização e valoração das necessidades e com o estabelecimento de uma lista de especificações de engenharia para o produto. O segundo grupo compreende as atividades relacionadas à geração e à seleção de concepções para o produto (Ferreira, 2006).

Em um projeto de desenvolvimento de produto, além das etapas de projeto informacional e conceitual, há também o projeto preliminar e detalhado, como apresentados na Figura 28. Na etapa do projeto preliminar o conceito torna-se mais concreto. Os princípios e formas são mais detalhados, como cálculos para dimensionamento, definição da forma, do material e dos processos que resultarão no leiaute do produto (Netto, 2003). No projeto detalhado acrescentam-se os últimos detalhes ao desenho do produto definido no projeto preliminar, resultando na documentação final do projeto e no produto (Netto, 2003; Daré, 2001).

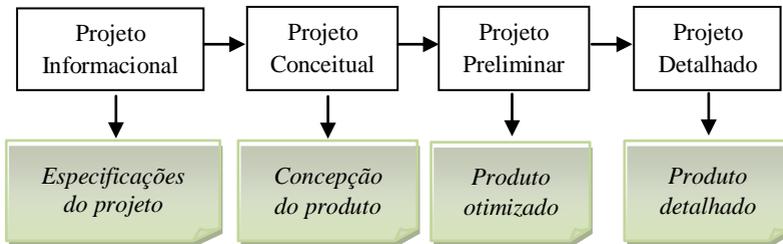


Figura 28 – Modelo de processo de desenvolvimento de produto (adaptado de Netto, 2003 e Daré, 2001).

### 3.1.1 Motivação e projeto informacional

O equipamento de sinterização seletiva a laser do laboratório CIMJECT mostrou, em diversos trabalhos, a sua grande versatilidade em materiais, geometrias e aplicações, entre eles: Dabbas (2006) “Sinterização seletiva a laser de compósitos poliamida/hidroxiapatita e polietileno/hidroxiapatita com gradientes funcionais aplicáveis em engenharia de tecidos”, Leite (2007) “Sinterização seletiva a laser de blendas de PA12/PEAD, PA6/PA12 e PMMA/PS com gradientes funcionais aplicáveis em componentes anti-fricção” e Paggi (2008) “Sinterização seletiva a laser de compósitos com gradiente funcional entre poliamida 12 e nanotubos de carbono aplicáveis no setor aeroespacial”. Esses trabalhos nos motivaram a continuar explorando o uso desse equipamento.

Dabbas (2006) mostrou em sua dissertação de mestrado ser possível construir *scaffolds* de materiais poliméricos utilizando o equipamento protótipo de SLS pertencente ao laboratório CIMJECT e, na revisão da literatura, trabalhos e o crescimento da utilização da técnica de SLS para a área biomédica. Dando continuidade a essa investigação, encontraram-se pesquisas e desenvolvimentos de novos produtos, como dispositivos de liberação controlada de fármaco, porém, poucos trabalhos utilizam a técnica de SLS. Low et al. (2001) demonstraram que a macroestrutura e a porosidade dos dispositivos podem ser controladas variando os parâmetros de processo da máquina de SLS, ressaltando que a técnica permite fabricar peças com porosidade interconectada que, para dispositivos de liberação de fármaco, é de grande valia, pois irá permitir que a difusão do fármaco seja feita pelos poros, quando em contato com o ambiente biológico.

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.

### Estabelecimento das necessidades do produto

Os sistemas de liberação controlada de fármaco podem se apresentar na forma de micro e nanopartículas, géis, soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, filmes, membranas, *scaffolds* e

outros (Costa e Lobo, 1999; Ansel et al., 2000), entretanto, independente da sua forma, quando em contato com o corpo humano, o material polimérico deve apresentar biocompatibilidade com o ambiente o qual será empregado, ou seja, não-carcinogênico, hipoalergênico, não deve ser nocivo e não causar resposta inflamatória aguda.

Outras características importantes que devem ser levadas em consideração para fabricar dispositivo com liberação controlada é a escolha do material a ser utilizado. Os fatores que irão influenciar na liberação do fármaco são: grau de cristalinidade do polímero, solubilidade em água, massa molar, hidrofobicidade, porosidade, grau de reticulação, biodegradabilidade e adição de plastificantes (Gangrade e Price, 1992; Shin e Byun, 1996; Rao e Diwan, 1997; Lipp, 1998; Costa e Lobo, 1999; Yang et al., 2001 e Samani et. al., 2003).

Em relação à escolha do fármaco, foram considerados a utilização, hidrofobicidade, estabilidade térmica e custo.

### **Elaboração da matriz da casa da qualidade do produto**

A casa da qualidade é uma ferramenta utilizada neste trabalho para classificar os requisitos de projeto de acordo com a importância das necessidades do projeto nesta etapa de desenvolvimento do dispositivo a nível laboratorial. Essa classificação é apresentada na Figura 29. Foi aplicado o valor 5 para os requisitos de projeto que tenham sido considerados de fundamental importância para a necessidade do projeto de desenvolvimento do dispositivo. Os valores 4 e 3 foram aplicados para requisitos que apresentem grande e média importância no desenvolvimento do dispositivo. Para requisitos considerados de baixa importância foi utilizado o valor 2.

Necessidades do projeto	Requisitos de projeto							
	Polímero e fármaco granulados (<250 µm)	Polímero processável por SLS (estabilidade térmica e fluidez)	Fármaco com estabilidade térmica para processo SLS	Matriz polimérica fabricável com porosidade controlada	Equipamento SLS, diâmetro do feixe do laser e granulometria do polímero que permitam a miniaturização do dispositivo	Biocompatibilidade da matriz polimérica	Compatibilidade química entre o polímero e o fármaco	Importância
Fabricável por SLS (processabilidade)	5	5	5	4	2	4	2	5
Liberação controlada (porosidade)	4	4	2	5	4	3	4	4
Não - nocivo	2	4	4	3	5	3	5	4
Compatibilidade mecânica (tenacidade)	3	4	2	3	4	4	3	3
Custo (preço)	4	2	3	2	4	4	2	2

Figura 29 – Matriz da casa da qualidade do produto.

### 3.1.2 Projeto conceitual

#### Identificação das funções do produto

Na fase do projeto conceitual realizou-se a identificação das funções do produto, onde a função total pode ser decomposta em subfunções de menor complexidade (Ferreira, 2006). Foram relacionadas as seguintes funções:

- Função total: Liberar fármaco
- Subfunções: liberação controlada; longa duração da ação, resistência mecânica adequada e não ser nocivo.

#### Pesquisa de alternativas de soluções

Na busca de alternativas de soluções para as funções relacionadas no item anterior, os sistemas do tipo matriz e reservatório são aplicados para essa função (Figura 30).

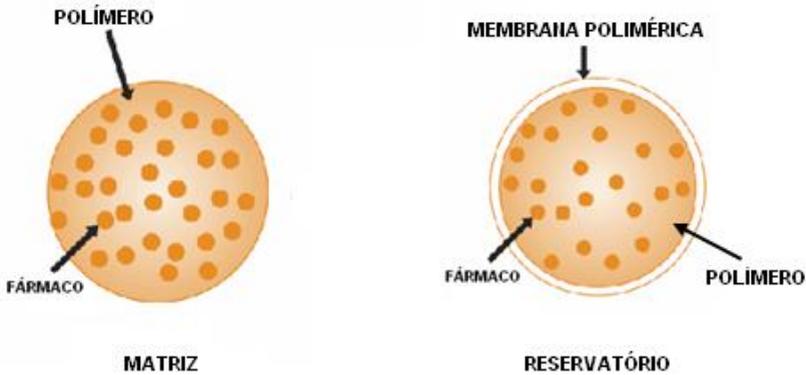


Figura 30 – Modelos de dispositivos de liberação de fármaco do tipo Matriz e Reservatório (adaptado de adaptado de Sigma-Aldrich, 2009).

### Seleção da concepção do produto

Analisando as possibilidades de fabricação dos dispositivos do tipo matriz e reservatório, no equipamento de SLS, os conceitos adotados são esboçados na Figura 31. O dispositivo do tipo matriz foi obtido com as mesmas dimensões dos corpos de prova utilizados no equipamento de DMA e o dispositivo do tipo reservatório foi fabricado na forma retangular, com o núcleo oco para posterior preenchimento com o fármaco, como mostram os modelos em SolidWorks.

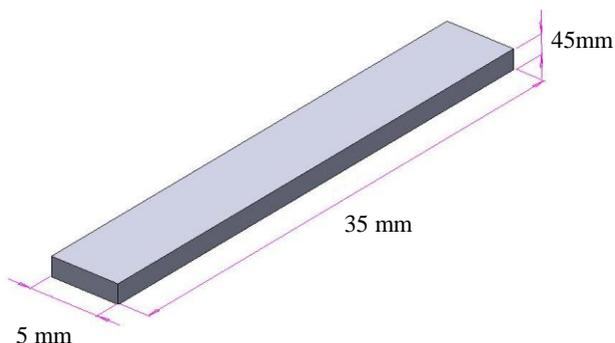
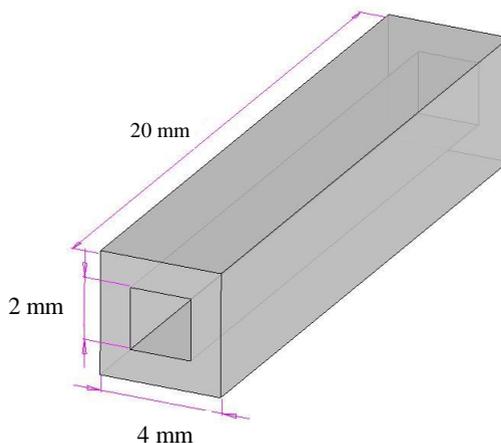
**Matriz****Reservatório**

Figura 31 – Modelos em SolidWorks para a solução adotada: matriz e reservatório.

**3.1.3 Projeto preliminar****Seleção do fármaco**

Os principais critérios para a escolha do fármaco foram o uso, custo e estabilidade térmica do material. Os primeiros testes foram realizados com diclofenaco de sódio, um analgésico e antiinflamatório que, quando sinterizado, sofreu decomposição.

Outro fármaco selecionado foi a progesterona (Figura 32), um hormônio lipofílico, utilizado como anticoncepcional, em terapias pós menopausa e no tratamento de câncer do endométrio (Chang et al., 2005; Cerchiara et al., 2003; Houssay e Foglia, 1984). Possui absorção

na região do laser de CO<sub>2</sub>, porém, quando sinterizado, apresentou estabilidade térmica.

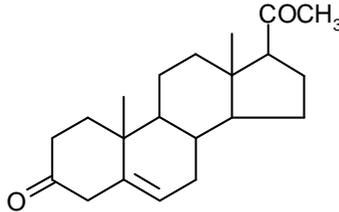


Figura 32 - Estrutura química da progesterona.

### Seleção do polímero

Devido ao grande número de polímeros utilizados na área médica, a escolha do material foi baseada nos critérios de processabilidade do material no equipamento de SLS, analisando propriedades como temperaturas de fusão e degradação e absorção do laser.

Foram selecionados para avaliação experimental os polímeros polietileno de alta densidade (polímero inerte); amido – celulose e acetato de celulose (polímero natural degradável) e policaprolactona (polímero sintético bioreabsorvível).

### 3.2 Investigações sobre a processabilidade de polímeros utilizados no desenvolvimento de dispositivo de liberação controlada

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos no processamento por SLS e na caracterização dos polímeros selecionados no projeto preliminar.

#### 3.2.1 Fabricação e caracterização dos corpos de prova porosos de PEAD

Entre os polietilenos de alta densidade estudados para a fabricação de matrizes porosas o mais conhecido é o MEDPOR (Quatela e Chow, 2008). Este polímero é estável, inerte, não tóxico, porém não

degrada com o tempo. Quando implantado provoca mínima reação do corpo, não apresenta características carcinogênicas ou alergênicas (Quatela e Chow, 2008). A estrutura química do PEAD é apresentada na Figura 33.

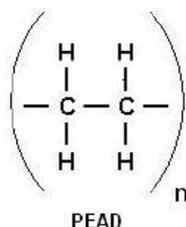


Figura 33 - Estrutura química do PEAD.

Os parâmetros de processamento selecionados para a sinterização do PEAD foram baseados nos trabalhos de Dabbas (2006) e Leite (2007). Foram utilizados os valores de densidade de energia  $0,44 \text{ J}\cdot\text{mm}^{-2}$  ( $\sim 4,5\text{W}$ ); temperatura da plataforma  $95 \text{ }^\circ\text{C}$ , temperatura da câmara  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  e velocidade de varredura  $44,5 \text{ mm/s}$ . A Figura 34 apresenta a micrografia das partículas de PEAD antes da separação granulométrica. (Leite, 2007).

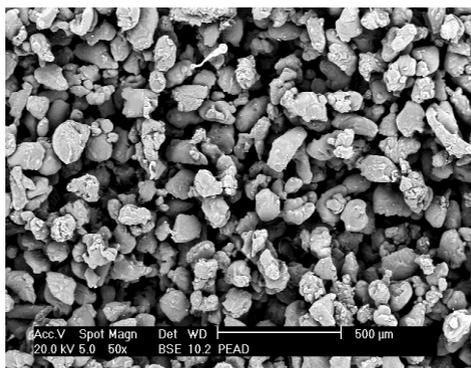


Figura 34 – Micrografia do PEAD particulado (Leite, 2007).

Para este material foram utilizadas granulometrias com tamanhos de partículas de 106 a 125; 150 a 212 e 212 a  $380\mu\text{m}$ . Com o microscópio eletrônico de varredura observou-se as superfícies e as fraturas criogênicas das peças de PEAD fabricadas por SLS (Figura 35).

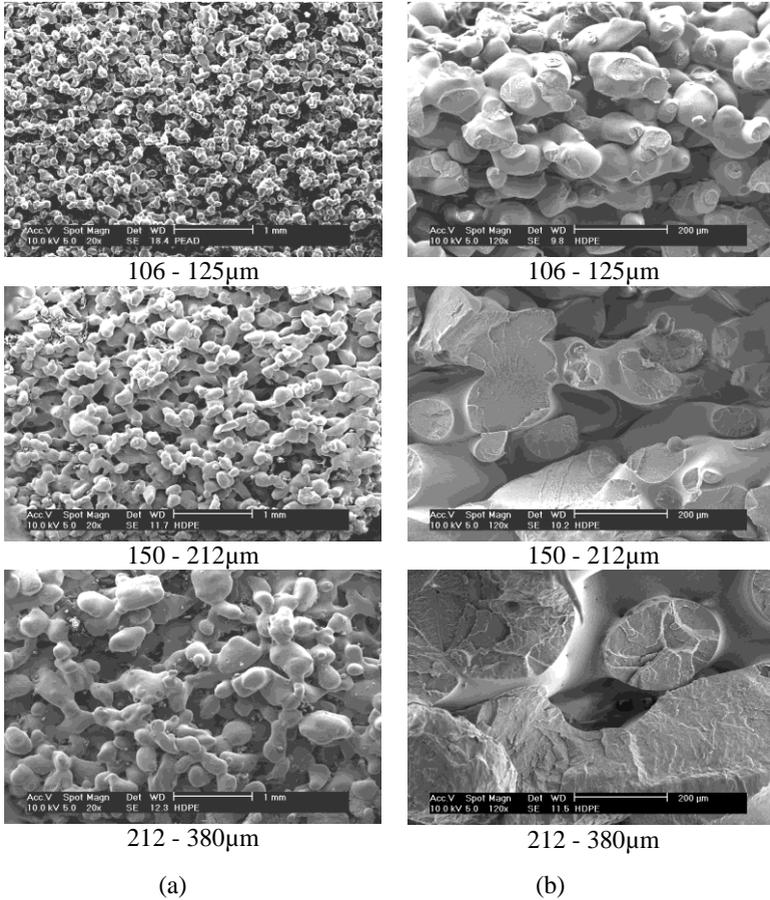


Figura 35 - Micrografias de PEAD: (a) superfície e (b) fratura criogênica.

As micrografias mostram que as amostras sinterizadas com tamanhos de partícula entre 106 a 125 μm e 150 a 212 μm apresentam poros interconectados distribuídos na sua estrutura. Os corpos de prova fabricados com partículas entre 212 a 380 μm apresentaram irregularidade, provavelmente devido à dificuldade encontrada na deposição do material durante o processo de SLS.

Os tamanhos dos poros observados na microestrutura das peças estão relacionados com os tamanhos das partículas utilizadas na preparação dessas amostras. As peças fabricadas com partículas variando entre 106 a 125, 150 a 212 e 212 a 380 μm resultaram em tamanhos de poros médio de 200, 300 e 500 μm, respectivamente. As

micrografias das superfícies de fraturas criogênicas mostram que as partículas estão bem unidas por uma formação de *necks* em toda a amostra. As condições utilizadas no processo resultaram em uma microestrutura com alto grau de sinterização.

A Tabela 2 fornece os valores das densidades volumétrica, aparente e teórica de amostras de PEAD preparadas com diferentes tamanhos de partícula. Os valores das densidades volumétricas das amostras foram 0,512; 0,560 e 0,490 g.cm<sup>-3</sup> para tamanhos de partícula entre 106 a 125, 150 a 212 e 212 a 380 μm, respectivamente. A relação entre os valores das densidades teórica e volumétrica (poros abertos e fechados) indicou um nível de porosidade significativo (~35%). Os valores das densidades aparentes foram 0,774; 0,749 e 0,729 para partículas entre 106 a 125, 150 a 212 e 212 a 380 μm, respectivamente. Os resultados indicaram que amostras com partículas maiores apresentaram menor porosidade aberta.

Tabela 2 - Valores de densidade volumétrica, aparente e teórica de amostras de PEAD preparadas com diferentes tamanhos de partícula.

Tamanho de Partícula (μm)	$\rho_{\text{volumétrica}}$ (g.cm <sup>-3</sup> ) (média ±dp)	$\rho_{\text{aparente}}$ (g.cm <sup>-3</sup> ) (média ±dp)	$\rho_{\text{teórica}}$ (g.cm <sup>-3</sup> )
106 – 125	0,512 ± 0,021	0,774 ± 0,19	0,950
150 – 212	0,560 ± 0,023	0,749 ± 0,14	0,950
212 – 380	0,490 ± 0,043	0,729 ± 0,06	0,950

A Figura 36 mostra as curvas tensão *versus* deformação para as amostras fabricadas com diferentes tamanhos de partícula. As amostras com tamanhos de partícula entre 106 a 125 μm tiveram módulo de elasticidade e tensão máxima maiores do que em amostras com partículas entre 212 a 380 μm, como esperado, devido ao grau de sinterização e ao número de *necks* por área. Os resultados sugerem que a resistência das amostras diminuiu com o aumento do tamanho das partículas. Partículas menores têm área de contato superficial maior, contribuindo para a conexão das partículas, formando maior número de *necks* por área. A deformação média para amostras fabricadas com tamanhos de partícula entre 212 a 380 μm foi maior do que as amostras fabricadas com partículas entre 106 a 125 μm (Tabela 3).

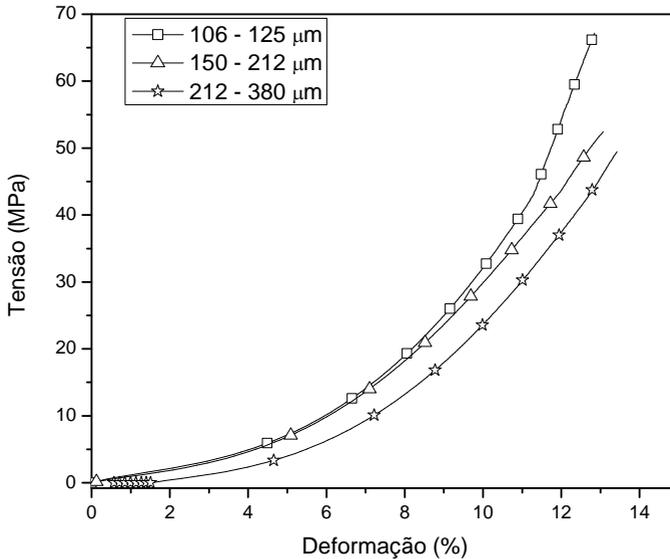


Figura 36 - Curvas tensão versus deformação para amostras de PEAD preparadas com diferentes tamanhos de partícula.

Tabela 3 – Propriedades mecânicas das amostras de PEAD preparadas com diferentes tamanhos de partícula.

Tamanho de partícula (μm)	Módulo de Elasticidade (MPa) (média ±dp)	Tensão Máxima (MPa) (média ±dp)	Deformação (%) (média ±dp)
106 – 125	105,1 ± 17,77	67,19 ± 10,03	12,95 ± 0,28
150 – 212	103,6 ± 20,38	52,44 ± 1,763	13,07 ± 0,59
212 – 380	84,41 ± 16,41	49,47 ± 2,942	13,42 ± 0,35

A Figura 37 apresenta as micrografias da superfície de fratura das amostras com tamanhos de partícula variando entre 212 a 380 μm, após testes mecânicos. Foi observado que somente um pequeno número de *necks* por área se formou durante o processo de sinterização devido aos tamanhos das partículas. As micrografias mostram características do comportamento dúctil com deformação plástica, observadas particularmente na região dos *necks*.

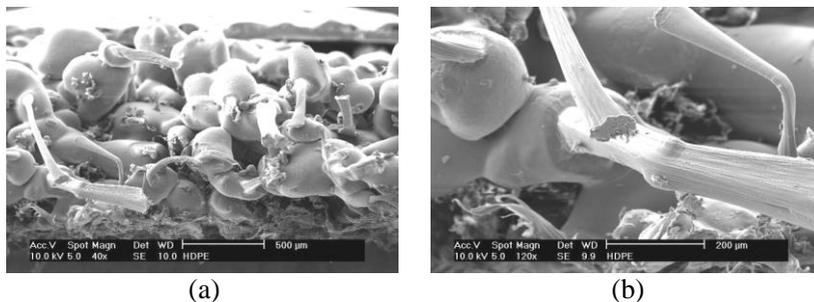


Figura 37 - Superfície de fratura da amostra de PEAD, fabricada com tamanhos de partícula entre 212 a 380 µm.

### 3.2.2 Fabricação e caracterização dos corpos de prova porosos de amido-celulose e acetato de celulose

Celulose e amido são materiais bastante abundantes na natureza e suas propriedades os tornam adequados para uso em aplicações biomédicas que vão desde a engenharia de tecidos a sistemas de liberação de fármaco (Levy et al., 2004). Elvira et al. (2002) fabricaram SLF de hidrogéis a base de amido e Cercená (2008) filmes de acetato celulose/poli(caprolactona triol) para liberação dos fármacos ácido salicílico e naproxeno.

Para este trabalho foram selecionados os polímeros baseados em celulose: amido - celulose e acetato de celulose. As estruturas químicas do amido - celulose e do acetato de celulose são apresentadas na Figura 38.

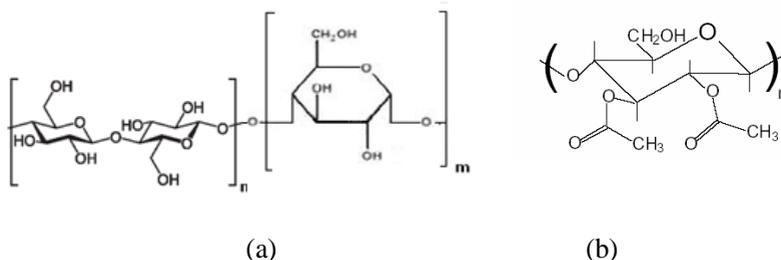


Figura 38 – Estrutura química do (a) amido - celulose e (b) acetato de celulose.

Os tamanhos de partículas utilizadas foram 106 a 125  $\mu\text{m}$  e 150 a 212  $\mu\text{m}$ . A Figura 39 apresenta a micrografia dos pós de (a) amido – celulose e (b) acetato de celulose.

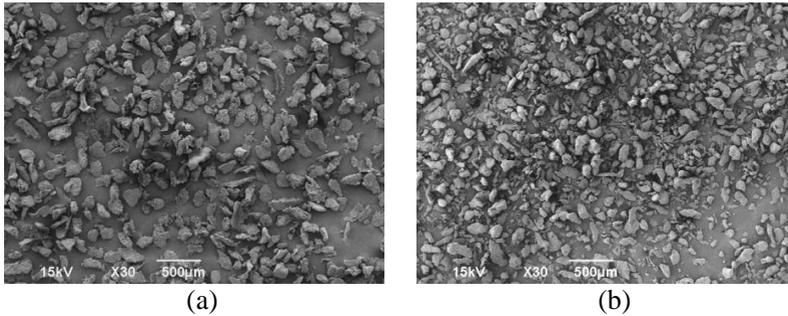


Figura 39 - Micrografias dos pós de (a) Amido - celulose e (b) Acetato de celulose.

Na fabricação dos corpos de prova, os parâmetros de processamento (velocidade e potência do laser) foram variados com o objetivo de obter uma combinação que resultaria em uma microestrutura sinterizada com resistência mecânica e integridade química. Desta forma, velocidade de varredura foi mantida em 39,8 mm/s e variou-se a potência do laser de 3,0 a 3,5 W e 1,5 a 2,0 W para amido – celulose e acetato de celulose, respectivamente. Após a otimização dos parâmetros de processamento, os valores selecionados para a fabricação das peças de amido – celulose foram: potência do laser de 3,0W; densidade de energia de 0,301 J/mm<sup>2</sup> e temperatura da plataforma 35 °C (em temperaturas maiores o material apresentou maior nível de aglomeração). Para o acetato de celulose foram selecionados os valores: potência do laser de 1,70 W; densidade de energia de 0,171J/mm<sup>2</sup> e temperatura da plataforma de 145 °C. Os corpos de prova foram fabricados com dimensões médias de 35 x 5 x 1,75 mm. Os parâmetros de processamento para o amido – celulose e acetato de celulose estão listados na Tabela 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4 – Condições de processamento e características físicas de amostras de amido-celulose.

Potência do laser (W)	2,0	2,5	3,0	3,5
Densidade de Energia (J/mm <sup>2</sup> )	0,201	0,251	0,301	0,352
Características Físicas	Baixa resistência mecânica	Baixa resistência mecânica	Integridade Mecânica	Degradação

Tabela 5 - Condições de processamento e características físicas de amostras de acetato de celulose.

Potência do laser (W)	1,0	1,5	1,7	2,0
Densidade de Energia (J/mm <sup>2</sup> )	0,101	0,151	0,171	0,201
Características Físicas	Baixa resistência mecânica	Baixa resistência mecânica	Integridade Mecânica	Degradação

As Figuras 40 e 41 mostram as micrografias de superfície de amostras sinterizadas de amido – celulose e acetato de celulose, respectivamente. As análises de MEV mostram que as amostras sinterizadas, de ambos os materiais, com tamanhos de partícula entre 106 a 125  $\mu\text{m}$  e 150 a 212  $\mu\text{m}$ , apresentaram um alto grau de sinterização com coalescência das partículas e poros interconectados distribuídos na estrutura.

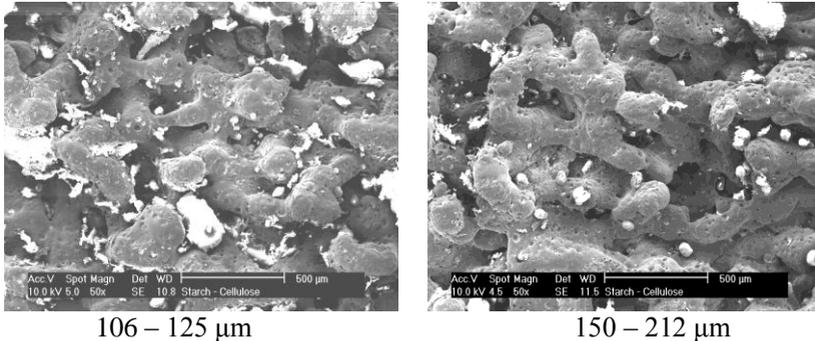


Figura 40 – Micrografias das superfícies das amostras sinterizadas de amido - celulose.

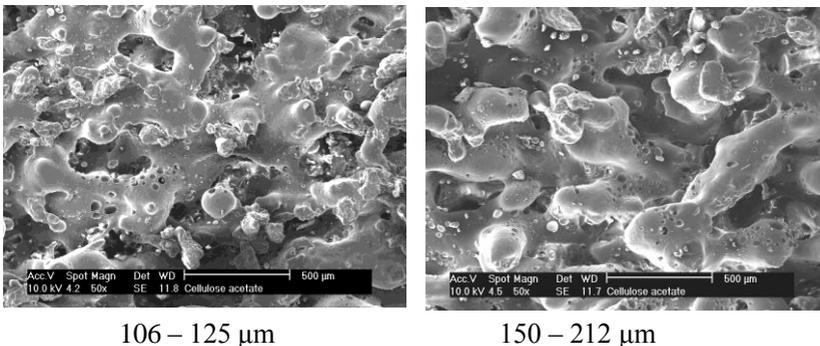


Figura 41 – Micrografias das superfícies das amostras sinterizadas de acetato de celulose.

A Tabela 6 apresenta os valores de densidade volumétrica, aparente e teórica das amostras de amido – celulose e acetato de celulose preparadas com diferentes tamanhos de partícula. Os valores das densidades volumétricas foram  $0,522$  e  $0,475$   $\text{g}/\text{cm}^3$  para as amostras de amido – celulose e  $0,460$  e  $0,367$   $\text{g}/\text{cm}^3$  para amostras de acetato de celulose, tendo, respectivamente, tamanhos de partícula entre  $106$  a  $125$  e  $150$  a  $212$   $\mu\text{m}$ , para ambos os materiais. A relação entre os valores das densidades teórica e volumétrica (poros abertos e fechados) indicou um alto nível de porosidade,  $61$  e  $65\%$  para o amido – celulose e  $65$  e  $71\%$  para o acetato de celulose, respectivamente. Os valores das densidades aparentes foram  $0,810$  e  $0,841$   $\text{g}/\text{cm}^3$  para o amido – celulose e  $0,763$  e  $0,873$   $\text{g}/\text{cm}^3$  para o acetato de celulose com tamanhos de partícula entre  $106$  a  $125$  e  $150$  a  $212$   $\mu\text{m}$ , respectivamente. Os valores

de densidade aparente indicaram a existência de um nível significativo de porosidade aberta, 22 e 28% para amido e celulose; 23 e 38% para acetato de celulose com tamanhos de partícula entre 106 a 125 e 150 a 212  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Os corpos de prova com partículas menores (106 a 125  $\mu\text{m}$ ) apresentaram menor porosidade aberta, isto é, menor nível de poros interconectados comparado com amostras sinterizadas com partículas entre 150 a 212  $\mu\text{m}$ .

Tabela 6 – Valores de densidade volumétrica, teórica e aparente das amostras de amido – celulose e acetato de celulose preparadas com diferentes tamanhos de partícula.

Material	Tamanho de Partícula ( $\mu\text{m}$ )	$\rho_{\text{volumétrica}}$ ( $\text{g.cm}^{-3}$ ) (média $\pm$ dp)	$\rho_{\text{aparente}}$ ( $\text{g.cm}^{-3}$ ) (média $\pm$ dp)	$\rho_{\text{teórica}}$ ( $\text{g.cm}^{-3}$ )
Amido - celulose	106 – 125	0,522 $\pm$ 0,021	0,810 $\pm$ 0,021	1,34
Amido - celulose	150 – 212	0,475 $\pm$ 0,023	0,841 $\pm$ 0,024	1,34
Acetato de celulose	106 – 125	0,460 $\pm$ 0,042	0,763 $\pm$ 0,014	1,30
Acetato de celulose	150 – 212	0,367 $\pm$ 0,022	0,873 $\pm$ 0,132	1,30

A Figura 42 apresenta a curva de tensão versus deformação dos materiais amido – celulose e acetato de celulose sinterizados com diferentes tamanhos de partícula (106 a 125  $\mu\text{m}$  e 150 a 212  $\mu\text{m}$ ). Para as amostras de amido – celulose o valor do módulo de elasticidade diminuiu de 86,81 para 47,05 MPa para amostras com tamanhos de partícula entre 106 a 125  $\mu\text{m}$  e 150 a 212  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Para as amostras de acetato de celulose um comportamento similar foi observado. O valor do módulo de elasticidade diminuiu de 193,8 para 35,83 MPa para amostras com tamanhos de partícula entre 106 a 125  $\mu\text{m}$  e 150 a 212  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Um comportamento análogo foi observado para a tensão máxima de todas as amostras, como mostrado na Tabela 7. Por outro lado, os valores médios de deformação na ruptura dos corpos de prova foram maiores para tamanho de partícula maior.

Os resultados sugerem que a resistência foi maior para corpos de prova construídos com tamanhos de partícula menores. Partícula com menor tamanho tem maior área de contato superficial, o que contribui para o aumento do grau de sinterização (grau de união), formando maior número de *necks*.

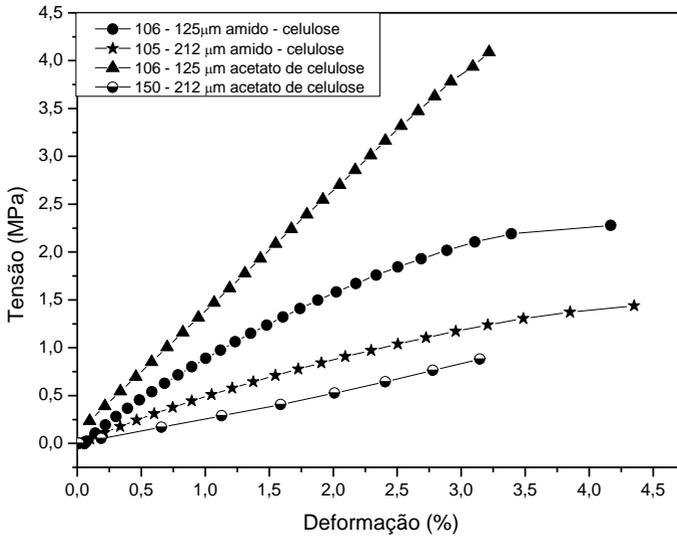


Figura 42 - Curvas de tensão versus deformação para amostras de amido-celulose e acetato de celulose preparadas com diferentes tamanhos de partícula.

Tabela 7- Propriedades mecânicas de amostras de amido – celulose e acetato de celulose preparadas com diferentes tamanhos de partícula.

Material	Tamanho de Partícula (μm)	Módulo Elasticidade (MPa) (média ± dp)	Tensão Máxima (MPa) (média ± dp)	Deformação (%) (média ± dp)
Amido - celulose	106 – 125	86,81 ± 14,68	2,277 ± 0,18	4,167 ± 0,76
Amido - celulose	150 – 212	47,05 ± 7,461	1,438 ± 0,43	4,346 ± 1,09
Acetato de celulose	106 – 125	193,8 ± 11,13	3,729 ± 0,21	2,132 ± 0,53
Acetato de celulose	150 – 212	35,83 ± 7,542	1,172 ± 0,15	3,019 ± 0,14

As Figuras 43 e 44 apresentam as micrografias das superfícies de fratura criogênicas das amostras de amido-celulose e acetato de celulose, respectivamente. A superfície das fraturas revela os defeitos internos e a porosidade. Os tamanhos dos poros apresentados na microestrutura dos corpos de prova são uma função dos tamanhos das partículas utilizadas na fabricação, que tem influência direta nas propriedades mecânicas. Amostras construídas com partículas menores

apresentaram melhores propriedades mecânicas e menores níveis de porosidade, para ambos os materiais.

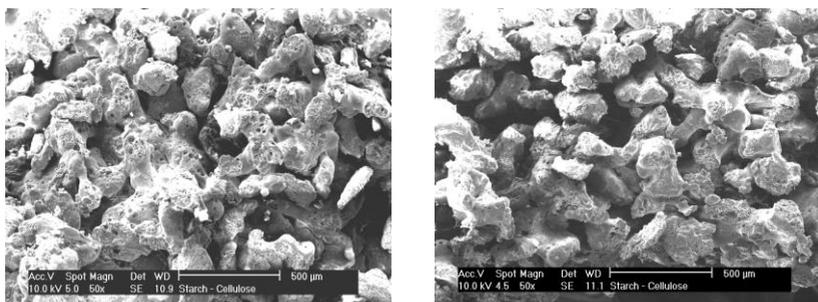


Figura 43 – Micrografias das fraturas criogênicas das amostras sinterizadas de amido – celulose.

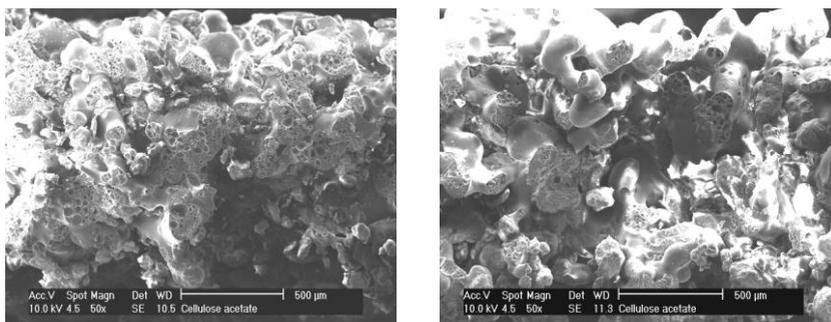


Figura 44 - Micrografias das fraturas criogênicas das amostras sinterizadas de acetato de celulose.

### 3.2.3 Fabricação e caracterização dos corpos de prova porosos de policaprolactona

Policaprolactona (Figura 45) é um polímero bioreabsorvível com grandes aplicações em reparos de ossos e cartilagens (Coombes et al., 2004). Alguns trabalhos utilizam este polímero para aplicações na liberação controlada de fármacos (Coombes et al., 2004; Chang et al., 2005; Le Ray et al., 2003), porém, segundo Williams et al. (2005), poucos fabricam essas matrizes através da técnica de SLS.

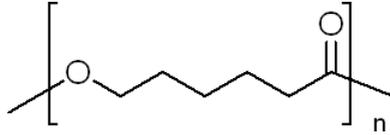


Figura 45 – Estrutura química da policaprolactona.

No primeiro estudo, utilizando tamanhos de partícula entre 150 a 212  $\mu\text{m}$ , para a fabricação de peças por SLS, manteve-se a velocidade de varredura do laser em 39,8 mm/s e os valores de densidade de energia do laser variaram entre 0,09; 0,14; 0,18; 0,23 e 0,27 ( $\text{J}/\text{mm}^2$ ). A temperatura da plataforma foi mantida em 45  $^{\circ}\text{C}$ .

A Figura 46 apresenta as amostras manufaturadas com tamanhos de partícula entre 150 a 212  $\mu\text{m}$ , com diferentes valores de densidade de energia do laser: (a) 0,09 (b) 0,14 (c) 0,18 (d) 0,23 (e) 0,27 ( $\text{J}/\text{mm}^2$ ). A Figura 46(a) mostra que, na amostra sinterizada com baixo valor de densidade de energia (0,09  $\text{J}/\text{mm}^2$ ), ocorreu uma pequena fusão entre as partículas de pó (pequenos pontos de contatos) e estas podem ser identificadas. Pode ser observado que a amostra sinterizada com maior valor de densidade de energia (0,27  $\text{J}/\text{mm}^2$ ) resultou em uma melhor fusão do pó (Figura 46(e)), apresentando maior grau de sinterização e tamanhos de poros menores, quando comparados com amostras sinterizadas com menor valor de densidade de energia. As Figuras 46 (b) a 46(e) mostram coalescência das partículas e poros interconectados distribuídos nas estruturas sinterizadas.

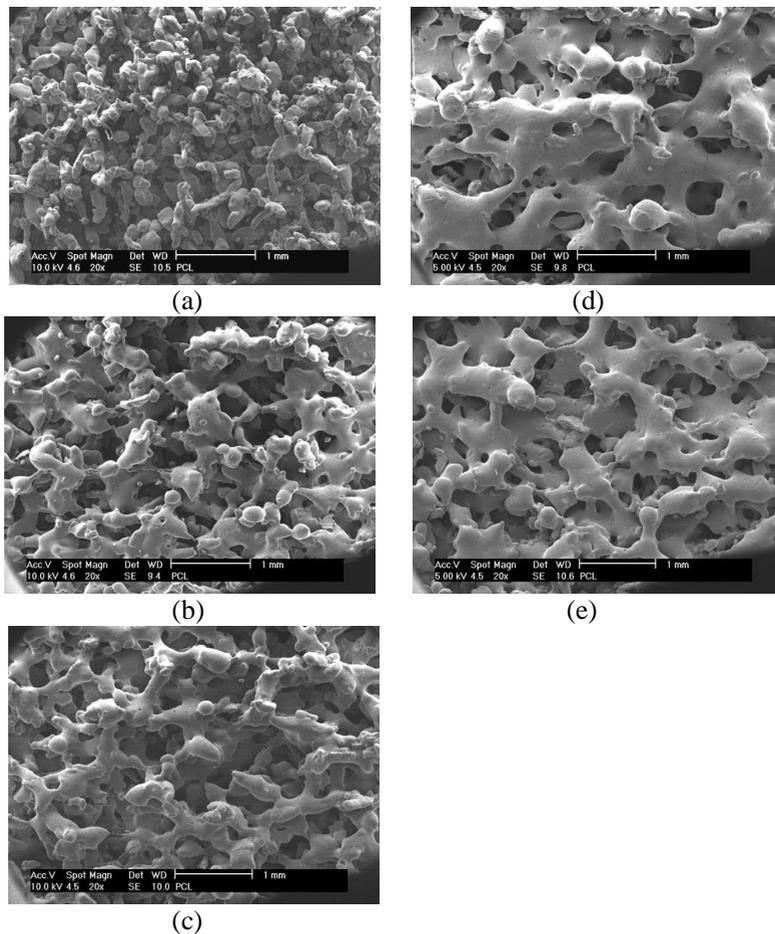


Figura 46 – Micrografias com aumento de 20 vezes das superfícies das amostras de PCL (150 - 212  $\mu\text{m}$ ) sinterizadas com valores de densidade de energia de: (a) 0,09; (b) 0,14; (c) 0,18; (d) 0,23; (e) 0,27 ( $\text{J}/\text{mm}^2$ ).

As micrografias das superfícies de fraturas criogênicas (Figura 47) mostram que com o aumento do valor da densidade de energia maior é a coalescência das partículas, resultando em um aumento da espessura dos *necks*.

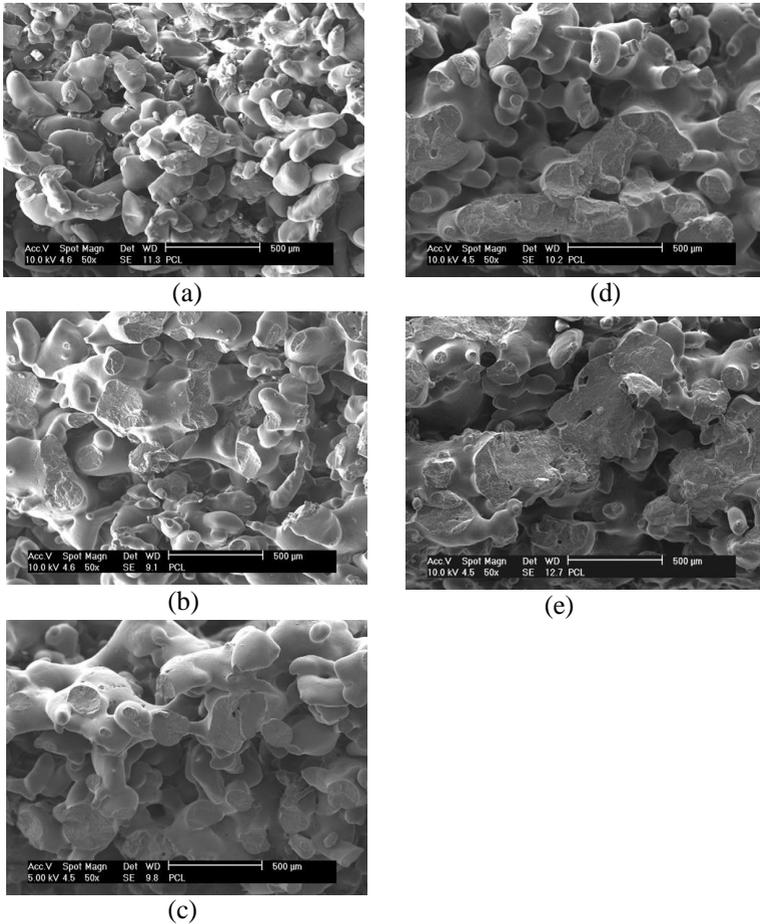


Figura 47 – Micrografias com aumento de 50 vezes da superfície das fraturas criogênicas das amostras de PCL (150 - 212 µm) sinterizadas com valores de densidade de energia de: (a) 0,09; (b) 0,14; (c) 0,18; (d) 0,23; (e) 0,27 (J/mm<sup>2</sup>).

A Figura 48 apresenta curvas de tensão *versus* deformação de amostras manufaturadas com diferentes valores de densidade de energia do laser. Como o equipamento tem uma força limite, a fratura não ocorreu em todas as peças, sendo assim, os valores das tensões foram padronizados e obtidos a 16% de deformação (tabela 8). As amostras sinterizadas com valores de densidade de energia entre 0,09 a 0,23 J/mm<sup>2</sup> apresentaram um aumento no módulo de elasticidade e a tensão a

16% de deformação, devido ao grau de sinterização (aumento da fluidez do material) e ao número de *necks* por área. Porém, as amostras fabricadas com densidade de energia de  $0,27 \text{ J/mm}^2$  apresentaram um decréscimo no valor, que pode ser devido à degradação do material e/ ou a incerteza no processo de fabricação (instabilidade do laser ou defeitos inerentes ao material poroso). A deformação do material diminuiu com aumento da densidade de energia devido ao aumento do grau de sinterização das partículas, o que torna o material mais rígido.

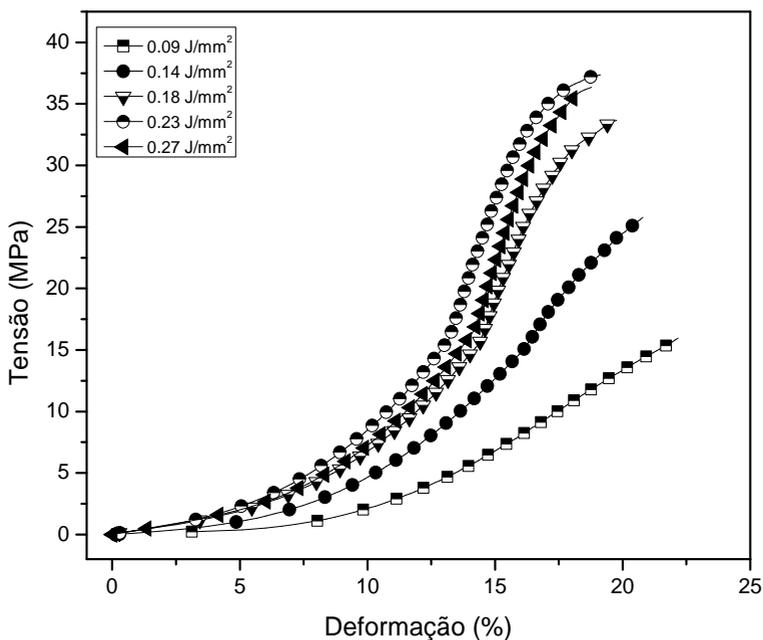


Figura 48 – Curva de tensão versus deformação de amostras de PCL (150 – 212  $\mu\text{m}$ ) preparadas com diferentes valores de densidade de energia do laser.

Tabela 8 – Propriedades mecânicas de amostras de PCL preparadas fabricadas com diferentes valores de densidade de energia.

Densidade de energia (J/mm <sup>2</sup> )	Módulo de elasticidade (MPa)	Tensão a 16% de deformação (MPa)
0,09	69,25 ±14	10,40 ±2
0,14	95,01 ±13	13,66 ±2
0,18	143,3 ±28	23,42 ±3
0,23	174,9 ±20	28,53 ±3
0,27	155,7 ±12	28,24 ±5

Neste trabalho mostrou-se a viabilidade de se construir peças manufaturas de policaprolactona por SLS com diferentes propriedades mecânicas e estrutura apropriada, modificando os valores da densidade de energia do laser.

Outro estudo realizado com Policaprolactona foi a sinterização deste com tamanhos de partícula variando entre 106 a 125 µm, 125 a 150 e 150 a 212 µm; e com valores de densidade de energia de 0,09 e 0,18 J/mm<sup>2</sup> para cada faixa granulométrica.

A Figura 49 apresenta as micrografias das superfícies dos corpos de prova de PCL, construídos por SLS, com diferentes tamanhos de partícula e diferentes densidades de energia do laser. Foi observado que quanto maior o tamanho das partículas, utilizando a mesma densidade de energia, menos sinterizado o material se apresentou. Isto ocorre porque partículas maiores apresentam menor energia de superfície e maior inércia térmica, promovendo uma menor sinterização quando comparado com partículas menores sob os mesmos valores de densidades de energia irradiadas pelo laser.

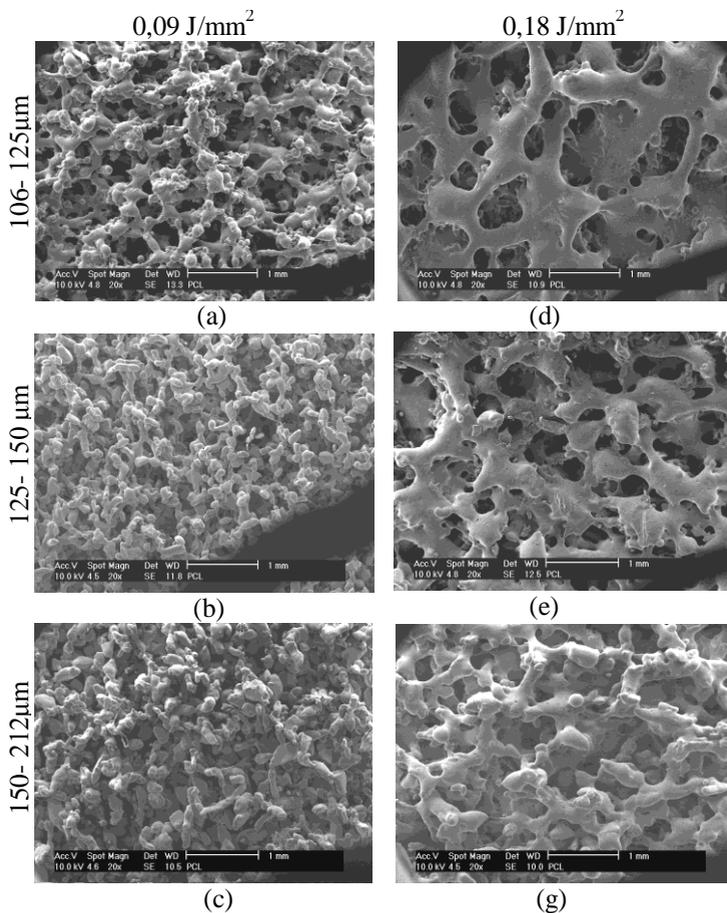


Figura 49 - Superfície das amostras de PCL com diferentes tamanhos de partícula (μm) e densidades de energia do laser (J/mm<sup>2</sup>).

A Figura 50 mostra as micrografias de peças fraturadas em nitrogênio líquido. Pode ser observado que com o aumento do tamanho dos pós menos sinterizado este se apresenta.

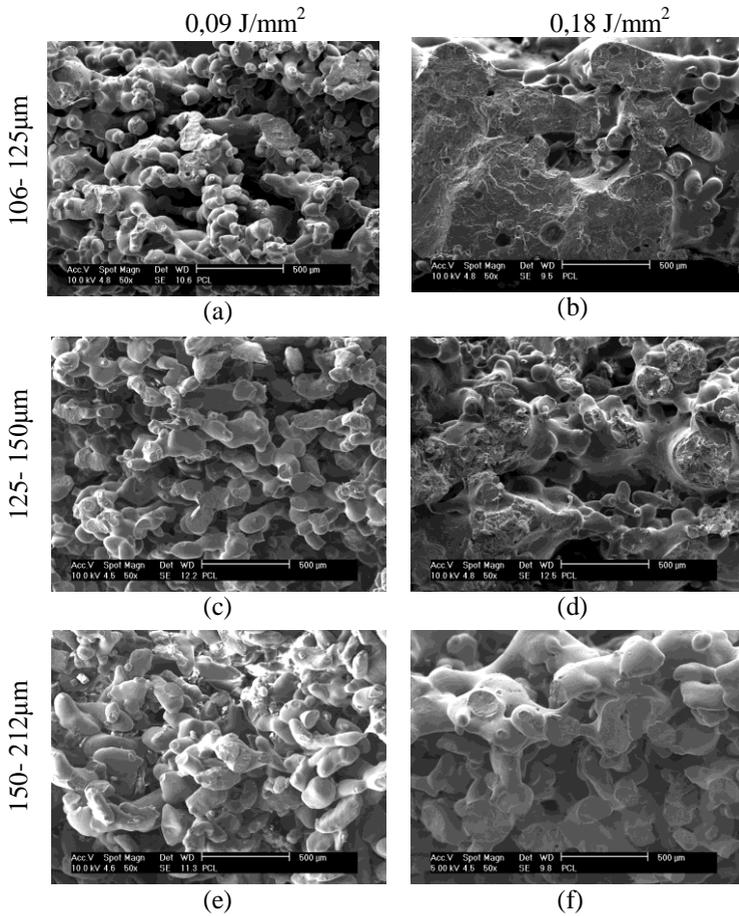


Figura 50 – Superfícies fraturadas das amostras de PCL com diferentes tamanhos de partículas (μm) e densidades de energia do laser (J/mm<sup>2</sup>).

A etapa seguinte consistiu na fabricação dos corpos de prova para a realização dos ensaios de liberação.

### 3.3 Fármaco e polímeros estudados

#### Fármaco

Progesterona utilizada é um hormônio lipofílico, utilizado como anticoncepcional, em terapias pós - menopausa e no tratamento de câncer do endométrio. Possui temperatura de fusão de 128 – 132 °C e peso molecular 314,46 g/mol. O fármaco apresenta-se na forma de cristais brancos a branco amarelados. A progesterona foi fabricada por IFFECT CHEMPHAR (China) e fornecido por Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos.

#### Polímeros

Como o presente trabalho tem como objetivo estudar a fabricação de dispositivos por SLS para uso como implante, procurou-se selecionar materiais com ampla aplicação na área biomédica. Sendo esses:

- **Polietileno de alta densidade** – fabricado pela empresa Ipiranga (HD7555), possui temperatura de fusão de 127,7 °C e tamanho das partículas entre 106 a 380 µm.

- **Amido – celulose** - obtido da empresa Novamont, *grade* YI01U, possui temperatura de transição vítrea de 102 °C e temperatura de decomposição 140 °C. Após o processo de moagem, obteve-se tamanhos de partícula de 106 a 212 µm.

- **Acetato de celulose** – proveniente da empresa Fluka, contém cerca de 40% de grupos acetato, massa molar 37.000 g/mol, temperaturas de transição vítrea, fusão e decomposição 185 °C; 218 °C e 290 °C, respectivamente. O tamanho de partículas variou de 106 a 212 µm.

- **Policaprolactona** – fornecido pela empresa Sigma-Aldrich, possui massa molar em torno de 70.000 a 90.000 g / mol, temperatura de fusão de 60 °C, densidade 1,145 g / ml a 25 °C e índice de fluidez 1.00g/10min. Tamanho das partículas variou entre 106 a 212 µm.

### 3.4 Moagem dos polímeros

Uma das condições necessárias para o processo de sinterização seletiva a laser é a utilização de pós. Polietileno de alta densidade e acetato de celulose foram fornecidos nesta forma. Já para o amido

celulose foi necessário a sua moagem, a qual foi realizada em um liquidificador de inox da marca Eterna ®. A moagem da policaprolactona, por possuir baixa temperatura de transição vítrea ( $-60^{\circ}\text{C}$ ), exigiu o desenvolvimento de um sistema para a realização da sua moagem. Um tubo de inox, com 2 mm de espessura, 6 cm de diâmetro e 8 cm de altura, foi soldado em um liquidificador também de inox. Em um recipiente colocou-se o polímero com nitrogênio líquido, para que houvesse um resfriamento prévio. Após a evaporação do líquido, o polímero foi adicionado dentro do tubo e este fechado com uma tampa de silicone. Entre as paredes foi introduzido nitrogênio líquido até a altura do tubo, para que o material se mantivesse resfriado por mais tempo.

### **3.5 Determinação da distribuição granulométrica**

Após a moagem, os pós foram separados granulometricamente através de um conjunto de peneiras padronizadas da marca Bronzinox, em um agitador de peneiras marca Bertel Indústria Metalúrgica, pertencente ao laboratório LabMat - UFSC, por 25 minutos.

### **3.6 Processo de mistura dos pós**

A mistura do polímero e do fármaco foi realizada proporcionalmente, até um total de 85% de polímero e 15% de fármaco, em massa. Para uma melhor homogeneização da mistura, o recipiente contendo os pós foi inserido em um cilindro conectado a um misturador mecânico responsável por rotacionar o conjunto a uma velocidade constante de aproximadamente 105 rpm, num total de 2 horas e 30 minutos. O polímero e a mistura foram levados a uma estufa na temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$  por 15 horas antes do processo de sinterização.

### **3.7 Sinterização Seletiva a Laser**

O equipamento de sinterização seletiva a laser utilizado neste trabalho é um protótipo desenvolvido no CIMJECT em parceria com o LABMAT, ambos os laboratórios pertencentes ao departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Santa Catarina. O equipamento (Figura 51) é composto pelos seguintes componentes (Dabbas, 2006):

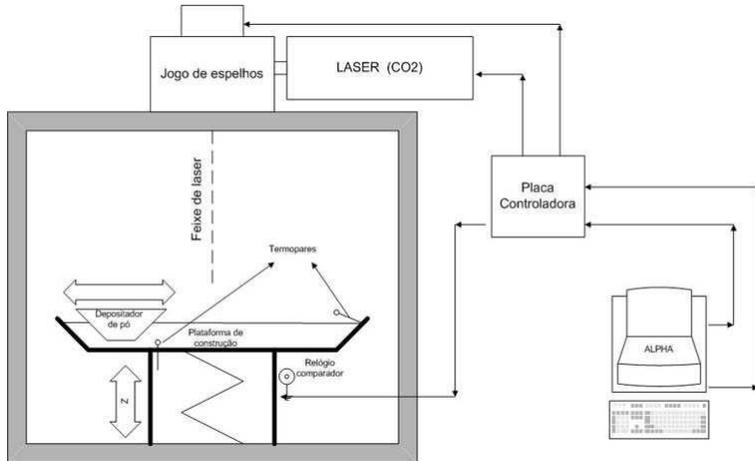


Figura 51 - Esquema ilustrativo do equipamento protótipo SLS (Dabbas, 2006)

- Laser de CO<sub>2</sub> marca Synrad Series 48 lasers refrigerado a água, cedido pelo Laboratório de Materiais (LABMAT) da UFSC, com potência nominal de 9 Watts com variação de 0,1 W, diâmetro do feixe de 255  $\mu\text{m}$  e velocidade de varredura de: 30,7 a 56,9 mm/s.
- Conjunto de espelhos: marca SH Series Marking Head, possui a função de direcionar e focalizar o feixe de laser.
- Placa controladora: tem a função de traduzir as informações geradas no computador acoplado ao equipamento de SLS em sinais que controlam todo o equipamento.
- Microcomputador: o equipamento protótipo SLS é controlado por computador através de um programa chamado Alpha que possui duas funções básicas: processar a imagem a ser “scaneada” pelo laser e acionar todos os motores, o conjunto de espelhos e o laser.
- Plataforma de construção: base em alumínio com dimensões 100 mm X 100 mm, suspensa por uma coluna com movimento na direção vertical (Z) através de um sistema articulado.
- Sistema de deposição de pó: um compartimento montado sobre uma base fixa, suspenso por duas guias horizontais e acionado via motor elétrico. Tem como função depositar e nivelar a camada de pó na plataforma de construção a cada camada a ser construída.

O princípio de funcionamento deste equipamento protótipo assemelha-se a equipamentos comerciais de SLS, como descrito no capítulo anterior. O que os diferencia é que o programa alfa da máquina

protótipo não apresenta o módulo de fatiamento do STL, sendo necessário gerar as informações a partir de um pré-processamento da imagem. Foi utilizado ar atmosférico como ambiente interno da câmara de construção durante o processo de sinterização.

Para a definição dos parâmetros de processamento foram construídos corpos de prova com dimensões 35 x 5 x ~1,4mm (Figura 52) e avaliados por microscopia eletrônica de varredura e por ensaios mecânicos. Os valores de temperatura de fusão dos materiais orientaram os valores utilizados para a temperatura da plataforma. Após testes com os parâmetros de processamento foi selecionada uma faixa de valores que possibilitem características como médio grau de sinterização (baixa densidade de energia) e não ocorrência de degradação do material (densidade de energia excessiva).

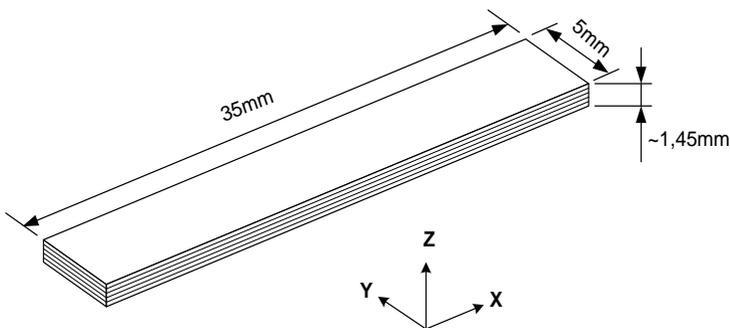


Figura 52 - Geometria do corpo de prova para a confecção dos dispositivos do tipo matriz (Leite, 2007).

### 3.8 Fabricação dos corpos de prova maciços

Para a obtenção das peças maciças para o ensaio de liberação, foi construído um molde de resina epóxi - acrilato no equipamento de prototipagem rápida 3D printing, no laboratório CIMJECT, como demonstrado na (Figura 53). Este molde, sob uma placa de vidro, foi posto em uma chapa de aquecimento e as regiões, com as mesmas medidas das peças utilizadas para a fabricação das matrizes, foram preenchidas com a mistura PCL/15% de progesterona, utilizando granulometria 125 – 150  $\mu\text{m}$ . Manteve-se o aquecimento em

aproximadamente 60 °C, até o início da fusão do polímero. As cavidades foram preenchidas até a formação de um menisco, onde foram colocadas lâminas de vidro. Desligou-se a chapa de aquecimento e após 1 hora as peças foram retiradas.

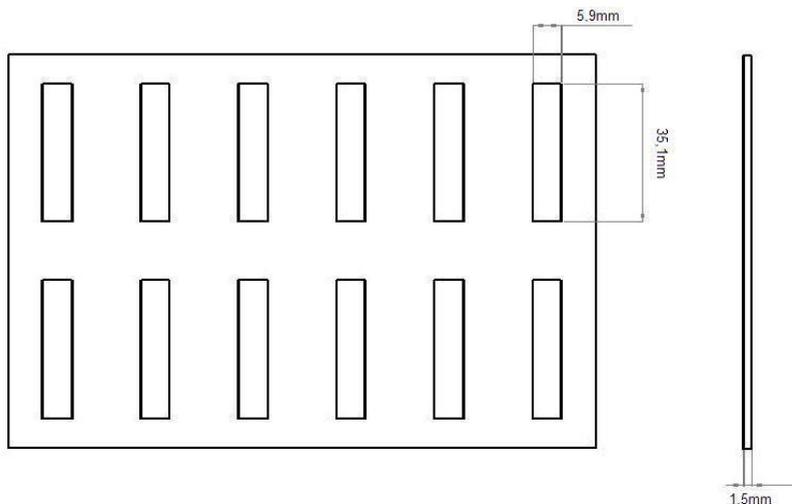


Figura 53 - Molde para a fabricação dos corpos de prova maciços.

### 3.9 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho foi utilizada para avaliar a absorção pelos materiais do feixe de laser de CO<sub>2</sub> com comprimento de onda 10,6 µm. Os pós foram analisados por um espectrômetro de infravermelho da marca Perkin-Elmer 16, com transformada de Fourier. A análise foi realizada na Central de Análises Químicas da UFSC.

### 3.11 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para este trabalho foram utilizados dois equipamentos de microscopia eletrônica de varredura. Os modelos dos microscópios utilizados foram XL 30 Phillips e Jeol JSM-6390LV, ambos com fonte de tungstênio e detectores de elétrons secundários e retroespalhados, pertencentes ao laboratório de Caracterização Microestrutural (LCM) do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC e Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) da Universidade Federal de Santa Catarina, respectivamente. Para análise de fratura as amostras

sinterizadas foram fraturadas mecanicamente em nitrogênio líquido (fratura criogênica).

Utilizou-se a microsonda de análise química (espectrometria de energia dispersiva - EDS) da marca EDAX e Thermo Scientific, acoplados aos equipamentos de microscopia Phillips e Jeol, respectivamente, para caracterização quantitativa e qualitativa da composição dos materiais. As amostras foram recobertas com uma fina camada de ouro por um metalizador modelo D2 Diode Sputtering System.

### 3.12 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Os termogramas de DSC foram obtidos em um calorímetro diferencial de varredura sob fluxo nitrogênio ( $50 \text{ cm}^3/\text{min}$ ) numa razão de  $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ . Amostras do pó de Progesterona foram aquecidas de  $25$  a  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  e policaprolactona - $90$  a  $300 \text{ }^\circ\text{C}$ . A massa das amostras de Progesterona e PCL foram  $4,7 \text{ mg}$  e  $6,7 \text{ mg}$ , respectivamente. O modelo do Equipamento utilizado foi Shimadzu DSC50, pertencente ao POLIMAT do Departamento de Química da UFSC.

### 3.13 Difração de Raios-X

Análises de difração de raios-X foram realizadas nos equipamentos XPert Phillips pertencente ao laboratório de Caracterização Microestrutural (LCM) do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC e Shimadzu (com tubo de cobre) da UDESC – Joinville.

### 3.14 Ensaios Mecânicos

Corpos de prova fabricados com os diferentes materiais foram avaliados mecanicamente sob flexão em dois pontos (*single cantileaver*), no equipamento de análise dinâmico-mecânica DMA Q800 da TA Instruments, pertencente ao Laboratório CIMJECT do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC. As amostras, obedecendo as especificações de acordo com o tipo de garra, possuíam  $35 \text{ mm}$  de comprimento,  $5 \text{ mm}$  de largura e espessura em torno de  $1,4 \text{ mm}$ .

Para todos os materiais obtiveram-se curvas de tensão versus deformação, a  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ , taxa de força de  $1 \text{ N}/\text{min}$  para amido – celulose e

acetato de celulose e 2N/min para polietileno e policaprolactona, até a força máxima de 18N.

Para a policaprolactona determinou-se o módulo elástico ( $E'$ ) e a tangente de perda ( $\tan \delta$ ). As temperaturas selecionadas foram  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a uma taxa de aquecimento de  $3\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , frequência de 1Hz e deformação máxima de 0,5 %. Foi realizado o ensaio de fadiga com amplitude de deformação igual a 20 % da deformação na ruptura (de acordo com gráfico tensão versus deformação).

### 3.15 Determinação da porosidade

A determinação do percentual de porosidade dos corpos de prova fabricados via SLS foi realizada através de medidas de densidade. O estudo de porosidade fornece a proporção de poros abertos e fechados através da relação entre as porosidades volumétrica, teórica e aparente. As densidades volumétricas dos materiais puros foram determinadas através da razão massa/volume da amostra, dada pela equação 11.

$$\rho_{\text{volumétrica}} = \frac{M_{\text{peça}}}{V_{\text{geométrico}}} \quad (11)$$

Onde  $M_{\text{peça}}$  é massa da peça (g) e  $V_{\text{geométrico}}$  é o volume da peça ( $\text{cm}^3$ )

A densidade aparente foi determinada através da picnometria líquida, de acordo com a equação 12 (Reed, 1995). As densidades teóricas foram encontradas em tabelas técnicas de cada produto.

$$\rho_a = \frac{m_1 - m_0}{m_3 - m_0 + m_1 - m_2} \rho_L \quad (12)$$

onde,  $\rho_a$  é a densidade aparente;  $\rho_L$  é a densidade do líquido;  $m_0$  é massa do picnômetro vazio;  $m_1$  é a massa do picnômetro + sólido;  $m_2$  é a massa do picnômetro + sólido + líquido e  $m_3$  é a massa do picnômetro + líquido.

Para todos os corpos de prova a densidade aparente foi obtida em um picnômetro de  $50\text{ cm}^3$  contendo iso-propanol, utilizando 4 amostras com tamanho em torno de  $35 \times 5 \times 1,4\text{ mm}$ . O tempo de imersão para corpos de prova de PEAD foi de 4 horas e para corpos de prova de amido-celulose e acetato de celulose 2 horas.

### 3.16 Curvas analíticas para doseamento da progesterona

Para o cálculo da concentração de fármaco liberado foi construída uma curva analítica utilizando soluções de progesterona nas concentrações de 0,002; 0,004; 0,010 e 0,020 mg/mL. A absorvância de cada solução foi determinada por espectrofotometria no UV (246 nm) (HITACHI, modelo 2010, Japão), obtendo-se a equação 13:

$$Q = \frac{\text{Abs}-0,012}{54,0748} \times \text{fd} \quad (13)$$

Onde Q é quantidade de fármaco liberado em mg, fd é o fator de diluição (20 mL) e Abs a absorvância.

### 3.17 Ensaio de liberação do fármaco

Para as medidas de liberação do fármaco, os corpos de prova e os dispositivos tipo reservatórios foram colocados em frascos devidamente selados e identificados, com 20 mL de solução tampão fosfato pH 7,4. Os frascos eram agitados horizontalmente (60 Hz) e mantidos a uma temperatura de 37 °C. A cada 48 horas retirava-se todo o líquido dos frascos e preenchia-se novamente com 20 mL da solução tampão. Após as coletas, as amostras foram analisadas por espectrofotometria no UV (246nm).

### 3.18 Determinação da solubilidade do fármaco

Em 20 mL de solução tampão fosfato (pH 7,4) a 37 °C, 15mg de progesterona foram agitados por 48h. Após, a solução saturada foi filtrada e a concentração determinada por espectrofotometria no UV (246nm). A concentração na solução foi determinada através da equação da reta obtida pela curva analítica específica da Progesterona.

### 3.19 Determinação da perda de massa dos corpos de policaprolactona

Para a determinação da perda de massa utilizou-se as amostras contida na solução tampão pH 7.4 para liberação do fármaco. Após a conclusão dos ensaios, os corpos de prova foram secos em papel filtro em estufa a vácuo e temperatura 36 °C até peso constante. A perda de

massa foi determinada pela diferença entre as massas das peças antes e após os ensaios de liberação, utilizando a equação 14:

$$\%_{\text{perda de massa}} = \frac{(m_0 - m_1) - (m_3 - m_2)}{(m_0 - m_1)} \times 100 \quad (14)$$

Onde,  $m_0$  é a massa inicial da peça (polímero + fármaco);  $m_1$  é a massa da peça sem fármaco;  $m_2$  é a massa da peça após o ensaio de liberação (polímero + quantidade de fármaco restante) e  $m_3$  é a massa final da peça (somente polímero).

### 3.20 Fabricação dos dispositivos do tipo reservatório: Estudo de Casos

Para este trabalho dois tipos de dispositivo reservatório retangular foram estudados (Figura 54):

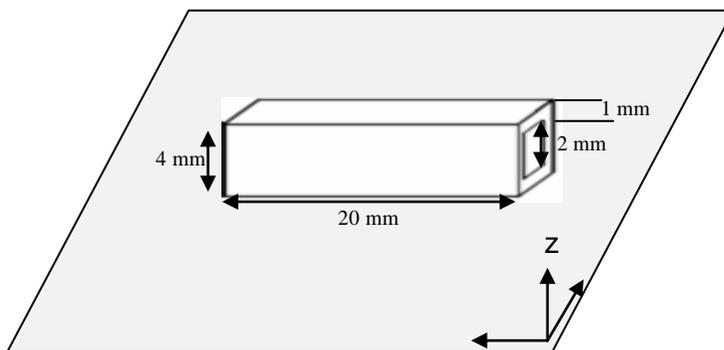


Figura 54- Esquema do dispositivo tipo reservatório.

1) Confecção de uma peça retangular de PCL contendo progesterona pura no núcleo (centro). No desenvolvimento deste dispositivo fabricou-se primeiramente a base e as paredes, ambos com  $0,144 \text{ J/mm}^2$  de densidade de energia do laser e, por fim, o topo com  $0,112 \text{ J/mm}^2$  de densidade de energia do laser para evitar deformação dimensional. Utilizou-se a velocidade do feixe de laser de  $50 \text{ mm/s}$ .

2) Confecção de uma peça retangular composta nas paredes, base e topo por PCL com 15% de progesterona, contendo progesterona pura no núcleo (centro). No desenvolvimento deste dispositivo fabricou-

se primeiramente a base e as paredes, ambos com densidade de energia do laser  $0,144 \text{ J/mm}^2$  e, por fim, o topo com  $0,112 \text{ J/mm}^2$ . A velocidade do feixe de laser utilizada foi  $50 \text{ mm/s}$ .

A progesterona (40 mg) foi adicionada ao centro dos dispositivos após a fabricação por SLS. As extremidades dos dispositivos foram fechadas por soldagem de placas de Poliestireno (PS).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Fabricação e caracterização de corpos de prova de policaprolactona com progesterona (dispositivo tipo matriz)

Uma vez definido a policaprolactona (PCL) como polímero a ser utilizado nos estudos de fabricação dos corpos de prova com progesterona, devido a sua grande processabilidade por SLS (fluidez e estabilidade térmica), caráter bioreabsorvível e custo intermediário, procedeu-se uma caracterização mais aprofundada da estrutura e das propriedades do polímero e do fármaco na forma particulada.

As micrografias a seguir (Figura 55) apresentam imagens das partículas de PCL com as granulometrias selecionadas. Os pós apresentaram formas irregulares devido a micronização mecânica dos *pellets*.

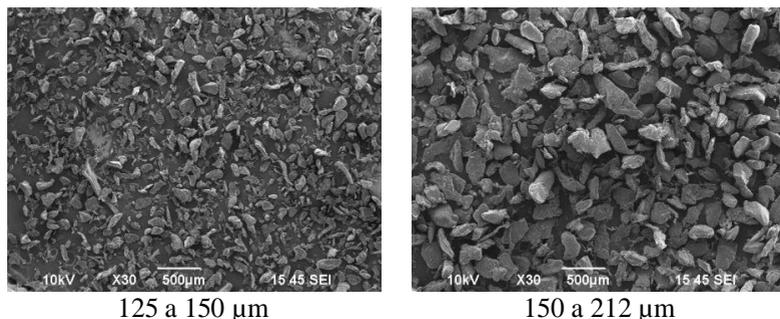


Figura 55 – Micrografias das partículas de PCL com granulometrias 125 a 150  $\mu\text{m}$  e 150 a 212  $\mu\text{m}$ .

A análise do tamanho dos pós da progesterona foi realizada através de microscopia eletrônica de varredura (Figura 56). Como pode ser visto na imagem com maior ampliação, foram identificadas partículas com tamanhos que variaram de 550 nm a 2,75  $\mu\text{m}$  e aglomerados de 5 a 22  $\mu\text{m}$ .

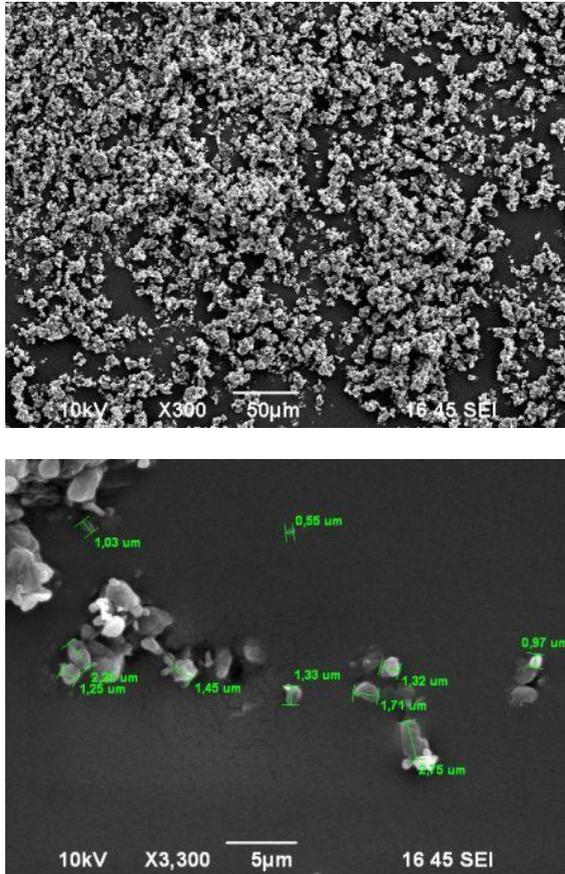


Figura 56 - Micrografias das partículas de progesterona.

A caracterização quantitativa e qualitativa por EDS (Figura 57) mostrou a proporcionalidade de carbono e oxigênio presente na composição do polímero e do fármaco. Para diferenciação entre os materiais nas misturas e/ou nas peças sinterizadas, esta análise é bastante útil, já que ambos possuem a mesma composição, porém diferentes proporções entre os elementos.

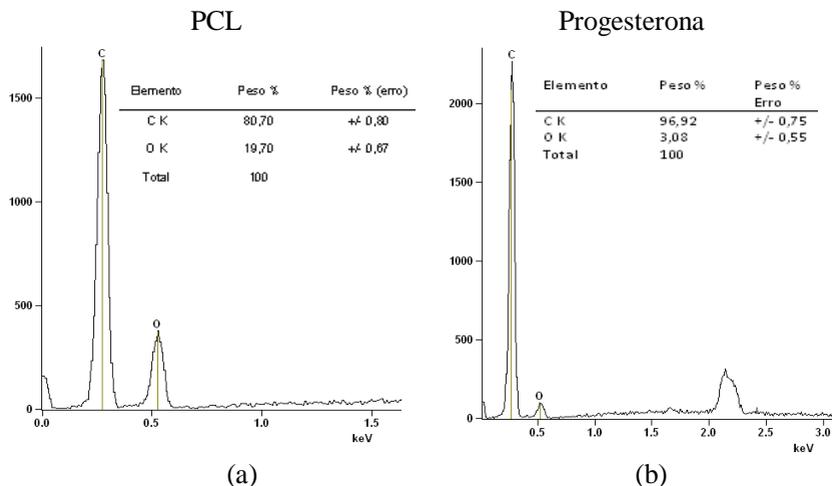
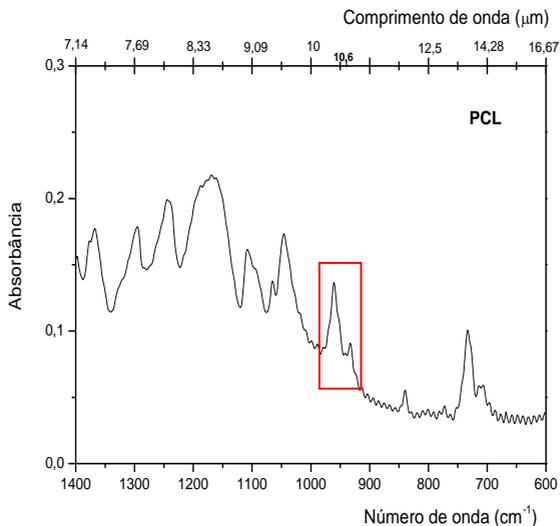
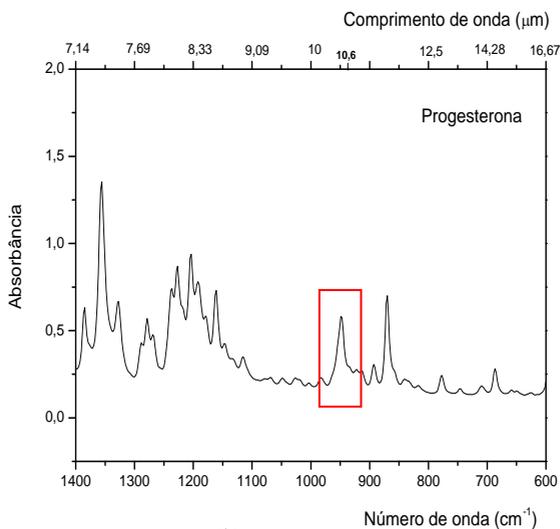


Figura 57 – Espectroscopia por energia dispersiva de (a) PCL e (b) progesterona.

A Figura 58 apresenta o espectro de infravermelho para o pó de PCL e progesterona, com número de onda expressos em  $\text{cm}^{-1}$  (inferior) e comprimento de onda em  $\mu\text{m}$  (superior). Ambos os materiais possuem absorção significativa no comprimento de onda 10,6  $\mu\text{m}$ , referente ao comprimento de onda do laser de  $\text{CO}_2$  utilizado neste trabalho. Esta absorção é correspondente ao estiramento do grupo  $-\text{C}-\text{O}-$ . Desta forma, mesmo o fármaco não participando diretamente do processo de coalescência das partículas, ele pode influenciar na sinterização da matriz devido à absorção de energia do laser no infravermelho. O calor absorvido pelas partículas do fármaco pode ser transmitido por condução às partículas poliméricas, influenciando no processo de sinterização do mesmo.



(a)



(b)

Figura 58 - Espectro de infravermelho com transformada de Fourier dos pós de (a) PCL e (b) progesterona.

Os difratogramas de raios-X dos pós de (a) PCL e (b) progesterona são apresentados na Figura 59. PCL apresenta os picos de difração referentes aos planos 110 e 200 em 2 teta igual a 21,52° e

23,96° referente à fase de estrutura ortorrômbica (Jiang et al., 2001). O grau de cristalinidade obtido por deconvolução foi 38,74%.

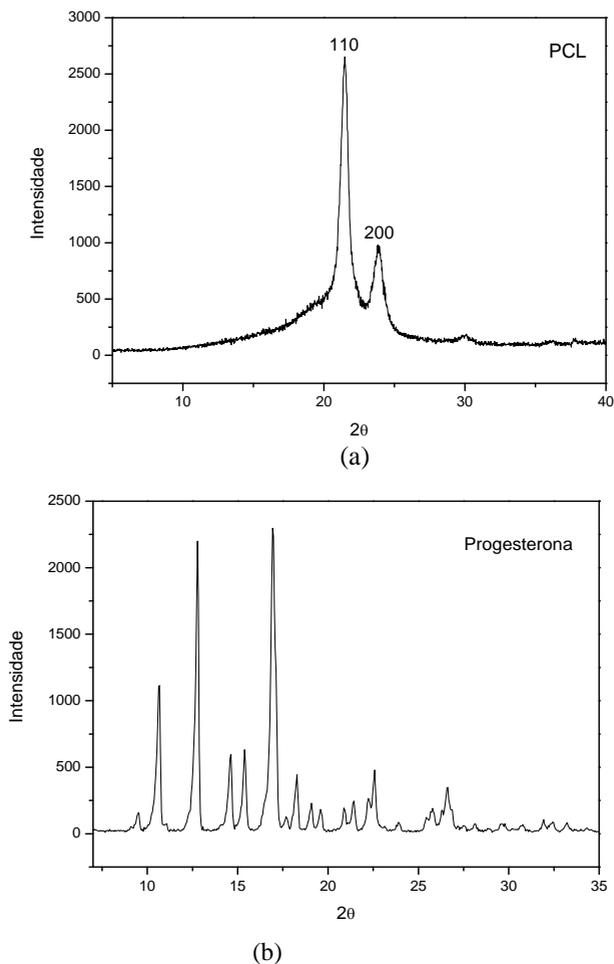
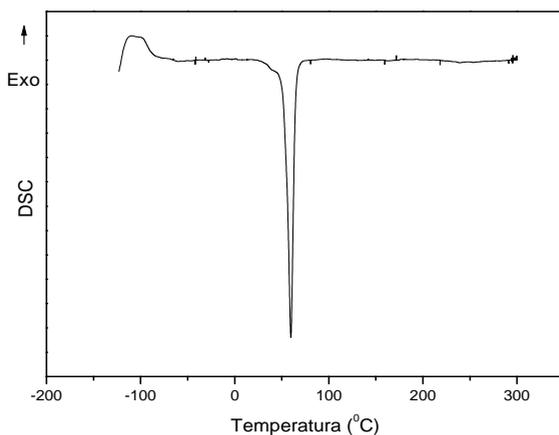


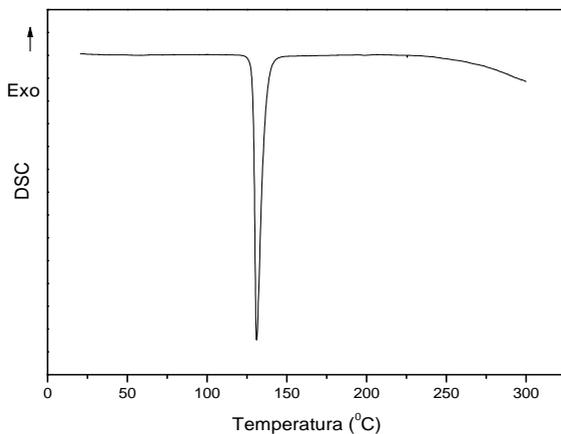
Figura 59 – Difratogramas de raios-X para os pós de (a) PCL e (b) progesterona.

Na Figura 60 são apresentados os termogramas para (a) PCL e (b) progesterona em pó. Para o polímero, a temperatura de fusão obtida foi 59,60 °C. Progesterona apresenta duas formas polimórficas - alfa com ponto de fusão entre 129 a 131 °C e beta com fusão 121 a 123 °C

(Payne et al., 1999). Com temperatura de fusão em  $131,06^{\circ}\text{C}$ , sugere-se que a progesterona utilizada neste trabalho encontra-se na fase alfa.



(a)



(b)

Figura 60 – Curva de DSC para os pós de (a) PCL e (b) progesterona.

Após a análise das características estruturais dos materiais na forma de pó, os corpos de prova foram fabricados com 0% e 15% de progesterona, com densidade de energia do laser  $0,040$  e  $0,072 \text{ J/mm}^2$ . A

Figura 61 apresenta uma imagem do corpo de prova do tipo matriz com 15% de progesterona.



Figura 61 - Corpo de prova de PCL fabricado com 15% progesterona.

A Tabela 9 apresenta os códigos atribuídos aos corpos de prova fabricados com diferentes granulometrias e densidades de energia do laser, mantendo-se a velocidade em 50 mm/s e temperatura da plataforma em 45 °C.

Tabela 9 – Códigos atribuídos aos corpos de prova fabricados com diferentes granulometrias, densidades de energia do laser e porcentagem de progesterona.

<b>Corpo de Prova</b>	<b>Quantidade de progesterona (%)</b>	<b>Granulometria (µm)</b>	<b>Densidade de energia do laser (J/mm<sup>2</sup>)</b>
A1	0	125 a 150	0,040
A2	0	150 a 212	0,040
A3	0	125 a 150	0,072
A4	0	150 a 212	0,072
B1	15	125 a 150	0,040
B2	15	150 a 212	0,040
B3	15	125 a 150	0,072
B4	15	150 a 212	0,072
B5	15	125 a 150	0,144
B6	15	150 a 212	0,144

As micrografias com aumento de 30 vezes das superfícies dos corpos de prova fabricados com 0% e 15% de progesterona, com

diferentes granulometrias e densidades de energia do laser, são apresentadas nas Figuras 62 e 63, respectivamente. Os corpos de prova mantiveram uma homogeneidade morfológica, coalescência das partículas e poros interconectados distribuídos na estrutura sinterizada, o que se mostra bastante interessante para aplicações como dispositivos de liberação de fármaco (Low et al., 2001).

Em geral, observa-se que quanto menor o tamanho das partículas, mais sinterizado o material se apresentou (A1 e A3; A2 e A4). Isto ocorre porque partículas menores apresentam maior área superficial por unidade de volume e com isso maior contato com o feixe do laser. Outro fator que pode ser atribuído ao maior grau de sinterização é devido ao maior empacotamento das partículas menores fazendo com que haja um aumento na temperatura do material (Ho et al., 2002). Comparando os corpos de prova fabricados com e sem fármaco, e as respectivas granulometrias e graus de sinterização, observa-se que A3 apresenta maior grau de sinterização, quando comparado com B3.

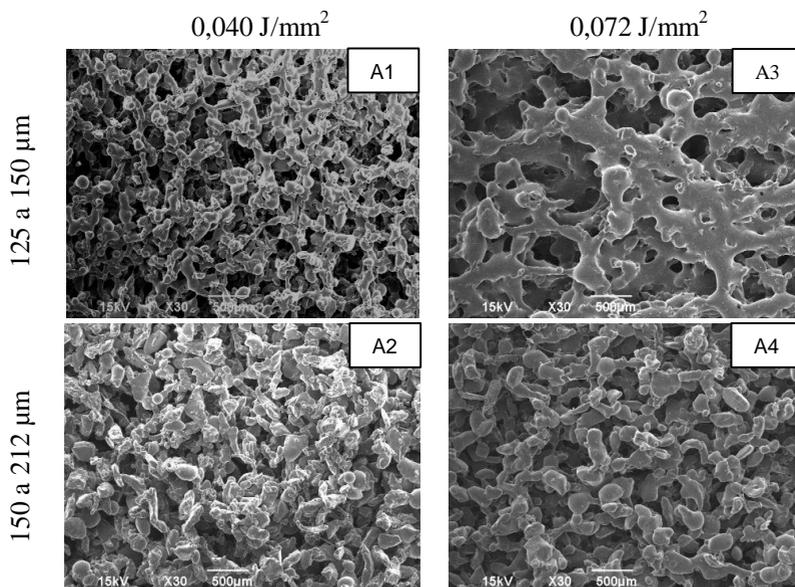


Figura 62 – Micrografias com aumento de 30 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 0% de progesterona.

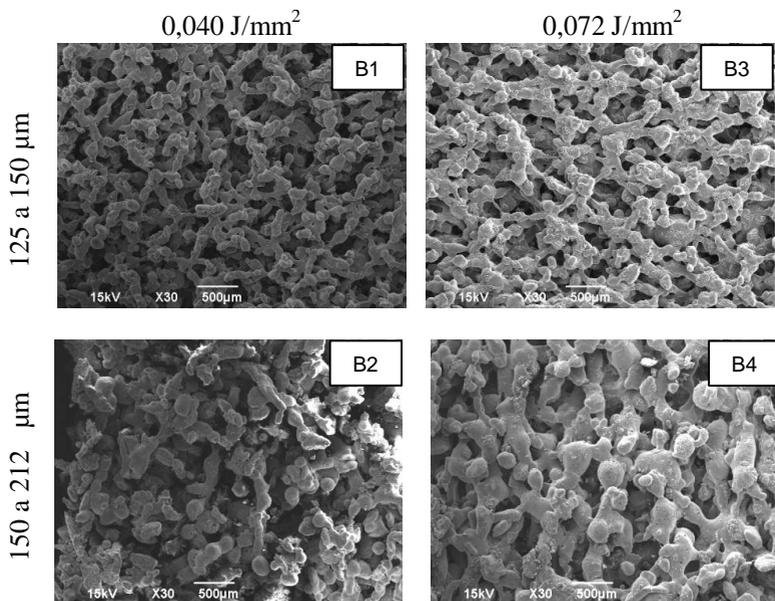


Figura 63 – Micrografias com aumento de 30 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 15% de progesterona.

Nas Figuras 64 e 65 são apresentadas as micrografias com aumento de 100 vezes dos corpos de fabricados com 0% e 15% de progesterona, com diferentes granulometrias e densidades de energia do laser, respectivamente. Nas imagens dos corpos de prova fabricados com 15% de progesterona é possível identificar a presença de progesterona recristalizada na superfície do polímero, confirmado pela análise de EDS (Figura 66). Como dito anteriormente, assim como o polímero, a progesterona absorve energia do laser, e com maior valor de densidade de energia aplicado ocorre à fusão do fármaco. O rápido resfriamento, após a finalização do processo de sinterização, promove a sua recristalização (Figura 66c).

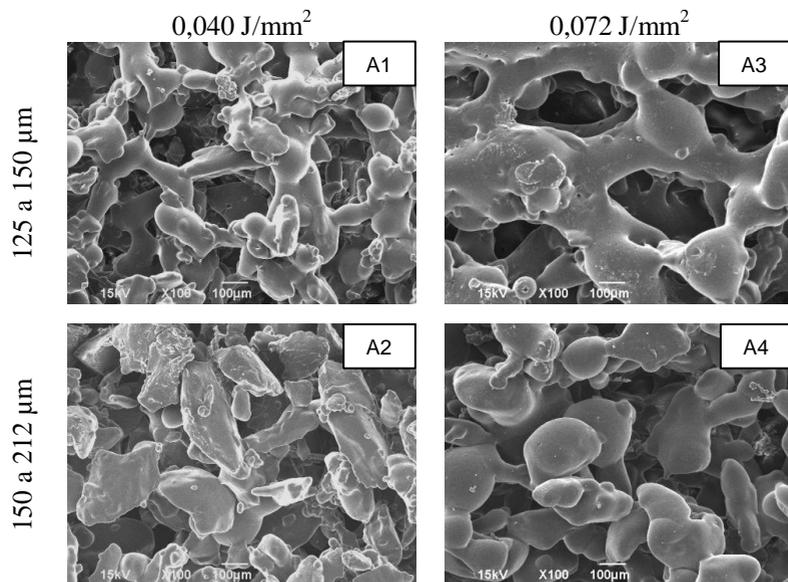


Figura 64 – Micrografias com aumento de 100 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 0% de progesterona.

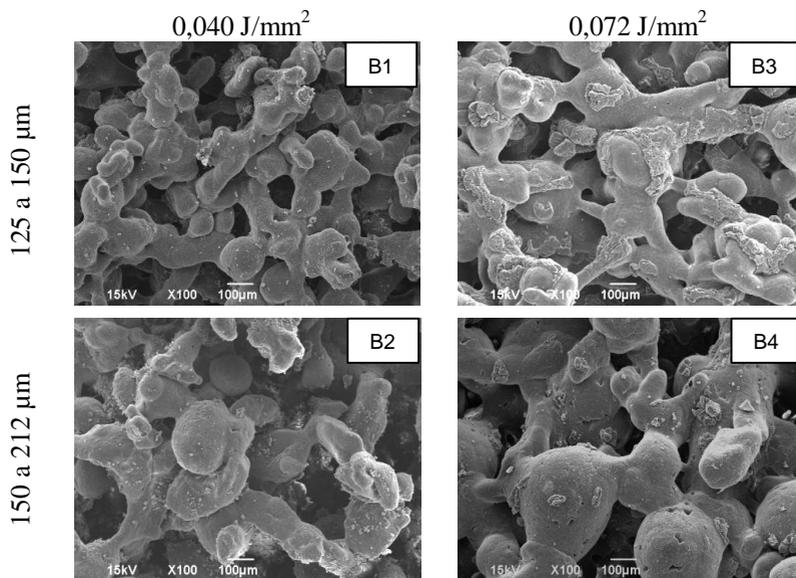
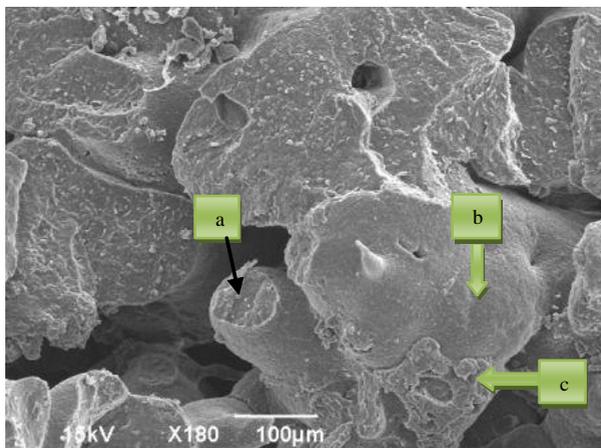
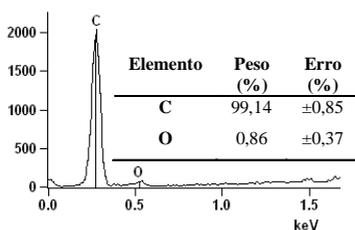


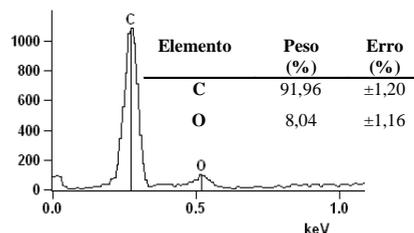
Figura 65 – Micrografias com aumento de 100 vezes das superfícies dos corpos de prova sinterizados com 15% de progesterona.



a – Partícula de progesterona



b - Matriz de PCL



c – progesterona recristalizada

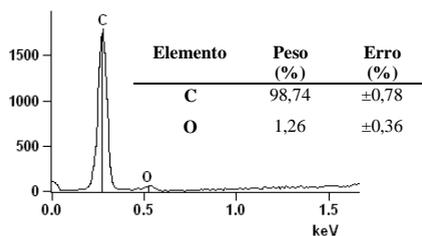


Figura 66 - Micrografia do corpo de prova indicando (a) partículas de progesterona, (b) matriz polimérica e (c) progesterona recristalizada e suas respectivas análises de EDS.

As Figuras 67 e 68 apresentam as superfícies fraturadas criogenicamente dos corpos de prova fabricados com 0% e 15% de

progesterona, respectivamente. As micrografias mostram que com o aumento do valor da densidade de energia maior é a coalescência das partículas, resultando em um aumento da espessura dos *necks*. Corpos de prova A2 e B2, fabricados com maior granulometria e menor valor de densidade de energia do laser apresentaram baixo grau de sinterização onde praticamente não se observa as fraturas entre as partículas de pó.

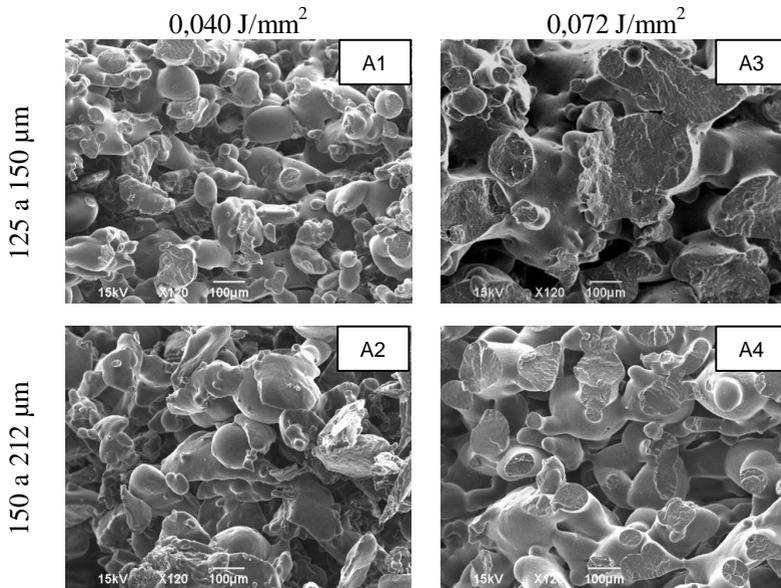


Figura 67 – Micrografias com aumento de 120 vezes das fraturas criogênicas dos corpos de prova sinterizados com 0% de progesterona.

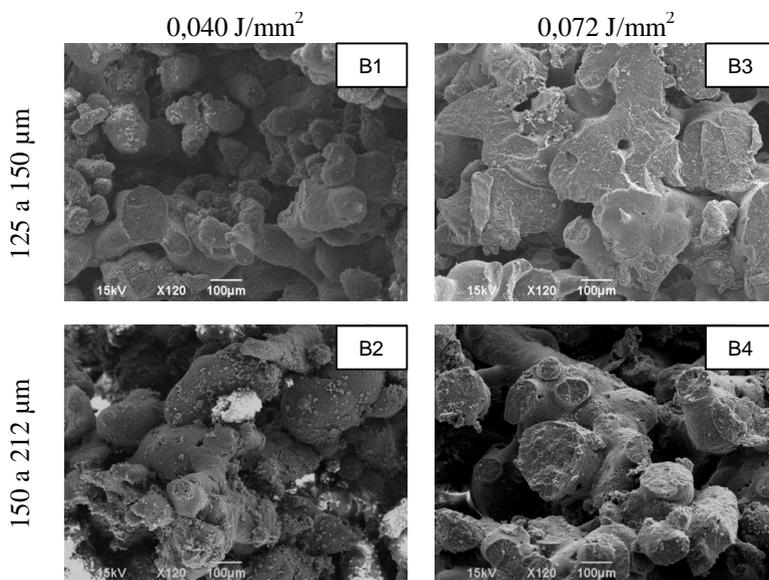


Figura 68 – Micrografias com aumento de 120 vezes das fraturas criogênicas dos corpos de prova fabricados com 15% de progesterona.

Ensaio de difração de raios-X foram realizados com o intuito de determinar a porcentagem de fase cristalina e amorfa do polímero semicristalino sinterizado com e sem o fármaco e assim, avaliar as possíveis mudanças estruturais causadas pelo processo de sinterização. O conhecimento do percentual de fase cristalina e amorfa é de grande valia para o estudo de liberação de fármaco e de biodegradação do polímero. Em sistemas de liberação de fármaco a difusão de agentes ativos em polímeros ocorre principalmente através da região amorfa. No processo de degradação de polímeros semicristalinos a primeira fase consiste na difusão da água na maior parte do dispositivo atacando principalmente as ligações químicas da fase amorfa originando oligômeros ou monômeros e, na segunda fase, a degradação ocorrerá por um processo enzimático, sendo caracterizado pela perda de massa (Florence e Atwood, 2003).

A Figura 69 apresenta os difratogramas de raios-X para corpos de prova sinterizados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona.

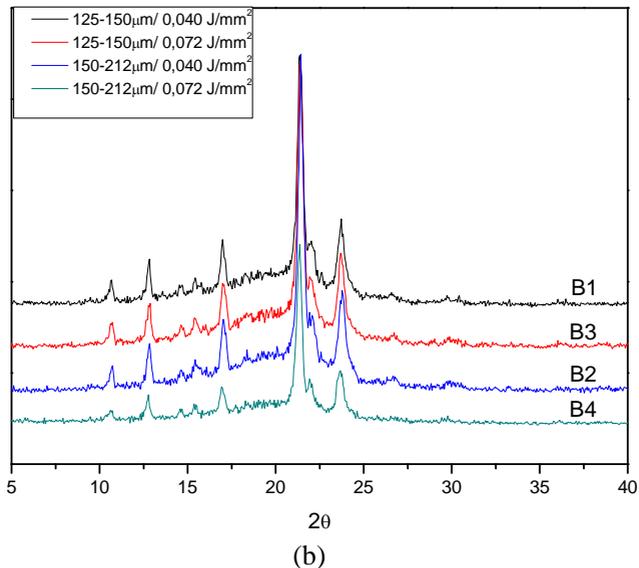
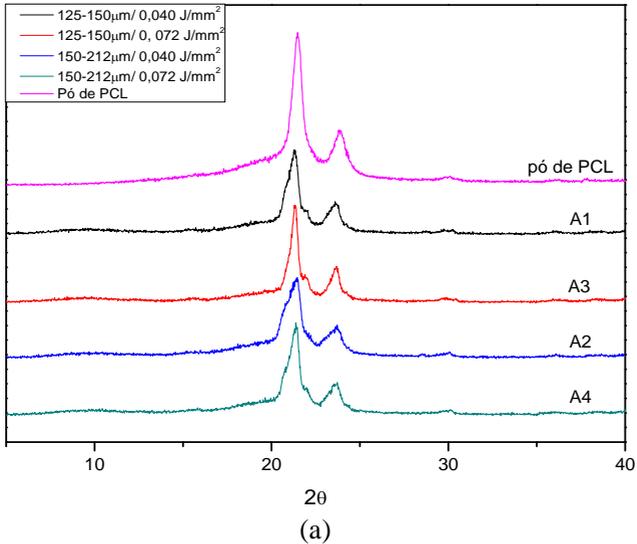


Figura 69 – Difratogramas de raios-x dos corpos de prova fabricados com (a) 0% de progesterona e (b) 15% de progesterona.

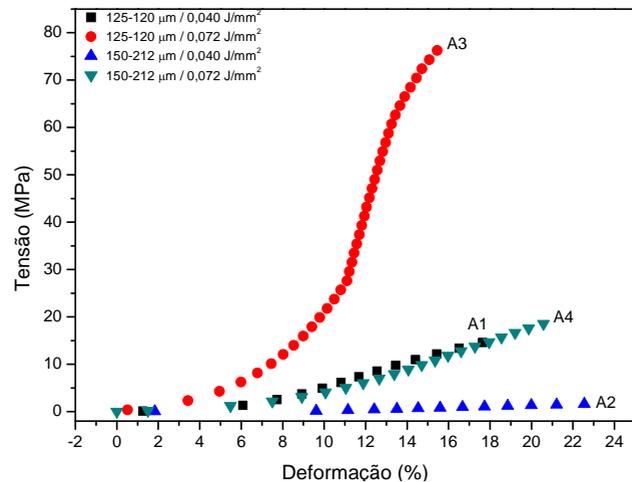
A Tabela 10 lista os valores, em porcentagem, da fase cristalina obtida para cada corpo de prova através da deconvolução dos picos dos

difratogramas de raios-x. Corpos de prova sinterizados com 15% de progesterona apresentaram menor porcentagem de fase cristalina quando comparados com os fabricados com 0% de progesterona. Na literatura encontra-se que a progesterona apresenta alta solubilidade em PCL, cerca de 0,02g/g (Pitt, et al. 1979; Chang et al., 2005), podendo atuar como um agente plastificante, alojando-se entre as cadeias do polímero, reduzindo a cristalinidade.

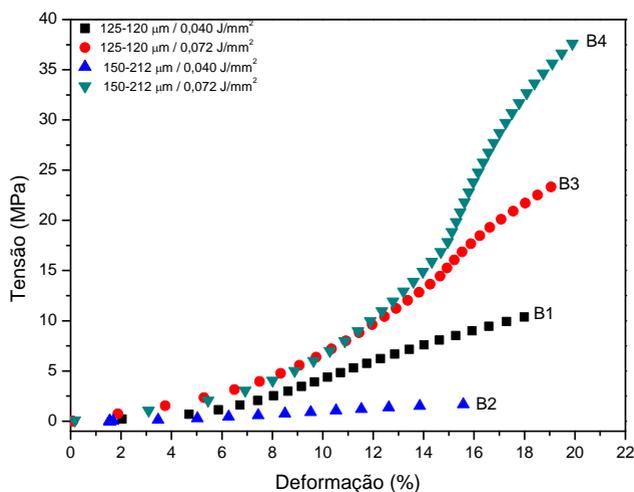
Tabela 10 – Valores em % da cristalinidade dos corpos de prova fabricados com 0% e 15% de progesterona.

0% de progesterona	% Cristalinidade	15% de progesterona	% Cristalinidade
A1	63,32	B1	37,00
A3	68,07	B3	33,50
A2	77,75	B2	36,38
A4	63,67	B4	38,84
Pó	38,00	-	-

A Figura 70 apresenta as curvas de tensão versus deformação para corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona nas diferentes condições de processamento e granulometria, em ensaio de flexão em dois pontos (*single cantileaver*). Este estudo permite investigar as possíveis mudanças na rigidez do material com a incorporação do fármaco nas matrizes poliméricas.



(a)



(b)

Figura 70 – Curvas de tensão versus deformação dos corpos de prova fabricados com (a) 0% de progesterona (b) 15% Progesterona.

Na tabela 11 são apresentados os valores dos módulos de elasticidade e tensão a 8,5% de deformação dos corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona. Comparando os

corpos de prova fabricados com e sem progesterona, a diferença nos valores do módulo de elasticidade para os corpos de prova fabricados com menor granulometria e maior valor de densidade de energia (A3 e B3) mostrou-se bastante significativa (286,00 e 65,22 MPa, respectivamente). Para o corpo de prova fabricado com progesterona houve um decréscimo na rigidez, podendo ser atribuído a presença de progesterona, o que pode dificultar a coalescência das partículas poliméricas e ainda apresentar efeito plastificante devido a sua solubilidade parcial em PCL (2%). Para os corpos de prova A1 e B1 o mesmo é observado (74,14 e 59,46 MPa, respectivamente) porém, menos significativo, atribuído ao menor valor de densidade de energia do laser. Devido aos altos valores de desvio padrão dos corpos de prova B2 e B4, foi realizado o teste estatístico *t-student* com nível de significância  $\alpha = 0,05$ . Em ambos os testes não se pode afirmar que  $B2 > A2$  e  $B4 > A4$ .

Comparando os corpos de prova fabricados com progesterona, foi observado que para os corpos de prova fabricados com menor valor de densidade de energia do laser (B1 e B2), o módulo de elasticidade do material aumenta com a diminuição do tamanho da partícula, ou seja, maior grau de sinterização, o que torna o material mais rígido. Para os corpos de prova fabricados com maior valor de densidade de energia do laser (B3 e B4), devido aos altos valores de desvio padrão dos corpos de prova, foi realizado o teste estatístico *t-student* com nível de significância  $\alpha = 0,05$ . O resultado demonstrou não ser possível afirmar que  $B4 > B3$ .

Tabela 11 - Propriedades mecânicas das peças fabricadas com (a) 0% e (b) 15% de Progesterona em ensaios de tensão versus deformação (n=3).

(a)

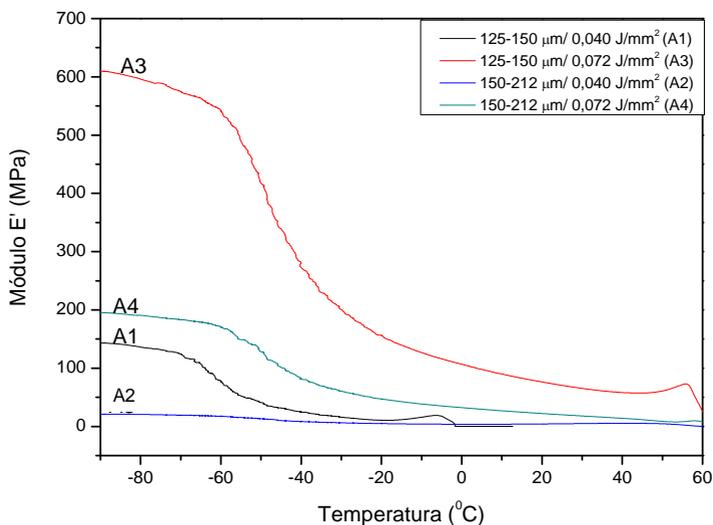
Corpo de prova 0% de progesterona	Módulo de elasticidade (MPa) (média $\pm$ sd)	Tensão a 8,5% de deformação (MPa) (média $\pm$ sd)
A1	74,14 $\pm$ 5,65	3,581 $\pm$ 0,28
A3	286,0 $\pm$ 1,13	13,92 $\pm$ 0,29
A2	2,751 $\pm$ 1,58	0,162 $\pm$ 0,04
A4	51,37 $\pm$ 7,04	2,811 $\pm$ 0,40

(b)

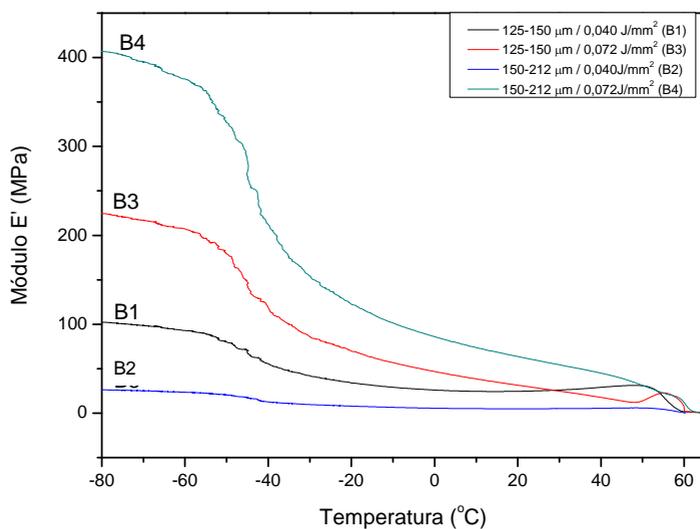
Corpo de prova 15% progesterona	Módulo de elasticidade (MPa) (média±sd)	Tensão a 8,5% de deformação (MPa) (média±sd)
B1	59,46 ± 6,60	2,66 ± 2,51
B3	65,22 ± 23,0	4,03 ± 3,99
B2	7,940 ± 7,69	0,50 ± 0,351
B4	81,39 ± 45,9	4,74 ± 2,45

Com o objetivo de analisar as características viscoelásticas dos corpos de prova sinterizados com e sem o fármaco, foram realizadas análises dinâmico-mecânicas, obtendo-se curvas referentes ao módulo de armazenamento ( $E'$ ) e à tangente de perda ( $\tan \delta$ ). A Figura 71 apresenta as análises do módulo elástico ( $E'$ ) das peças sinterizadas com (a) 0% e (b) 15% de progesterona. A análise mostra que o módulo  $E'$  dos corpos de prova fabricados com progesterona, apresentaram valores iniciais inferiores aos dos corpos de prova fabricados com 0% de progesterona, evidenciando maior dissipação de energia, exceto para o corpo de prova B4, onde houve aumento do valor de  $E'$ .

Entre os corpos de prova fabricados com progesterona, os fabricados com maior valor de densidade de energia do laser tenderam a ter maiores valores de  $E'$ . B4 apresentou maior valor inicial de módulo elástico (414 MPa) havendo uma diminuição até próximo  $-52$  °C, seguido de uma queda acentuada até  $60$  °C. Corpo de prova B3, por possuir maior fase amorfa, apresentou inicialmente valor de módulo elástico ( $E'$ ) inferior a B4 (228 MPa), com leve diminuição até  $-54$  °C, seguido de uma queda. Corpo de prova B1 manteve praticamente constante o valor de módulo 103 MPa até  $-51$  °C, seguido de uma queda pouco acentuada até a temperatura de fusão ( $60$  °C). Corpos de prova B2 apresentaram menor valor de módulo elástico devido ao seu menor grau de sinterização. Inicialmente o valor do módulo elástico foi 12 MPa mantendo-se praticamente constante até a sua temperatura de fusão.



(a)

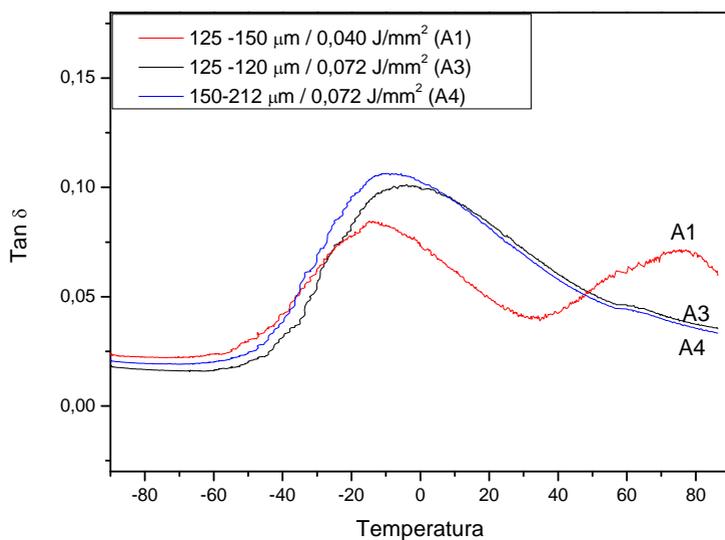


(b)

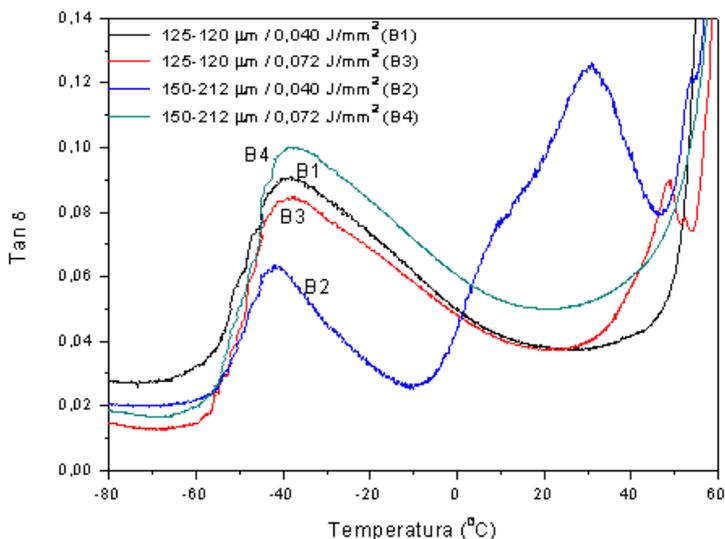
Figura 71 – Módulo  $E'$  dos corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona.

Analisando as curvas de tangente de perda (Figura 72) para as peças sinterizadas com 15% de progesterona (b) e as comparando com

as curvas referentes aos corpos de prova fabricados com 0% de progesterona (a) observa-se um deslocamento significativo das curvas para a esquerda, indicando que houve uma facilitação de movimentação molecular, confirmando a miscibilidade dos dois materiais e a atuação da progesterona como um agente plastificante entre as cadeias poliméricas. Corpos de prova fabricados sem progesterona apresentaram valores de  $T_g$  bastante distantes do valor fornecido por DSC para o pó ( $-59,60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), o que pode ser atribuído às condições de processamento e resfriamento dos corpos de prova. Rezgui et al. (2005) obteve valor de  $T_g$  de  $-43\text{ }^{\circ}\text{C}$  para corpos de prova de PCL fabricados por injeção. Relata que os valores obtidos por DMA e DSC não são exatamente iguais devido à natureza cinética da transição vítrea, a taxa de aquecimento e à frequência utilizada. Entre os corpos de prova fabricados com progesterona, as diferenças entre os valores não foram significativas (Tabela 12).



(a)



(b)

Figura 72 – Tangente de perda ( $\text{Tan } \delta$ ) dos corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona.

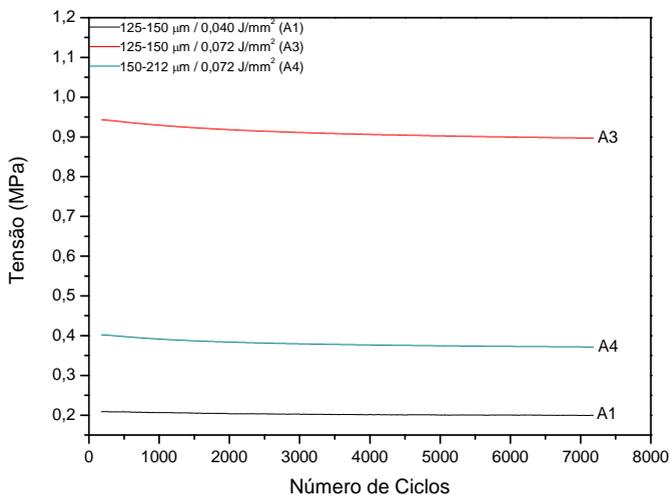
Tabela 12 – Valores de  $T_g$  para corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona.

(a) Corpo de prova	$T_g$ (°C) 0% de progesterona	(b) Corpo de Prova	$T_g$ (°C) 15% de Progesterona
A1	- 4,06	B1	-37,89
A3	-13,77	B3	-37,75
A2	-	B2	-41,90
A4	-11,32	B4	-37,09

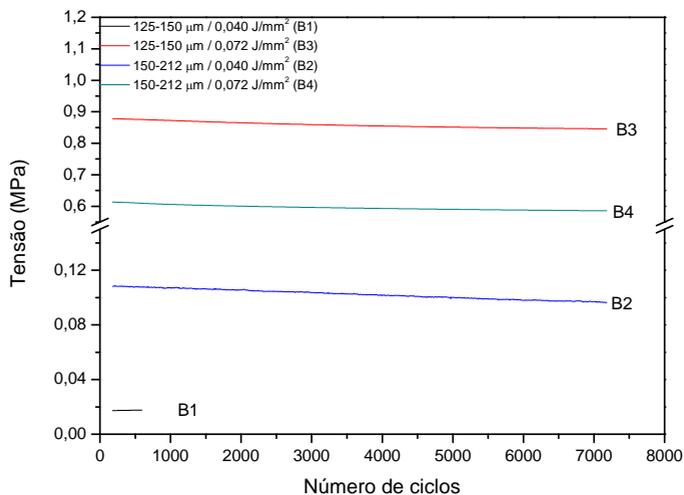
Quando se prevê esforços e carregamentos dos materiais em serviço, o comportamento sob fadiga é de extrema relevância. A queda da tensão com o tempo é consequência da relaxação molecular das cadeias devido ao movimento cíclico (Paggi, 2008). A Figura 73 apresenta as curvas referentes ao ensaio de fadiga (tensão x número de ciclos) para os corpos de prova fabricados com (a) 0% e (b) 15% de progesterona. Os corpos de prova fabricados com e sem o fármaco apresentaram uma pequena variação na tensão aplicada em função do

número de ciclos. A resistência à fadiga pode estar ocorrendo somente na região de deformação elástica (deformações reversíveis). Comparando-se os corpos de prova fabricados com e sem o fármaco, os valores de tensão inicial decrescem para os corpos de prova fabricados com 15% de progesterona, exceto para B3, quando comparados com os fabricados com 0% de progesterona, provavelmente devido ao maior efeito plastificante da progesterona, que promove aumento da flexibilidade do material. Os corpos de prova foram submetidos a 7180 ciclos com deformações de 20% sem que houvesse ruptura, porém, para os corpos de prova A2, devido aos baixos graus de sinterização e módulo elástico, os dados não foram registrados pelo equipamento.

Entre os corpos de prova fabricados com progesterona, os obtidos com maior valor de densidade de energia do laser apresentaram maior valor de tensão inicial. Devido ao maior grau de sinterização, B3 apresentou maior valor de tensão aplicada, mostrando que inicialmente o material apresenta caráter mais rígido, quando comparado a B4. Para corpos de prova B1 o número de ciclos foi reduzido a 578 onde houve a ruptura do material, fato atribuído ao baixo grau de sinterização.



(a)



(b)

Figura 73 – Comportamento do material com (a) 0% e (b) 15% de progesterona sob carregamento cíclico.

## Resumo dos resultados

A análise de primeira ordem foi utilizada com o objetivo de apresentar um resumo das observações feitas anteriormente sobre a influência individual de cada condição nas propriedades estudadas. Após a realização de uma análise de primeira ordem para as respostas (cristalinidade; módulo de elasticidade e  $T_g$  ( $^{\circ}\text{C}$ )), foram verificados comportamentos distintos em relação aos fatores experimentais variados (porcentagem de progesterona, granulometria e densidade de energia do laser).

Em relação à cristalinidade, pode-se observar que a presença de progesterona apresentou maior influência, promovendo um decréscimo da fase cristalina, devido a sua ação plastificante entre as cadeias poliméricas (Figura 74).

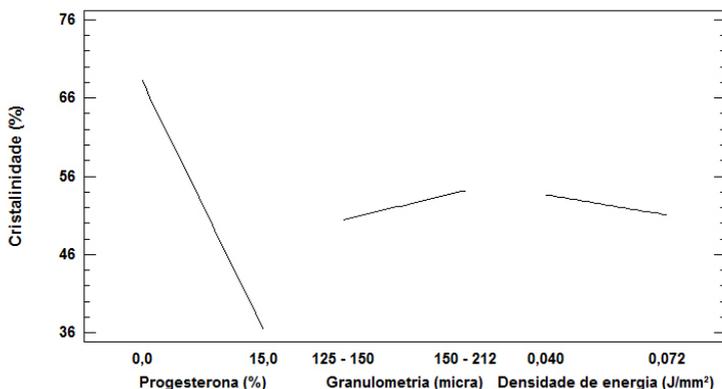


Figura 74 – Influência na cristalinidade (%) com a variação da porcentagem de progesterona; granulometria e densidade de energia do laser.

A presença de progesterona e o aumento no tamanho das partículas promovem um decréscimo no valor do módulo de elasticidade (Figura 75). Progesterona sobre a superfície dos polímeros dificulta a coalescência entre as partículas poliméricas, e quanto maior o tamanho das partículas, menor o grau de sinterização. Entretanto, com o aumento do valor da densidade de energia do laser, maior será o grau de sinterização das partículas poliméricas, promovendo um aumento no módulo de elasticidade.

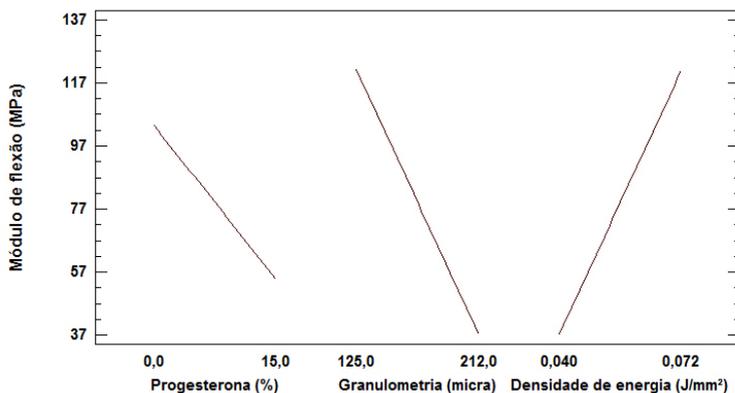


Figura 75 – Influência no módulo de elasticidade (MPa) com a variação da porcentagem de progesterona; granulometria e densidade de energia do laser.

Em relação às alterações nos valores da temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) observa-se a maior influência da progesterona, devido à sua atuação como um agente plastificante entre as cadeias poliméricas, o que promove um decréscimo significativo nos valores de  $T_g$ , quando comparados aos corpos de prova fabricados sem o fármaco (Figura 76).

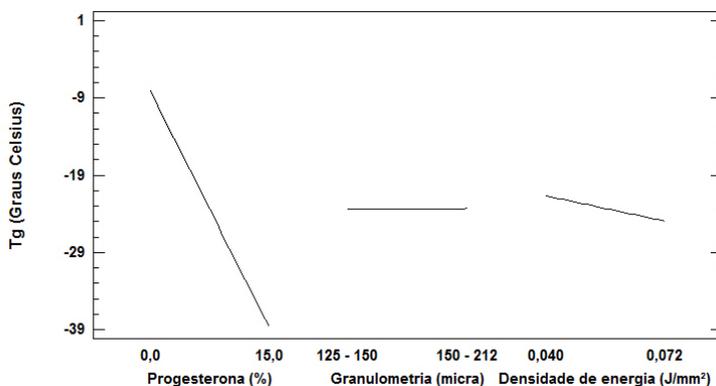


Figura 76 – Influência na  $T_g$  ( $^{\circ}C$ ) com a variação da porcentagem de progesterona; granulometria e densidade de energia do laser.

## 4.2 Estudo da liberação do fármaco para as matrizes de policaprolactona com progesterona

Os corpos de prova para o estudo de liberação do fármaco foram fabricados utilizando os valores de densidade de energia do laser de 0,072 e 0,144  $J/mm^2$ . A Figura 77 apresenta as micrografias das superfícies dos corpos de prova, fabricados com 15% de progesterona e do corpo de prova maciço, utilizados para os ensaios de liberação. Os corpos de prova sinterizados mantiveram uma homogeneidade estrutural, coalescência das partículas e poros interconectados distribuídos nas estruturas sinterizadas.

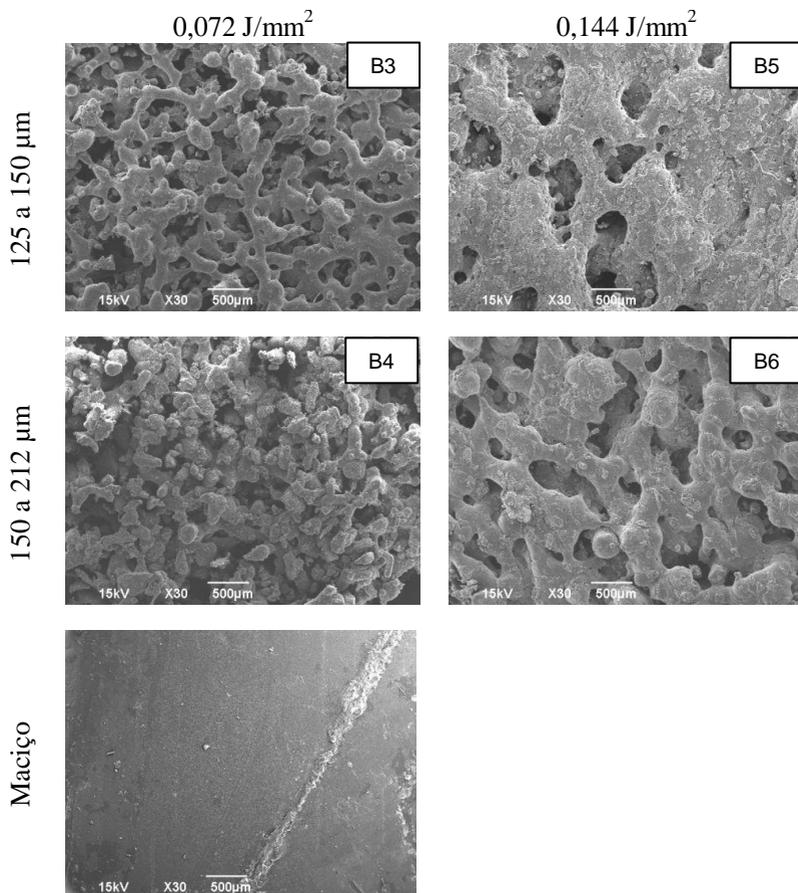


Figura 77 - Micrografias com aumento de 30 vezes dos corpos de prova sinterizados e maciço, com 15% de progesterona, para ensaio de liberação do fármaco.

Micrografias de maior aumento da superfície dos corpos de prova são apresentadas na Figura 78. Nas imagens dos corpos de prova B5 e B6, a presença de progesterona recristalizada na superfície do polímero é mais perceptível. Com a utilização de maior valor de densidade de energia do laser, maior foi a fusão do fármaco e, conseqüentemente, maior a recristalização na superfície, sendo ainda mais evidente para os corpos de prova fabricados com menor tamanho de partícula, ou seja, maior área de superfície de contato com o feixe do laser.

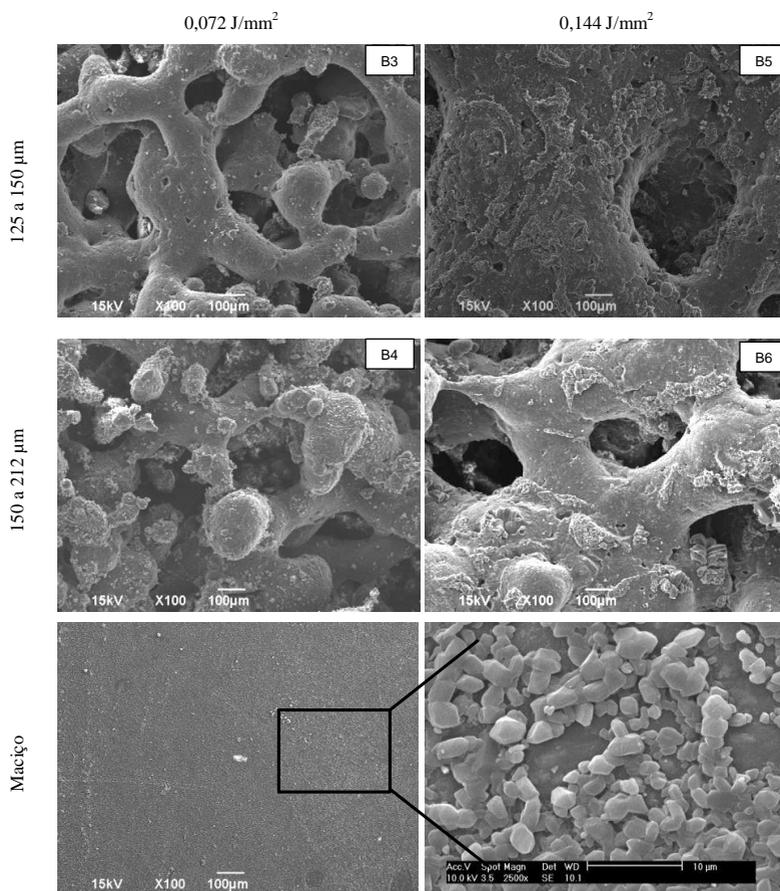


Figura 78 - Micrografias com aumento de 100 vezes dos corpos de prova sinterizados e maciço, com 15% de progesterona, para ensaio de liberação do fármaco.

Micrografias de superfícies fraturadas criogenicamente estão apresentadas na Figura 79, onde é possível verificar os diferentes graus de sinterização devido às variações no tamanho das partículas e na densidade de energia do laser.

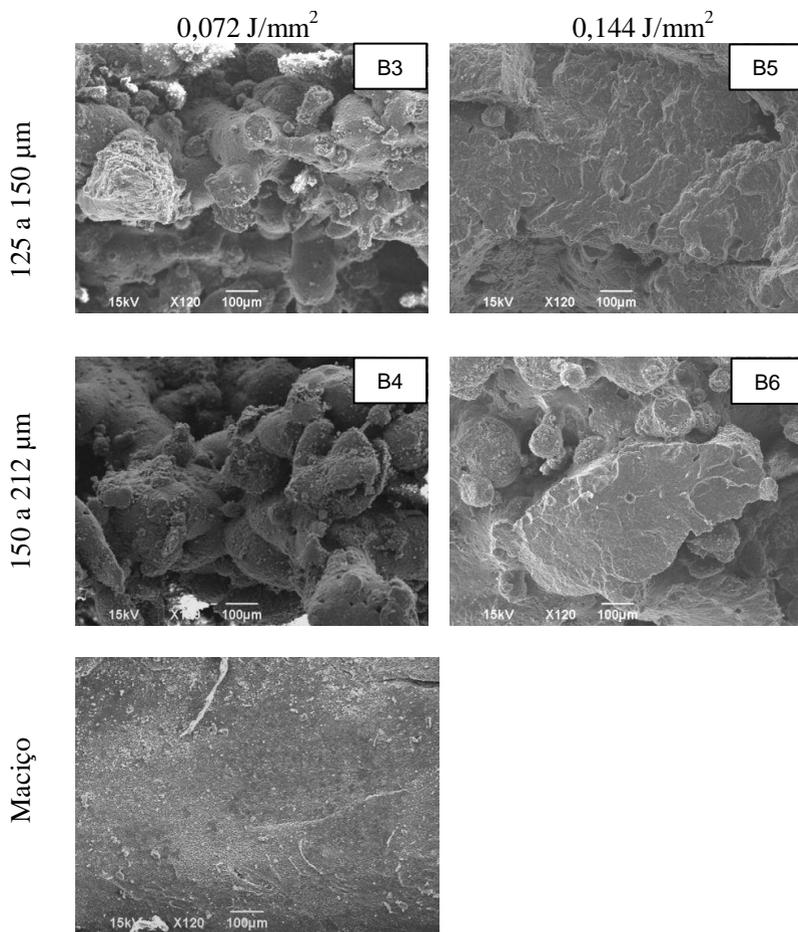


Figura 79 - Micrografias com aumento de 120 vezes dos corpos de prova sinterizados e maciço, fraturados criogenicamente, com 15% de progesterona, para ensaio de liberação do fármaco.

Nos corpos de prova B3 e B4, fabricados com menor valor de densidade de energia do laser, percebe-se o baixo grau de sinterização entre as partículas. Para B4, fabricado com maior tamanho de partícula, as regiões de fratura são pouco aparentes, com pequenas áreas onde ocorreram rompimentos dos *necks*. Os corpos de prova fabricados com maior valor de densidade de energia do laser (B5 e B6) apresentam uma microestrutura com maior grau de sinterização, sendo que B5 apresenta

uma densa região formada pela coalescência das partículas de menor tamanho.

### Determinação da perda de massa dos corpos de prova de PCL fabricados com 15% de progesterona

A degradação dos polímeros é definida como a reação química que resulta na clivagem das ligações da cadeia principal, gerando monômeros e oligômeros e /ou outros produtos de degradação de baixo peso molecular (Göpferich e Langer, 1995). A degradação típica dos poliésteres semicristalinos biorreabsorvíveis, como a PCL, ocorre pela clivagem hidrolítica das ligações éster (Simões, 2007), como apresentado na Figura 80. A degradação leva a subsequente erosão do polímero, que é definido como a perda de massa do material, podendo ser classificada em erosão superficial, quando a taxa de erosão ultrapassa a taxa de água que penetra na matriz ou erosão em massa, quando a taxa de permeação da água no dispositivo supera a taxa de erosão (Tamada e Langer, 1993; Göpferich, 1996; Pillai e Panchagnula, 2001).

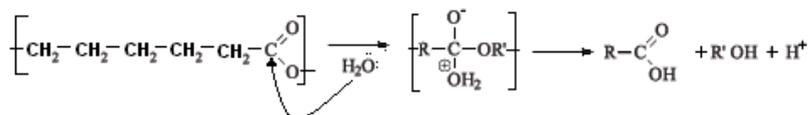


Figura 80 – Mecanismo de reação de hidrólise da policaprolactona.

Na Figura 81 são apresentadas as micrografias das superfícies dos corpos de prova sinterizados e do corpo de prova maciço, fabricados com 15% de progesterona, após 116 dias em solução tampão fosfato salino (pH 7,4) à 37 °C.

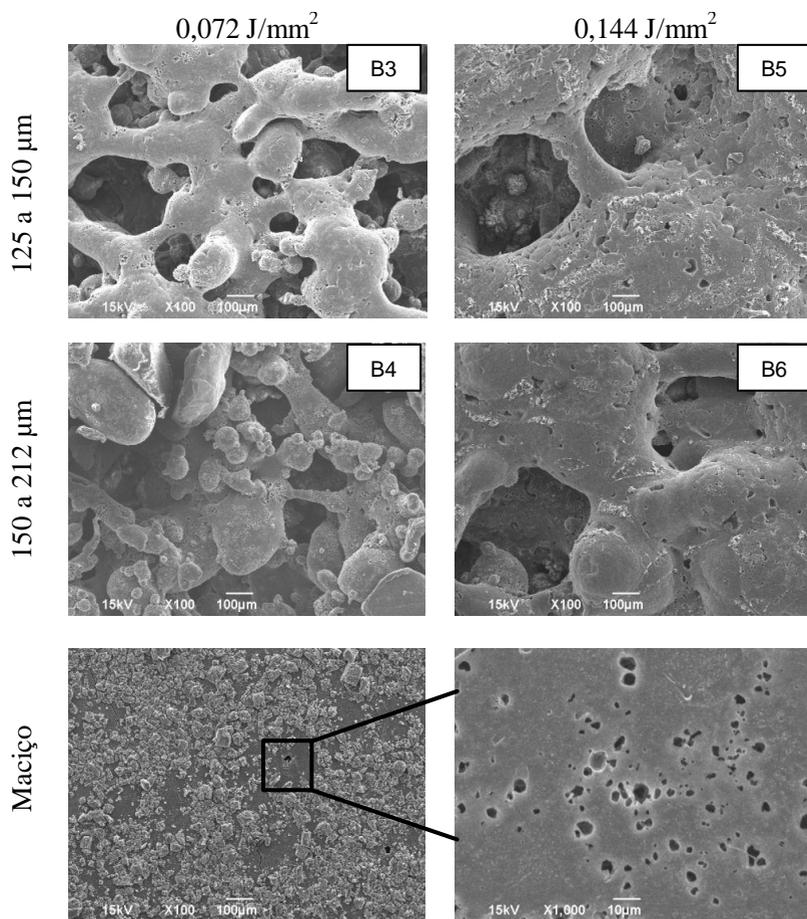


Figura 81 – Micrografias dos corpos de prova sinterizados e maciço, com 15% de progesterona, após 116 dias em solução tampão fosfato salino (pH 7,4) a 37 °C.

Nas superfícies dos corpos de prova foram observadas mudanças significativas na morfologia das matrizes em relação ao início do experimento. Também foi observada a menor quantidade de progesterona na superfície dos corpos de prova, ocasionado pela dissolução do fármaco no meio aquoso. A Figura 82 apresenta uma micrografia de maior aumento do corpo de prova B3, demonstrando o processo de erosão na superfície do polímero.

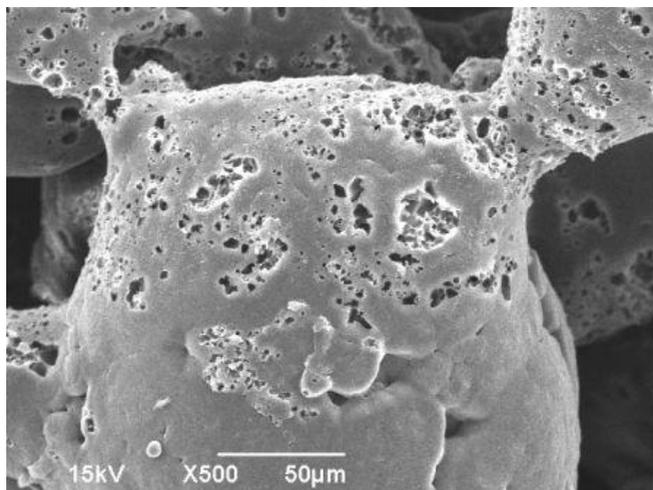


Figura 82 – Micrografia do corpo de prova B3 (com aumento de 500 vezes), após 116 dias em solução tampão fosfato (pH 7,4) a 37 °C.

Na Figura 83 são apresentadas as micrografias das superfícies de fratura criogênica dos corpos de prova sinterizados e do corpo de prova maciço.

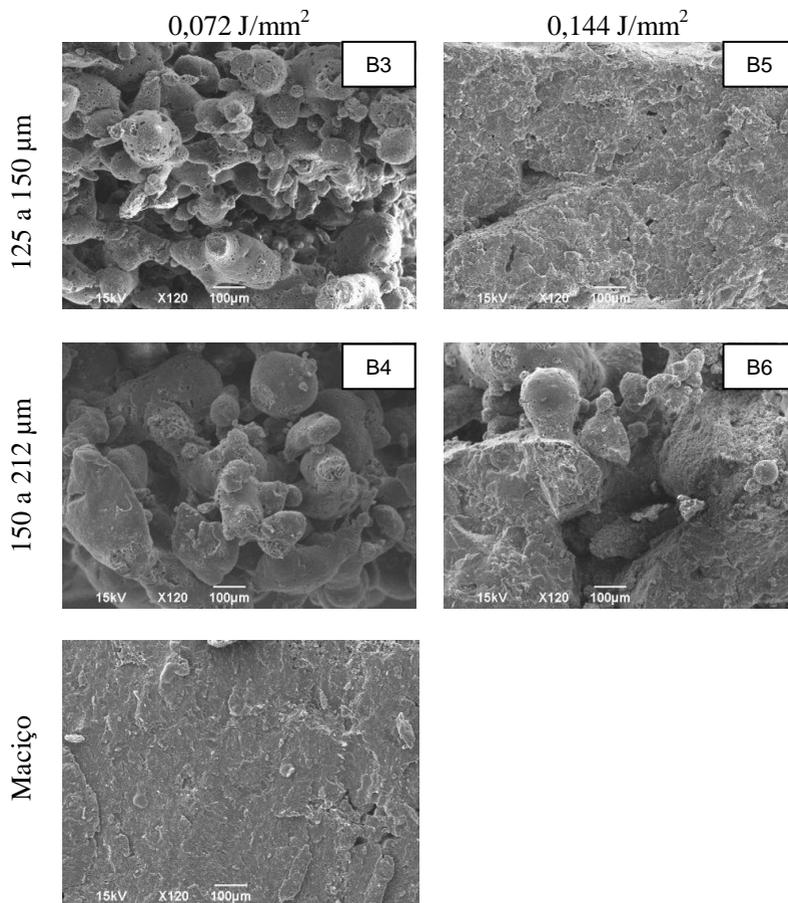


Figura 83 – Micrografias das fraturas criogênicas dos corpos de prova sinterizados e maciço, com 15% de progesterona, após 116 dias em solução tampão fosfato salino (pH 7,4) a 37 °C.

Como observado nas análises de difração raios-X, os corpos de prova fabricados com progesterona apresentaram maior porcentagem de fase amorfa, quando comparados com os corpos de prova sinterizados sem o fármaco, efeito associado a solubilidade parcial da progesterona no polímero a qual age como plastificante na matriz. Este efeito facilita a difusão da água entre as cadeias poliméricas em direção ao interior da matriz favorecendo a cisão hidrolítica das ligações ésteres e, conseqüentemente, a erosão. Desta forma, acredita-se que este fato,

aliado ao intumescimento do polímero e a presença de poros na matriz, contribuíram para a degradação e subsequente erosão do polímero. Para o corpo de prova maciço, provavelmente o mesmo processo tenha ocorrido, porém, de forma mais lenta, devido a sua menor área de contato superficial e a ausência de poros distribuídos na matriz.

A Tabela 13 apresenta os valores de perda de massa dos corpos de prova de PCL sinterizados com 15% de progesterona e a peça maciça, após 116 dias em solução tampão fosfato (pH 7,4) à 37 °C. Os cálculos foram obtidos utilizando a equação 14 apresentada no capítulo 3.

Tabela 13 – Valores referentes à porcentagem de perda de massa dos corpos de prova, após 116 dias em solução tampão (pH 7,4) à 37 °C.

<b>Corpo de prova</b>	<b>Granulometria (µm)</b>	<b>Densidade de Energia (J/mm<sup>2</sup>)</b>	<b>% perda de massa (média ± dp)</b>
B3	125 - 150	0,072	9,40 ± 0,39
B5	125 - 150	0,144	8,32 ± 0,88
B4	150 - 212	0,072	12,4 ± 0,93
B6	150 - 212	0,144	7,75 ± 0,37
Maciço	-	-	7,05 ± 0,17

Corpos de prova B4, fabricados com maior granulometria (150 – 212 µm) e menor valor de densidade de energia do laser (0,072 J/mm<sup>2</sup>) apresentaram maior porcentagem de perda de massa (12,37% ± 0,93). O baixo grau de sinterização, efeito visualizado por MEV (Figura 84), destes corpos de prova pode ter favorecido o rompimento de regiões dos *necks* devido a fragilidade das matrizes e também pela facilidade de penetração da água para o interior da matriz promovendo erosão e ocasionando uma maior perda de massa.

O resultado estatístico *t-student* com significância  $\alpha = 0,05$  demonstrou não haver diferença significativa entre os corpos de prova B3;B5 e B5;B6. Corpos de prova B3, fabricados com menor tamanho de partícula (125 – 150 µm) e menor valor de densidade de energia do laser (0,072 J/mm<sup>2</sup>), apresentaram perda de massa de 9,40% ± 0,39, que pode ser explicado pela maior área de contato com o meio aquoso e maior quantidade de poros, o que favorece a difusão da água para o interior do corpo de prova e assim a hidrólise das ligações ésteres seguido de erosão da matriz.

Os Corpos de prova B5 e B6, fabricados com partícula de 125 - 150  $\mu\text{m}$  e 150 - 212  $\mu\text{m}$ , respectivamente, e maior valor de densidade de energia (0,144 J/mm<sup>2</sup>) apresentaram menor porcentagem de perda de massa entre as matrizes sinterizadas ( $8,3 \pm 0,88$  e  $7,75 \pm 0,37\%$ , respectivamente), comportamento explicado pela maior sinterização das matrizes conforme observado na Figura 82. A elevada sinterização promove menor área de contato do polímero e dos poros com o meio aquoso, reduzindo assim a possibilidade de erosão.

Dados da literatura relatam que a cinética de degradação do polímero policaprolactona é considerado lento, com tempo de degradação de 2 anos (Ciardelli et al., 2005). Lam et al. (2008) avaliou a degradação de *scaffolds* porosos de policaprolactona ( $M_n = 80,000$ ), fabricados pela técnica de prototipagem rápida - FDM. O autor observou que após seis meses de degradação em solução tampão fosfato (pH 7,4) a 37 °C, a morfologia das matrizes fabricadas somente com PCL não apresentou diferença em relação ao início do experimento. O processo de perda de massa foi em média de 0,72 % em 6 meses de estudo.

Uma hipótese para explicar o elevado valor de perda de massa dos corpos de prova porosos fabricados neste trabalho, comparados com o trabalho de Lam et al. (2008), pode ser a porcentagem de fase cristalina do polímero. O aumento do volume livre das cadeias poliméricas de PCL, gerado pela presença de progesterona parcialmente solúvel no polímero, permite uma rápida difusão da água entre as cadeias poliméricas, favorecendo a cisão hidrolítica das ligações ésteres e a degradação do polímero.

Corpos de prova maciços apresentaram menor porcentagem de perda de massa ( $7,05\% \pm 0,25$ ). A menor área de superfície e por não possuírem poros na estrutura são fatores que podem ter promovido a menor difusão da água para o interior do corpo de prova reduzindo assim, a capacidade de erosão.

### **Perfil de liberação da progesterona dos corpos de prova de policaprolactona**

Na Figura 84 são apresentadas as curvas de liberação da progesterona dos corpos de prova porosos e maciço, fabricados com diferentes granulometrias e densidades de energia do laser. O ensaio foi realizado durante 80 dias em solução tampão fosfato (pH 7,4) a 37 °C.

Para determinação da porcentagem de progesterona liberada em função do tempo foi considerado o valor médio de progesterona determinada nas matrizes que foi de  $13,5\% \pm 0,57 (\pm dp)$ .

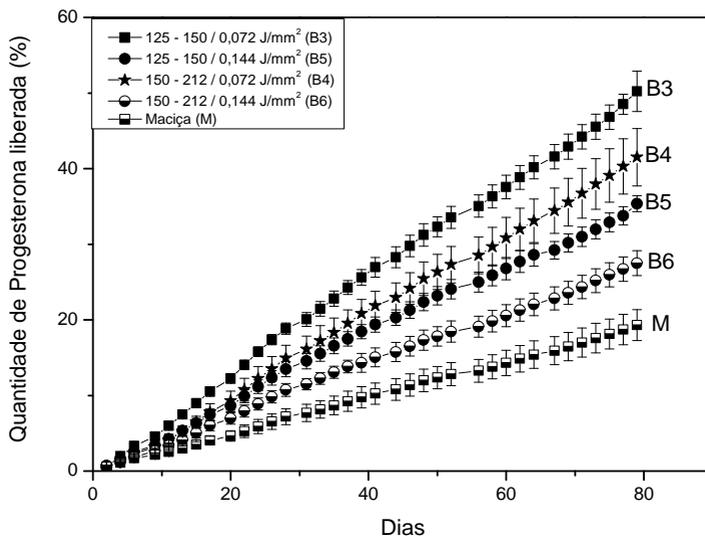


Figura 84 – Perfis de liberação da progesterona de corpos de prova de policaprolactona com diferentes granulometrias e densidades de energia do laser.

Os resultados dos perfis de liberação do fármaco apresentados na Figura 85 demonstram que para todos os corpos de prova ocorreu uma liberação linear em relação ao tempo e que ocorreram diferenças na proporção de fármaco liberado para cada matriz. A taxa de liberação e, conseqüentemente, a porcentagem total de fármaco liberado por tempo estão associados às diferenças no processo de sinterização, granulometria do pó e à erosão.

Na Tabela 14 é apresentada a porcentagem total de fármaco liberado em 80 dias e de perda de massa observada em 116 dias.

Tabela 14 – Valores de perda de massa do polímero e liberação da progesterona (%).

Corpo de prova	Perda de massa (% $\pm$ dp)	Liberação da progesterona (% $\pm$ dp)
B3	9,40 $\pm$ 0,39	50,22 $\pm$ 2,67
B5	8,30 $\pm$ 0,88	35,37 $\pm$ 1,04
B4	12,4 $\pm$ 0,93	41,51 $\pm$ 3,78
B6	7,75 $\pm$ 0,37	27,50 $\pm$ 1,64
Maciça	7,05 $\pm$ 0,25	19,31 $\pm$ 2,05

Correlacionando a quantidade de fármaco liberado com a perda de massa dos corpos de prova, foi observado que os corpos de prova com maior erosão apresentam quantidade total de fármaco liberado superior, com exceção de B4 que apresentou maior porcentagem de perda de massa, entretanto, o valor de liberação do fármaco foi inferior ao corpo de prova B3. Isto pode ser atribuído a maior área de superfície dos corpos de prova B3, fabricados com tamanhos de partícula menores, fazendo com que maior quantidade de progesterona esteja em contato com o meio aquoso, favorecendo a sua dissolução. Para os corpos de prova B5; B6 e maciço a ordem foi mantida, demonstrando que o processo de perda de massa pode ter influência no processo de liberação do fármaco.

Os corpos de prova B3 apresentaram maior valor médio ( $\pm$  dp) de progesterona liberada ao final de 80 dias (50,22%  $\pm$  2,67). Como visto nas imagens de MEV, por terem sido fabricados com menor valor de densidade de energia do laser e menor tamanho de partícula, grande quantidade de poros está presente na sua estrutura, tanto na superfície, quanto no interior do corpo de prova. Com o reduzido tamanho das partículas e a grande quantidade de poros abertos, maior é a área de superfície deste corpo de prova, quando comparado com os demais, facilitando o contato e/ou penetração de líquido no seu interior e assim favorecendo o processo de difusão do fármaco (Carmignan, 2006). A difusão de água para o interior do corpo de prova, também favorece a liberação do fármaco que possa estar encapsulado por poros fechados, pois poderá promover a formação de uma solução saturada no interior do poro e, conseqüentemente, a sua difusão para a superfície da matriz.

Corpos de prova B4, fabricados com mesmo valor de densidade de energia do corpo de prova B3, porém, com tamanho de partícula maior (150 – 212  $\mu$ m), apresentaram menor porcentagem de liberação

da progesterona ( $41,51\% \pm 3,78$ ), devido à menor área de contato do polímero e dos poros com o meio aquoso.

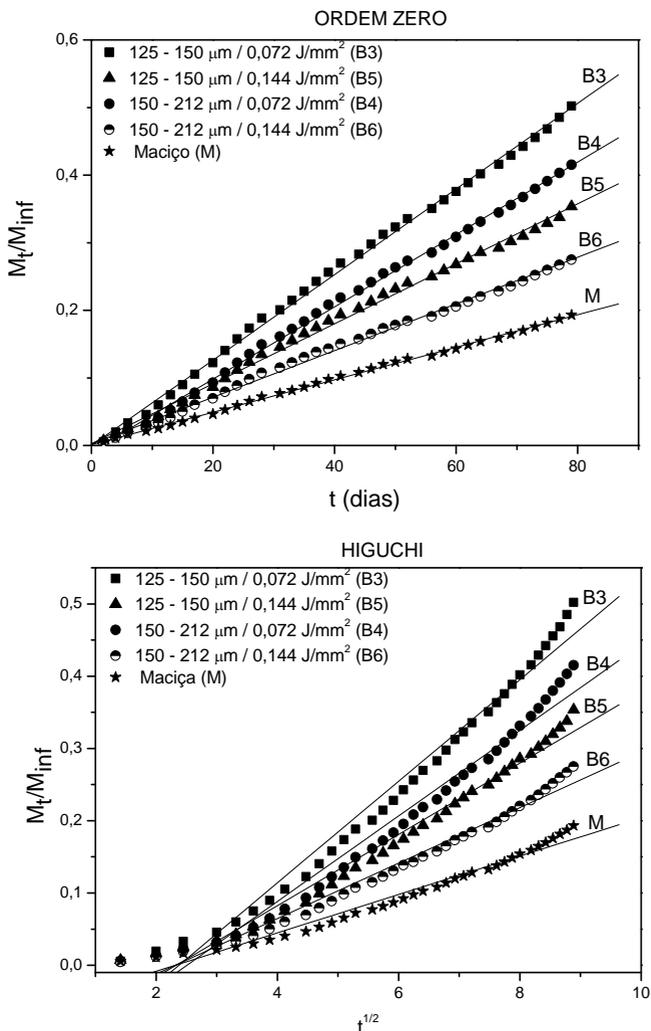
Para os corpos de prova fabricados com maior valor de densidade de energia do laser, a porcentagem de progesterona liberada foi menor. Os corpos de prova B5 e B6 liberaram  $35,37\% \pm 1,04$  e  $27,50\% \pm 1,64$ , respectivamente, devido ao maior grau de sinterização e menor número de poros, dificultando a difusão da água para o interior da matriz. Para os corpos de prova B5, fabricados com menor tamanho de partícula, a maior área de contato facilitou a liberação do fármaco, quando comparado com corpo de prova B6, fabricado com maior tamanho de partícula.

Para corpos de prova maciços, produzidos a partir de um polímero de reduzida biodegradabilidade como a PCL, espera-se uma lenta liberação do fármaco a partir da matriz. Entretanto, para as matrizes em estudo foi observada uma significativa liberação de progesterona ( $19,31\% \pm 2,05$ ) em 80 dias. Este comportamento pode ser explicado por dois fatores, primeiro, como observado nas micrografias de maior aumento (Figura 79), observa-se uma alta quantidade de progesterona na superfície do polímero; segundo, a incorporação da progesterona em matrizes de PCL pode reduzir a cristalinidade do polímero favorecendo a difusão do fármaco para o exterior da matriz.

Como observado, o processo de erosão da matriz polimérica, a área de superfície e a porosidade dos corpos de prova apresentaram grande influência na liberação do fármaco, entretanto, outros fatores como a grande quantidade de progesterona presente na superfície dos corpos de prova, a baixa solubilidade do fármaco no meio aquoso, intumescimento do polímero e a reduzida cristalinidade do polímero causada pela atuação da progesterona como um agente plastificante, também podem influenciar no processo de liberação do fármaco (Evangelista, 1998; George e Thomas, 2001).

## Mecanismo de liberação da progesterona

O mecanismo de liberação da progesterona em corpos de prova de PCL foi analisado considerando os modelos matemáticos de Ordem zero; Higuchi (  $M_t/M_{\infty} \leq 0,60$  ) e Lei das Potências (apresentados na revisão bibliográfica, item 2.6), conforme os gráficos apresentados nas Figuras 85.



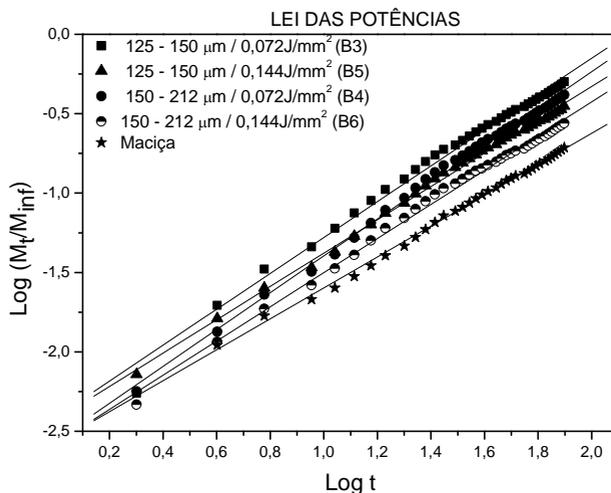


Figura 85 – Gráficos resultantes da aplicação dos modelos matemáticos de Ordem Zero; Higuchi e Lei das Potências para os corpos de prova fabricados com PCL/ 15% de progesterona.

A partir das curvas descritas na Figura 85 foram obtidos os parâmetros cinéticos de liberação da progesterona a partir dos corpos de prova, os quais estão apresentados na Tabela 15. A escolha do modelo matemático que melhor define o perfil de liberação do fármaco foi realizada a partir do coeficiente de correlação ( $r$ ) para cada modelo.

Tabela 15 - Resultados obtidos através das curvas referentes à Ordem Zero, Higuchi e Lei das Potências

Corpo de prova	Mecanismos					
	Ordem Zero		Higuchi		Lei das Potências	
	r	k (%/dia)	R	K (%/dia <sup>0,5</sup> )	n	R
B3	0,99897	0,00633	0,98767	0,07029	1,12	0,99904
B5	0,99826	0,00444	0,98843	0,04935	1,05	0,99722
B4	0,99917	0,00532	0,98466	0,05919	1,16	0,99733
B6	0,99818	0,00345	0,98870	0,03841	1,06	0,99537
Maciça	0,99932	0,00240	0,98419	0,02658	0,97	0,99926

Ordem zero:  $M=kt$  ( $k$  é a constante de liberação de ordem zero).

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:  $M_t/M_\infty = kt^n$  ( $M_t$  é a quantidade de fármaco liberado no tempo  $t$  e  $M_\infty$  é a quantidade de fármaco liberado no  $t_\infty$ ,  $k$  é a constante cinética e  $n$  é o expoente de liberação).

A equação cinética proposta por Higuchi descreve mecanismo de liberação Fickiano, ou seja, dependente do processo de difusão do fármaco a partir da matriz, comportamento não observado para estas matrizes, fato que justifica valores de correlação inferiores a 0,99 (Siepmann e Peppas, 2001). De acordo com os coeficientes de correlação ( $r$ ) apresentados na Tabela 16, valores superiores a 0,99 foram obtidos para cinética de ordem zero, ou seja, o modelo cinético que melhor descreve o mecanismo de liberação da progesterona, a partir das matrizes de PCL, durante um período de 80 dias, revelaram uma relação linear com o tempo (Costa, 2002).

As formas farmacêuticas que seguem o perfil de ordem zero liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, sendo considerada a maneira ideal de liberação do fármaco (Costa e Lobo, 1999). Nestes sistemas, a velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva dissolução, formando uma solução saturada que permite a liberação constante do fármaco (Lopes et al., 2005). A cinética de ordem zero pode ser atribuída a um único fenômeno físico ou químico, como também pode ser resultado de uma sobreposição de diferentes fenômenos de transferência de massa, como dissolução, intumescimento / relaxamento das cadeias poliméricas e erosão (Siepmann e Göpferich, 2001).

A equação da Lei das Potências é utilizada para identificar a possível cinética de liberação de um sistema ou auxiliar na confirmação dos resultados já estudados. Os valores de  $n$  para todos os corpos de

prova, apresentados na Tabela 16, ficaram próximo a 1, indicativo de que realmente a provável cinética de liberação de progesterona dos corpos de prova de PCL é de ordem zero, ou seja, independe da concentração de fármaco na matriz durante o período de tempo estudado.

Apesar dos valores de  $n$  estarem muito próximos a 1, observa-se que exatamente os corpos de prova B3 e B4, os quais demonstraram maior quantidade de progesterona liberada e também maior degradação, apresentaram valores para  $n$  de 1,12 e 1,16 respectivamente, ou seja, um deslocamento para valores superiores, podendo indicar que o mecanismo de liberação poderia ser um Super caso II. Neste caso, a velocidade de difusão do solvente na matriz é superior aos demais mecanismos de transporte (Steingraber et al., 2008), podendo ser atribuído à associação dos mecanismos de difusão, erosão, relaxação das cadeias e intumescimento (Rao, 1988; Llabot et al., 2004). O aumento da difusão do fármaco, levando a um Super Caso II, também pode ser atribuído a presença da progesterona como plastificante na matriz polimérica (Llabot et al., 2004). A redução das forças atrativas entre as cadeias poliméricas causada pelo aumento da mobilidade das cadeias poliméricas favorece um aumento da taxa de difusão do fármaco (Siepmann et al., 1999).

O mecanismo de liberação de ordem zero dos corpos de prova sinterizados pode ser atribuído a sobreposição de diversos fatores, como mostrado no esquema da figura 86. O primeiro fator que direcionou a liberação para uma cinética de ordem zero é devido à grande quantidade de progesterona presente na superfície do corpo de prova e a sua baixa solubilidade em água (86-a). Quando em contato com o meio aquoso, uma solução saturada de fármaco se forma na superfície da matriz e a quantidade solubilizada difunde para o meio. Na superfície do corpo de prova passará a haver um equilíbrio dinâmico entre a solução saturada e o meio líquido (86-b). Ao mesmo tempo, parte do líquido penetra o material através dos poros, mas principalmente por difusão ao longo da matriz polimérica, seguido da dissolução do fármaco e migração para a superfície do corpo de prova (c). Quando em contato com os poros fechados (86-c), o líquido dissolve o fármaco contido em seu interior formando uma solução saturada, seguido de difusão para a superfície do corpo de prova. O processo degradação/erosão do polímero também contribui para a difusão do fármaco (86-d).

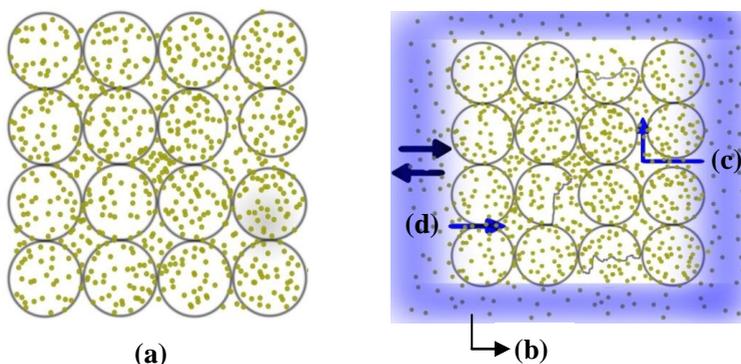


Figura 86 - Esquema dos principais fatores que contribuem para o processo de liberação do fármaco. As esferas maiores representam o polímero e as menores o fármaco.

A presença de poros, baixa cristalinidade do polímero causada pela presença de progesterona e o intumescimento são outros fatores que contribuem para a difusão do fármaco e a permanência de uma solução saturada na superfície do corpo de prova, fazendo com que praticamente a mesma quantidade de fármaco seja liberada para o meio por unidade de tempo.

Para os corpos de prova maciços, o perfil de liberação de ordem zero também foi observado ( $n=0,97$ ). Por não possuir poros na sua estrutura e pela menor área de superfície esperava-se que o valor de  $n$  fosse inferior ao dos corpos de prova porosos. Entretanto, como observado nas micrografias de MEV, os corpos de prova maciços possuem uma grande quantidade de progesterona na superfície, o que favorece a formação de uma solução saturada na superfície da matriz, promovendo uma taxa de liberação constante.

#### 4.3 Estudo de casos: fabricação de dispositivos tipo reservatório

Dispositivos do tipo reservatório são sistemas no qual o fármaco encontra-se isolado do meio externo, geralmente por uma membrana polimérica, que tem a função de controlar a taxa de difusão do fármaco ou solvente entre dois compartimentos.

A viabilidade em se construir peças tridimensionais através da técnica de SLS possibilitou o planejamento e desenvolvimento de um dispositivo de acordo com a Figura 87.

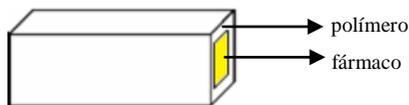


Figura 87 - Esquema do dispositivo tipo reservatório.

As peças foram construídas no equipamento de SLS a partir do desenho apresentado na Figura 88. O programa da SLS envia a informação que o laser deve desenhar as regiões que estão em preto. Primeiro foi desenhado a base (a), após as paredes (b) e o topo (mesmo desenho da base).

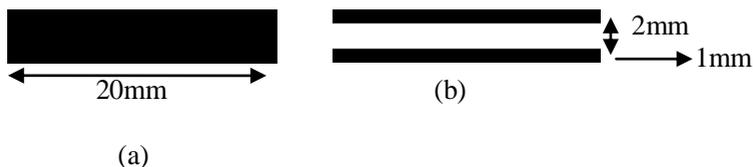
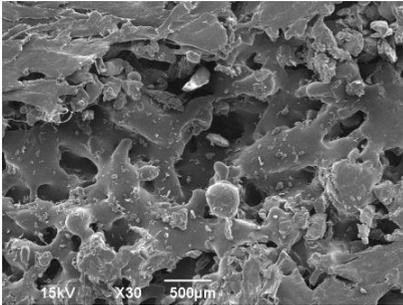


Figura 88 - Desenho para a fabricação dos dispositivos.

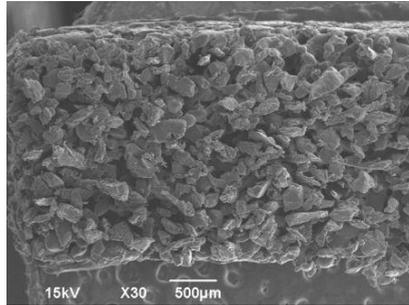
Construindo o dispositivo com o maior valor de densidade de energia ( $0,144 \text{ J/mm}^2$ ) e tamanho de partícula  $150 - 212 \mu\text{m}$ , foi observado, através das imagens de MEV, que a base mantinha-se menos sinterizada que o topo, o que pode ter ocorrido devido a uma menor quantidade de pó depositado na base, incapacitando a transferência de calor entre as partículas adjacentes.

Outro estudo realizado para enfatizar essa observação foi através da adição de 40 mg de azul de metileno no reservatório, o qual foi inserido dentro de um tubo de ensaio com 10 mL de água destilada. Foi constatado que a liberação ocorria em maior quantidade pelas laterais e base. Desta forma, optou-se em construir a base e as paredes com potência de  $0,144 \text{ J/mm}^2$  e o topo com um valor intermediário de  $0,112 \text{ J/mm}^2$ . Como mostrado nas micrografias da Figura 89.

(a) Base



(b) Paredes



(c) Topo

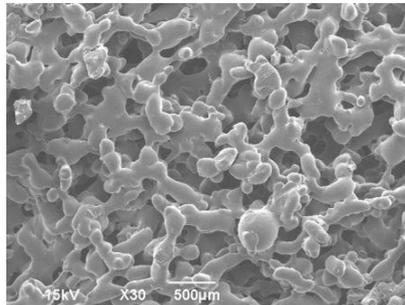


Figura 89 – Micrografias referentes (a) base, (b) parede e (c) topo do dispositivo tipo reservatório.

A Figura 90 apresenta as micrografias das fraturas criogênicas da base, paredes e topo.

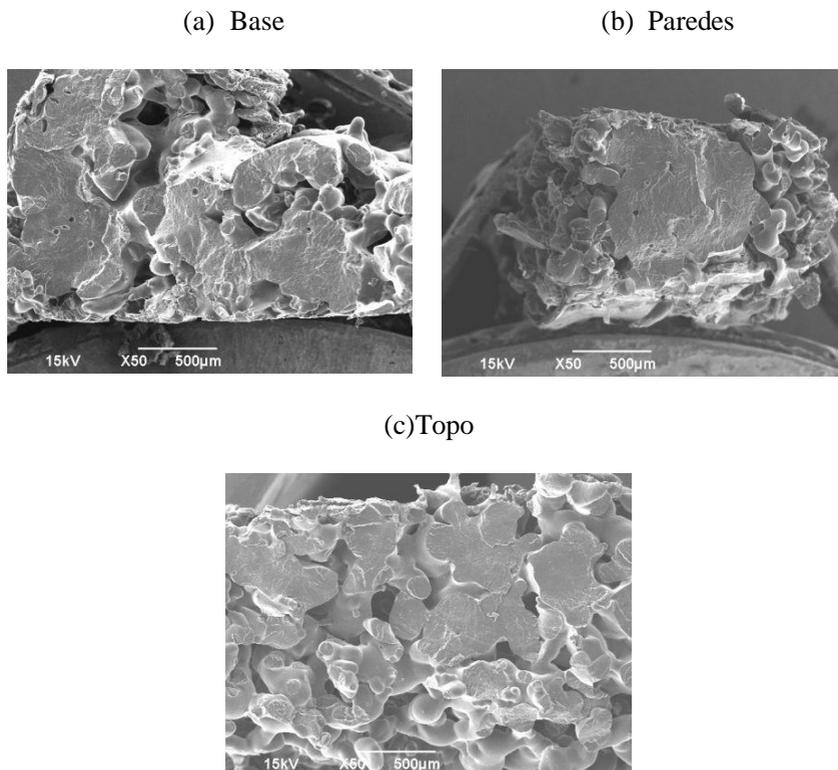
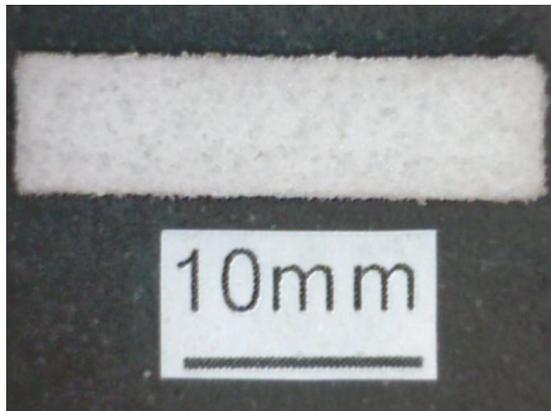


Figura 90 – Micrografias das fraturas criogênicas referentes a (a) base, (b) parede e (c) topo do dispositivo tipo reservatório.

Para que topo e base tivessem espessuras próximas, foi necessário a construção de 6 camadas na base e 5 camadas no topo, devido a presença de pó não sinterizado entre as paredes (núcleo), fazendo com que a primeira camada a ser construída do topo tivesse uma espessura maior.

A espessura da paredes foi estipulada em 1 mm, esperando obter valores próximos aos da base e do topo. A Figura 91 apresenta a imagem do dispositivo (a) topo e (b) vista do núcleo com as medidas de cada parede.



(a)

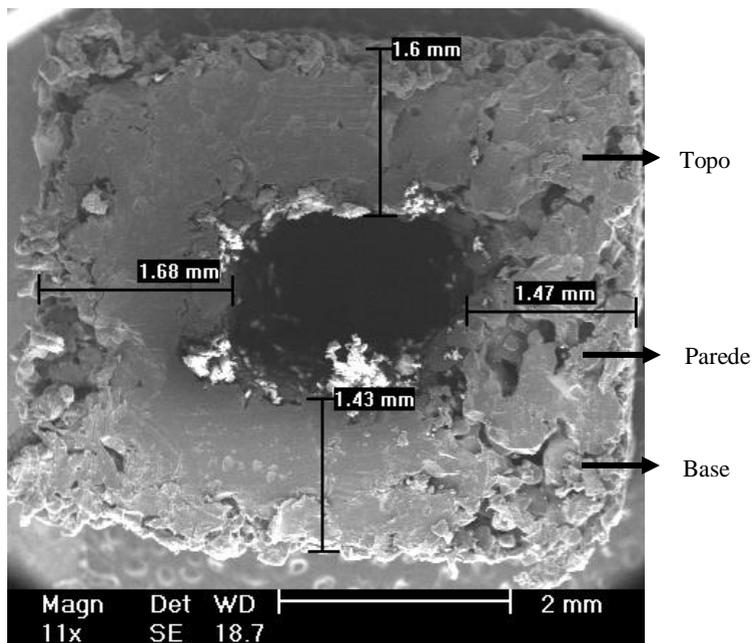


Figura 91 – Imagens do dispositivo tipo reservatório demonstrado (a) topo (b) vista do núcleo.

Após a confecção dos dispositivos, as dimensões foram examinadas com o intuito de observar características de retração ou expansão dos mesmos. A largura e o comprimento foram determinados

pelo desenho. A altura da peça e as espessuras da base e do topo foram estimadas em relação ao número de camadas depositadas “não – sinterizadas” (Tabela 16).

As dimensões mensuradas dos corpos de prova apresentaram valores superiores aos do projeto, o que pode estar associado à sinterização de partículas adjacentes de pó devido à transferência de calor durante a sinterização. A maior espessura do topo deve-se a transferência de calor para os pós localizados abaixo.

Tabela 16 – Valores dimensionais do dispositivo.

<b><i>Dimensões do dispositivo (mm)</i></b>	<b>Projetado</b>	<b>Fabricado (média ± dp)</b>	<b>Variação das dimensões (%)</b>
Comprimento	20	23,51 ± 1,27	15
Largura	4,00	5,37 ± 0,24	25,51
Espessura	4,00	4,91 ± 0,39	13,65
<b>Espessura das paredes (mm)</b>	<b>Projetado</b>	<b>Fabricado (média ± dp)</b>	<b>Variação das dimensões (%)</b>
Base (6 camadas)	1,27	1,35 ± 0,32	11,19
Largura parede direita / esquerda	1,00	1,69 ± 0,22	34,64
Topo (5 camadas)	1,06	1,64 ± 0,14	32,48

Depois de confeccionados os dispositivos, 40 mg de progesterona foram colocados manualmente dentro do dispositivo e após, os lados foram selados com PS.

Outro estudo realizado foi a construção de um dispositivo do tipo reservatório contendo 15% de progesterona nas paredes e 40 mg no centro (R\*). O esquema proposto é apresentado na Figura 92. Os parâmetros de processamento e o tamanho do pó foram os mesmos utilizados para o dispositivo apresentado acima.

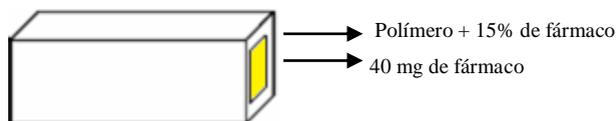


Figura 92 - Esquema do dispositivo tipo reservatório (R\*).

### Determinação da perda de massa dos reservatórios de policaprolactona (R e R\*)

As Figuras 93 e 94 apresentam as micrografias da base e topo dos dispositivos R (fabricado com 40 mg de progesterona no núcleo) após 78 dias em solução tampão fosfato (pH 7,4) e R\* (fabricado com 15% de progesterona nas paredes e 40 mg no núcleo) após 49 dias. A porcentagem de perda de massa média para R e R\* foi de 1,82%  $\pm$ 0,09 ( $\pm$ dp) e 2,70%  $\pm$ 0,35 ( $\pm$ dp), respectivamente.

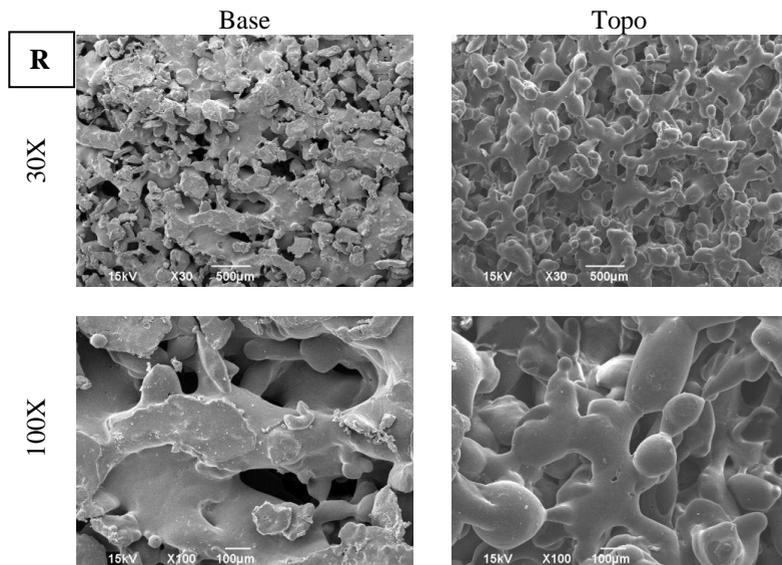


Figura 93 – Micrografias da base e do topo do dispositivo tipo reservatório (R), com aumentos de 30 e 100 vezes, após 78 dias em solução tampão fosfato salina (pH 7,4), à 37 °C.

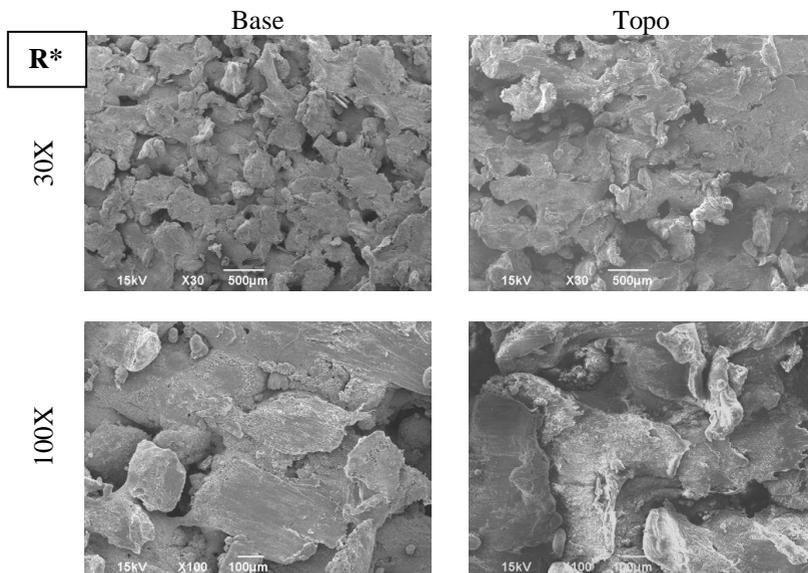


Figura 94 – Micrografias da base e do topo do dispositivo tipo reservatório (R\*), com aumentos de 30 e 100 vezes, após 49 dias em solução tampão fosfato salino (pH 7,4), à 37 °C.

A maior porcentagem de perda de massa apresentada pelo reservatório R\*, em um total de dias inferior ao do reservatório R (49 e 78 dias, respectivamente), é atribuída a presença de progesterona nas paredes que, como demonstrado pelos corpos de prova, promove a forma amorfa, favorecendo a difusão da água para o interior da matriz, o que facilita ainda mais o processo de hidrólise das ligações ésteres, promovendo maior erosão do dispositivo.

### **Estudo da liberação do fármaco para os reservatórios de policaprolactona com progesterona**

A Figura 95 apresenta os perfis de liberação da progesterona a partir dos dispositivos do tipo reservatório R e R\*. O ensaio para R foi realizado durante 78 dias e para R\* durante 49 dias.

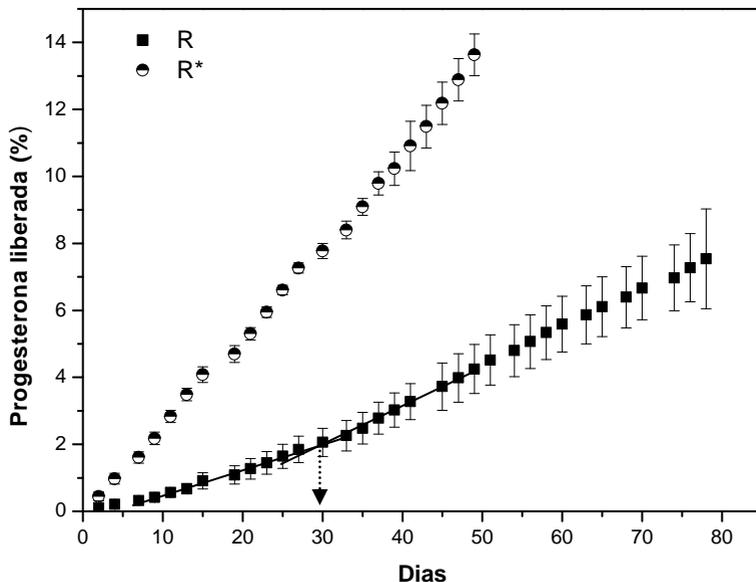


Figura 95 – Perfis de liberação da progesterona dos dispositivos do tipo reservatório (R e R\*).

A Figura 95 demonstra que para ambos os sistemas estudados, a quantidade acumulada de fármaco liberada para o meio aumenta com o tempo. O sistema de liberação R\* liberou 13% da quantidade total de fármaco incorporada em 49 dias, enquanto o sistema R liberou 7% em 78 dias. A maior quantidade de fármaco liberado a partir de R\* pode ser explicada pela adição de fármaco na parede do reservatório o que disponibiliza rapidamente o fármaco para o meio. Como demonstrado anteriormente, os reservatórios R\* e R tiveram um total de perda de massa de  $2,70\% \pm 0,09$  e  $1,82\% \pm 0,35$ , respectivamente, o que também pode ter influenciado na maior quantidade de fármaco liberado por R\*.

No perfil de liberação da progesterona a partir do dispositivo R são observadas duas fases distintas de liberação. Na primeira fase, não linear, os resultados demonstram um aumento progressivo na taxa de liberação do fármaco até o 29<sup>o</sup> dia. Após este período, o dispositivo alcança um estado estacionário de fluxo onde a liberação passa a ser constante.

O comportamento observado na primeira fase de liberação a partir de R pode ser explicado pela necessidade de difusão da progesterona do núcleo do dispositivo até a superfície. Nesta fase ocorre

inicialmente difusão de água do meio até o núcleo do dispositivo, processo que pode ocorrer através dos poros, mas principalmente por difusão ao longo da matriz polimérica, seguido de dissolução do fármaco e formação de uma solução saturada. A partir deste momento o fármaco começa a difundir do interior do dispositivo para a região externa iniciando a liberação do fármaco, promovendo aumento na taxa de liberação até saturação de todo o dispositivo.

Na segunda fase, a taxa de liberação constante observada é mantida pela solução saturada de fármaco no núcleo do reservatório, que garante uma concentração constante na superfície da matriz. A manutenção da concentração de fármaco na superfície do reservatório é fator indispensável para garantir uma cinética de liberação de ordem zero (Siepmann e Göpferich, 2001; Ma et al., 2006, Siepmann e Siepmann, 2008)

A tabela 17 apresenta os valores das constantes de liberação, em  $\mu\text{g}/\text{cm}/\text{dia}$ , dos reservatórios R e R\* e os coeficientes de correlação para avaliação da linearidade do processo de liberação. Para R, os valores foram calculados a partir da estabilização da taxa de liberação (29<sup>o</sup> dia).

Tabela 17 – Valores dos coeficientes de correlação e constantes de liberação para os reservatórios R e R\*.

Reservatório	Coefficiente de correlação (r)	Constante de liberação ( $\mu\text{g}/\text{cm}/\text{dia}$ )
R	0,999	21,28
R*	0,997	29,52

A quantidade de fármaco liberada para ambos os reservatórios mostrou-se linear com o tempo, caracterizando uma cinética de liberação de ordem zero (Costa, 2002). A taxa de liberação de progesterona aumentou aproximadamente 39% no dispositivo R\*, quando comparado com o dispositivo R, fato associado a adição de progesterona na parede do dispositivo.

Os valores das constantes de liberação para R foi 21,28  $\mu\text{g}/\text{cm}/\text{dia}$  e para R\* foi 29,52  $\mu\text{g}/\text{cm}/\text{dia}$ . Baseado nestes resultados e comparando com vários dispositivos comerciais, como o Norplant que apresenta comprimento de 3 cm, podemos aumentar a quantidade de fármaco liberado alterando o comprimento do dispositivo até esta dimensão, alcançando no máximo 63 e 90  $\mu\text{g}/\text{dia}$  de progesterona liberada. Estes resultados são semelhantes ao alcançado pelo dispositivo comercial Progestasert®, o qual libera 65  $\mu\text{g}$  por dia.

Este implante intrauterino, contém 38 mg de progesterona e apresenta liberação controlada por membranas não biodegradáveis de poli (etileno-co-acetato de vinila) (Villanova et al., 2010).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 5.1 Conclusões

O objetivo principal deste trabalho foi a fabricação por sinterização seletiva a laser de dispositivos poliméricos porosos do tipo matriz e reservatório para a liberação de fármaco.

O uso da metodologia de projeto como forma de organização para o desenvolvimento do produto foi de grande valia para o estabelecimento das necessidades, funções, forma e material do produto a ser projetado e fabricado.

A escolha do fármaco a ser utilizado baseou-se no seu uso, custo e estabilidade térmica. Entre os fármacos selecionados a progesterona apresentou as características pré-determinadas.

Em relação à escolha dos polímeros, quatro foram analisados: polietileno de alta densidade (polímeros inerte), amido-celulose, acetato de celulose (polímeros naturais e degradáveis) e policaprolactona (polímero sintético bioreabsorvível).

Os valores dos parâmetros de processamento selecionados para os diferentes polímeros forneceram uma microestrutura com poros interconectados e com significativo nível de porosidade. Para todos os corpos de prova, foi observado que quanto menor o tamanho da partícula e maior o valor de densidade de energia do laser, maior o valor do módulo de elasticidade e tensão máxima, devido a maior área superficial por unidade de volume das partículas menores e com isso maior contato com o feixe do laser, originando maior número de necks por área.

O PEAD apresentou boa processabilidade por SLS, entretanto, é um polímero inerte e para a aplicação proposta neste trabalho como implante para liberação de fármaco, julgou-se mais interessante o polímero ser bioreabsorvível. Os polímeros amido-celulose e acetato de celulose apresentaram dificuldades na processabilidade por SLS e baixos valores de tensão máxima, demonstrando alta fragilidade, sendo então, considerados inadequados para a aplicação proposta.

No estudo com policaprolactona variando-se o valor de densidade de energia do laser para a sinterização de partículas com tamanho de 150 - 212  $\mu\text{m}$  foi observado que quanto maior o valor de densidade de energia do laser, maior o grau de sinterização e menor o tamanho dos poros. Entretanto, o ensaio de tensão-deformação demonstrou que corpos de prova fabricados com o maior valor de

densidade de energia selecionado (0,27 J/mm<sup>2</sup>) apresentaram um decréscimo no valor do módulo de elasticidade, que pode ser devido à degradação do material e/ ou a incerteza no processo de fabricação (instabilidade do laser ou defeitos inerentes ao material poroso).

Entre os polímeros analisados, PCL demonstrou melhor processabilidade por SLS (fluidez e estabilidade térmica), custo intermediário e caráter bioreabsorvível.

Desta forma, foram selecionados o polímero policaprolactona e o fármaco progesterona para o desenvolvimento dos dispositivos implantáveis do tipo matriz e reservatório, proposto para este trabalho. Através da técnica de microscopia eletrônica de varredura foi possível observar que os corpos de prova fabricados com tamanhos de partícula de 125 – 150 e 150 – 212 µm e valores de densidade de energia do laser 0,040 e 0,072 J/mm<sup>2</sup> apresentaram homogeneidade estrutural, poros interconectados distribuídos nas estruturas (com tamanhos de 100 a 300 µm) e diferentes graus de sinterização entre os corpos de prova.

A análise de Raios-X demonstrou que a adição de progesterona à matriz polimérica provoca diminuição da porcentagem de fase cristalina do polímero. As curvas de  $\tan \delta$  dos corpos de prova fabricados com 15% de progesterona apresentaram deslocamento para valores menores de T<sub>g</sub>, quando comparados com os corpos de prova fabricados com 0% de progesterona. Essas duas análises confirmaram que a progesterona, devido a sua solubilidade parcial no PCL (2%), atua como uma agente plastificante, alojando-se entre as cadeias poliméricas e assim aumentando a distância entre as cadeias.

O ensaio de tensão versus deformação demonstrou um decréscimo no módulo de elasticidade dos corpos de prova fabricados com menor granulometria contendo progesterona, quando comparados com os corpos de prova fabricados sem o fármaco. A presença de progesterona na superfície dos corpos de prova (que pode dificultar a coalescência das partículas poliméricas) e o efeito plastificante da progesterona promoveram a diminuição da rigidez do material. Entre os corpos de prova fabricados com progesterona, foi observado que, para os obtidos com menor valor de densidade de energia, o módulo de elasticidade aumentou com a diminuição do tamanho da partícula.

O efeito plastificante da progesterona também apresentou influência na resistência à fadiga do polímero. Todos os corpos de prova (com e sem o fármaco) demonstraram deformação na região elástica (deformações reversíveis). Os valores de tensão inicial decrescem para os corpos de prova fabricados com 15% de progesterona (exceto para

B3), quando comparados com os fabricados sem progesterona, provavelmente devido ao maior efeito plastificante do fármaco, que promove aumento da flexibilidade do material.

Para o estudo de liberação do fármaco, os corpos de prova foram fabricados com tamanhos de partícula de 125 – 150 e 150 – 212  $\mu\text{m}$  e valores de densidades de energia do laser de 0,072 e 0,144 J/mm<sup>2</sup>. Os corpos de prova apresentaram homogeneidade estrutural, coalescência das partículas e poros interconectados distribuídos nas estruturas sinterizadas.

O efeito plastificante da progesterona, aliado ao intumescimento do polímero e a presença de poros na matriz, contribuíram para a difusão da água entre as cadeias poliméricas em direção ao interior da matriz favorecendo a cisão hidrolítica das ligações ésteres e, conseqüentemente, a erosão. Para o corpo de prova maciço, provavelmente o mesmo processo tenha ocorrido, porém, de forma mais lenta, devido a sua menor área de contato superficial e a ausência de poros distribuídos na matriz.

Os resultados dos perfis de liberação do fármaco demonstraram que para todos os corpos de prova ocorreu uma liberação linear em relação ao tempo e que houve diferenças na proporção de fármaco liberado para cada matriz. A taxa de liberação e, conseqüentemente, a porcentagem total de fármaco liberado por tempo estão associados às diferenças no processo de sinterização, granulometria do pó e erosão. Fatores como a área de superfície, porosidade dos corpos de prova, progesterona presente na superfície dos corpos de prova, baixa solubilidade do fármaco no meio aquoso, intumescimento do polímero e a reduzida cristalinidade do polímero (causada pela atuação da progesterona como um agente plastificante), também influenciaram no processo de liberação do fármaco.

O modelo cinético que melhor descreveu o mecanismo de liberação da Progesterona, a partir das matrizes de PCL, durante um período de 80 dias, revelou uma relação linear com o tempo, ou seja, cinética de ordem zero. Para todos os corpos de prova, os valores de  $n$ , obtidos através da equação da Lei das Potências, ficaram próximos a 1, indicativo de que realmente a provável cinética de liberação da progesterona é de ordem zero.

A viabilidade em construir peças tridimensionais utilizando a técnica de SLS permitiu a construção de dispositivos do tipo reservatório para a liberação controlada do fármaco. Os reservatórios apresentaram diferenças dimensionais em relação ao projeto, sendo

atribuída a transferência de calor entre as partículas e problemas referentes à parte mecânica do equipamento, como instabilidade no movimento da plataforma.

Nos ensaios de liberação de progesterona dos dispositivos do tipo reservatório, os quais foram chamados de R (contendo 40 mg de progesterona em seu núcleo) e R\* (contendo 15% de progesterona nas paredes e 40mg no núcleo), demonstraram que a quantidade de fármaco liberada para ambos os reservatórios mostrou-se linear com o tempo, caracterizando uma cinética de liberação de ordem zero. A maior quantidade de fármaco liberado a partir de R\* pode ser explicada pela adição de fármaco na parede do reservatório, o que disponibiliza rapidamente o fármaco para o meio.

A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que os dispositivos do tipo matriz e reservatório, fabricados por SLS, promoveram liberação controlada de hormônio. O conhecimento dos parâmetros de processamento por SLS de matrizes poliméricas contendo progesterona abrem perspectivas para o estudo de outros polímeros e fármacos para o desenvolvimento de dispositivos com aplicações nas áreas biomédicas.

## 5.2 Recomendações para trabalhos futuros

Diante dos resultados obtidos e das discussões apresentadas, deixa-se como contribuição algumas sugestões para trabalhos futuros, visando à continuidade desta linha de pesquisa:

- Aprimorar o sistema de moagem para obtenção de um maior rendimento durante o processo e obter tamanhos de partículas menores;
- Utilizar outro método de mistura do fármaco e polímero, objetivando diminuir a quantidade de fármaco presente na superfície do polímero;
- Estudar este método de fabricação no processo de dispositivo com outros fármacos;
- Fabricar dispositivo com gradiente de porosidade para controle de liberação de fármaco com alta solubilidade;
- Promover ajustes no equipamento de SLS utilizado, fornecendo melhor controle na espessura de camada e deposição.

**REFÊRENCIAS**

ADAMS, K. e BEAL, M.W. **Implanon: A Review of the Literature With Recommendations for Clinical Management.** Journal of Midwifery & Women's Health v.54, n. 2, 2009.

ALMEIDA, K.A. **Sistema híbrido macroporoso para enxertos ósseos aloplásticos.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós – Graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal de Itajubá, 2003.

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.

ARMANI, K. D. e LIU, C., **Microfabrication technology for caprolactona, a biodegradable polymer.** J. Micromch. Micronrg., n. 10, p. 80-84, 2000.

ATKINS, P.W. **Físico – Química.** 6ª ed., v.3, Editora LTC, 1999.

AZEVEDO, M.M.M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos.** Monografia. LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP, 2002.

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.

BELLEHUMEUR, C.T. e VLACHOPOULOS, J. **Polymer sintering and its role in rotational molding**. 233 SPE ANTEC Technical Paper, p. 1112-1115, 1998.

BREITENBACH, J. **Melt extrusion: from process to drug delivery technology**. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 54, p. 107-117, 2002.

BRESOLIN, 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.

CARMIGNAN, F. **Desenvolvimento de microesferas de ibuprofeno a partir dos biopolímeros polihidroxiálcanoatos. Estudo da influência das características químicas das microesferas sobre o perfil de liberação do fármaco e degradação das partículas**. Dissertação de Mestrado. Pós Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

CAULFIELD, B.; MCHUGH, P.E.; LOHFELD, S. **Dependence of mechanical properties of polyamide components on build parameters in the SLS process**. Journal of Materials Processing Technology, v. 182, p. 477-488, 2007.

CERCENÁ, R. **Liberação de fármacos modelo a partir de filmes de acetato de celulose / poli (caprolactona triol)**. Dissertação de Mestrado. Pós – graduação em Química. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

CERCHIARA, T.; LUPPI, B.; BIGUCCI, F.; ZECCHI, V. **Effect of chitosan on progesterone release from hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin complexes**. International Journal of Pharmaceutics, v. 258, p. 209-215, 2003.

CHANG, H.I.; WILLIAMSON, M.R.; PERRIE, Y.; COOMBES, A.G.A **Precipitation casting of droag-loaded microporous PCL matrices: Incorporation of progesterone by co-dissolution**. Journal of Controlled Release, v. 106, p. 263-272, 2005.

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., v.216, n.6, p. 369-383, 2002.

CHUNG. T.; HUANG, Y.; LIU, Y. **Effects of the rate of solvent evaporation on the characteristics of drug loaded PLLA and PDLLA microspheres.** International Journal of Pharmaceutics, v. 212, p. 161-169, 2001.

CHUNG, H.J. e PARK, T.G. **Surface engineered and drug releasing pre-fabricated scaffolds for tissue engineering.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 59, p. 249-262, 2007.

CHUNG, H e DAS, S. **Functionally graded Nylon-11/silica nanocomposites produced by selective laser sintering.** Materials Science and Engineering A, v. 487, p.251-257, 2008.

CIARDELLI, G.; CHIONO, V.; VOZZI,G.; PRACELLA, M., AHLUWALIA, A.; BARBANI, N.; CRISTALLINI,C.; GIUSTI, P. **Blends of Poly-( $\epsilon$ -caprolactone) and Polysaccharides in Tissue Engineering Applications.** Biomacromolecules, v. 6, p. 1961-1976, 2005.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; PEPPAS, N.A. **Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance.** PSTT, v. 3, n. 6, 2000.

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, v. 25, p. 315-325, 2004.

COSTA, P.J.C. **Avaliação *in vitro* da lioequivalência de formulações farmacêuticas.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 38, n.2, 2002

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 gradients funcionais aplicáveis em engenharia de tecidos.** Dissertação de mestrado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

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.

DAS, S.; HOLLISTER, S.J.; FLANAGAN, C.; ADEWUNMI, A.; BARK, K.; CHEN, C.; RAMASWAMY, K.; ROSE, D.; WIDJAJA, E. **Freeform fabrication of Nylon-6 tissue engineering scaffolds.** Rapid Prototyping Journal, v. 9, n. 1, p. 43–49, 2003.

DASH, A.K. e 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

DOUGLAS, P.; ANDREWS, G.; JONES, D.; WALKER, G. **Analysis of in vivo drug dissolution from PCL melt extrusion.** Chemical Engineering Journal, 2010.

ELVIRA, C.; MANO, J.F.; SAN ROMÁN, J.; REIS, R.L. **Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems.** Biomaterials, v. 23, p. 1955–1966, 2002.

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

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

Paulo: Racine Qulaificação e Acessoria, 1998.

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. e ATWOOD, D. **Princípios Físico - Químicos em Farmácia.** Editora da Universidade de São Paulo, 3ed., São Paulo, 2003.

FUJIOKA, K.; MAEDA, M.; HOJO, T.; SANO, A. **Protein release from collagen matrices.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 31, p. 247–266, 1998.

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

FREIBERG, S. e ZHU, X.X. **Polymer microsphere for controlled drug release.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 282, p. 1–18, 2004.

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.

GEORGE, S. C. e THOMAS, S. **Transport phenomena through polymeric systems,** *Prog. Polym. Sci.*, v. 26, p. 985-1017, 2001.

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

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.

- 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.
- GÖPFERICH, A. e LANGER, R. **Modeling monomer release from bioerodible polymers.** Journal of Controlled Release, v. 33, p. 55-69, 1995.
- GÖPFERICH, A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. Biomaterials, v. 17, p. 103-114, 1996.
- HENCH, L.L. e WILSON, J. **An Introduction to Bioceramics.** Singapore: World Scientific Publish Co. Ptde Ltd., 1993.
- HEREDIA, V.; BIANCO, I.D.; TRÍBULO, H.; TRÍBULO, R.; SEOANE, M. F.; FAUDONE, S.; CUFFINI S.L.; DEMICHELIS, N.A.; SCHALLIOL, H.; BELTRAM, D.M. **Polyisoprene matrix for progesterone release: In vitro and in vivo studies.** International Journal of Pharmaceutics, v. 382, p. 98–103, 2009.
- HIEU, L.C.; ZLATOV, N.; VANDER SLOTEN, J.; BOHEZ, E.; KHANH, L.; BINH, P.H.; ORIS, P.; TOSHEV Y. **Medical rapid prototyping applications and methods.** Assembly Automation, v. 25/4, p. 284–292, 2005.
- HIGUCHI, T. **Rate of release of medicaments from ointment bases containing drug in suspensions.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 50, p. 874-875, 1961.
- HO, H.C.H.; GIBSON, I.; CHEUNG, W.L. **Effects of energy density on morphology and properties of selective laser sintering polycarbonate.** Journal of Materials processing Technology, v. 89-90, p. 204-210, 1999.
- HO, H.C.H.; CHEUNG, W.L.; GIBSON, I. **Effects of graphite powder on the laser sintering behavior of polycarbonate.** Rapid Prototyping, v. 8, n. 4, p. 233-242, 2002.

HORNSBY, P. e MAWELL, A.S. **Mechanism of sintering between polypropylene beads.** Journal of Materials Science, v. 27, p. 2525-2533, 1992.

HOUSSAY, B.A. e FOGLIA, V.G. Traduzido por Covian, M.R. **Fisiologia humana**, 5.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984.

HUR, S.M.; CHOI, K.H.; LEE, S.H.; CHANG, P.K. **Determination of fabricating orientation and packing in SLS process.** Journal of Materials Processing Technology, v. 112, pp. 236 - 243, 2001.

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

HUTMACHER, D.W.; SITTINGER, M.; RISBUD, M. **Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems.** TRENDS in Biotechnology, v.22, n.7, p. 354-362, 2004.

JACOBS, P. F. **Rapid prototyping & manufacturing – Fundamentals of stereolithography.** NEW YORK, NY, USA. RPA/ASME PRESS: 1992.

JACOBS, P. F. **Stereolithography and others RP&M technologies.** NEW YORK, NY, USA. RPA/ASME PRESS: 1996.

JAIN, K.K. **Drug Delivery Systems.** Human Press, 2008.

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

JUSTER, N.P. **Rapid Prototyping Using the Selective Laser Sintering Process.** Assembly Automation, v. 14, n. 2, p. 14-17, 1994.

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 de fármaco.** Tese. Programa de Pós – Graduação de Química. Florianópolis, 2005.
- KARAGEORGIU, V. e KAPLAN, D. **Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis.** *Biomaterials*, v. 26, p. 5474–5491, 2005.
- KING, D. e TANSEY, T. **Alternative materials for rapid tooling.** *Journal of Materials Processing Technology*, v. 121, p. 313–317, 2002.
- KING, D. e TANSEY, T. **Rapid tooling: selective laser sintering injection tooling.** *Journal of Materials Processing Technology*, v. 132, p. 42-48, 2003.
- KULMAN, C. **Desenvolvimento de sistema-protótipo de sinterização seletiva a laser, visando a obtenção de componentes com gradientes funcionais.** Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
- 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.
- KRUTH J.P.; MERCELIS, P.; VAN VAERENBERGH, J.; FROYEN, L.; ROMBOUTS, M. **Binding mechanisms in selective laser sintering and selective laser melting.** *Rapid Prototyping Journal*, v. 11, n. 1, p. 26-36, 2005.
- LAM, C.X.F.; HUTMACHER, D.W.; SCHANTZ, J.T.; WOODRUFF, M.A.; TEOH, S.H. **Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months *in vitro* and *in vivo*.** *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. Published online 21 July 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/jbm.a.32052.
- LAM, C.X. F.; SAVALANI, M.M.; TEOH, S.; HUTMACHER, D.W. **Dynamics of *in vitro* polymer degradation of polycaprolactone-based scaffolds: accelerated versus simulated physiological conditions.** *Biomed. Mater.* v. 3, 2008.

- LANDERS, R.; PFISTER, A.; HÜBNER U.; JOHN, H.; SCHMELZEISEN, R.; MÜLHAUPT, R. **Fabrication of soft tissue engineering scaffolds by means of rapid prototyping techniques.** Journal of Materials Science, v.37, p. 3107 – 3116, 2002.
- LAO, L.L.; VENKATRAMAN, S.S.; PEPPAS, N.A. **Modeling of drug release from biodegradable polymer blends.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v, 70, p. 796–803, 2008.
- LE RAY, A.M.; CHIFFOLEAU, S.; LOOSS, P.; GRIMANDI, G.; GOUYETTE, A.; DACULSI, G.; MERLE, C. **Vancomycin encapsulation in biodegradable poly( $\epsilon$ -caprolactone) microparticles for bone implantation. Influence of the formulation process on size, drug loading, in vitro release and cytocompatibility.** Biomaterials, v. 24, p. 443-449, 2003.
- 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.
- 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. Programa de pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.
- LEONG, K.F.; CHEAH, C.M., CHUA, C.K. **Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs.** Biomaterials, v. 24, p. 2363 – 2378, 2003.
- 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.
- LEVY, I.; PALDI, T.; SHOSEYOV, O. **Engineering a bifunctional starch–cellulose cross-bridge protein.** Biomaterials, v. 25, p. 1841–1849, 2004.

LI, C.; CHENG, L.; ZHANG, Y.; GUO, S.; WU, W. **Effects of implant diameter, drug loading and end-capping on praziquantel release from PCL implants.** International Journal of Pharmaceutics, v. 386, p. 23–29, 2010.

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

LIPP, R. **Selection and use of crystallization inhibitors for matrix-type transdermal drug-delivery systems containing sex steroids.** Journal Pharmaceutical and Pharmacology, n. 50, p. 1343-1349, 1998.

LIU, X.; PETTWAY, G.J.; MCCAULEY, L.K.; MA, P.X. **Pulsatile release of parathyroid hormone from an implantable delivery system.** Biomaterials, v. 28, p. 4124-4131, 2007.

LLABOT, J.M.; MANZO, R.H.; ALLEMANDI, D.A. **Drug release from carbomer: carbomer sodium salt matrices with potential use as mucoadhesive drug delivery system.** Elsevier, International Journal of Pharmaceutics, n. 276, p. 59-66, 2004.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. **Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 2, n. 41, 2005.

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.

LYRA, M.A.M.; SOARES – SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M.T.; LA ROCA, M. F.; BARRAZA, J.A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P.J. **Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos.** Lat. Am. J. Pharm, V.26, p. 784-93, 2007.

MA, G.; SONG, C.; SUN, H.; YANG, J.; LENG, X. **A biodegradable levonorgestrel-releasing implant made of PCL/F68 compound as tested in rats and dogs.** Contraception, v. 74, p. 141– 147, 2006.

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.

MASSOD, S.H. **Application of fused deposition modelling in controlled drug delivery devices.** Assembly Automation, v. 27, n. 3, p. 325-22, 2007.

MIDDLETON, J.C. e TIPTON, A.J. **Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices.** Biomaterials, v. 21, p. 2335-2346, 2000.

NAING, M.W.; CHUA, C.K., LEONG, K.F.; WANG, Y. **Fabrication of customised scaffolds using computer-aided design and rapid prototyping techniques.** Rapid Prototyping Journal, v. 11, p. 240-259, 2005.

NARKIS, M. e ROZENZWEIG, 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.

NICHITA, G.G. **Theoretical and experimental research regarding by using rapid prototyping technologies in manufacturing complex parts.** TECHNICAL UNIVERSITY OF CLUJ – NAPOCA, FACULTY OF MACHINE BUILDING, 2004.

OLIVEIRA, M.F.; MAIA, I.A.; NORITOMI, P.Y.; NARGI, G.C.; SILVA, J.V.L.; FERREIRA, B.M. P.; DUEK, E.A.R. **Construção de scaffolds para engenharia tecidual utilizando prototipagem rápida.** Revista Matéria, v. 12, n. 2, p. 373-382, 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. Programa

de Pós-graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

PARK, S.; KIM, G.; KIM, W.; JEON, Y. C.; KOH, Y. **3D polycaprolactone scaffolds with controlled pore structure using a rapid prototyping system.** *J Mater Sci: Mater Med*, v.20, p. 229–234, 2009.

PAYNE, R.S.; ROBERTS, R.J.; ROWE, R.C.; DOCHERTY, R. **Examples of successful crystal structure prediction: polymorphs of primidone and progesterone.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 177, p. 231–245, 1999.

PEPPAS, N. A. **Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers.** *Pharm. Acta Helvetic*, v.60, p. 110-111, 1985.

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

PEZZINI, B.R.; SEGATTO SILVA, M.A.; FERRAZ, H.G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 4, 2007.

PILLAI, O e PANCHAGNULA, R. **Polymers in drug delivery.** *Next generation therapeutics*, v. 5, p. 447–451, 2001.

PITT, C.G., JEFFCOAT, A.R., ZWEIDINGER, R.A., SCHINDLER, A. **Sustained drug delivery systems. 1. The permeability of poly(e caprolactone). Poly(dl-lactic acid) and their copolymers.** *J. Biomed. Mater. Res.*, v. 13, p. 497– 507, 1979.

PRISTA, L.N.; ALVES, C. A.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica.** 5 ed. Lisboa Fundação Calouste Guebenkian, v. 3, 1995.

QUATELA, V.C. e CHOW, J. **Synthetic Facial Implants.** *Facial Plastic Surgery Clinic of North America*, v. 16, p. 1-10, 2008.

QUINTEN, T.; DE BEER, T.; VERVAET, C.; REMON, J.P. **Evaluation of injection moulding as a pharmaceutical technology to**

**produce matrix tablets.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 71, p. 145–154, 2009.

RAO, R.K.V., DEVI, P., BURI, P. **Cellulose matrices for zero order release of soluble drugs**, Marcel Dekker ,Drug Development and Industry Pharmacy, n.14, p.2299-2320, 1988.

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

REED, J.S. **Principles of ceramics processing.** 2nd. ed., New York: John Wiley,1995.

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

RIGO, E.C.S.; BOSCHI, A.O.; YOSHIMOTO, M.; ALLEGRINI JR., S.; KONIG JR., B.; CARBONARI, M.J. **Evaluation in vitro and in vivo of biomimetic hydroxyapatite coated on titanium dental implants.** Materials Science and Engineering C , v. 24, p. 647–651, 2004.

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.

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.

SCHERING CORPORATION – IMPLANON® - Disponível em: <http://www.implanon-usa.com>. Acesso em : setembro de 2009.

SCHLIECKER, G.; SCHMIDT, C.; FUCHS, S.; EHINGER, A.; SANDOW, J.; KISSEL, T. **In vitro and in vivo correlation of buserelin release from biodegradable implants using statistical**

**moment analysis.** Journal of Controlled Release, v. 94, p. 25– 37, 2004.

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.

SIEPMANN, J., LECOMTE, F., BODMEIER, R. **Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles.** Journal of Controlled Release, v. 60, p. 379-389, 1999.

SIEPMANN, J. e GÖPFERICH, A. **Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 48, p. 229-247, 2001.

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.

SIEPMANN, J. e SIEPMANN, F. **Mathematical modeling of drug delivery.** International Journal of Pharmaceutics, v.364, p. 328 – 343, 2008.

SIGMA – ALDRICH. Disponível em :  
<https://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial>.  
Acesso em: dezembro de 2009.

SILVEIRA, J.C.C. **Proposta de utilização de vitrocerâmico anortita como um sistema de liberação de fármacos.** Dissertação. Curso de Pós-graduação em Tecnologia em Saúde. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, 2007.

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-co-glycolide)/hydroxylapatite and  $\beta$ -Tricalcium Phosphate Scaffold as Bone Replacement Material via Selective Laser Sintering.** Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, p. 17–25, 2008.

SIMÕES, M. S. **Desenvolvimento e estudo *in vitro* de implantes biorreabsorvíveis em poli (L-Lactídeo) (PLLA) para artrodese de coluna.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós- Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, Pontifca Unversidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

SINHA, S.C. e BYUN, S.Y. **Controlled released of ethinylestradiol from ethylenvinyl acetate membrane.** International Journal of pharmaceutics, Elsevier Science: n. 137, p. 95-102, 1996.

SINKO, P.J. **Martin: físico – fàrmacia e ciências farmacêuticas.** 5ª ed., Editora Artmed, 2008.

SOARES, A. Q.; OLIVEIRA, L. F; RABELO, D.; SOUZA, A. R. **Polímeros biodegradáveis: novas perspectivas para as ciências farmacêuticas.** Revista Eletrônica de Farmácia, v. 2 (2), 202-205, 2005.

SOO, P. L.; CHO, J.; GRANT, J.; HO, E.; PIQUETTE-MILLER, M.; ALLEN, C. **Drug release mechanism of paclitaxel from a chitosan–lipid implant system: Effect of swelling, degradation and morphology.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 69, p. 149–157, 2008.

STEINGRÄBER, T.; SHTOLTZ, 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.

STULZER, H.K. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas microparticulados de liberação modificada a base de quitosana contendo o antiviral aciclovir.** Dissertação de Mestrado. Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química, Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 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.

- TAMADA, J.A. e LANGER, R. **Erosion kinetics of hydrolytically degradable polymers**. Proc. Nadl. Acad. Sci. USA, v. 90, p. 552-556,1993.
- TAN, K.H.; CHUA, C.K.; LEONG, K.F.; CHEACH, C.M.; CHEANG, P.; ABU BAKAR, M.S.; CHA. S.W. **Scaffold development using selective laser sintering of polyetheretherketone - hydroxyapatite biocomposites blends**. Biomaterials, v. 24, p. 3115-3123, 2003.
- THÜMMLER, F. e OBERACKER, R. **An introduction to powder metallurgy**. The Institute of Materials. The University Press, Cambridge, UK, 1993.
- UPCRAFT, S. e FLETCHER, R. **The rapid prototyping technologies**. Assembly Automation, v. 23, n. 4, p. 318-330, 2003.
- VEIGA, F.J.B. **Medicamentos orais de liberação controlada**. Coimbra: Bol. Farm. Coimbra; v. 12, n.2, p.17-87, 1988.
- VERT, M.; LI, S.M.; SPENLEHAUER, G.; GUERIN, P. **Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters**. J. Mater. Sci: Materials in Medicine, v. 3, p. 432 – 446, 1992.
- VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n.1, p. 51-64, 2010.
- 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. Programa 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, 2004.
- WANG, S.; GUO, S.; CHENG, L. **Disodium norcantharidate loaded poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres I. Preparation and evaluation**. International Journal of Pharmaceutics, v. 350, p.130–137, 2008.

WILLIAMS, J.D. e DECKARD, C.R. **Advances in modeling the effects of selected parameters on the SLS process.** Rapid Prototyping Journal, v. 4, n. 2, p. 90-100, 1998.

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, v. 26, p. 4817-4827, 2005.

WOODARD, J.R.; HILLDORE, A.J.; LAN, S.K.; PARK, C.J.; MORGAN, A.W.; EURELL, J.A.C.; CLARK, S.G., WHEELER, M.B.; JAMISON, R.D.; JOHNSON, A.J.W. **The mechanical properties and osteoconductivity of hydroxyapatite bone scaffolds with multi-scale porosity.** Biomaterials, v. 28, p. 45–54, 2007.

WU, B.M.; BORLAND, S. W.; GIORDANO, R. A.; CIMA, L.G.; SACHS, E.M.; CIMA, M.J. **Solid free-form fabrication of drug delivery devices.** Journal of Controlled Release , v. 40, p. 77-87, 1996.

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.

YASUKAWA, T.; OGURA, Y.; SAKURAI, E.; TABATA, Y.; KIMURA, H. **Intraocular sustained drug delivery using implantable polymeric devices.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 57, p. 2033-2046, 2005.

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.

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.

YOO, J.W. e LEE, C.H. **Drug delivery systems for hormone therapy.** Journal of Controlled Release, v. 112, p. 1-14, 2006.

## **PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **Artigos Completos Publicados em Periódico**

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

SALMORIA, G. V.; AHRENS, C. H.; KLAUSS, P.; PAGGI, R. A.; OLIVEIRA, R. G.; LAGO, A. Rapid manufacturing of polyethylene parts with controlled pore size gradients using selective laser sintering. *Materials Research*, v. 10, p. 211-214, 2007.

### **Capítulo de livro publicado**

SALMORIA, G.V.; KLAUSS, P.; PAGGI, R. A.; SOUZA, M.; KANIS, L.; ZEPON, K. M. Rapid manufacturing of polycaprolactone / progesterone drug delivery device by SLS. In: Paulo Jorge Bártolo et al. (Org.). *Innovative Developments in Design and Manufacturing - Advanced Research in Virtual and Rapid Prototyping*. 1 ed.: Taylor & Francis, v. 4, p. 229-232, 2009.

### **Trabalhos completos publicados em anais de congressos**

KLAUSS, P.; SALMORIA, G. V.; KANIS, L. A. Manufacture of controlled drug delivery device of polycaprolactone and polyethylene by selective laser sintering. 5º Congresso Brasileiro de Engenharia de Fabricação (COBEF), Belo Horizonte, 2008.

KLAUSS, P.; SALMORIA, G. V.; SOUZA, M.; KANIS, L. A. Manufacture of controlled drug delivery device of polycaprolactone by selective laser sintering. Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais (CBECimat), Porto de Galinhas, PE, 2008.

SALMORIA, G. V.; AHRENS, C. H ; KLAUSS, P. ; PAGGI, R. A. ; LAGO, A. Process optimization for the rapid fabrication of cellulose-starch scaffolds by selective laser sintering. *The Polymer Processing Society (PPS-23)*, Salvador, 2007.

SALMORIA, G. V.; KLAUSS, P. LEITE, J. L.; PAGGI, R. A.; LAGO, A. Process optimization for the rapid fabrication of cellulose acetate scaffolds by selective laser sintering. 9<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Polímeros, Campina Grande, 2007.

SALMORIA, G. V.; AHRENS, C. H.; KLAUSS, P.; PAGGI, R. A. ; OLIVEIRA, R. G. ; LAGO, A. Rapid manufacturing of polymeric parts with controlled porous gradients by selective laser sintering. Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais (CBECIMAT), Foz do Iguaçu, 2006.

### **Resumos publicados em anais de congressos**

SALMORIA, G.V.; KLAUSS, P.; PAGGI, R. A. ; PIRES, A.T.N; LAGO, A. Manufacture of scaffolds by selective laser sintering applied to controlled release of drug. 2nd French-Brazilian Meeting on Polymers (FBPOL) Florianópolis, 2008.