

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PRPPG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PROCESSOS
MESTRADO EM ENGENHARIA DE PROCESSOS

NOVOS FILAMENTOS BIORREABSORVÍVEIS PARA SCAFFOLDS VISANDO A
ADMINISTRAÇÃO LOCAL DO ALENDRONATO DE SÓDIO

OLIVIA DERETTI

Joinville – SC
2021

OLIVIA DERETTI

NOVOS FILAMENTOS BIORREABSORVÍVEIS PARA SCAFFOLDS VISANDO A
ADMINISTRAÇÃO LOCAL DO ALENDRONATO DE SÓDIO

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Engenharia de Processos da Universidade da Região de Joinville - Univille como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Engenharia de Processos.

Professora Orientadora: Dra. Ana Paula Testa Pezzin.

Professora co-Orientadora: Dra. Denise Abatti Kasper Silva.

Joinville – SC

2021

Deretti, Olivia

D431n Novos filamentos biorreabsorvíveis para scaffolds visando a administração local do alendronato de sódio / Olivia Deretti; orientadora Dra. Ana Paula Testa Pezzin; coorientadora Dra. Denise Abatti Kasper Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2021.

110 p.: il.

Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos – Universidade da Região de Joinville)

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

Elaborada por Ana Paula Blaskovski Kuchnir – CRB-14/1401

Termo de Aprovação

“Novos filamentos biorreabsorvíveis para *scaffolds* visando a liberação do alendronato de sódio”

por

Olivia Deretti

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Engenharia de Processos, área de concentração Desenvolvimento e Gestão de Processos e Produtos e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos.



Profa. Dra. Ana Paula Testa Pezzin
Orientadora (UNIVILLE)



Profa. Dra. Denise Abatti Kasper Silva
Coorientadora (UNIVILLE)



Profa. Dra. Ana Paula Testa Pezzin
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos (UNIVILLE)

Banca Examinadora:



Profa. Dra. Ana Paula Testa Pezzin
Orientadora (UNIVILLE)



Profa. Dra. Denise Abatti Kasper Silva
Coorientadora (UNIVILLE)



Prof. Dr. Derval dos Santos Rosa
(UFABC)



Profa. Dra. Paloya Santos Balzer
(UNIVILLE)

Joinville, 16 de dezembro de 2021.

RESUMO

O objetivo do estudo foi produzir filamentos de PLLA-PMMA contendo alendronato de sódio por extrusão para posterior impressão 3D de *scaffolds*. A primeira etapa do trabalho envolveu um estudo de compatibilidade com o preparo de misturas físicas dos componentes e caracterização por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), e difração de raios-X (DRX). Na segunda etapa foram produzidos os filamentos por extrusão com composições variando em 0, 15, 20 e 25% de PMMA e em 0%, 2,5%, 5% e 7,5% de ALN em relação à massa de PLLA. E na terceira etapa os filamentos selecionados conforme um conjunto de critérios foram utilizados para a impressão 3D de *scaffolds*. Os filamentos e *scaffolds* produzidos foram caracterizados por FTIR, DSC, DRX e microscopia eletrônica de varredura com emissão de campo (MEV-FEG). No estudo de compatibilidade, FTIR, TG e DSC indicaram a miscibilidade da mistura PLLA/PMMA e a sua estabilidade térmica aprimorada além do PMMA restringir a cristalinidade na matriz polimérica. A alteração de uma banda característica do PLLA e o aparecimento de um pico endotérmico em 157,9 °C indicaram degradação do PLLA pela presença de moléculas de água no ALN. Contudo, as demais propriedades dos componentes puros permaneceram semelhantes nas misturas indicando que não ocorreram interações significativas que caracterizem incompatibilidade. Na segunda parte do estudo, as principais propriedades físico-químicas dos componentes foram preservadas após a extrusão, indicando que não ocorreram interações moleculares entre os componentes durante o processamento. Foi observado o favorecimento da cristalinidade pelo processamento por extrusão, e os efeitos de degradação pela contribuição térmica do processamento e pela presença de moléculas de água no ALN, sendo sugerido o uso do ALN na forma anidra. Ainda, foi constatado que o ALN atua como agente de nucleação na matriz polimérica e o PMMA restringe a cristalinidade da mistura, além de conferir maleabilidade aos filamentos e apresentar boa compatibilidade interfacial na matriz. Os filamentos contendo 25% de PMMA apresentaram diâmetro mais constante, maior flexibilidade, menor grau de cristalinidade e menor T_m sendo selecionados para o processamento por impressão 3D. Na última parte do estudo foi observado um aumento na cristalinidade e degradação pela contribuição térmica do processamento nos *scaffolds* como observado anteriormente. Contudo, a estabilidade térmica dos componentes foi preservada e foi possível produzir os *scaffolds* com acuracidade de acordo com a geometria selecionada. Assim, a produção de filamentos e *scaffolds* de PLLA/PMMA/ALN por extrusão e impressão 3D se mostra uma alternativa promissora e viável.

Palavras-chave: PLLA, PMMA, alendronato de sódio, estudo de compatibilidade, extrusão, impressão 3D.

ABSTRACT

The aim of the study was to produce PLLA/PMMA filaments with AS by hot melt extrusion for further 3D printing of scaffolds. The first stage of the study included a compatibility study with the preparation of physical mixtures of components and characterization by infrared spectroscopy with Fourier transform (FTIR), thermogravimetric analysis (TG), differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray diffraction (XRD). In the second stage filaments were produced by hot melt extrusion with compositions varying in 0, 15, 20 and 25% of PMMA and 0, 2.5, 5 and 7.5% of AS w/w of PLLA. Finally, in the third stage, filaments selected according to a set of criteria were used for 3D printing of scaffolds. Filaments and scaffolds were characterized by FTIR, DSC, DRX and field emission scanning electron microscopy (SEM). In the compatibility study FTIR, TG and DSC showed miscibility between PLLA/PMMA and its improved thermal stability besides the crystallinity restriction effect of PMMA. The alteration of a characteristic PLLA band and the appearance of an endothermic peak at 157,9 °C indicated PLLA degradation due to the presence of water molecules in AS structure. However, other properties of pure components remained similar in the mixtures indicating that there were no significant interactions that characterizes incompatibility between components. In the second part of study, the main physicochemical properties were preserved after extrusion, indicating that there were no molecular interactions between components during process. It was observed the crystallinity favoring by extrusion processing and degradation caused by thermal contribution from processing and by the presence of water molecules in AS, so the use of AS in anhydrous form is suggested. AS acts as nucleation agent in the matrix and PMMA restricts crystallinity and shows good interfacial compatibility besides it adds malleability to filaments. Filaments containing 25% of PMMA showed more constant diameter, greater flexibility, lower degree of crystallinity and lower T_m so it was selected for processing by 3D printing. And in the last part of study, enhanced crystallinity and degradation by thermal contribution of processing in scaffolds were observed as previously. However, thermal stability of components was preserved and it was possible to accurately produce the scaffolds according to selected geometry. Based on these results, the production of PLLA/PMMA/AS filaments and scaffolds by hot melt extrusion and 3D printing is a promising and viable alternative.

Keywords: PLLA, PMMA, sodium alendronate, compatibility study, hot melt extrusion, 3D printing.

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT	6
SUMÁRIO.....	7
INTRODUÇÃO	9
1. OBJETIVOS.....	12
1.1 Objetivo Geral	12
1.2 Objetivos Específicos	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 ALENDRONATO DE SÓDIO.....	13
2.2 IMPRESSÃO 3D	16
2.3 EXTRUSÃO	18
2.4 POLI (L-ÁCIDO LÁCTICO) OU POLI (L-LACTIDE) – PLLA.....	20
2.5 POLI (METACRILATO DE METILA) – PMMA.....	23
2.6 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE.....	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
3.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	27
3.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE	28
3.3 EXTRUSÃO	29
3.4 IMPRESSÃO 3D	30
3.5 ANÁLISES DE CARACTERIZAÇÃO	31
3.5.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	31
3.5.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG)	31
3.5.3 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	31
3.5.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)	32
3.5.5 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA COM EMISSÃO DE CAMPO (MEV- FEG)	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	33
4.1 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE	33
4.1.1 ESPECTROFOTOMETRIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	33

	8
4.1.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG).....	38
4.1.3 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	44
4.1.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	53
4.2 EXTRUSÃO.....	56
4.2.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	60
4.2.2 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	64
4.2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	75
4.2.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA COM EMISSÃO DE CAMPO (MEV- FEG).....	78
4.3 IMPRESSÃO 3D.....	84
4.3.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	86
4.3.2 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	88
4.3.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	91
4.3.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA COM EMISSÃO DE CAMPO (MEV- FEG).....	91
5. SUGESTÕES E ANÁLISES FUTURAS.....	94
CONCLUSÃO.....	95
REFERÊNCIAS.....	96

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da ciência e da medicina moderna vem aumentando a expectativa de vida, levando a um envelhecimento da população e a um aumento da incidência em doenças ósseas. Por isso, a preocupação com as doenças e distúrbios do tecido ósseo também vem crescendo. A tendência desta área é a transição da substituição do tecido para a regeneração do tecido ósseo (BALAS et al., 2006).

O alendronato de sódio (ALN), fármaco pertencente ao grupo dos bisfosfonados, é utilizado no tratamento de diversas doenças e distúrbios do tecido ósseo como osteoporose, doença de Paget, câncer ósseo e metástases ósseas. O ALN vem sendo usado também na vetorização direta ao tecido ósseo (BOANINI et al., 2013; RIBEIRO; VOLPATO, 2005; TARAFDER; BOSE, 2014).

Esse fármaco possui grande afinidade pela matriz óssea humana e capacidade de inibição da reabsorção óssea por meio da inibição da atividade osteoclástica, além de aumentar a formação óssea. Contudo o ALN apresenta baixa biodisponibilidade (<1%) e requer altas doses via administração oral ou intravenosa gerando efeitos colaterais (BOANINI et al., 2013; POSADOWSKA et al., 2015).

A administração local pode evitar ou reduzir os efeitos adversos do alendronato (POSADOWSKA et al., 2015). Além disso, a liberação controlada de medicamentos resulta em redução tanto dos efeitos adversos, quanto de dosagens reduzidas, favorecendo maior adesão e melhorando a qualidade de vida do paciente. Também auxilia no diagnóstico porque melhora a seletividade e a sensibilidade (MIR; AHMED; REHMAN, 2017).

Há relatos de diferentes abordagens para entrega local e sustentada de ALN, como sistemas de nanopartículas (SEGAL et al., 2011), micropartículas (GEVEN et al., 2019), sistemas injetáveis (POSADOWSKA et al., 2015), nanotubos (SHEN et al., 2016), materiais mesoporosos de sílica (NIETO et al., 2008) e *scaffolds* porosos (KIM et al., 2016; LI et al., 2015b).

Na engenharia de tecidos ósseos, os *scaffolds* com osteocondutividade e osteoindutividade são alternativas promissoras para solucionar desafios clínicos como a geometria 3D complexa do osso, necessidade de cirurgias sucessivas, custo, variações nos resultados clínicos, além de riscos de infecção, transmissão viral e imunogenicidade. Os *scaffolds* devem ter propriedades mecânicas adequadas, biocompatibilidade e devem degradar gradativamente enquanto o novo tecido e matriz

extracelular são formados. Além disso, devem ter alta porosidade e poros interconectados para promover o crescimento celular, migração, proliferação, diferenciação, vascularização e difusão dos nutrientes (LI et al., 2016).

Nos estudos de Kim et al. (2016), foram produzidos *scaffolds* de PCL-ALN por impressão 3D que liberaram o fármaco de forma controlada e aumentaram significativamente a formação e mineralização óssea em animais. Li et al. (2015b) identificaram que *scaffolds* de PLGA/CFC incorporados com ALN possuíam força compressiva similar ao tecido ósseo humano e exibiram potencial osteogênico e excelente biocompatibilidade – com boa distribuição e fixação das células na superfície dos *scaffolds* após cinco dias de semeadura, adesão e proliferação celular após um dia de incubação e maior atividade da enzima ALP após uma semana de cultura.

Com a impressão 3D por modelagem por deposição fundida (FDM), é possível construir *scaffolds* incorporados com o fármaco que apresentem diferentes tamanhos de macroporos interconectados ou semi-conectados e com o *design* e tamanho de acordo com a necessidade (TARAFDER; BOSE, 2014). Também é possível manipular a distribuição espacial do fármaco, reduzir o desperdício e fabricá-los rapidamente (MOULTON; WALLACE, 2014).

Esse método dispensa o uso de solventes e é de baixo custo, já que essas impressoras não são patenteadas e são amplamente acessíveis (JAMRÓZ et al., 2017). Contudo, oferece risco de degradação aos componentes durante a fusão e os parâmetros como temperatura de impressão, densidade de preenchimento, velocidade de impressão e a taxa de fluxo devem ser bem selecionados (GOOLE; AMIGHI, 2016; GOYANES et al., 2014, 2015a).

O material deve ser alimentado na forma de filamento na impressora e este pode ser produzido na extrusão por fusão de todos os materiais juntos, o que possibilita a produção contínua, porém, também pode degradar os componentes (GOOLE; AMIGHI, 2016). Na extrusão, os parâmetros de processo como a velocidade do parafuso, taxa de alimentação e temperatura da extrusora podem ser ajustados. Também podem ser incorporados agentes de fluxo à matriz polimérica para aumentar o índice de fluidez dos componentes (DANDA et al., 2019; SAYANJALI et al., 2019).

Como matriz polimérica, o PLLA é um dos materiais mais utilizados em impressão 3D FDM devido as suas propriedades de fácil processabilidade por extrusão, alta resistência mecânica e baixo coeficiente de expansão térmica (CHIULAN et al., 2017; DOMÍNGUEZ-ROBLES et al., 2019).

Além de ser de baixo custo, já foi aprovado pelas agências reguladoras

americana (Food and Drug Administration – FDA) e europeia (*European Medicine Agency* – EMA) para aplicação nas áreas farmacêutica e medicinal por ser biorreabsorvível, biocompatível e possuir baixa imunogenicidade. O PLLA vêm sendo empregado em diversos estudos envolvendo a produção de *scaffolds* (BOETKER et al., 2016; TYLER et al., 2016; WU et al., 2017b).

WU et al. (2017a) produziram *scaffolds* de PLLA/nanohidroxiapatita (nHA) incorporados com micropartículas de quitosana/ALN para liberação controlada do fármaco. Neste, os *scaffolds* incorporados com as micropartículas apresentaram liberação mais controlada, propriedades mecânicas similares ao grupo controle (PLLA/nHA), diferenciação osteogênica significativamente maior e reparação completa dos defeitos ósseos em 8 semanas nos estudos *in vivo*.

Para melhorar as propriedades termomecânicas e de fluxo e regular a cristalização do PLLA, o poli(metacrilato de metila) (PMMA) é uma alternativa promissora devido à boa compatibilidade entre eles e porque podem estruturar um forte emaranhamento mecânico de cadeias moleculares após a fusão (ANAKABE et al., 2018; BAI et al., 2020). O PMMA é bioinerte e não degradável biologicamente, sendo eliminado sem danos ao organismo humano, além de ser biocompatível, possuir boas propriedades mecânicas, capacidade térmica, baixo custo e ter boa processabilidade (SHARMA et al., 2014).

O PMMA é um dos compostos orgânicos mais utilizados em cimentos ósseos para fixação de próteses do quadril e reparo de defeitos ósseos, uma vez que se adapta ao tecido e forma uma forte ligação mecânica entre implante e tecido, além de auxiliar na distribuição de carga e nutrientes (CAMARGO et al., 2021).

Com base neste cenário, o objetivo deste estudo foi produzir e caracterizar filamentos de PLLA-PMMA-alendronato de sódio por extrusão e testar a produção de *scaffolds* por impressão 3D. O trabalho envolveu desde o estudo de compatibilidade entre os componentes até as análises de caracterização dos filamentos e *scaffolds* produzidos para investigar o comportamento da mistura e a influência dos processamentos por fusão na estabilidade térmica da composição.

Com isto, buscou-se produzir uma forma de dosagem para administração local do alendronato de sódio, um fármaco de baixa biodisponibilidade, por técnicas relativamente simples como a extrusão e impressão 3D. Até onde se pesquisou, não há nenhum estudo utilizando a mistura PLLA-PMMA-ALN em processamentos por extrusão e impressão 3D FDM e envolvendo o estudo de compatibilidade dos seus componentes.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Demonstrar a viabilidade de produzir filamentos e *scaffolds* à base de PLLA contendo PMMA e ALN por extrusão e impressão 3D FDM.

1.2 Objetivos Específicos

- a) Verificar se há incompatibilidade ou interações entre fármaco e os polímeros;
- b) Examinar a influência das diferentes proporções entre PLLA, PMMA e ALN e do processamento por extrusão sobre as propriedades físico-químicas dos filamentos à base de PLLA;
- c) Analisar a influência dos processos de extrusão e de impressão 3D FDM sobre a estabilidade térmica e a composição dos filamentos e *scaffolds*.

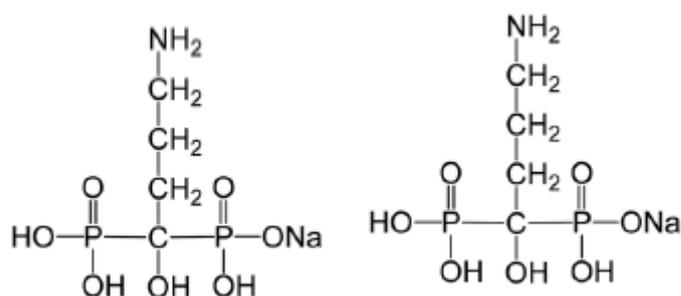
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ALENDRONATO DE SÓDIO

O alendronato de sódio (ALN) é um fármaco que pertence ao grupo de compostos bisfosfonados (BFs), e, assim como os outros constituintes do grupo, possui dois grupos fosfóricos em sua estrutura molecular, tendo grande afinidade pela matriz óssea humana e a capacidade de prevenir a sua reabsorção óssea por inibir a proliferação e atividade osteoclástica enquanto também melhora a diferenciação osteobástica (BOANINI et al., 2013; DECA et al., 2015; HAYDEN; VOLLRATH; KAPLAN, 2014; RIBEIRO; VOLPATO, 2005).

Quimicamente 4-amino-1-hidroxibutano bisfosfonato de sódio (Figura 1) é um composto derivado do ácido alendrônico. Fabricado como sal monossódico do ácido alendrônico, possui faixa de fusão de 257 a 262 °C, é solúvel em água, pouco solúvel em metanol e praticamente insolúvel em diclorometano, acetona e clorofórmio (RIBEIRO; VOLPATO, 2005).

Figura 1 – Estrutura química do alendronato de sódio.



Fonte: Cruz; Assumpção; Guterres (2009).

Devido às suas características, é um dos fármacos mais utilizados para o tratamento de osteoporose – uma doença degenerativa caracterizada pela taxa de reabsorção óssea ser maior do que a de formação óssea. Além de ser usado no tratamento de distúrbios do metabolismo ósseo incluindo a doença de Paget, metástases ósseas e no controle da hipercalcemia (BOANINI et al., 2015; CRUZ; ASSUMPÇÃO; GUTERRES, 2009; DOLATABADI et al., 2014; RIBEIRO; VOLPATO, 2005).

Há relatos também do uso de BFs na vetorização de fármacos, como transportador de várias substâncias direcionadas ao tecido ósseo pela sua afinidade

pela matriz óssea (CASTRO et al., 2004; RIBEIRO; VOLPATO, 2005). Foi proposto para controle dos sintomas de câncer em combinação com opióides (MITRA; JONES, 2012) e como agente antitumoral ósseo (CORNELIS et al., 2014) além de possuir propriedade antiangiogênica (MARTIN; GRILL; VINCENT', 2000).

Contudo, o ALN possui baixa biodisponibilidade (0,7%) que se deve à sua baixa lipofilicidade e à presença de grupos não hidrolisáveis P-C-P em sua estrutura o que implica a necessidade de altas doses. Sua administração oral é associada a problemas gastrointestinais como gastrite, inflamação gastroesofágica e ulceração, erosões esofágicas e sangramentos gastrointestinais. Além disso, quando administrado junto a alimentos, sua absorção é prejudicada. Por outro lado, efeitos adversos também foram observados em pacientes que receberam altas doses por formulação intravenosa (BOANINI et al., 2015; CRUZ; ASSUMPÇÃO; GUTERRES, 2009; DECA et al., 2015; POSADOWSKA et al., 2015; RIBEIRO; VOLPATO, 2005).

Devido ao seu potencial e levando em consideração que apenas 20% do fármaco absorvido é incorporado ao tecido ósseo (DECA et al., 2015), tem crescido o interesse em utilizar abordagens diferentes para a administração local de BFs visando superar suas limitações e utilizá-los em combinação com tecnologias da engenharia de tecidos para restauração da integridade óssea (CATTALINI et al., 2012; TARAFDER; BOSE, 2014).

No estudo de Segal et al. (2011) foi avaliada a atividade antitumoral e toxicidade *in vivo* do sistema em nanoescala do conjugado de um agente antiangiogênico (TNP-470) com alendronato e o copolímero N-(hidroxipropil) metacrilato (HPMA). Os resultados mostraram uma inibição do crescimento de um tumor em 60% em camundongos portadores de adenocarcinoma na tíbia, além de atividade antiangiogênica e antitumoral superiores e toxicidade reduzida quando comparado às formas livres das substâncias.

Outros estudos envolveram a produção de micropartículas de PLGA contendo testosterona (GEVEN et al., 2019), micropartículas de fosfato de cálcio bioabsorvível (KIM et al., 2010), micropartículas de Eudragit S100/HPMC (CRUZ; ASSUMPÇÃO; GUTERRES, 2009), nanopartículas de PLGA carregadas com curcumina e bortezomibe (THAMAKE et al., 2012), um sistema injetável de nanopartículas de PLGA numa matriz de hidrogel (POSADOWSKA et al., 2015), materiais mesoporosos de sílica (BALAS et al., 2006; NIETO et al., 2008), nanotubos de titânio e hidroxiapatita (SHEN et al., 2016) dentre outros veículos de entrega visando aumentar a absorção do fármaco pelo tecido ósseo.

Com a administração local do alendronato, a osteogênese de estágio inicial pode ser induzida a partir da inibição da atividade osteoclástica (KIM et al., 2010), junto da redução de risco de fratura óssea por osteoporose (GIGER; CASTAGNER; LEROUX, 2013) e da nova formação óssea induzida, que pode levar a uma recuperação pós-cirúrgica mais rápida como resultado da melhoria do intertravamento mecânico entre o implante e o tecido hospedeiro (TARAFDER; BOSE, 2014).

Desta forma, é possível reduzir as doses do medicamento, com maior eficácia e biodisponibilidade e evitar os efeitos adversos sistêmicos. Além disso, entende-se necessário desenvolver um sistema que seja fácil de manusear pelo cirurgião e que permaneça na área do tecido afetado (BOANINI et al., 2015; POSADOWSKA et al., 2015; TARAFDER; BOSE, 2014).

Outros desafios clínicos na engenharia de tecidos ósseos são a geometria 3D complexa do osso, necessidade de cirurgias sucessivas, custo, variações nos resultados clínicos, além de riscos de infecção, transmissão viral e imunogenicidade (TARAFDER; BOSE, 2014).

Scaffolds com osteocondutividade e osteoindutividade são alternativas mais promissoras para solucionar esses desafios. *Scaffolds* adequados possuem propriedades mecânicas adequadas, biodegradabilidade, biocompatibilidade e devem degradar gradativamente enquanto o novo tecido e matriz extracelular são formados. Além disso, devem ter alta porosidade e poros interconectados para promover o crescimento celular, migração, proliferação, diferenciação, vascularização e difusão dos nutrientes (LI et al., 2016).

Uma vez que há variações individuais e nos defeitos ósseos de cada paciente, os *scaffolds* devem ser personalizados para atender às necessidades individuais. *Scaffolds* com formato 3D de acordo com o defeito ósseo também aumenta a biocompatibilidade após o implante. Isso é importante, uma vez que métodos tradicionais de produção de *scaffolds* como lixiviação, eletrofiação, laminação de multicamadas e moldagem não têm reproduzido *scaffolds* de acordo com os defeitos ósseos específicos de cada paciente (LI et al., 2011).

No estudo de Kim et al. (2016), foram produzidos *scaffolds* de PCL carregados com ALN impressos em 3D com seringa de pressão e avaliados os efeitos osteogênicos *in vitro* e a formação óssea *in vivo* em defeitos de tíbia de ratos. Os *scaffolds* produzidos tinham alta porosidade com estrutura de poros interconectados e mantiveram liberação sustentada de alendronato por 4 semanas. Também aumentaram acentuadamente a nova formação óssea e a mineralização do tecido quando comparado aos *scaffolds*

controle (apenas PCL) mostrando que são modelos promissores.

Tarafder; Bose (2014) avaliaram o comportamento da liberação *in vitro* e a formação óssea *in vivo* de *scaffolds* porosos de fosfato tricálcico revestidos com PCL carregados com alendronato e impressos em 3D com seringa de pressão. Obteve-se eficácia na liberação controlada de alendronato, excelente formação óssea no interior dos micro e macro poros dos *scaffolds* após 6 semanas e não foram observados efeitos adversos.

Desta forma, as tecnologias de impressão 3D oferecem a possibilidade de construir *scaffolds* incorporados com o fármaco com diferentes tamanhos de macroporos interconectados ou semi-conectados e com o *design* e tamanho de acordo com o necessário (TARAFDER; BOSE, 2014).

2.2 IMPRESSÃO 3D

Nos últimos anos, a utilização de impressoras 3D para aplicações farmacêuticas e medicinais têm chamado atenção por se apresentar como uma ferramenta essencial para atender às novas necessidades da indústria farmacêutica de reduzir tempo e custos de pesquisa e reduzir riscos de falhas em fases posteriores do desenvolvimento de novos produtos (GOOLE & AMIGHI, 2016).

Alguns dos benefícios desse uso são a capacidade de controlar a distribuição espacial do ingrediente ativo ou fármaco dentro da forma de dosagem, produzir geometrias complexas, reduzir o desperdício e oferecer a rápida fabricação de composições variadas permitindo atividades de triagem ou preparação de doses de intensidade individualizadas (ALOMARI et al., 2015; KATSTRA et al., 2000; MOULTON; WALLACE, 2014 apud PRASAD;SMYTH, 2016). Dessa forma, é possível fabricar formas de dosagem de medicamentos personalizadas e com perfis de liberação mais complexos para atender às necessidades dos pacientes (PRASAD; SMYTH, 2016).

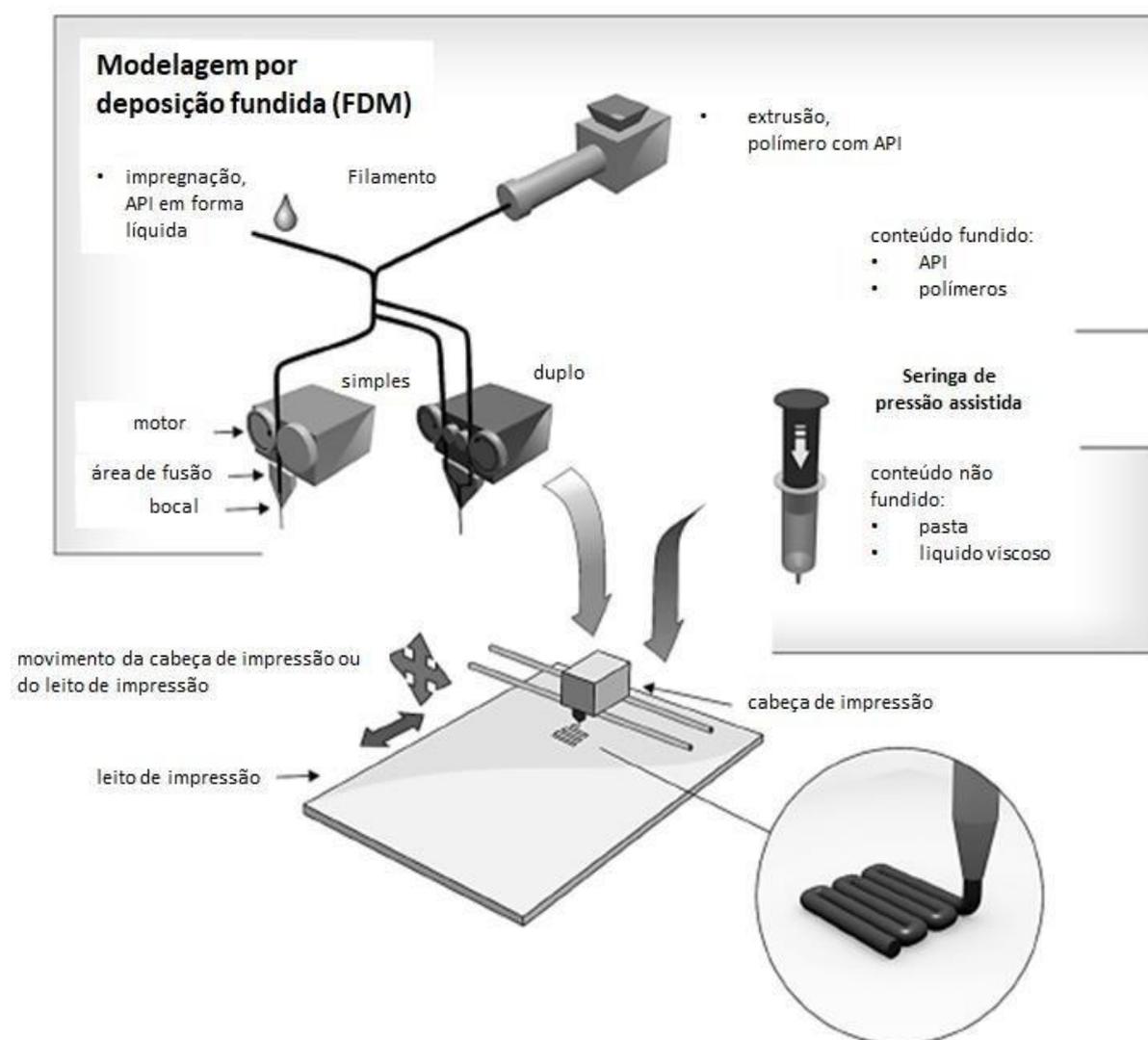
Conforme Boetker et al. (2016), “as tecnologias de impressão 3D para fins medicinais têm foco principalmente em produtos de via oral, bioimpressão e aplicações odontológicas e ortopédicas”. Há diversos relatos de comprimidos para liberação controlada contendo um ou mais ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), bicamadas e multicamadas (GOYANES et al., 2015a; KHALED et al., 2015a, 2015b), de aplicações em ensino anatômico e cirúrgico (BASKARAN et al., 2016), na engenharia de tecidos (LI et al., 2016) e de *scaffolds* com micro e macroestruturas definidas (GU et al., 2012; RATTANAKIT et al., 2012; WEIGANG et al., 2009).

Um exemplo recente do uso dessas tecnologias na indústria farmacêutica foi a

produção do Spritam® (levetiracetam), um comprimido orodispersível produzido por impressora 3D, que foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2015 (PRASAD; SMYTH, 2016). Essa aprovação demonstrou que a produção industrial de sistemas de entregas de medicamentos impressos já é possível.

Há diferentes métodos de impressão em 3D, que são baseados em: solidificação de gotículas de tinta ou ligação de tinta em pó; solidificação de fotopolímero na presença de luz; extrusão de material em modelagem por deposição fundida (FDM) (Figura 2) ou em sistema de pressão por seringa. Dentre essas, as impressoras do tipo FDM fabricam um objeto laminando uma resina termoplástica - como filamentos de copolímero de acrilonitrila, butadieno e estireno (ABS), poli(ácido láctico) (PLA), poli(acetato de vinila) (PVA), nylon, etc - usando calor. Essas impressoras não possuem patente, são de baixo custo e amplamente acessíveis (JAMRÓZ et al., 2017; TAGAMI et al., 2017).

Figura 2: Construção e mecanismo de ação das impressoras de modelagem por deposição fundida (FDM).



Fonte: Adaptado de Jamróz et al. (2017).

De acordo com Korpela et al. (2013), nas impressoras FDM o material é extrudado pelos bicos que se movem dentro dos eixos x e y. O material é alimentado como um filamento. O material extrudado é depositado em uma plataforma que pode se mover verticalmente no eixo z. Uma vez que a primeira camada é depositada, a plataforma desce para um nível que é igual à espessura da camada. Então outra camada é depositada conforme as especificações do projeto assistido por computador (CAD). Este processo é repetido até que a geração da estrutura esteja completa.

Os parâmetros de impressão influenciam as características da estrutura impressa. Por exemplo, a temperatura de impressão é um parâmetro importante. Goyanes et al. (2015a) observaram em seus estudos que apesar de o tempo de contato da matéria-prima com a cabeça de impressão ser curto, substâncias termicamente instáveis podem sofrer degradação. E por este motivo, a temperatura de impressão deve ser inferior à temperatura de degradação da substância.

Além disso, a densidade de preenchimento do objeto deve ser bem selecionada, uma vez que uma maior porcentagem de preenchimento durante a impressão aumenta a resistência mecânica do objeto impresso, bem como a espessura e a massa do objeto. Uma vez que maiores porcentagens de preenchimento produzem objetos com perfis mais longos de dissolução, isto é, retardam a liberação da substância carregada (GOYANES et al., 2014). A densidade de preenchimento também se relaciona com a porosidade do objeto impresso (MOHANTY et al., 2015 apud GOOLE & AMIGHI, 2016).

Outros fatores que devem ser levados em consideração são a relação área/volume dos objetos impressos, a geometria selecionada (GOYANES et al., 2015b), além da velocidade de impressão que tem influência significativa sobre a espessura de camada e aparência da estrutura impressa (GOOLE & AMIGHI, 2016). A velocidade de impressão também pode ser aumentada para prevenir a degradação dos componentes durante o processo de impressão, uma vez que reduz o tempo de exposição ao bocal aquecido (TAGAMI et al., 2017).

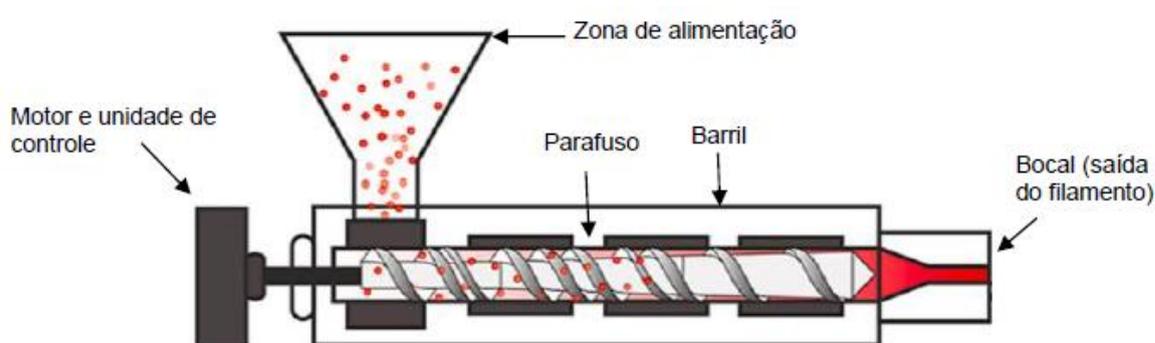
Na impressora, o material deve ser alimentado na forma de filamento e este pode ser produzido na extrusão por fusão de todos materiais juntos, o que possibilita a produção contínua e dispensa o uso solventes, porém, também pode degradar os componentes (GOOLE & AMIGHI, 2016).

2.3 EXTRUSÃO

Na extrusão por fusão (Figura 3), os materiais (polímero, fármaco e aditivos) são

fundidos e homogeneizados juntos dentro da extrusora e empurrados através de um bocal com o auxílio de um ou dois parafusos transportadores num barril. A extrusão possibilita a fabricação de filamentos poliméricos que ainda não estão disponíveis comercialmente, obtenção de maiores porcentagens de incorporação do fármaco, produção contínua, dispensa o uso de solventes tóxicos e é facilmente ampliável, porém, a exposição térmica dos componentes pode gerar sua degradação (LAFONTAINE; MCGINITY; WILLIAMS, 2016; STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHES, 2015).

Figura 3: Mecanismo de ação de uma extrusora de parafuso simples.



Fonte: Adaptado de Suryawanshi et al. (2021).

É possível adotar algumas soluções para minimizar a degradação e otimizar os parâmetros de processo (PAGE & MAURER, 2014). Por exemplo, nos estudos de Pietrzak; Isreb; Alhnan (2015), foi demonstrada a possibilidade de adicionar plastificantes à composição para minimizar a possibilidade de degradação térmica dos seus componentes.

Alguns dos parâmetros que podem ser alterados são: a velocidade do parafuso, a taxa de alimentação e a temperatura da extrusora. A velocidade do parafuso e a taxa de alimentação exercem influência no tempo de residência na fusão e na entrada da energia utilizada. Um aumento na energia mecânica significa um aumento em energia térmica, o que contribui para degradação da substância (BROWN, 2009).

A temperatura também pode ser modificada ao longo das zonas da extrusora para controlar a conversão da substância para sua forma amorfa e limitar sua degradação, sendo que o processo ideal requer temperatura alta suficiente para reduzir o torque e baixa o suficiente para reduzir degradação (HASER et al., 2017).

O PLLA é um dos materiais mais utilizados como matriz polimérica de filamentos devido às suas excelentes propriedades físico-químicas (CHIULAN et al., 2017; DOMÍNGUEZ-ROBLES et al., 2019). E porque se mostra muito interessante para

aplicações na engenharia de tecidos ósseos, como na produção de *scaffolds* (BOETKER et al., 2016; TYLER et al., 2016; WU et al., 2017b). Contudo, o PLLA é um material higroscópico e se não for previamente desumidificado para o processamento, pode apresentar efeitos indesejados – como a degradação devido a esforços termomecânicos (cisalhamento, pressão, temperatura) e alteração das propriedades térmicas e mecânicas do polímero (SILVEIRA, 2015).

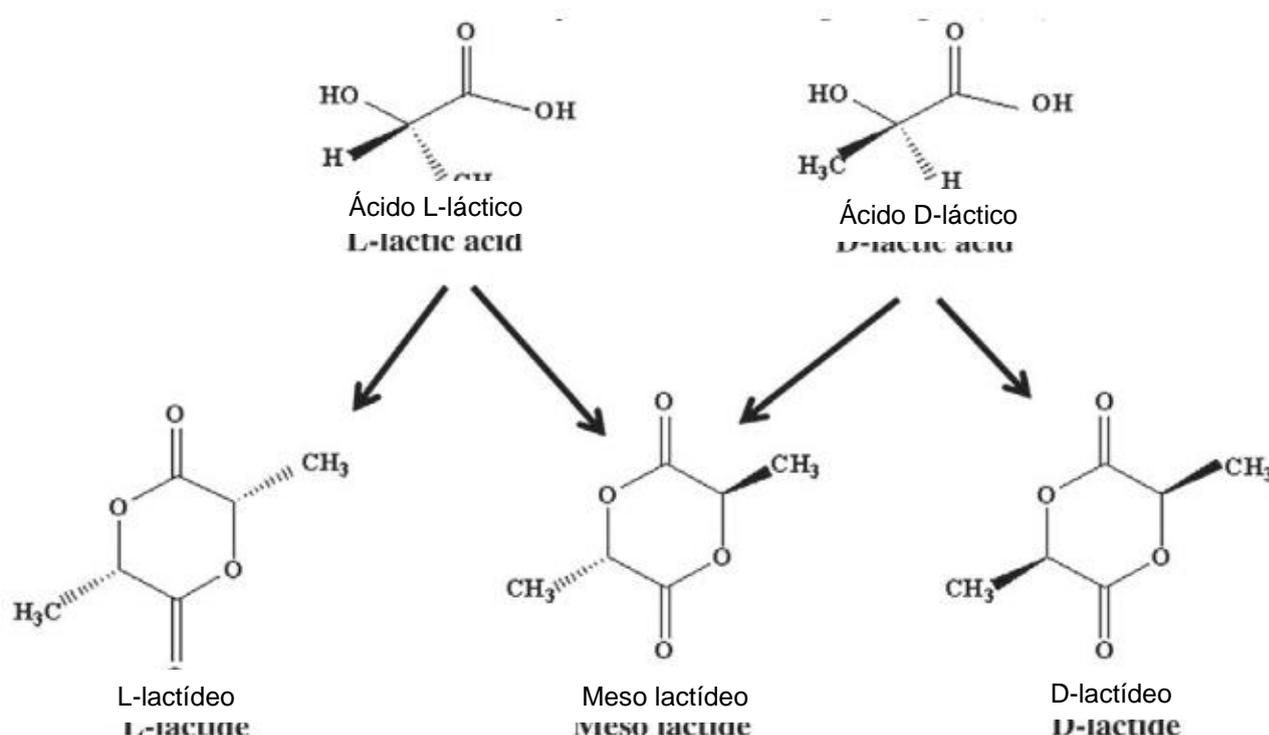
2.4 POLI (L-ÁCIDO LÁCTICO) OU POLI (L-LACTIDE) – PLLA

O ácido láctico é produzido por síntese química ou fermentação. É bifuncional, possui uma função álcool e uma função ácido carboxílico e pode ser convertido em polímero por uma variedade de rotas, dentre essas, a mais simples é a policondensação intermolecular – da qual se obtém um material de baixa massa molar (MOTTA, 2002).

Para se obter um polímero de maior massa molecular, utiliza-se a polimerização por abertura de anel do lactídeo, o monômero dímero cíclico do ácido láctico. O lactídeo pode ser preparado por um método de descompressão com uma solução de ácido láctico, em que a água é separada do sistema, em seguida são adicionados catalisadores ao reator e então, após várias horas de reação, o lactídeo é obtido (LOPES; JARDINI; FILHO, 2012).

De acordo com Lopes; Jardim; Filho (2012), o ácido láctico (ácido 2-hidroxiopropiônico) é uma molécula quiral simples, que existe como dois enantiômeros (Figura 4): ácido L- e D-láctico, diferindo em seu efeito na luz polarizada. Já o lactídeo possui quatro isômeros: L- lactídeo, D- lactídeo, a mistura racêmica D,L- lactídeo e o meso- lactídeo, opticamente inativo e que contém uma unidade L e uma unidade D do anel.

Figura 4 – Estereoisômeros do ácido láctico e do lactídeo.



Fonte: Lopes; Jardini; Filho (2012).

A obtenção do PLA envolve o processamento e polimerização do monômero de ácido láctico. Desta forma, como o ácido láctico é uma molécula quiral, o PLA tem estereoisômeros: o poli(L- láctico) ou PLLA, o poli(D- láctico) ou PDLA e o poli(D-L- láctico) PLLA puro são polímeros semicristalinos com temperatura de transição vítrea (T_g) em torno de 57 °C e temperatura de fusão (T_m) em torno de 175 °C, enquanto o PLA contendo 50-93% de ácido L-láctico é totalmente amorfo (CHIULAN et al., 2017).

É válido destacar que o nome do polímero pode ser baseado na sua origem: quando se parte de um monômero do ácido láctico o polímero é denominado poli(ácido láctico), e se o monômero de partida for o lactídeo o polímero obtido é o poli(lactídeo). Desta forma, o poli(L-ácido láctico) e o poli(L- lactídeo) apresentam a mesma fórmula estrutural e podem ser abreviados para a sigla PLLA (MOTTA, 2002).

O PLLA é um dos materiais mais utilizados para impressão 3D FDM devido à sua fácil processabilidade por extrusão, alta resistência mecânica e baixo coeficiente de expansão térmica (CHIULAN et al., 2017; DOMÍNGUEZ-ROBLES et al., 2019; FARAH; ANDERSON; LANGER, 2016).

Pode ser produzido a partir de fontes renováveis como o amido de milho ou de cana-de-açúcar, tornando-o acessível, de baixo custo e biodegradável. Desta forma, em contato com fluidos corpóreos, esse polímero se biodegrada por hidrólise em produtos e subprodutos não-tóxicos – ácido láctico, CO_2 e água -, durante longos

períodos de tempo e libera a substância de sua matriz lenta e continuamente (BOETKER et al., 2016; CHIULAN et al., 2017; WU; GRAINGER, 2006). A biorreabsorção pelo organismo ocorre com a oxidação e conversão do ácido láctico em ácido pirúvico, reincorporando-o no ciclo de Krebs (BARBANTI, 2005).

Além de biorreabsorvível, sua transparência e sua biocompatibilidade o tornam o mais avançado e estudado poliéster alifático para aplicações biomédicas (PANAITESCU; FRONE; CHIULAN, 2016). Especialmente após ser aprovado pela administração de alimentos e medicamentos norte-americana (*Food and Drug Administration* - FDA) e pela agência de medicina européia (*European Medicine Agency* - EMA), o que facilita sua transferência da produção para ensaios clínicos e fabricação de componentes médicos e farmacêuticos (WU et al., 2017b).

Com base em suas propriedades, já foi estudado para uma variedade de aplicações como suturas, matriz extracelular, implantes dentários, sistemas de liberação de medicamentos, portador de células, parafusos biorreabsorvíveis para ossos fraturados, *stents* e reparo de menisco reabsorvível, dentre outros. O PLLA é muito investigado e aplicado na produção de *scaffolds* (PEZZIN, 2001; TYLER et al., 2016).

Alguns exemplos são a produção de *scaffolds* de PLLA/Metolose incorporados com nitrofurantoína para dosagem flexível e precisa (BOETKER et al., 2016), *scaffolds* de PLLA incorporados com hidroxiapatita e nitrofurantoína (WATER et al., 2015), *scaffolds* de PLLA/carbonato de cálcio com poros interconectados (GAYER et al., 2019) e *scaffolds* de PLLA contendo levofloxacina (LVFX) com microestruturas definidas e perfil de liberação bimodal do fármaco (HUANG et al., 2007). Em todos esses estudos foi utilizada a impressão 3D para produção dos *scaffolds*.

Assim, o PLLA se mostra como uma alternativa segura para a impressão 3D de *scaffolds* para a administração local do alendronato de sódio. Nos estudos de Wu et al. (2017a), foram produzidos *scaffolds* de PLLA/nanohidroxiapatita incorporados com micropartículas de quitosana/ALN para liberação controlada do fármaco. Os resultados indicaram que os *scaffolds* incorporados com as micropartículas apresentaram liberação mais controlada, propriedades mecânicas similares ao grupo controle (PLLA/nHA), diferenciação osteogênica significativamente maior e reparação completa dos defeitos ósseos em 8 semanas nos estudos *in vivo*.

Alguns fatores afetam a taxa de degradação de polímeros biorreabsorvíveis como o PLLA: local do implante, morfologia (tamanho e geometria do implante), porosidade, massa molar e cristalinidade. A cristalinidade influencia na taxa de

absorção de água pelo polímero devido à disposição espacial das cadeias poliméricas, por isto afeta a velocidade de degradação do polímero (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005). Além disso, a cristalinidade também afeta diretamente as propriedades físicas como dureza e densidade, além da resistência ao impacto e resistência à fratura do PLLA que diminuem com o aumento da cristalinidade (GAYER et al., 2019; SIQUEIRA, 2018).

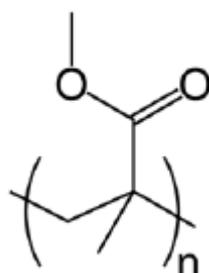
Outras propriedades do polímero que devem ser destacadas e investigadas são as propriedades térmicas – como a temperatura de fusão (T_m) e a temperatura de transição vítrea (T_g) – e o comportamento de fluxo do polímero durante a fusão que influenciam fortemente na capacidade de impressão e a qualidade dos *scaffolds* impressos (WANG et al., 2018). Considerando que o PLLA é caracterizado por alta rigidez e baixa resistência ao impacto, a adição de plastificantes e outros aditivos para melhorar as suas propriedades termomecânicas e de fluxo tem sido bastante investigada (ANAKABE et al., 2018; CARLIER et al., 2019).

O poli(metacrilato de metila) (PMMA) é um polímero interessante para ser misturado com o PLLA por fusão e vem sendo investigado para regular as propriedades do PLLA (ANAKABE et al., 2018; BAI et al., 2020).

2.5 POLI (METACRILATO DE METILA) – PMMA

O poli(metacrilato de metila) ou PMMA, membro do grupo dos poli(acrílico ester), é obtido através da polimerização de adição do monômero metacrilato de metila (Figura 5) na presença de peróxido orgânico (VIEIRA et al., 2019).

Figura 5 – Fórmula estrutural do monômero metacrilato de metila.



Fonte: Correa (2016).

É um polímero hidrofóbico, não degradável biologicamente e bioinerte, sendo eliminado sem qualquer dano ao organismo humano. É resistente à hidrólise, tanto em meio ácido como básico (CAMARGO et al., 2021; CORREA, 2016). Devido à sua estrutura amorfa, pode ser facilmente processado nas formas desejadas, possuindo maleabilidade acima da temperatura de transição vítrea (KARATEPE; OZDEMIR, 2020;

LAERCIO, 2009). O PMMA encontra aplicações em diversas áreas devido às suas excelentes propriedades físico-químicas (CORREA, 2016; SHARMA et al., 2014). Este polímero possui boas propriedades mecânicas, alta dureza, alta transparência, excelente estabilidade dimensional e capacidade térmica (ALSAAD et al., 2020; SAMUEL; RAQUEZ; DUBOIS, 2013).

Além disso, devido à sua excelente biocompatibilidade, processabilidade, baixo custo e sendo um material de reparo ósseo de rápida moldagem, é um dos compostos orgânicos mais utilizados em cimentos ósseos para fixação e reparo de próteses de quadril e outras articulações, já que melhora a fixação mecânica e a sua resposta biológica, além de que a presença de grupos hidroxila na superfície do biomaterial também demonstra melhorar adesão celular (CAMARGO et al., 2021; CHEN et al., 2021).

Também tem sido empregado em implantodontia para diversos usos clínicos (dentaduras, aparelhos ortodônticos, obturações dentárias, etc.), restauração de implantes craniofaciais, lentes, como substrato em dispositivos biológicos, investigado em sistemas de distribuição de drogas e em construção funcional de cicatrização de feridas (SCARANO et al., 2021; SHARMA et al., 2014; SON et al., 2013).

O PMMA foi investigado para aplicações como *scaffolds* com hidroxiapatita incorporada para regeneração e mineralização do tecido ósseo - obtendo aprimoramento das propriedades osteogênicas (XING et al., 2013) -, e como *scaffolds* com modificação de superfície por irradiação UV e revestimento de colágeno, que apresentaram superfície aprimorada para a fixação das células (RAZALI et al., 2018). E no estudo de Son et al. (2013) foram fabricados *scaffolds* de PCL/PMMA que apresentaram maior resistência mecânica na proporção 70/30, boa proliferação e expressão das células e formação óssea após 2 semanas.

O PMMA é um dos termoplásticos mais interessantes para ser misturado com o PLLA pelo método de fusão devido às boas interações moleculares entre eles (ANAKABE et al., 2018). Desta forma, a incorporação de PMMA tem sido amplamente investigada para regular o comportamento de cristalização e as propriedades termomecânicas e de fluxo do PLLA (BAI et al., 2020).

No estudo de Samuel; Raquez; Dubois (2013) foram obtidas misturas miscíveis, homogêneas e transparentes de PLA e PMMA nas proporções 50/50 e 80/20 em % PLA/PMMA processadas por fusão com desempenho termomecânico ajustável e propriedades de barreira de permeabilidade à gases. Shirahase et al. (2006), também investigou a mistura de PLLA e PMMA, processando por moinho de dois rolos e fusão,

e o comportamento de transição vítrea indicou miscibilidade no estado amorfo.

Bai et al. (2020) investigou a incorporação de PMMA para promover a interdifusão de cadeias de PLLA-PDLA diminuindo sua cristalização durante a sinterização. Os resultados indicaram produtos sinterizados com propriedades termomecânicas e transparência óptica superiores e estabilidade hidrolítica com a incorporação de 9% (m/m) de PMMA.

Os componentes presentes na forma de dosagem devem ser capazes de manter a estabilidade e realizar a liberação do fármaco a partir da formulação. Os excipientes ou impurezas reativas nos componentes podem interagir com o medicamento e catalisar a degradação de uma substância suscetível. Por isto, a pré-formulação é uma fase crítica no desenvolvimento de medicamentos, para o desenvolvimento de formas de dosagem eficazes, estáveis e seguras (ALI et al., 2018). Uma completa caracterização e entendimento das interações físico-químicas é fundamental nessa fase (CHADHA; BHANDARI, 2014).

2.6 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE

As interações de fármacos com os componentes que geram mudanças nas propriedades químicas, físicas e terapêuticas da forma de dosagem farmacêutica são denominadas incompatibilidades (WU et al., 2011). Entretanto, nem sempre as interações indicam incompatibilidade, a interação física entre o medicamento e o componente pode ser planejada com o objetivo de aumentar a solubilidade e biodisponibilidade do fármaco (ROWE; SHESKEY; COOK, 2009).

Os estudos de compatibilidade auxiliam na identificação de significativas interações fármaco-componente ou sinais de degradação com base em protocolos padrão e conhecimento existente das vias de degradação do medicamento. Esses estudos envolvem o uso de misturas físicas de fármaco com um ou mais componentes numa proporção 1:1 (m/m) de fármaco:componente, além de que são geralmente colocadas em condições de estresse como temperatura e umidades elevadas para aumentar a chance de identificar a incompatibilidade. Então, são visualmente observadas por qualquer alteração de cor ou de estado físico e analisadas por técnicas termoanalíticas e espectroscópicas antes e após o equilíbrio (CHADHA; BHANDARI, 2014).

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) pode mostrar as alterações devido às interações a partir do aparecimento, mudança ou desaparecimento de eventos endotérmicos ou exotérmicos de fusão e de alterações no valor de variação de entalpia

correspondentes a uma reação específica, sendo que a aplicação simultânea de análise termogravimétrica (TG) e DSC é usada amplamente para identificar essas alterações (ALI et al., 2017, 2018).

A espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e a difratometria de raios-x (DRX) podem ser utilizadas como técnicas complementares para tirar conclusões mais precisas dos resultados obtidos das técnicas anteriores. A FTIR mostra características como surgimento de novas bandas, expansão de bandas ou alteração de intensidade para verificar as interações (ALI et al., 2018). E a DRX revela alterações na cristalinidade/amorficidade e identifica polimorfismo do fármaco na presença de componentes com/sem umidade adsorvida (CHADHA; BHANDARI, 2014).

As técnicas variam em seus princípios de funcionamento, vantagens e desvantagens que são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Técnicas para análise de compatibilidade de APIs.

Técnica	Vantagens	Desvantagens	Comentário
DSC	Método rápido; Fácil detecção de interações físicas; Pequena quantidade de amostra.	Inútil se mudanças térmicas forem pequenas; Inaplicável se as propriedades do material dificultarem interpretação de dados; Método destrutivo; Incompatibilidades após armazenamento prolongado não detectáveis.	Para a incompatibilidade, os resultados devem ser confirmados por outro método não térmico.
DRX	Método não destrutivo; Uso qualitativo/quantitativo.	Orientação preferencial; Nenhuma informação sobre estrutura do composto.	
FTIR	Fácil detecção de incompatibilidades; Informação química espacial; Pequena quantidade de amostra; Aquisição rápida de dados.	Preparação de amostra (exceto ATR); Preparação pode induzir a transformação em estado sólido; Interferência de umidade ambiental.	Aparência de picos extras devido à umidade ambiental deve ser negligenciada.

Fonte: Adaptado de Chadha; Bhandari (2014).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

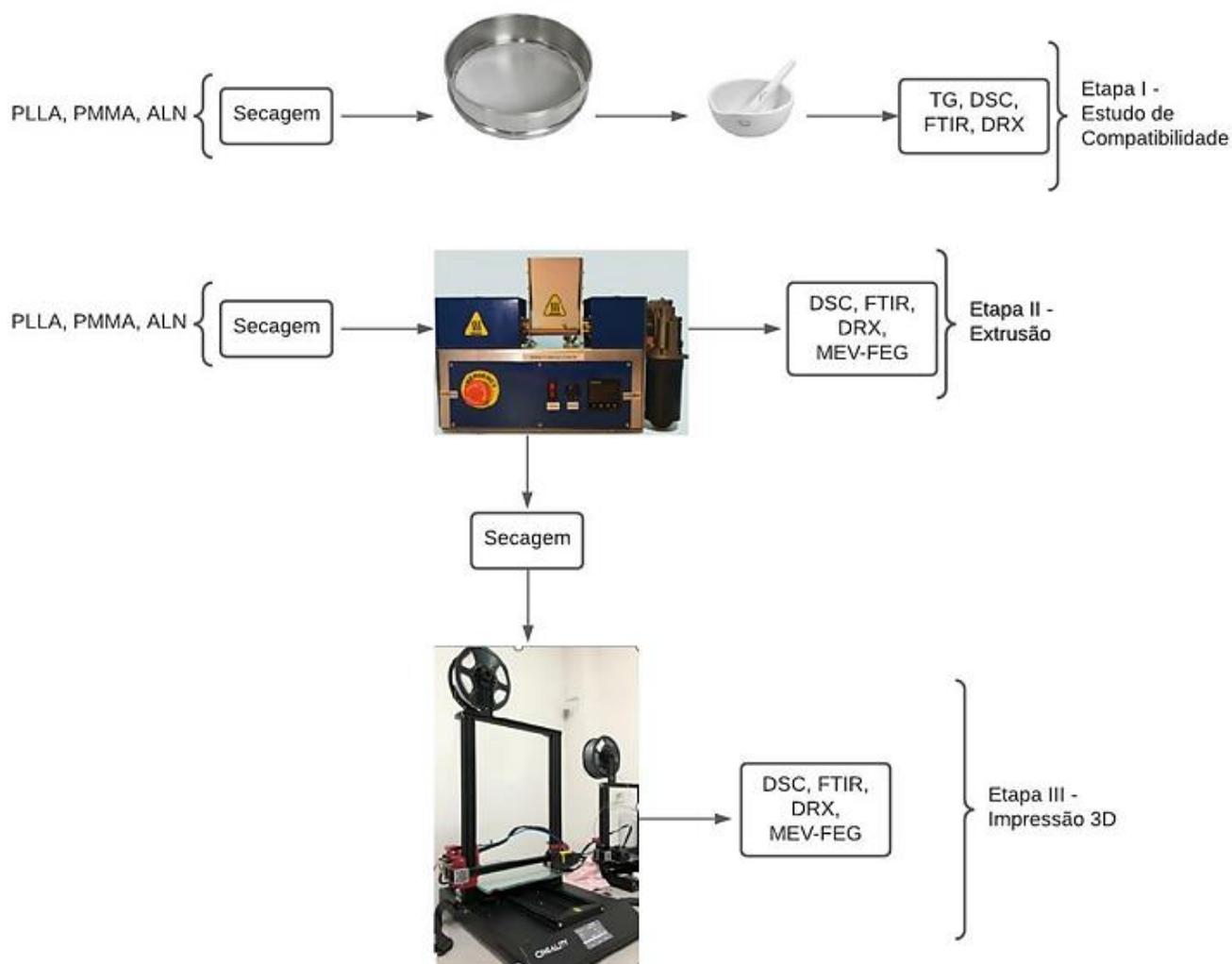
3.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

O PLLA em pellets (diâmetro médio de 2,8-2,9 mm) utilizado no estudo foi obtido da Nature Works (3D850), uma linha produzida para impressão 3D com 0,5% de isômero D, densidade de 1,24 g/cm³, ponto de fusão de 176 °C e índice de fluidez de 7-9 g (10min)⁻¹ a 210 °C com carga de 216 kg. O PMMA em pó foi obtido da Sigma Aldrich (MM=15.000 g/mol e densidade de 1,2 g/cm³), e o alendronato de sódio triidratado em pó foi obtido da Alpex Healthcare Limited. Dentre os equipamentos, foi utilizada uma peneira de análise granulométrica (Bronzinox) com abertura de 425 µm e malha de 40 mesh, o moedor de facas FCOG – 0042 (Maqmont) e a estufa a vácuo MAT – 0001 (Nova Ética). A extrusora utilizada é uma extrusora de rosca simples (FILMAQ3D com controle de velocidade) que opera de 0 a 30 rpm e temperatura programável de até 400 °C, e a impressora 3D da marca Creality modelo CR-10S PRO.

As análises de TG, DSC e FTIR foram conduzidas no laboratório de Análises Instrumentais da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE. E as análises de DRX e MEV-FEG foram realizadas no laboratório de Caracterização Estrutural da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar.

Na Figura 6 é apresentado o fluxograma contendo as etapas que foram realizadas na metodologia proposta para esse estudo.

Figura 6 – Fluxograma de todas as etapas do estudo.



A fim de utilizar os materiais com granulometrias similares, os *pellets* de PLLA foram previamente imersos em nitrogênio líquido por 20 min e, em seguida, inseridos em moedor de facas por 5 min para a obtenção de um pó fino conforme metodologia de (SIQUEIRA, 2018). O material foi armazenado em recipientes bem fechados ao abrigo de luz e temperatura.

3.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE

Com o objetivo de limitar a degradação do PLLA por hidrólise nas misturas, o ALN na forma triidratado foi seco a 150 °C por 1 h em estufa a vácuo em 350 mmHg para retirada das suas águas de hidratação e, conseqüentemente, conversão na sua forma anidra (ASNANI, 2009).

Conforme o método descrito por Ali et al. (2018), o fármaco em pó (alendronato) e os polímeros em pó (PLLA e PMMA) foram passados através de uma peneira de

40 mesh e as misturas físicas de PLLA-PMMA, PLLA-ALN, PMMA-ALN e PLLA-PMMA-ALN foram preparadas por mistura simples durante 5 min com almofariz e pistilo na proporção de 1:1 (m/m) nas misturas binárias e 1:1:1 (m/m) nas misturas ternárias. As amostras foram transferidas para frascos lacrados e devidamente rotulados e armazenadas em dessecador sob vácuo para preservação das amostras e posterior caracterização. A proporção foi selecionada para maximizar a probabilidade de observar interações.

Previamente a cada análise, as amostras foram secas a 60 °C em estufa a vácuo em 350 mmHg por 1 h para retirada de umidade.

3.3 EXTRUSÃO

Com o objetivo de prevenir a degradação por hidrólise do PLLA na mistura durante o processamento por extrusão, o ALN foi previamente seco a 150 °C por 1 h em estufa à vácuo conforme metodologia de Asnani et al. (2009) para retirar as suas águas de hidratação, convertendo o alendronato triidratado em anidro.

Foram realizados testes anteriores à produção dos filamentos que permitiram identificar a temperatura de 185 °C como sendo a menor temperatura em que os filamentos poderiam ser produzidos sem o aspecto de escurecimento, característico de degradação térmica. A velocidade determinada foi a maior velocidade que a extrusora permite (30 rpm) para otimizar o tempo de processamento. Além disso, foi identificado que a menor porcentagem de PMMA na mistura que visivelmente aumentou o fluxo e maleabilidade dos filamentos foi de 15%.

Na Tabela 1 são apresentadas as composições e condições de processamento utilizadas na produção dos filamentos.

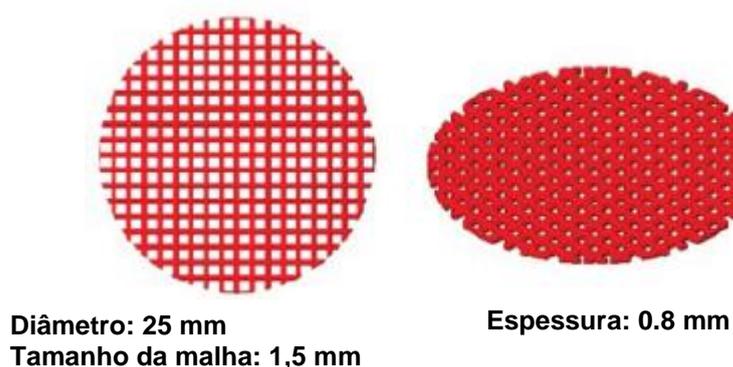
Tabela 1 – Composições e condições de processamento utilizadas na extrusão dos filamentos.

Amostra	Velocidade (rpm)	Temperatura da rosca (°C)	% ALN			
PLLA (branco)	30	185	-			
PLLA + 15%PMMA	30	185	0	2,5	5	7,5
PLLA + 20%PMMA	30	185	0	2,5	5	7,5
PLLA + 25%PMMA	30	185	0	2,5	5	7,5

3.4 IMPRESSÃO 3D

O modelo do objeto a ser impresso (Figura 7) foi obtido por meio de um *software* de modelagem 3D (*Fusion 360*, EUA) e armazenado em formato de arquivo STL utilizado frequentemente para essa finalidade. Em seguida o *software* de fatiamento (*Ultimaker Cura*, Holanda) foi usado para planejar o procedimento de impressão e o arquivo foi salvo em “código g” e importado para a impressora 3D.

Figura 7 – Formato e dimensões dos objetos a serem impressos.



Fonte: Domínguez-Robles et al. (2019)

Foram realizados testes preliminares à produção dos *scaffolds* que permitiram identificar as condições (Tabela 2) mais adequadas para a impressão 3D dos *scaffolds*:

Tabela 2 – Condições de processamento utilizadas na impressão dos *scaffolds*.

Parâmetro de impressão	Valor
Temperatura de impressão	180 °C
Velocidade de impressão	80 mm/s
Temperatura da mesa	55 °C
Fluxo	100%

3.5 TÉCNICAS UTILIZADAS PARA CARACTERIZAÇÃO

3.5.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

As amostras em pó do estudo de compatibilidade e as amostras dos filamentos e *scaffolds* produzidos - previamente moídos em moedor de facas -, foram analisadas por ATR sendo submetidas a 32 varreduras na região de 4000 a 400 cm^{-1} aplicando uma resolução de 4 cm^{-1} .

3.5.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG)

As curvas termogravimétricas (TG) e 1ª derivada das curvas termogravimétricas (DTG) das amostras em pó do estudo de compatibilidade (compostos puros e misturas) foram obtidas por TG a uma taxa de aquecimento de 10°C min^{-1} , sob atmosfera inerte de N_2 (50 mL min^{-1}), utilizando cadinhos de platina contendo cerca de 5 mg de amostra nas seguintes faixas de temperatura:

- Amostras PLLA, PMMA, PLLA+PMMA: aquecimento de 25 a 800 °C;
- Amostras ALN, PLLA+ALN, PMMA+ALN e PLLA+PMMA+ALN: aquecimento de 25 a 1000 °C.

Não foi realizada a análise por TG dos filamentos *scaffolds* produzidos pois foi identificado que o ALN danificou os porta-amostras utilizados na análise TG das amostras do estudo de compatibilidade.

3.5.3 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

As curvas de DSC para as amostras do estudo de compatibilidade (compostos

puros e misturas) foram obtidas sob fluxo constante de N₂, empregando-se cápsulas de alumínio seladas contendo cerca de 5 mg de amostra, a uma taxa de 10 °C min⁻¹ nas seguintes faixas de temperatura:

- Amostras PLLA, PMMA e PLLA+PMMA: aquecimento de 25 até 200 °C com isoterma de 1 min, resfriamento até -70 °C por *jumping* e aquecimento novamente até 200 °C;
- Amostra ALN: aquecimento de 25 até 200 °C com isoterma de 1 min, resfriamento lento até -70 °C e segundo aquecimento até 200 °C;
- Amostras PLLA+ALN, PMMA+ALN, PLLA+PMMA+ALN: aquecimento de 25 até 225 °C com isoterma de 1 min, resfriamento lento até -70 °C e segundo aquecimento até 200 °C;

O grau de cristalinidade (X_c) do PLLA nas amostras foi calculado de acordo com a equação 1 (BUZANELLO et al., 2016), na qual ΔH_m é a entalpia de fusão, ΔH_c é a entalpia de cristalização, ΔH_m° é a entalpia de fusão padrão de uma amostra com cristalinidade de 100% e ϕ é a fração mássica do polímero nas amostras. A entalpia de fusão padrão (ΔH_m°) do PLLA é de 93,7 J/g (GARLOTTA, 2002). Para amostras em que há mais de uma entalpia de fusão, é inserido o valor total na equação ($\Delta H_{m1} + \Delta H_{m2} + \Delta H_{m3} + \Delta H_{m4}$). O mesmo ocorre para entalpias de cristalização ($\Delta H_{c1} + \Delta H_{c2}$).

Equação 1 – Cálculo do grau de cristalinidade (X_c).

$$X_c (\%) = \frac{1}{\phi} \frac{\Delta H_m - \Delta H_c}{\Delta H_m^\circ} \cdot 100 \quad (1)$$

As amostras dos filamentos e *scaffolds* produzidos - previamente moídos em moedor de facas -, foram analisadas sob as mesmas condições, com aquecimento de 25 até 200 °C com isoterma de 1 min a essa temperatura, resfriadas até -70 °C por *jumping* e aquecidas novamente na mesma taxa até 200 °C.

3.5.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)

A cristalinidade das amostras em pó do estudo de compatibilidade e das amostras dos filamentos e *scaffolds* produzidos - previamente cortados em pequenos pedaços -, foram analisadas na faixa de 2θ de 4 a 50° usando uma etapa de incremento de 0,1 2θ e um tempo de permanência de 1 seg em cada etapa. Sendo o passo de 0,01° tensão de 40 kV e velocidade de 2°/min.

3.5.5 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA COM EMISSÃO DE CAMPO (MEV-FEG)

Com o objetivo de avaliar as características morfológicas dos filamentos e *scaffolds* produzidos, foi realizada a Microscopia Eletrônica de Varredura com Emissão de Campo (MEV-FEG). Os filamentos e *scaffolds* foram cortados em pequenos pedaços e preparados sobre fita de carbono com deposição de ouro em sua superfície, gerando uma película condutora de elétrons. Então, foram analisados ao microscópio eletrônico de varredura (JEOL, modelo SM-71510) com um canhão emissor de elétrons a 10 kV. As imagens obtidas foram processadas no software *ImageJ*. O tamanho de poros dos *scaffolds* foi medido por meio das imagens processadas pelo software *ImageJ*.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE

4.1.1 ESPECTROFOTOMETRIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

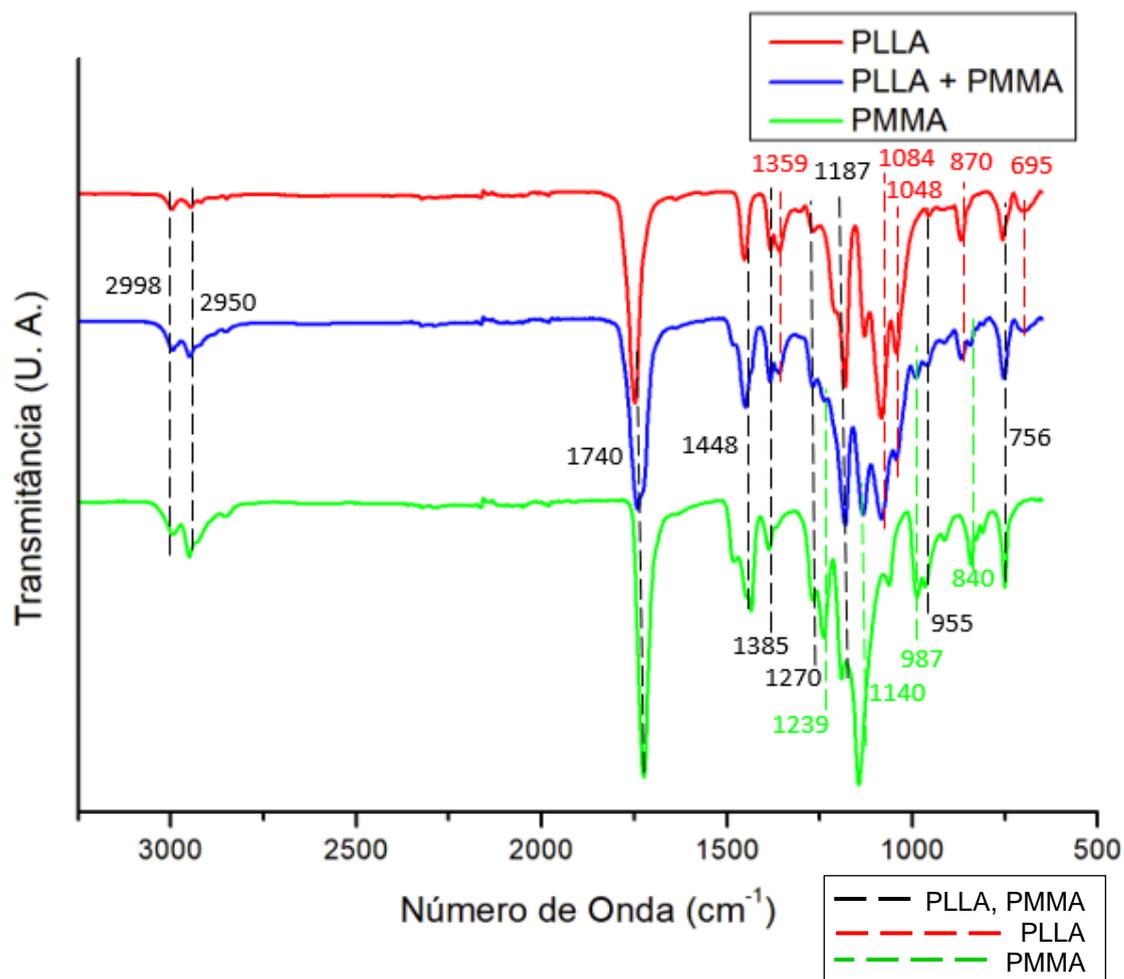
Os resultados obtidos dos espectros de FTIR para o PLLA, PMMA e ALN puros são apresentados na tabela 3 e as suas atribuições foram realizadas com base na literatura.

Tabela 3 – Bandas e suas atribuições obtidas dos espectros de FTIR para o PLLA puro, PMMA puro e ALN puro.

Amostra	Banda (cm ⁻¹)	Atribuição	Literatura
PLLA	1750	Estiramento C=O (grupo COO)	(SIQUEIRA, 2018)
	1183, 1084	Estiramento C-O-C	BITENCOURT (2017)
	2950, 1385	Estiramento C-H	GARLOTTA (2002)
	1270	Estiramento C=O	GARLOTTA (2002)
	2998, 1359, 1456	Estiramento C-H (grupo CH ₃)	BITENCOURT (2017)
	1128, 1047	Estiramento C-O	(SIQUEIRA, 2018)
	955	Estiramento C-C	GARLOTTA (2002)
	870, 756	Estiramento grupo C-H	BITENCOURT (2017)
	695	C=O	YUNIARTO (2016)
PMMA	2998	Ligação C-H do grupo -CH ₃	TOMMASINI (2018)
	2950	Ligação C-H do grupo -CH ₂	TOMMASINI (2018)
	1727	Estiramento do grupo C=O	AQUINO (2005)
	1437	Deformação angular simétrica do grupo -CH ₂	AQUINO (2005)
	1385	Deformação angular do grupo -CH ₃	AQUINO (2005)
	1270	Estiramento do grupo éster com conformação trans	AQUINO (2005)
	1239	Estiramento C-O do grupo éster de conformação cis	AQUINO (2005)
	1192	Estiramento do grupo metoxil com conformação trans	AQUINO (2005)
	1147	Estiramento C-O-C	DUAN (2008)
	1063, 987, 841	Deformação de absorção (cadeia carbônica)	DUAN (2008)
	987, 955	Ligações C-C	SHARMA (2014)
	750	Deformação angular assimétrica do grupo CH ₂	AQUINO (2005)
	ALN	2981, 1379	Ligação C-H da cadeia carbônica
1635		Deformação angular da amina primária (NH ₂)	COSTA (2017)
1524		Estiramento PO	OZ (2019)
1470		Deformação angular do grupo CH ₂	GONZAGA (2015)
1152		Deformação axial da ligação amina C-N	AMBROSIO (2019)
1043		Ligação C-O	COSTA (2017)
903, 667		Ligação P=O	COSTA (2017)

Na Figura 8 são apresentados os espectros de FTIR obtidos para os polímeros puros (PLLA e PMMA) e a sua mistura física (PLLA+PMMA).

Figura 8 - Espectros de FTIR obtidos para os polímeros puros (PLLA e PMMA) e a sua mistura binária (PLLA+PMMA).



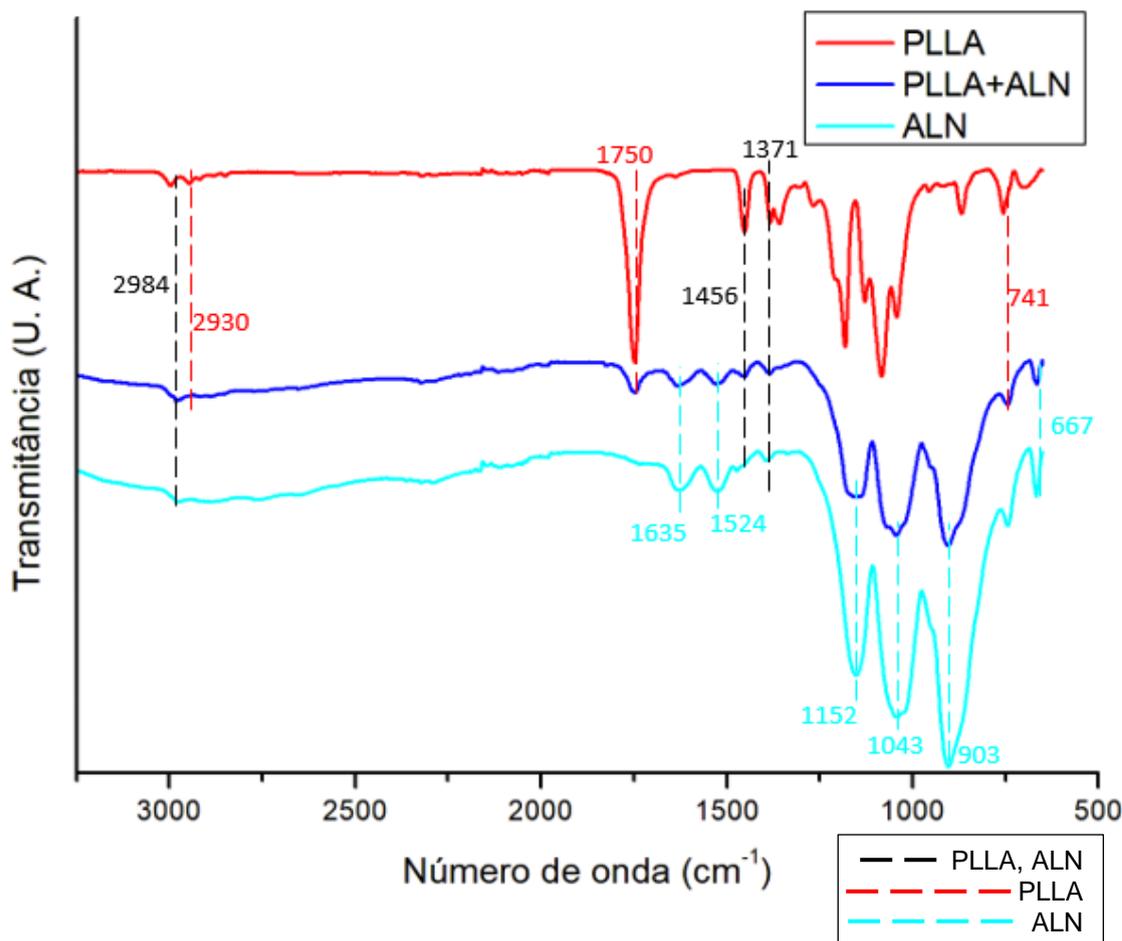
A partir dessa imagem, é possível observar as bandas características de cada um dos dois polímeros (Tabela 3) em posições muito similares na mistura, com exceção para a banda em 1128 cm^{-1} (C-O) do PLLA que não foi observada pela sobreposição da banda em 1140 cm^{-1} (C-O-C) do PMMA que é mais intensa. Também não foi observada a banda em 1063 cm^{-1} (C-C) do PMMA por ser de baixa intensidade e pela fração do polímero na mistura. A banda em 870 cm^{-1} corresponde a uma região cristalina do PLLA (YUNIARTO et al., 2016) e a intensidade desta banda reduziu na mistura com o PMMA, indicando que o PMMA pode ter reduzido a cristalinidade do PLLA na mistura.

Algumas bandas que se sobrepõem e correspondem aos mesmos grupos funcionais nos dois polímeros são destacadas pelas linhas pretas. Estes resultados do FTIR mostram que os dois polímeros possuem estrutura química muito similar (LU et al., 2018) e explica o comportamento da mistura dos polímeros nas análises térmicas a seguir, onde é observada sua miscibilidade.

Na Figura 9 são apresentados os espectros de FTIR para o polímero e o

fármaco puros (PLLA e ALN) e a sua mistura física (PLLA+ALN).

Figura 9 - Espectros de FTIR obtidos para o polímero e o fármaco puros (PLLA e ALN) e a sua mistura binária (PLLA+ALN).



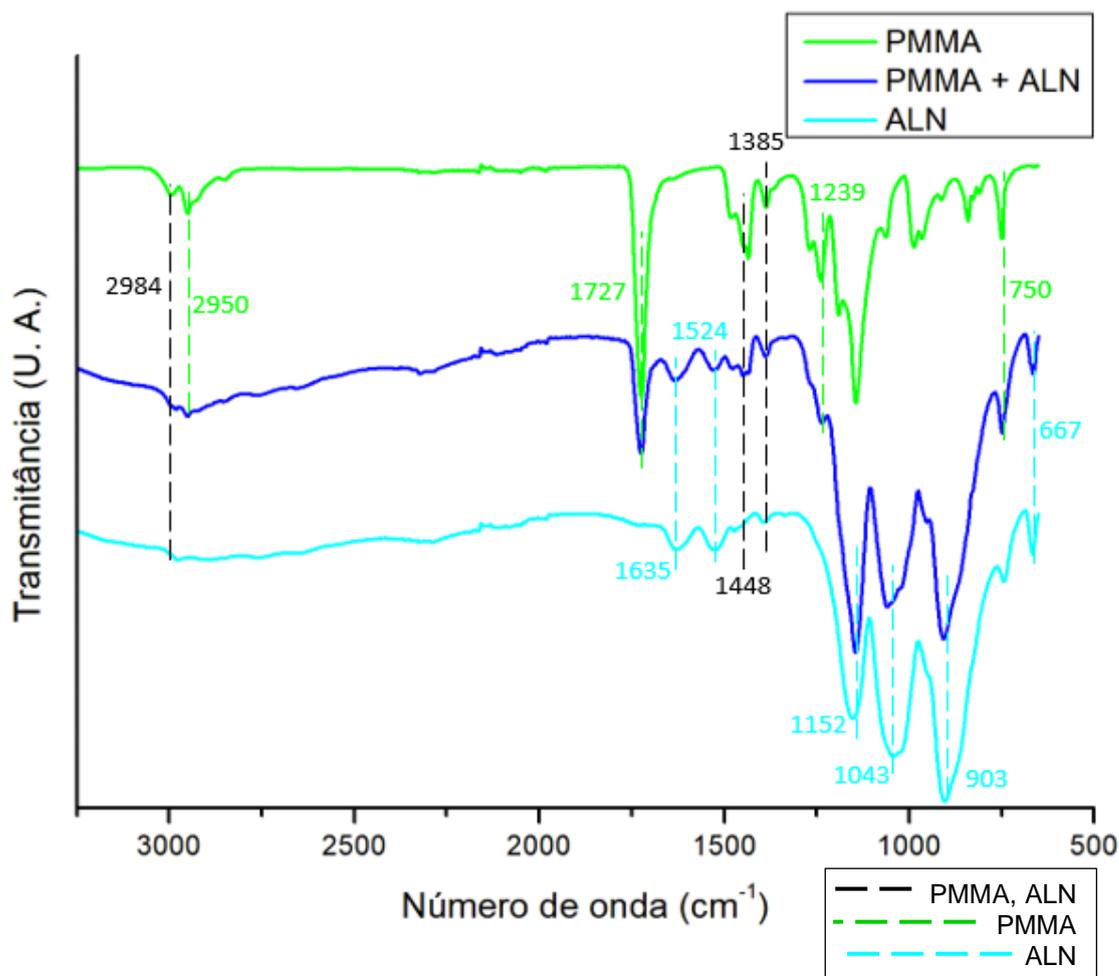
A partir dessa imagem, é possível observar as bandas características dos compostos puros (Tabela 3) presentes em posições similares na mistura, exceto pelas bandas do PLLA entre 1300 e 750 cm^{-1} que não são visíveis na mistura pois são sobrepostas pelas bandas mais largas e intensas do ALN nessa faixa. A banda em 695 cm^{-1} do PLLA não é visível pois é sobreposta pela banda mais intensa do ALN em 667 cm^{-1} .

Foi observada uma alteração da banda característica do PLLA em 1750 cm^{-1} (C=O), e considerando que essa banda é sensível a mudanças causadas pela degradação do polímero (FERRÁNDEZ-MONTERO et al., 2020), essa alteração pode indicar degradação do polímero por hidrólise devido à presença de moléculas de água no fármaco. Apesar da secagem prévia e conversão do fármaco para a forma anidra, a presença de umidade é confirmada a seguir pela análise de DRX.

As bandas em 2984, 1456 e em 1371 cm^{-1} , correspondentes às ligações -CH para os dois compostos, se sobrepõem e são destacadas em preto.

Na Figura 10 são apresentados os espectros de FTIR para o polímero e o fármaco puros (PMMA e ALN) e a sua mistura física (PMMA+ALN).

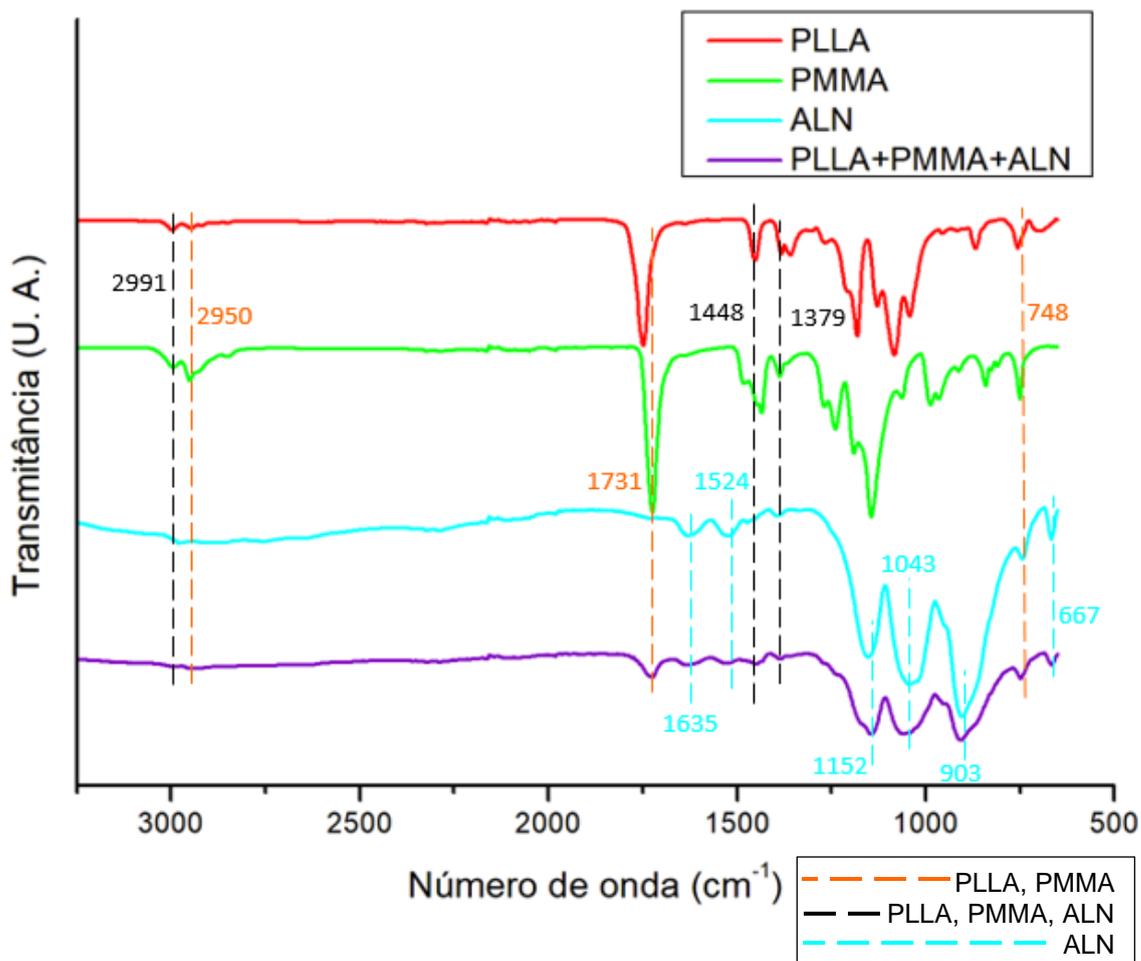
Figura 10 – Espectros de FTIR obtidos para o polímero e o fármaco puros (PMMA e ALN) e a sua mistura binária (PMMA+ALN).



Comparando os espectros, as bandas identificadas na mistura são similares às encontradas nos componentes puros, exceto pela banda do PMMA em 1270 cm^{-1} ($-\text{COO}$) que não foi observada - por ser de baixa intensidade e pela fração do polímero na mistura -, e as bandas entre 1200 e 800 cm^{-1} que não são visíveis na mistura pois as bandas do ALN nessa faixa são mais intensas e se sobressaem. A banda do PMMA em 1727 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) é menos intensa na mistura devido à fração do componente na mistura. As bandas em 2984 , 1385 cm^{-1} ($-\text{CH}$) e 1448 cm^{-1} (CH_2) que correspondem à ambos os compostos se sobrepõem e estão destacadas em preto.

Na Figura 11 são apresentados os espectros de FTIR para os polímeros puros (PLLA e PMMA), o fármaco puro (ALN) e a sua mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN).

Figura 11 – Espectros de FTIR obtidos para os polímeros puros (PLLA e PMMA), o fármaco puro (ALN) e a sua mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN).



No espectro da mistura observam-se as bandas características dos componentes puros em posições similares na mistura, exceto pelas bandas características do PLLA e do PMMA entre 1300 e 800 cm^{-1} que não são visíveis porque as bandas do ALN puro nessa faixa são mais intensas e largas e se sobrepõem. A banda em 695 cm^{-1} do PLLA não é visível pois é sobreposta pela banda mais intensa do ALN em 667 cm^{-1} . As bandas em 1731 ($\text{C}=\text{O}$), 2950 e 748 cm^{-1} ($-\text{CH}$) que são correspondentes a ambos os polímeros se sobrepõem e estão destacadas em laranja e as bandas em 2991 , 1448 e em 1379 cm^{-1} ($-\text{CH}$) características dos três componentes se sobrepõem e são destacadas em preto. Foi observada a atenuação de algumas bandas o que pode ser atribuído à fração dos componentes na mistura (1:3). Estes resultados indicam que não ocorreram interações significativas entre os componentes.

4.1.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG)

Na tabela 4 são apresentados todos os dados de temperatura extrapolada de degradação (T_{onset}), temperatura máxima de degradação ($T_{\text{máx}}$) e perda de massa (%)

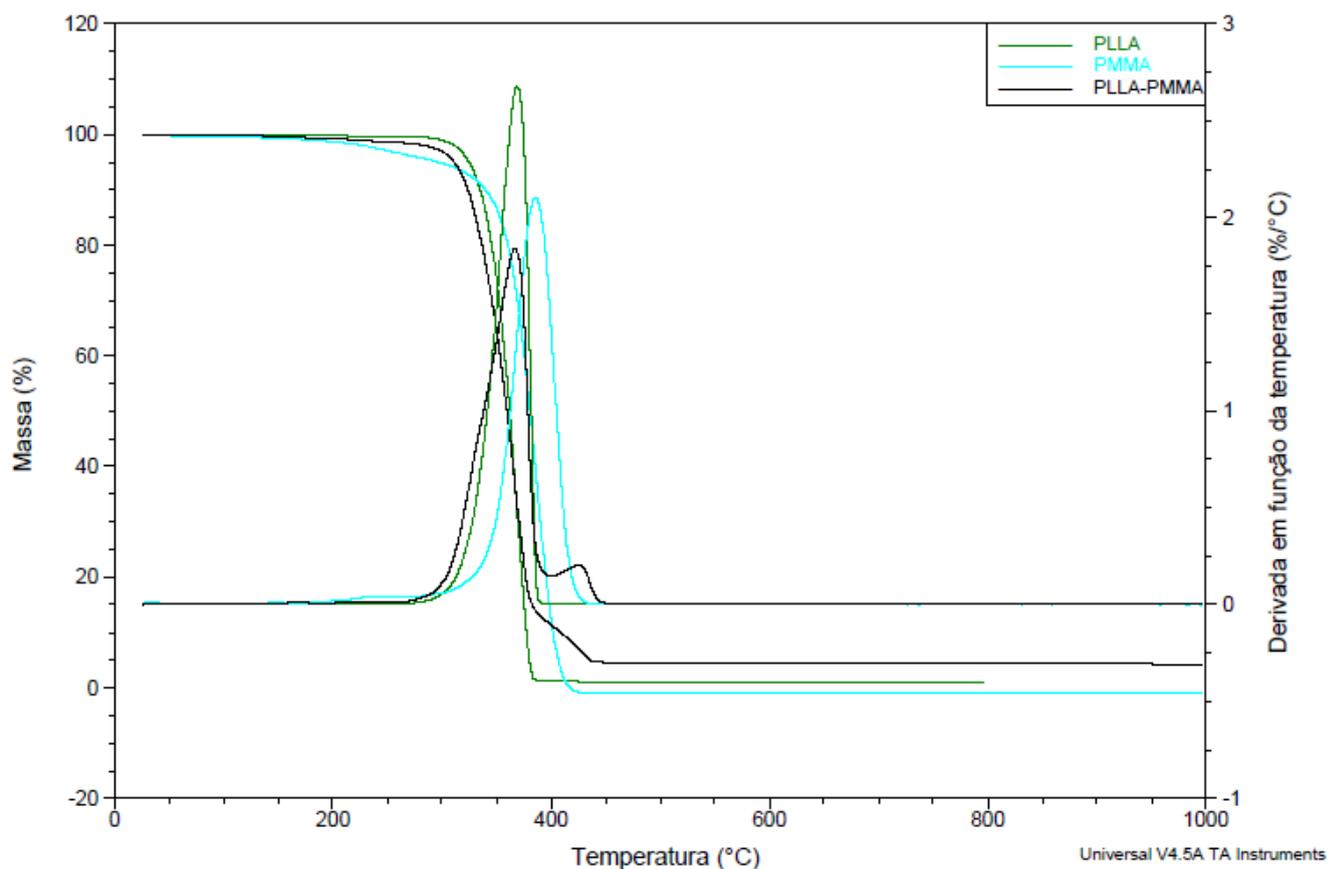
obtidos das curvas de TG/DTG dos compostos puros (PLLA, PMMA, ALN), das misturas binárias (PLLA+ALN, PLLA+PMMA, PMMA+ALN) e da mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN) apresentados a seguir.

Tabela 4 – Resultados obtidos a partir das curvas de TG/DTG dos compostos puros, de suas misturas binárias e da mistura ternária.

Amostra	Estágio de perda de massa	T_{onset}	T_{máx}	Perda de massa (%)
PLLA	Único	344,7	366,0	100
PMMA	Único	358,2	385,5	100
ALN	1° H ₂ O	114,5	130,8	16,5
	2° Na ⁺	331,7	392,4	29,9
	3° Degradação	829,8	910,1	12,0
PLLA+PMMA	1°	333,2	366,8	85,6
	2°	436,4	428,4 ↑	10,2
PLLA+ALN	1°	114,1	126,8	6,7
	2°	348,6	367,9	71,5
	3°	792,4	826,8 ↓	8,4
PMMA+ALN	1°	374,9	410,8 ↑	64,1
	2°	822,14	871,6 ↓	11,6
PLLA+PMMA+ALN	1°	333,3	364,3	60,8
	2°	403,1	408,9 ↑	14,4
	3°	839,8	888,4 ↓	9,1

Na Figura 12 são apresentadas as curvas TG/DTG para o PLLA e PMMA puros e a sua mistura binária.

Figura 12 – Curvas TG/DTG para os polímeros puros (PLLA e PMMA) e a mistura binária (PLLA+PMMA).



O PLLA apresentou um único estágio de 100% de perda de massa, com a T_{onset} igual a 344,7 °C e $T_{\text{máx}}$ igual a 366 °C, valores bem próximos aos encontrados na literatura por Bitencourt et al. (2017) e Oliveira (2016) respectivamente. A degradação do PLLA ocorre pela clivagem das suas cadeias, formando grupos carboxílicos que catalisam a hidrólise do PLLA (ELSAWY et al., 2017).

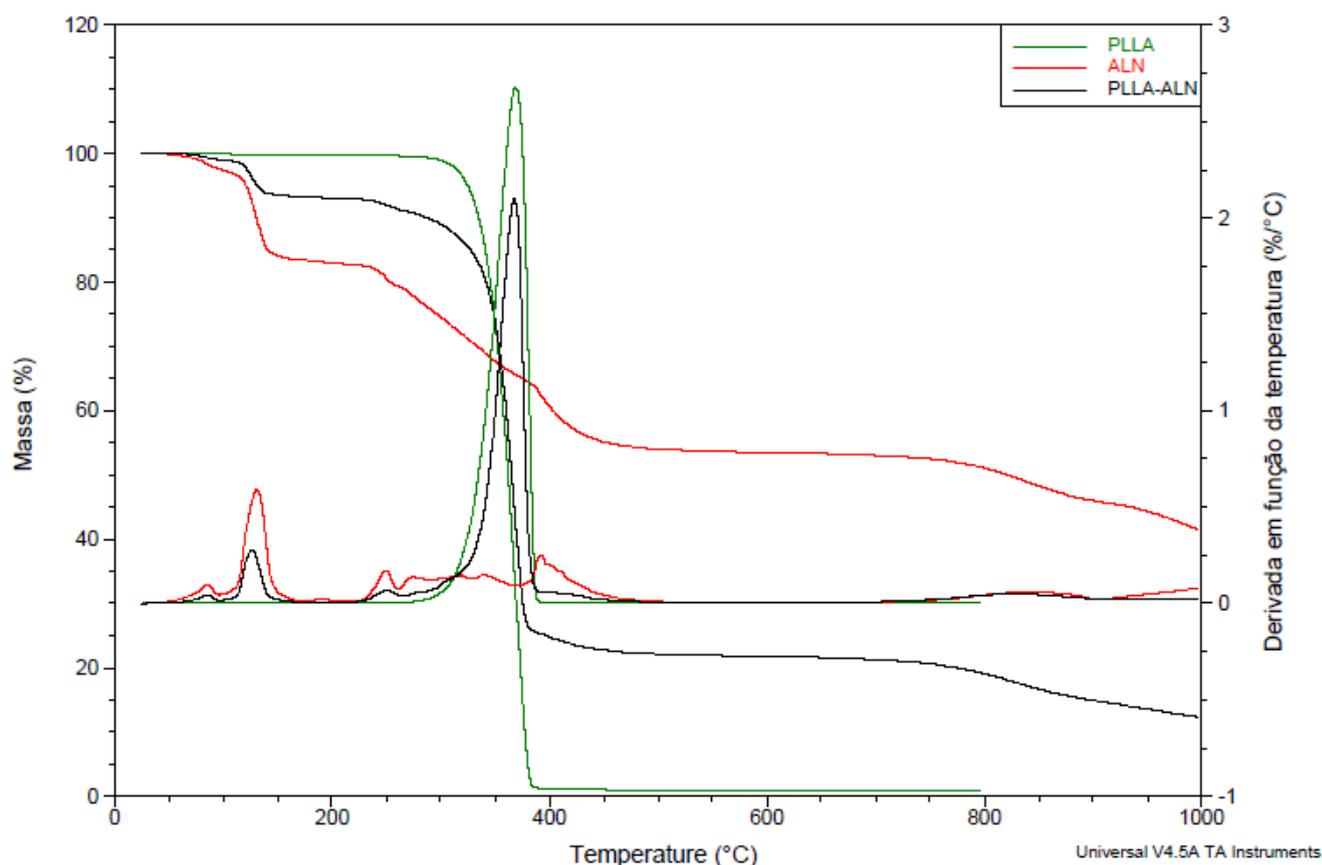
O PMMA também apresentou um único estágio de perda de massa de quase 100%, com T_{onset} igual a 358,2 °C e $T_{\text{máx}}$ igual a 385,6 °C. No estudo de Ashaduzzaman; Kunitake (2013) de PMMA dibloco com poli(hidroxietilacrilamida) também foi observada uma única etapa de degradação com T_{onset} e $T_{\text{máx}}$ iguais a 350 °C e 400 °C, respectivamente. A principal via de degradação do PMMA é por depolimerização, que ocorre com a formação do seu radical (DOGAN et al., 2020).

Analisando as curvas TG/DTG para a mistura binária de PLLA+PMMA, observa-se que os polímeros se comportam como uma blenda miscível, além de ocorrer um processo sinérgico com um deslocamento da $T_{\text{máx}}$ do PMMA de 385,6 °C para 428 °C indicando maior estabilidade térmica da mistura. Este aumento na estabilidade térmica pode estar relacionado às ligações químicas estabelecidas entre os dois polímeros, resultando em melhor adesão interfacial (AGÜERO et al., 2020), resultado também

indicado pelas análises de MEV-FEG dos filamentos abaixo.

A Figura 13 apresenta as curvas TG/DTG para o PLLA e ALN puros e a sua mistura binária (PLLA+ALN).

Figura 13 – Curvas TG/DTG para os compostos puros (PLLA e ALN) e a mistura binária (PLLA+ALN).



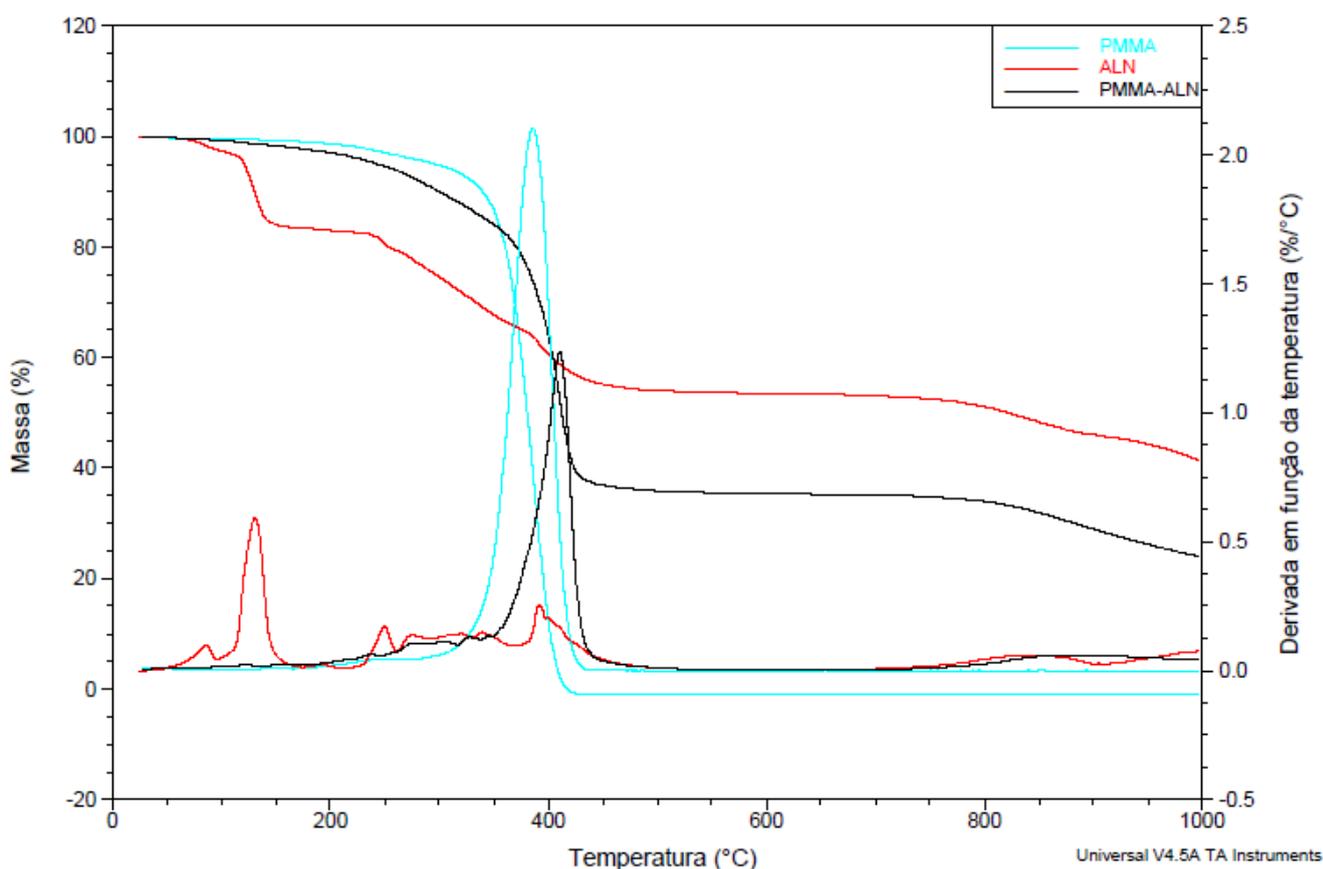
O ALN puro apresentou três estágios de perda de massa: o primeiro de 16,5% de perda de massa até a temperatura de 175 °C, resultado também apresentado nos estudos de Asnani et al. (2009) e Albu et al. (2016) e que pode ser atribuído à liberação de três moléculas de água de hidratação. A presença deste estágio se deve ao fato de que a amostra de ALN puro não foi seca a 150 °C por 1 h. O segundo estágio, entre 200 e 450 °C se refere à liberação de amônia da estrutura com 29,9% de perda de massa. E o terceiro estágio com 12% de perda de massa acima de 600 °C corresponde à decomposição do ALN, gerando o pirofosfonato de sódio ($\text{NaH}_3\text{P}_2\text{O}_7$) como produto da decomposição. Esses três estágios de decomposição do alendronato de sódio também foram observados no estudo de Ambrosio (2019).

Nas curvas TG/DTG da mistura binária os eventos térmicos foram muito similares ao dos compostos puros, sendo o primeiro evento correspondente à perda das três moléculas de água do fármaco. O segundo evento – correspondente à perda de amônia do fármaco -, coincidiu com o pico do PLLA, que se sobressaiu e manteve

praticamente a mesma $T_{m\acute{a}x}$ (367,9 °C) -, e o terceiro evento relacionado à decomposição do fármaco apresentou uma redução da $T_{m\acute{a}x}$ de 910,1 °C para 826,8 °C indicando que a estabilidade térmica do fármaco reduziu na mistura com PLLA. Em relação à perda de massa, a presença do fármaco interferiu no percentual de perda de massa do PLLA elevando a quantidade de resíduo final da análise de 0 para 14,4% - conforme Tabela 4.

A Figura 14 apresenta as curvas TG/DTG para o PMMA e ALN puros e a sua mistura binária.

Figura 14 – Curvas TG/DTG para os compostos puros (PMMA e ALN) e a mistura binária (PMMA+ALN).



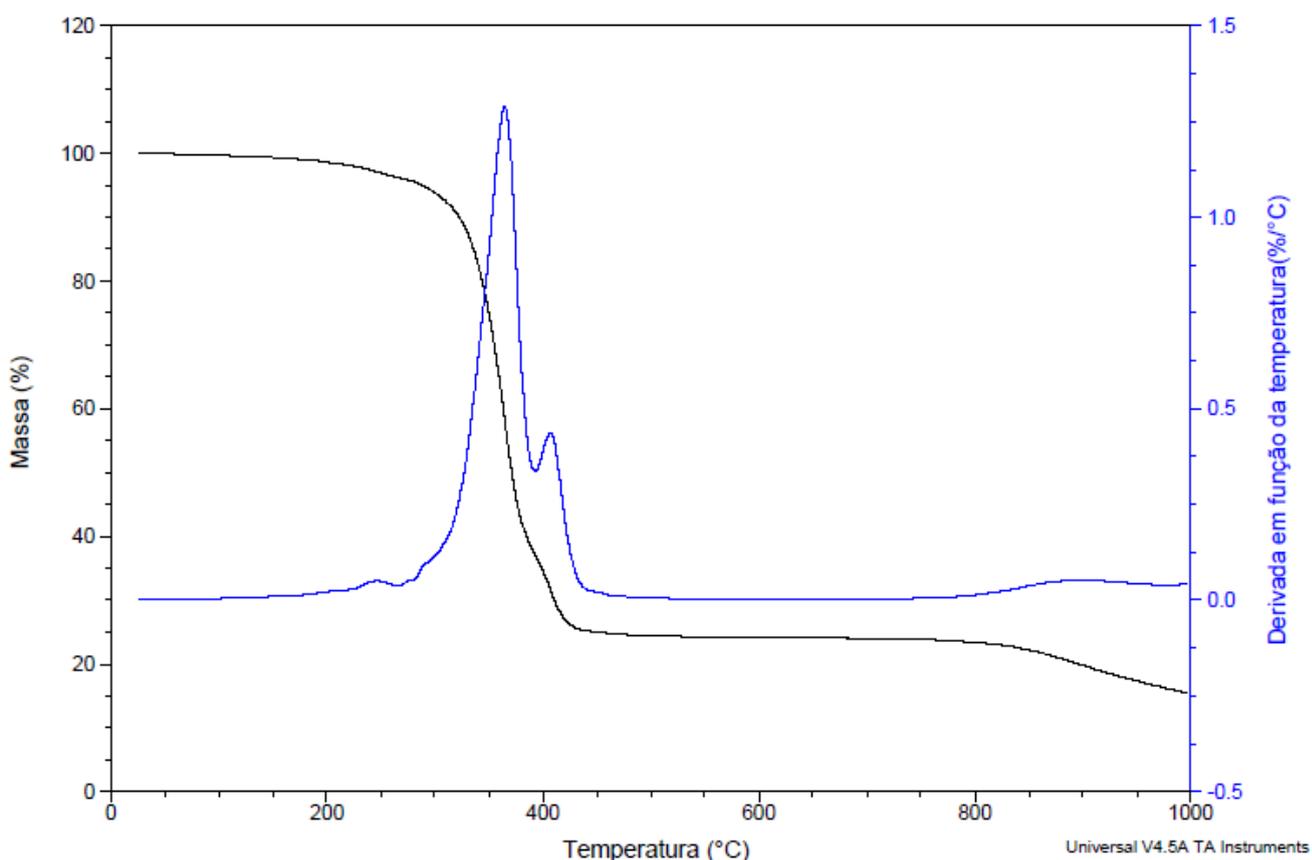
Na Figura 14 observam-se dois eventos principais de estágio de perda de massa de ambos os componentes: o primeiro estágio cuja $T_{m\acute{a}x}$ foi de 410,8 °C coincidem a liberação de amônia da estrutura do fármaco e o estágio único de degradação do PMMA, onde o pico do polímero se sobressai. A $T_{m\acute{a}x}$ do polímero na mistura foi maior do que a $T_{m\acute{a}x}$ do polímero puro (410,8 e 385,6 °C, respectivamente), indicando maior estabilidade deste na mistura e que pode ser atribuído às ligações químicas formadas entre os componentes. E o segundo estágio com $T_{m\acute{a}x}$ de 871,6 °C corresponde à decomposição do fármaco, que foi um pouco menor do que a $T_{m\acute{a}x}$ do

fármaco puro (910,1 °C) indicando menor estabilidade do fármaco na mistura em temperaturas superiores.

O estágio de perda de massa com T_{onset} igual a 114,5 °C observado para a amostra de fármaco puro não foi constatado na curva da mistura binária pois a amostra do fármaco utilizada na mistura binária foi previamente seca a 150 °C por 1 h para eliminação das três moléculas de hidratação do fármaco. Este resultado indica que o objetivo do procedimento foi atendido. O fármaco também interferiu na perda de massa do PMMA, aumentando a quantidade de resíduo final de 0 para 24,3% (Tabela 4).

A Figura 15 apresenta as curvas TG/DTG para a mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN).

Figura 15 – Curvas TG/DTG para a mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN).



Na figura acima também se observa a ausência do estágio de perda de massa em 114 °C devido a secagem prévia da amostra, enquanto que os demais estágios de perda de massa identificados nas curvas dos componentes puros são semelhantes na curva ternária. O estágio de perda de amônia do fármaco ($T_{\text{onset}} = 431,3$ °C) é visível porém não é significativo perto dos picos relacionados aos polímeros que são em temperaturas próximas. Já os picos relacionados aos estágios únicos de degradação dos polímeros puros são mais evidentes e são muito próximos na mistura, um com $T_{\text{máx}}$ igual a 364,3 °C muito próxima ao do PLLA (366,0 °C) e o outro relacionado ao

PMMA (385,6 °C) ocorreu em temperatura maior (408,9 °C), indicando maior estabilidade térmica deste polímero na mistura.

O último estágio de perda de massa do fármaco puro ($T_{\text{onset}} = 829,8$ °C) também foi observado na mistura ternária em temperatura próxima ($T_{\text{onset}} = 839,8$ °C). Desta forma, os estágios de perda de massa para a mistura ternária também foram similares aos estágios observados para os componentes puros. A presença do ALN na mistura PLLA+PMMA interferiu no percentual de perda de massa da mistura, aumentando o resíduo final de 4,2 para 15,7% conforme Tabela 4.

O PLLA possui a menor temperatura de degradação (366,0 °C) e, por este motivo, é considerado o limitante na determinação da temperatura de processamento das composições (SILVEIRA, 2015). Desta forma, o fato de este não sofrer alterações significativas mantendo praticamente a mesma temperatura de degradação em todas as formulações indica que é adequado para ser aplicado como matriz polimérica na extrusão dos filamentos.

4.1.3 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Nas Tabelas 5.A e 5.B são apresentados todos os dados obtidos de temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de fusão (T_g), entalpia de fusão (ΔH_m), temperatura de cristalização (T_c), entalpia de cristalização (ΔH_c) e o grau de cristalinidade (X_c) calculado para os compostos puros (PLLA, PMMA, ALN), as misturas binárias (PLLA+PMMA, PLLA+ALN, PMMA+ALN) e a mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN).

Tabela 5.A – Resumo dos valores de T_g , T_m e T_c obtidos a partir das curvas DSC dos compostos puros, das misturas binárias e mistura ternária.

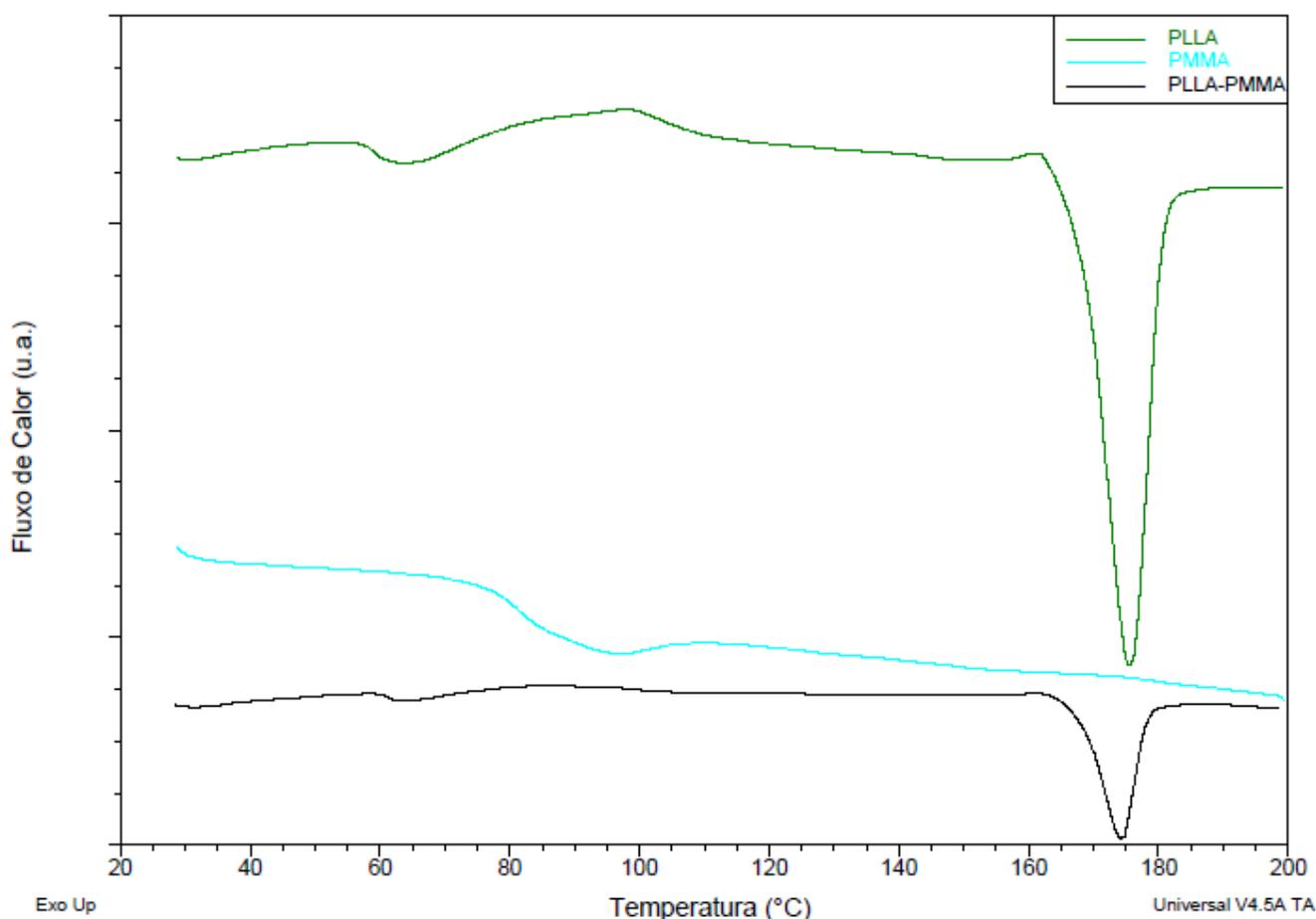
Amostra	T_g (°C)	T_{m1} (°C)	T_{m2} (°C)	T_{m3} (°C)	T_{m4} (°C)	T_{c1} (°C)	T_{c2} (°C)
PLLA	58,4	-	-	-	175,5	93,9	161,7
PMMA	81,4	-	-	-	-	-	-
ALN	-	119,3	133,1	-	175,2	-	-
PLLA-PMMA	57,2	-	-	-	174,2	95,1	160,9
PLLA-ALN	53,1	126,7	-	-	175,9	108,6↑	-
PMMA-ALN	84,4	127,1	-	-	-	-	-
PLLA-PMMA-ALN	49,1↓	118,4	137,3	157,9	177,5	-	-

Tabela 5.B – Resumo dos valores de ΔH_m , ΔH_c e X_c obtidos a partir das curvas DSC dos compostos puros, das misturas binárias e mistura ternária.

Amostra	ΔH_{m1} (J/g)	ΔH_{m2} (J/g)	ΔH_{m3} (J/g)	ΔH_{m4} (J/g)	ΔH_{c1} (J/g)	ΔH_{c2} (J/g)	X_c (%)
PLLA	-	-	-	21,6	7,4	1,6	13,4
PMMA	-	-	-	-	-	-	-
ALN	148,9	4,4	-	195	-	-	-
PLLA-PMMA	-	-	-	5,1 ↓	1,3 ↓	0,2 ↓	1,9 ↓
PLLA-ALN	167,2	-	-	22,1	14,5 ↑	-	93,2 ↑
PMMA-ALN	223,4	-	-	-	-	-	-
PLLA-PMMA-ALN	57,1	9,1	23,6	32,5	-	-	43,5

Na Figura 16 são apresentadas as curvas DSC de 1° aquecimento para o PLLA e PMMA puros e a sua mistura binária.

Figura 16 – Curvas DSC de 1° aquecimento para os polímeros puros e a sua mistura binária.



A partir dessas curvas foram observados os seguintes dados (Tabela 5): na curva de 1° aquecimento para o PLLA puro foram identificados a T_m igual a 175,5 °C com entalpia de fusão igual a 21,6 J/g. Estes valores são muito próximos aos encontrados por Cifuentes et al. (2017).

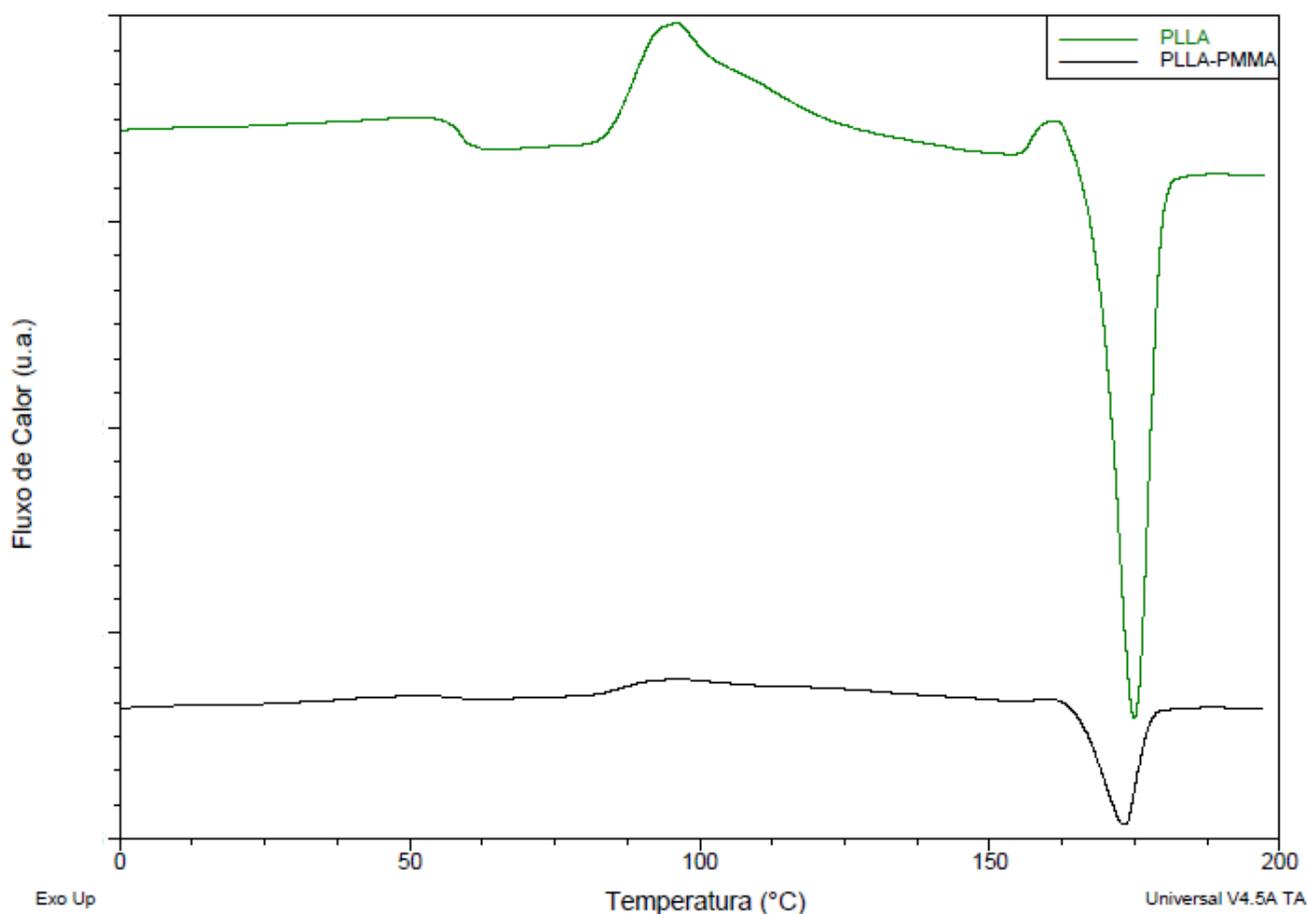
A curva DSC para o PMMA puro apresentou uma T_g igual a 81,4 °C, temperatura

relativamente alta e característica desse polímero e que contribui para a não deterioração das suas propriedades mecânicas e ópticas em aplicações a altas temperaturas (LAERCIO, 2009). Não foram identificados eventos térmicos de fusão para esse polímero, uma vez que sua estrutura é amorfa, não ocorrendo a fusão de cristais (ASHADUZZAMAN; KUNITAKE, 2013).

Na curva DSC de 1º aquecimento da mistura binária PLLA+PMMA foi identificado o pico endotérmico com T_m igual a 174,2 °C, similar ao observado para o PLLA puro. De acordo com a Tabela 5.B, o PLLA apresentou cristalinidade de 13%, valor próximo ao encontrado por Bitencourt et al. (2017) em seu estudo, de 7,8%. Também foi possível observar que o PMMA reduziu o grau de cristalinidade do PLLA (de 13,4% para 1,9%) na mistura binária PLLA+PMMA, além de reduzir a entalpia de fusão (de 21,6 J/g para 5,1 J/g), uma vez que com menor cristalinidade, menor energia é consumida na fusão dos cristais, facilitando a mudança de fase da blenda polimérica (SIQUEIRA, 2018).

Na Figura 17 são apresentadas as curvas DSC de 2º aquecimento para o PLLA e PMMA puros e a sua mistura binária.

Figura 17 – Curvas DSC de 2º aquecimento para os polímeros puros e a sua mistura binária.



A partir da Figura 17, foi identificada a T_g do PLLA como sendo 58,4 °C, T_g

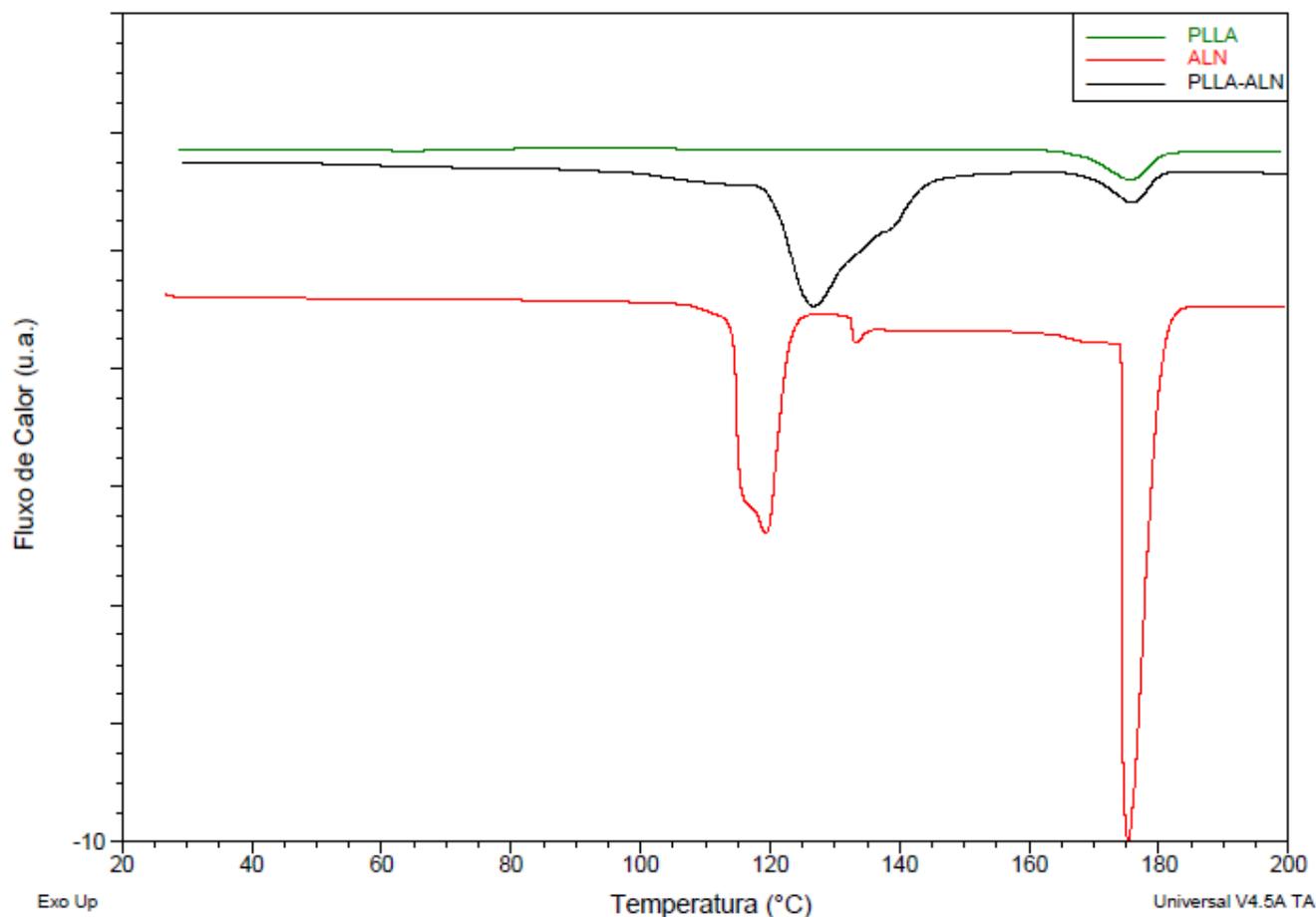
relativamente alta e característica deste polímero devido à sua elevada rigidez (BITENCOURT et al., 2017; CIFUENTES et al., 2017), além de um pico de relaxação molecular após T_g . Também foram identificados dois pequenos picos de cristalização, o primeiro a 93,9 °C e o segundo, um pico de cristalização pré fusão a 161,7 °C, que serve como “ombro exotérmico” e é característico deste polímero de acordo com Bitencourt et al. (2017).

E na curva obtida no ensaio de DSC de 2° aquecimento da mistura binária PLLA+PMMA foi identificada uma única T_g igual a 57,2 °C, similar à encontrada para o PLLA puro e que pode indicar miscibilidade da blenda polimérica (SAMUEL; RAQUEZ; DUBOIS, 2013) e corrobora com o observado na análise de TG/DTG.

Foram identificados também dois picos exotérmicos de menor intensidade com temperatura de cristalização igual a 95,1 e 160,9 °C, similares aos encontrados na curva do PLLA puro (93,9 °C e 161,7°C). A redução da intensidade desses picos indica que o PLLA possui dificuldade para cristalizar no resfriamento nesta blenda dentro das condições da análise, influenciando na obtenção do baixo percentual de cristalinidade (1,9%) (SILVEIRA, 2015). A redução na cristalinidade também pode ser explicada pela boa compatibilidade entre os polímeros (HUNG; WANG; CHEN, 2013).

A Figura 18 apresenta as curvas DSC de 1° aquecimento para o PLLA e ALN puros e a sua mistura binária.

Figura 18 – Curva DSC de 1º aquecimento para os compostos puros (PLLA, ALN) e a sua mistura binária (PLLA+ALN).



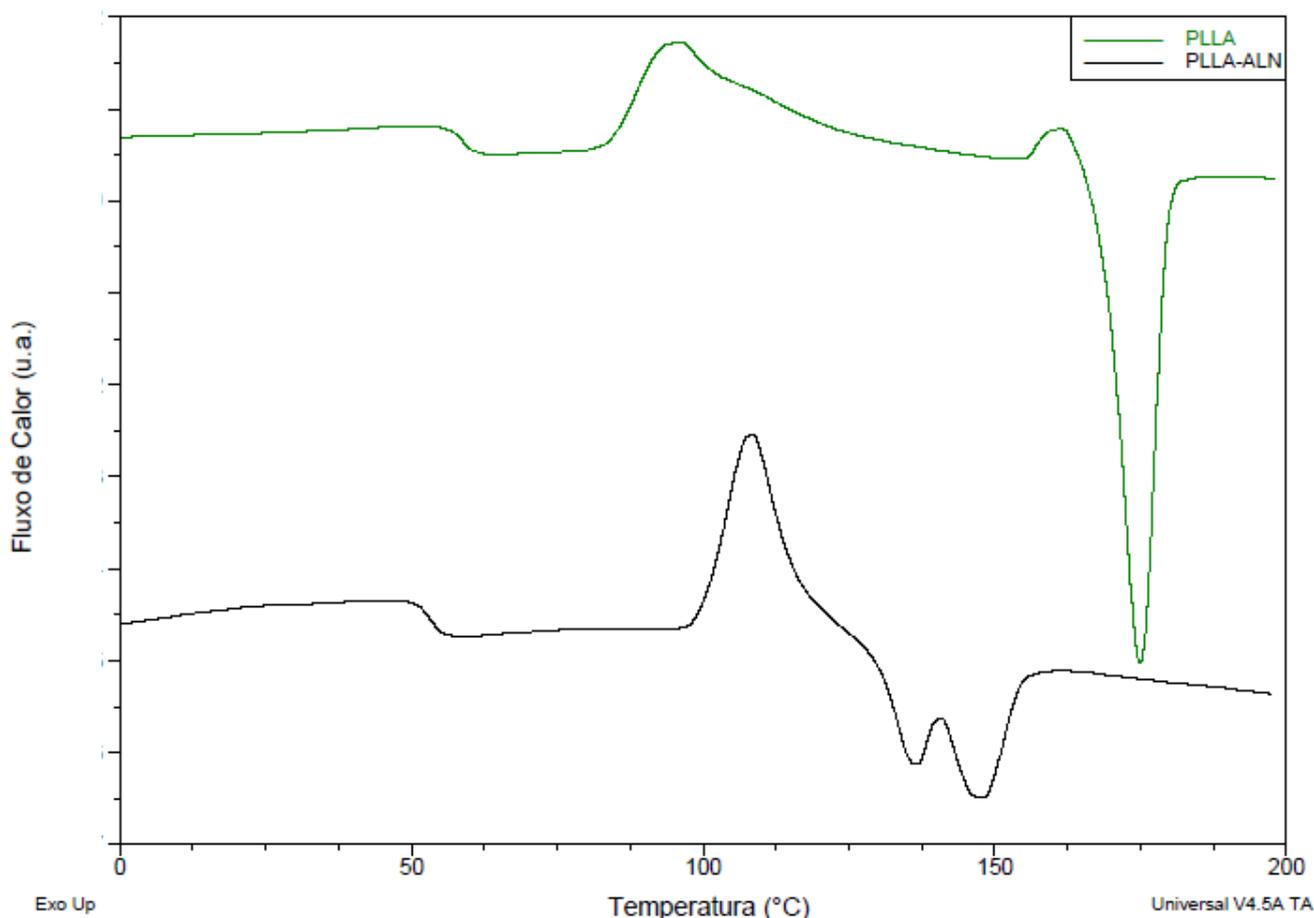
A curva obtida no ensaio de DSC de 1º aquecimento para o ALN puro apresentou três eventos térmicos: os dois primeiros de T_m igual a 119,3 °C e T_m igual a 133,1 °C correspondem à perda de duas águas de cristalização da molécula. E o terceiro evento, cuja T_m é igual a 175,2 °C com ΔH_m igual a 19,5 J/g corresponde à saída da água coordenada ao Na^+ seguido da transformação de um polímero de coordenação 1D para 2D (ASNANI, 2009; GONZAGA, 2015).

Na curva em que ocorre o 1º aquecimento para a mistura binária PLLA+ALN foram identificados dois picos endotérmicos com T_m igual a 126,7 °C e 175,9 °C. Com isto, observa-se que na mistura houve uma junção dos dois primeiros picos observados para o fármaco puro (119,3 e 133,1 °C), e o segundo pico endotérmico ($T_m=175,9$ °C) pode ser atribuído tanto ao PLLA como ao ALN uma vez que foi observado este pico para os dois componentes puros (175,5 e 175,2 °C, respectivamente).

A partir da Tabela 5.B verificou-se que a presença de ALN aumentou substancialmente o grau de cristalinidade do polímero de 13,4 para 93,2%, demonstrando o efeito do ALN como agente nucleante de cristalização da matriz polimérica (SIQUEIRA, 2018). Este resultado era esperado devido à alta cristalinidade do fármaco apresentada pela análise de DRX a seguir.

A Figura 19 apresenta as curvas DSC de 2º aquecimento para o PLLA e ALN puros e a sua mistura binária.

Figura 19 – Curva DSC de 2º aquecimento para os compostos puros (PLLA, ALN) e a sua mistura binária (PLLA+ALN).



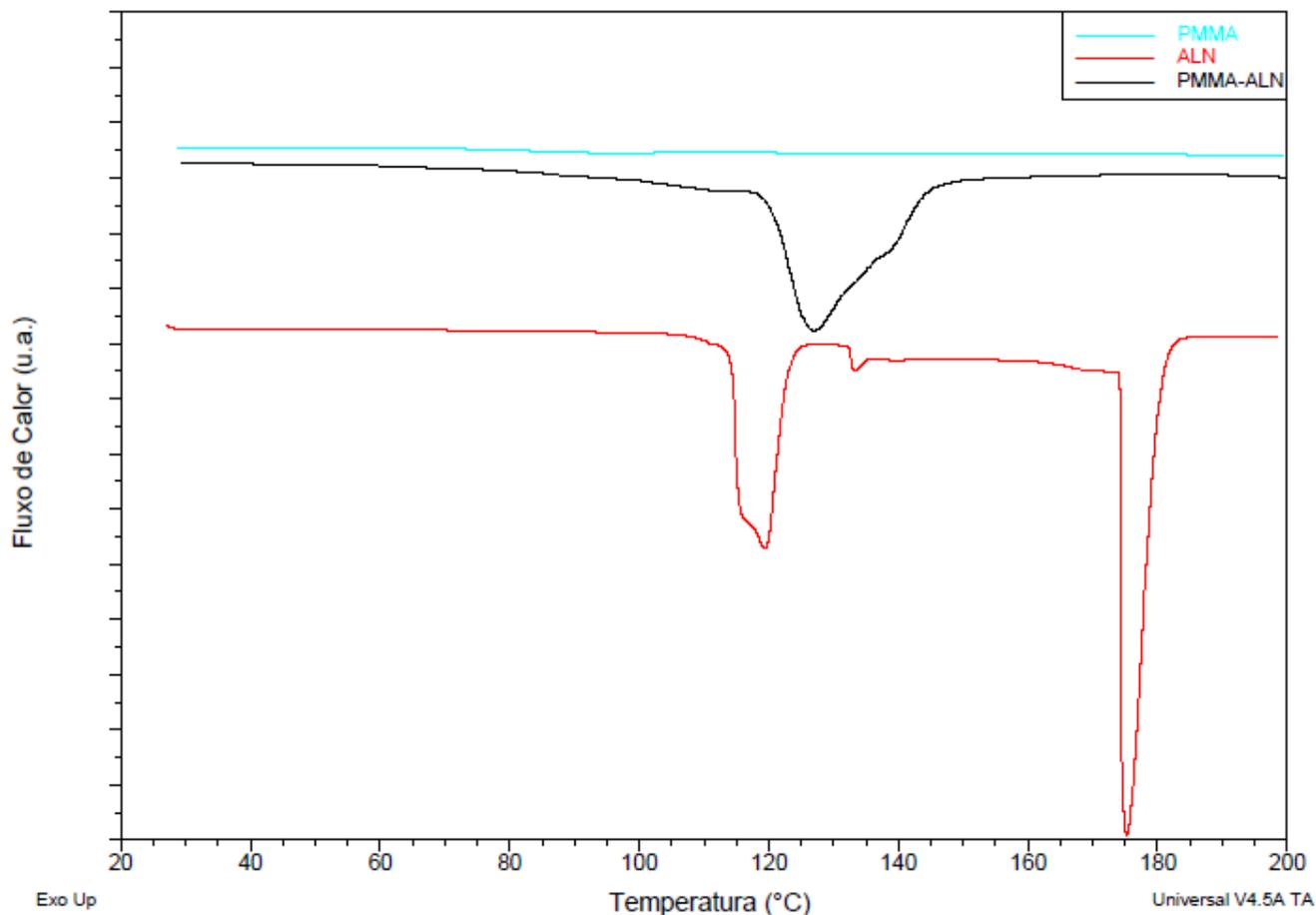
Não foram observados eventos térmicos na curva de 2º aquecimento do ALN puro, desta forma, este não é apresentado na figura acima. Na curva DSC de 2º aquecimento para a mistura binária PLLA+ALN foi identificada a T_g igual a 53,1 °C, com uma pequena variação em relação ao polímero puro (58,4 °C).

E foi identificado um pico de cristalização de T_c igual a 108,6 °C mais alto e estreito, sugerindo a formação de cristais com tamanho mais regular (SILVEIRA, 2015). Além disso, essa temperatura é maior que a observada para o PLLA puro (93,9 °C) e mostra uma correlação com a entalpia de cristalização para a mistura binária (14,5 J/g), que também foi superior ao valor do polímero puro (7,4 J/g), uma vez que quanto maior a energia envolvida no processo de cristalização, maior será a temperatura necessária para a ocorrência desse efeito (SIQUEIRA, 2018). Não foi observado o segundo pico exotérmico do PLLA puro na mistura binária.

Na Figura 20 são apresentadas as curvas DSC de para o PMMA e ALN puros e

a sua mistura binária.

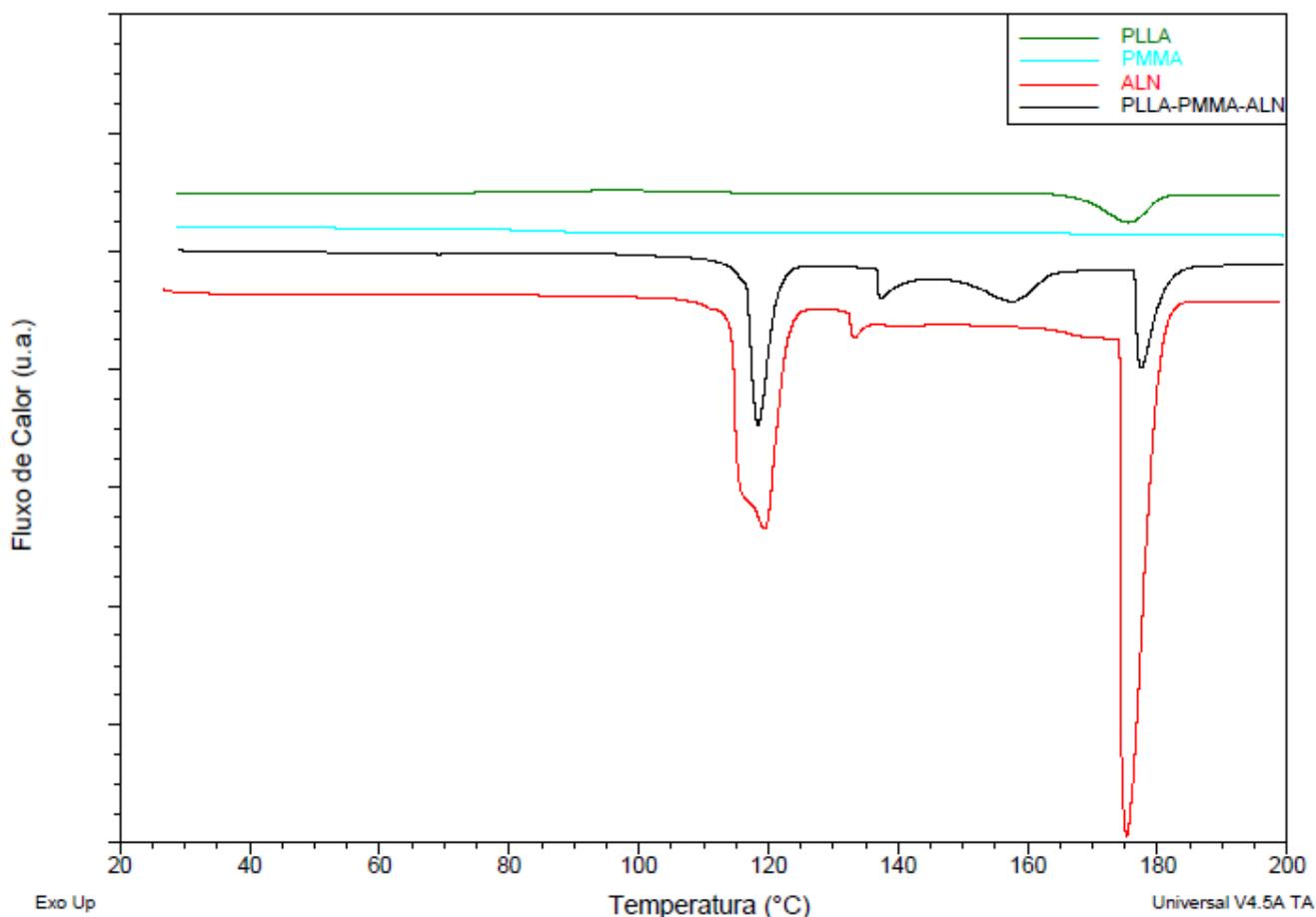
Figura 20 – Curva DSC para os compostos puros (PMMA, ALN) e a sua mistura binária (PMMA+ALN).



Na curva DSC para a mistura binária PMMA+ALN foi identificado um pico endotérmico a 127,1 °C que corresponde à junção dos dois primeiros picos endotérmicos encontrados para o ALN puro – o mesmo fenômeno encontrado na mistura PLLA+ALN. O terceiro pico endotérmico de alta entalpia de cristalização observado para o ALN puro (175,2 °C) não foi observado na mistura, o que pode estar relacionado ao efeito do PMMA de restringir a cristalização. Foi identificada também a T_g igual a 84,4 °C similar à encontrada para o PMMA puro (81,4 °C).

Na Figura 21 são apresentadas as curvas DSC de 1° aquecimento para o PLLA, PMMA e ALN puros e a sua mistura ternária.

Figura 21 – Curva DSC de 1° aquecimento para os compostos puros (PLLA, PMMA, ALN) e a sua mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN).



Na curva de 1° aquecimento para a mistura ternária PLLA+PMMA+ALN foram observados os dois primeiros picos endotérmicos de T_m igual a 118,4 °C e 137,3 °C correspondentes aos dois primeiros picos encontrados para o fármaco puro (119,3 e 133,1 °C). Foi identificado também o pico endotérmico de $T_m=177,5^\circ\text{C}$ que corresponde ao pico de fusão do PLLA (175,5 °C) e ao terceiro pico endotérmico do ALN (175,2 °C).

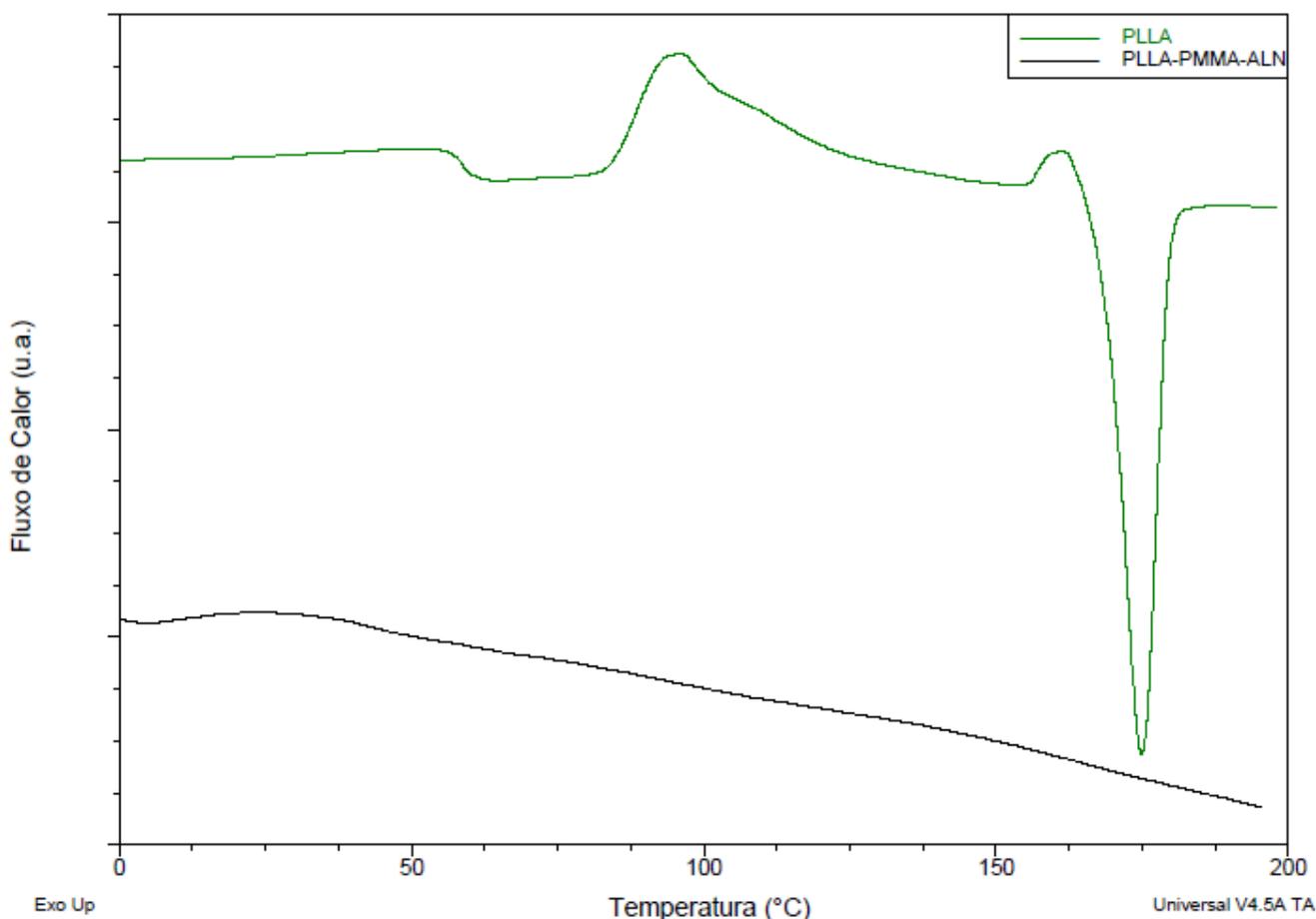
Foi observado o aparecimento de um pequeno pico endotérmico em temperatura mais baixa (157,9 °C) do que o pico de fusão, atribuído a um processo de fusão-recristalização e pode ser associado à formação de cristais menores e de formato diferente ou à um decréscimo no peso molecular pela cisão das cadeias poliméricas (BITENCOURT et al., 2017; CIFUENTES et al., 2017; FERRÁNDEZ-MONTERO et al., 2020). Este pico não é observado nas curvas DSC dos filamentos apresentadas a seguir, com isto pode-se inferir que esse fenômeno ocorre somente para a composição PLLA+PMMA+ALN em proporção 1:1:1.

E em relação ao grau de cristalinidade obtido da mistura ternária PLLA-PMMA-ALN (43,5%), este foi reduzido em mais de 50% em relação ao obtido para a mistura binária PLLA-ALN (93,2%) – indicando que a presença do PMMA restringe a cristalização da mistura PLLA-ALN.

No estudo de Vert; Mauduit; Li (1994) foi identificado que amostras de PLA altamente cristalinas degradam mais lentamente do que amostras menos cristalinas. Considerando que uma taxa de degradação muito lenta - levando até 3-5 anos em alguns casos -, pode não ser o mais indicado para aplicações biomédicas (FARAH; ANDERSON; LANGER, 2016), a redução na cristalinidade se mostra positiva neste caso.

Na Figura 22 são apresentadas as curvas DSC de 2º aquecimento para o PLLA, PMMA e ALN puros e a sua mistura ternária.

Figura 22 – Curva DSC de 2º aquecimento para os compostos puros (PLLA, PMMA, ALN) e a sua mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN).



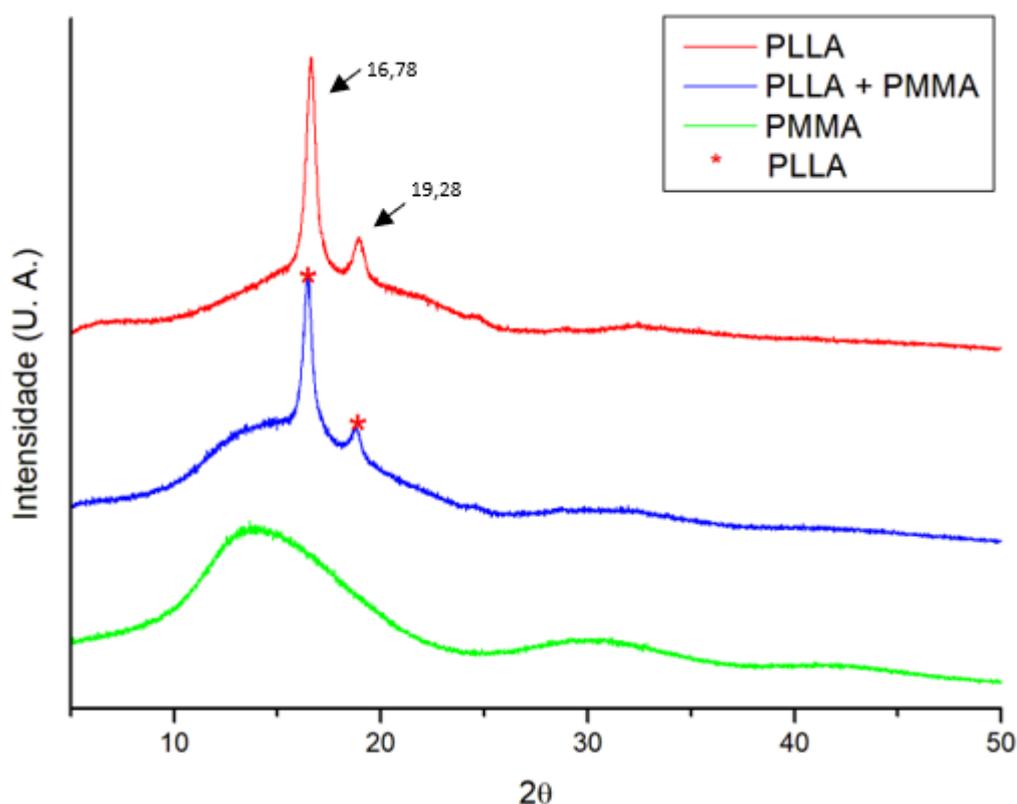
Na curva de 2º aquecimento para a mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN) foi identificada uma única T_g igual a 49,1 °C, o que pode indicar um efeito plastificante na matriz polimérica devido à redução significativa da T_g quando comparada ao PLLA puro ($T_g = 58,4$ °C). Não foram observados os dois picos de cristalização apresentados na

curva do PLLA puro, indicando o efeito de restrição de cristalização pelo PMMA.

4.1.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Na Figura 23 são apresentados os difratogramas para o PLLA e PMMA puros e a sua mistura binária.

Figura 23 – Difratogramas obtidos para os polímeros puros (PLLA, PMMA) e a sua mistura binária (PLLA+PMMA).

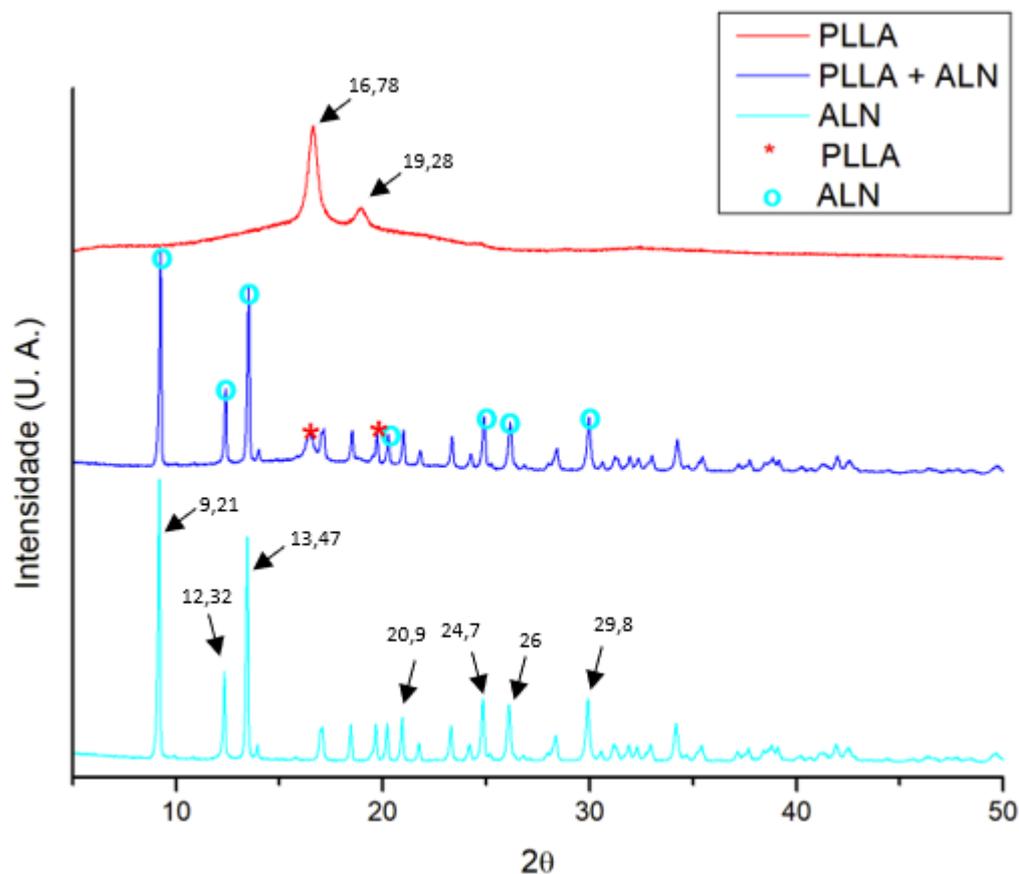


O PLLA puro apresentou dois picos em $16,78^\circ$ e $19,28^\circ$, confirmando a natureza semicristalina do polímero com um pico de alta intensidade na região de 17° (ALMEIDA, 2010). Dados similares foram observados nos estudos de Martins (2015) e Mazur (2012) que encontraram picos em $16,7^\circ$ e $19,4^\circ$ respectivamente. Para o PMMA puro foram observadas dois picos largos e de alta intensidade na região de 10 a 40° e nenhum pico de difração, condizentes com o observado por Dolghi (2014) e que caracterizam o material amorfo (ROLIM, 2013).

No difratograma da mistura binária são observados os dois picos largos do PMMA e os dois picos do PLLA com menor intensidade, indicando que o PMMA reduz a cristalinidade do PLLA na mistura e corroborando com os resultados das análises de FTIR e DSC apresentadas anteriormente.

Na Figura 24 são apresentados os difratogramas para o PLLA e ALN puros e a sua mistura binária.

Figura 24 – Difratomogramas obtidos para o PLLA e ALN puros e a sua mistura binária (PLLA+ALN).



O difratograma obtido para o ALN puro mostra sua alta cristalinidade com uma série de picos de difração, correspondentes às reflexões nos planos da rede cristalina (OCHIUZ et al., 2016; OZ et al., 2019). Foram observados sete picos mais acentuados em 9,2°, 12,3°, 13,5°, 20,9°, 24,7°, 26,0° e 29,8° - Ambrosio (2019) e Costa (2017) encontraram picos de alta intensidade em regiões similares em seus estudos. Além disso, foram observados picos de menores intensidade na região entre 18 e 42° - o que também foi observado nos estudos de Gonzaga (2015) e Asnani (2009).

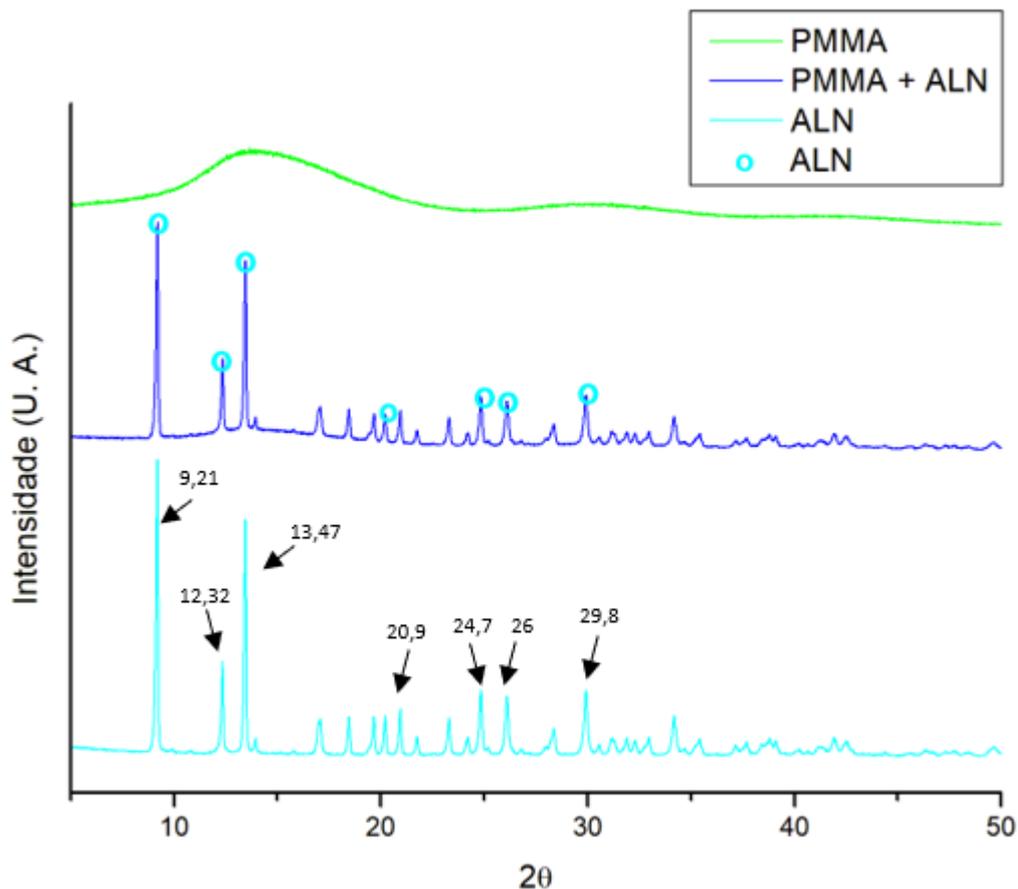
A presença do pico em 9,2° é atribuída à forma triidratada do alendronato de sódio. Apesar da secagem prévia a 150 °C realizada nas amostras para retirar as águas de hidratação do fármaco e converter a sua forma triidratada para a forma anidra, a presença de umidade é suficiente para que ocorra a conversão parcial da forma anidra para a forma triidratada (ASNANI, 2009). Este dado explica a presença dos picos entre 118 e 130 °C observados para o ALN nas análises DSC.

No difratograma da mistura binária são observados os dois picos característicos do PLLA e os sete principais picos do ALN em menor intensidade devido à fração dos componentes na mistura. Considerando os picos característicos dos componentes puros estão presentes em posições similares na mistura, não ocorreram mudanças

significativas na estrutura dos componentes.

Na Figura 25 são apresentados os difratogramas obtidos para o PMMA e ALN puros e a sua mistura binária.

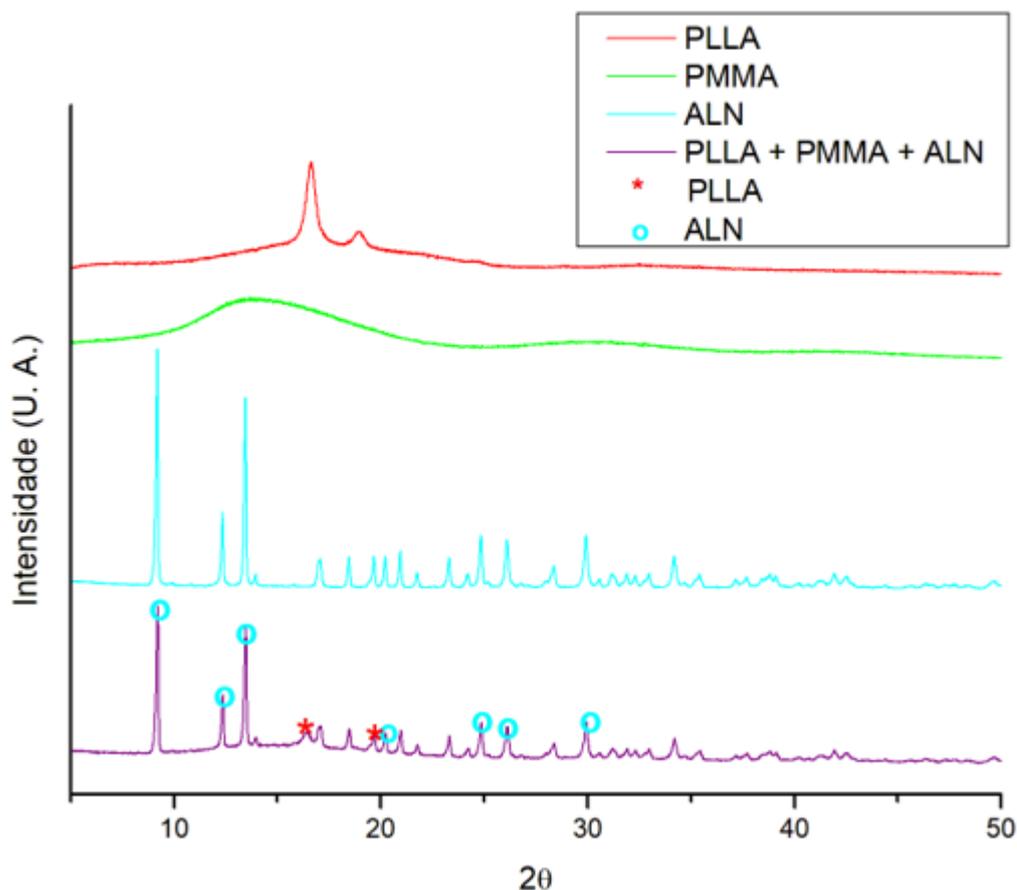
Figura 25 – Difratogramas obtidos para o PMMA e ALN puros e a sua mistura binária (PMMA+ALN).



A partir dessa imagem, é possível observar que a mistura binária apresenta os sete principais picos característicos do ALN e uma banda larga do PMMA entre 10 e 20° em menor intensidade, como esperado, devido à alta cristalinidade do ALN. Considerando que o comportamento dos componentes foi similar na mistura binária, suas estruturas não sofreram modificações significativas e, portanto, não ocorreram interações significativas entre eles.

Na Figura 26 são apresentados os difratogramas para os três componentes puros e a sua mistura ternária.

Figura 26 – Difratogramas obtidos para os componentes puros e a sua mistura ternária (PLLA+PMMA+ALN).



Na mistura ternária é possível observar os dois picos do PLLA, os sete principais picos característicos do ALN e o halo amorfo do PMMA entre 10 e 20° em menor intensidade, o que pode ser explicado devido à alta cristalinidade da mistura PLLA+ALN e porque os três componentes estão em proporção 1:1:1. Assim, considerando que o difratograma da mistura ternária se comportou de forma similar aos componentes puros e suas misturas binárias, não ocorreram interações significativas entre os componentes que caracterize incompatibilidade.

4.2 EXTRUSÃO

Para avaliar os efeitos dos teores de PMMA e ALN no processo de produção dos filamentos nessa etapa do estudo de discussão dos seus efeitos sobre a característica visual e o diâmetro dos filamentos, atribuiu-se uma nomenclatura a cada um deles que é apresentada na Tabela 6, onde também é apresentada a quantidade em massa utilizada de cada componente nos filamentos.

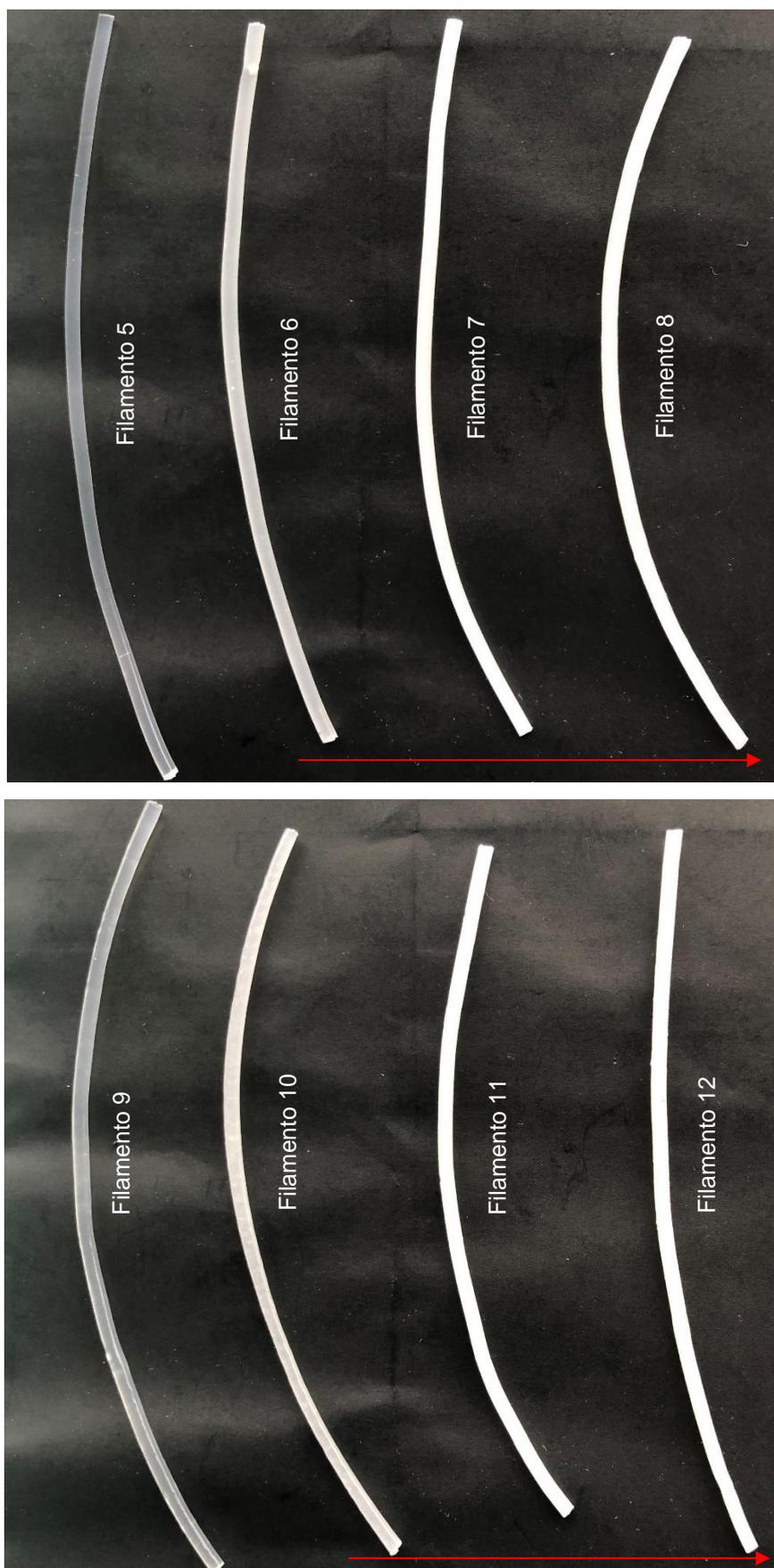
Tabela 6 – Nomenclatura e composição dos filamentos produzidos.

Nomenclatura	Composição	Massa (g)		
		PLLA	PMMA	ALN
PLLA puro	PLLA puro	35,00	-	-
Filamento 1	PLLA+15%PMMA	35,00	5,25	-
Filamento 2	PLLA+15%PMMA+2,5%ALN	35,00	5,25	0,87
Filamento 3	PLLA+15%PMMA+5%ALN	35,00	5,25	1,75
Filamento 4	PLLA+15%PMMA+7,5%ALN	35,00	5,25	2,62
Filamento 5	PLLA+20%PMMA	35,00	7,00	-
Filamento 6	PLLA+20%PMMA+2,5%ALN	35,00	7,00	0,87
Filamento 7	PLLA+20%PMMA+5%ALN	35,00	7,00	1,75
Filamento 8	PLLA+20%PMMA+7,5%ALN	35,00	7,00	2,62
Filamento 9	PLLA+25%PMMA	35,00	8,75	-
Filamento 10	PLLA+25%PMMA+2,5%ALN	35,00	8,75	0,87
Filamento 11	PLLA+25%PMMA+5%ALN	35,00	8,75	1,75
Filamento 12	PLLA+25%PMMA+7,5%ALN	35,00	8,75	2,62

Na Figura 27 é apresentada uma imagem dos filamentos produzidos e suas respectivas composições.

Figura 27 – Imagem dos filamentos produzidos.



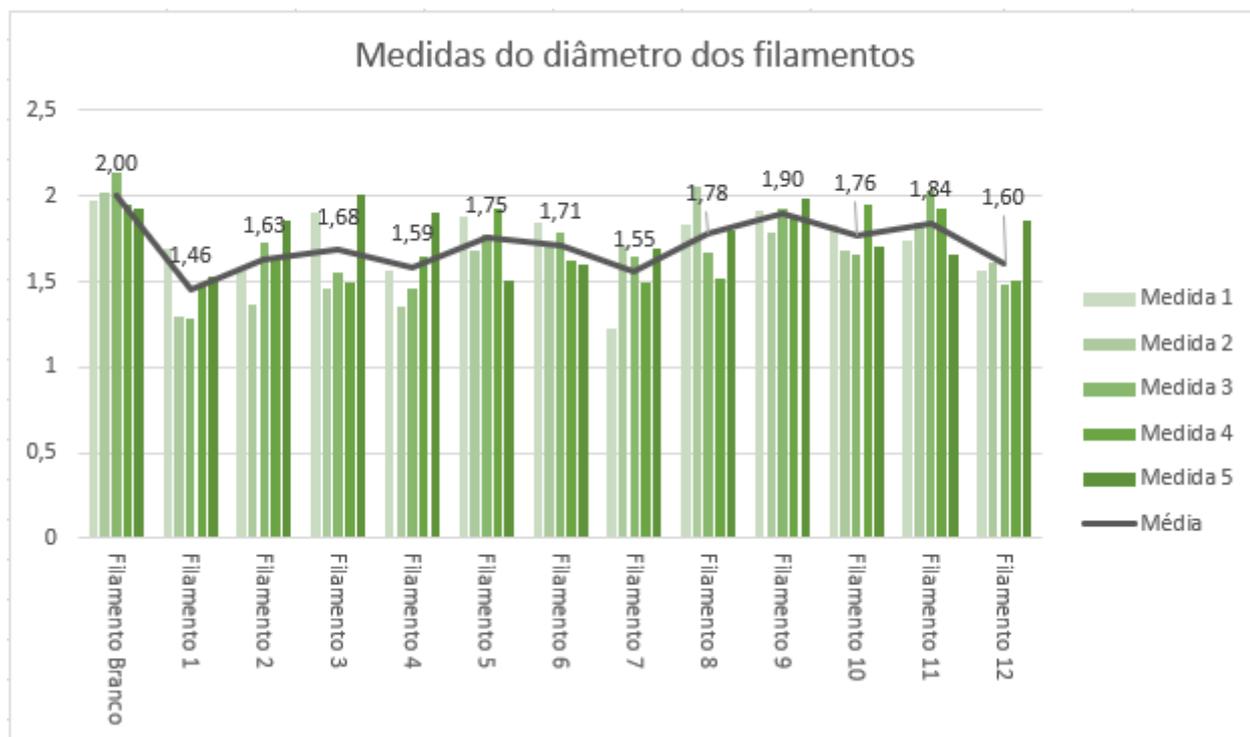


A partir da Figura 27, é possível observar que o filamento de PLLA puro apresenta superfície de tonalidade branca e os filamentos de PLLA contendo somente PMMA possuem um aspecto mais brilhante e transparente. Já nos filamentos contendo

ALN, à medida que aumenta a incorporação do fármaco, os filamentos adquirem tonalidade mais branca e opaca. De acordo com a análise visual, são observados cristais de tonalidade branca do fármaco dispersos na matriz polimérica. Com esta análise também foi constatado que os filamentos contendo 20 e 25% de PMMA apresentaram maior flexibilidade quando comparados aos demais fios – sendo o aumento mais expressivo nos filamentos contendo 25% de PMMA -, o que pode ser comprovado nas análises térmicas apresentadas a seguir.

Ainda sobre as características macroscópicas dos filamentos, foram realizadas cinco medidas em locais distantes ao longo dos filamentos utilizando um paquímetro digital e calculada a sua média aritmética. Na Figura 28 é apresentado o gráfico com as medidas dos diâmetros dos filamentos e as suas respectivas médias.

Figura 28 – Gráfico das medidas dos diâmetros dos filamentos.



O filamento de PLLA puro e os Filamentos 1, 5 e 9 de PLLA/PMMA apresentam os menores valores de desvio padrão (0,08 mm, 0,17 mm, 0,17 mm e 0,07 mm respectivamente), indicando diâmetro mais constante quando comparado aos filamentos contendo ALN, o que pode ser explicado pelos resultados de MEV-FEG apresentados mais adiante, onde esses filamentos apresentam superfície lisa e sem rugosidades e distorções.

Observando o gráfico da Figura 28, é possível aferir que os filamentos contendo ALN apresentaram grande amplitude de medidas nos filamentos com desvio padrão de 0,18 a 0,25 mm em relação à média de suas medidas. Além disso, apresentaram o

valor da média com até 0,29 mm de desvio em relação ao diâmetro padrão do bico da extrusora (1,75 mm). Isto pode indicar que o modelo de extrusora com somente uma zona de aquecimento e de alimentação utilizada não é o mais adequado para estas composições, uma vez que a variação significativa no diâmetro dos filamentos pode influenciar no posterior processamento por impressão 3D dos *scaffolds* - levando a inconsistências na impressão dos *scaffolds* à medida que a impressora deposita o volume esperado de matéria-prima com base em um diâmetro de 1,75 mm (WATER et al., 2015).

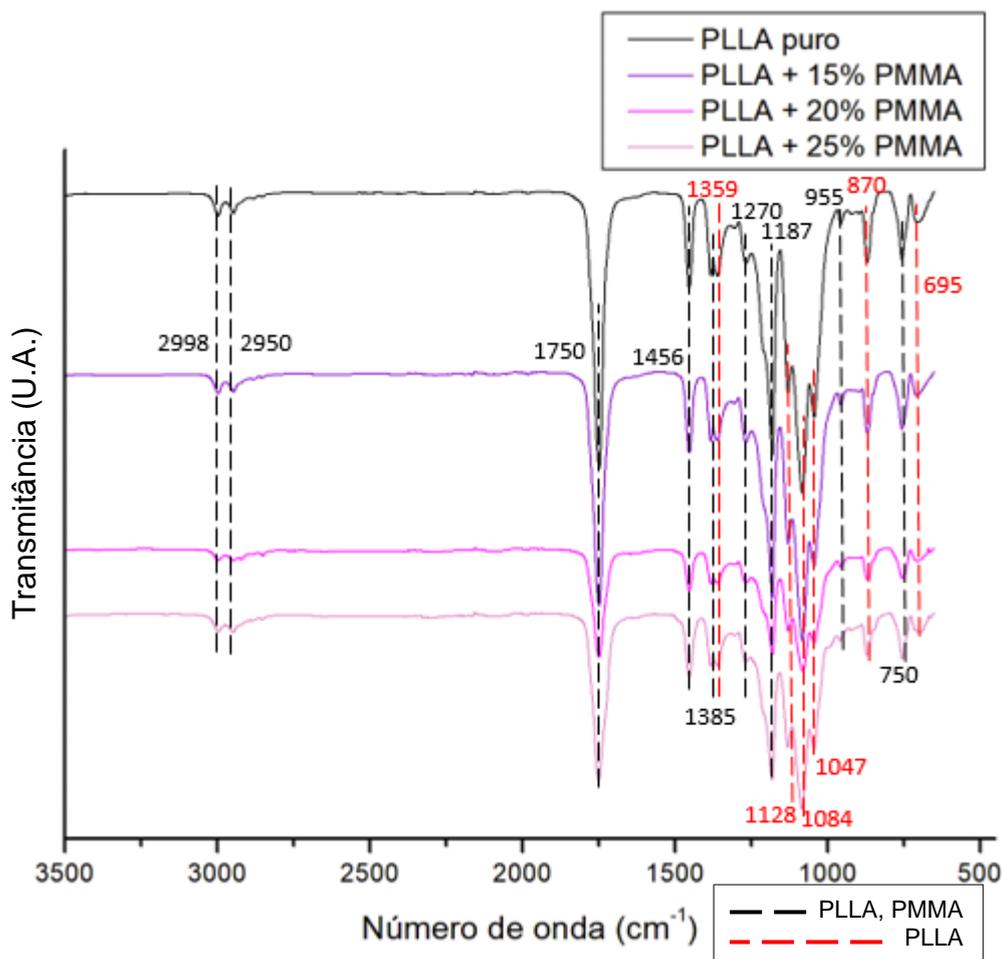
Foram realizados os testes de *Shapiro-Wilk*, *teste Q* e teste de *Levene* nos conjuntos de filamentos, com os resultados indicando que os valores das medidas dos filamentos são considerados normais, não há anomalias dentre as medidas e as suas variâncias são homogêneas com 99% de confiança. Então foi possível realizar o teste *t de student* para médias independentes para comparar as médias dos filamentos e identificar se são considerados estatisticamente diferentes ou iguais entre si.

Com os resultados, foi identificado que somente o filamento de PLLA puro e o Filamento 1 são estatisticamente diferentes, sendo que os demais filamentos possuem médias estatisticamente iguais entre si. Apesar desse resultado, a variabilidade no diâmetro dos filamentos foi constatada visualmente e influenciou no posterior processamento por impressão 3D apresentado mais adiante.

4.2.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Os efeitos da fusão dos componentes e das variáveis, percentual de PMMA e de ALN, sobre os principais grupos funcionais desses componentes estão apresentados nos espectros de FTIR. Na Figura 29 é possível analisar o efeito do aumento percentual de PMMA nos filamentos de composição binária PLLA+PMMA e, na Figura 30, os efeitos de ambas as variáveis nos filamentos ternários.

Figura 29 - Espectros de FTIR obtidos para os filamentos de PLLA e aqueles produzidos com 15, 20 e 25% de PMMA respectivamente.

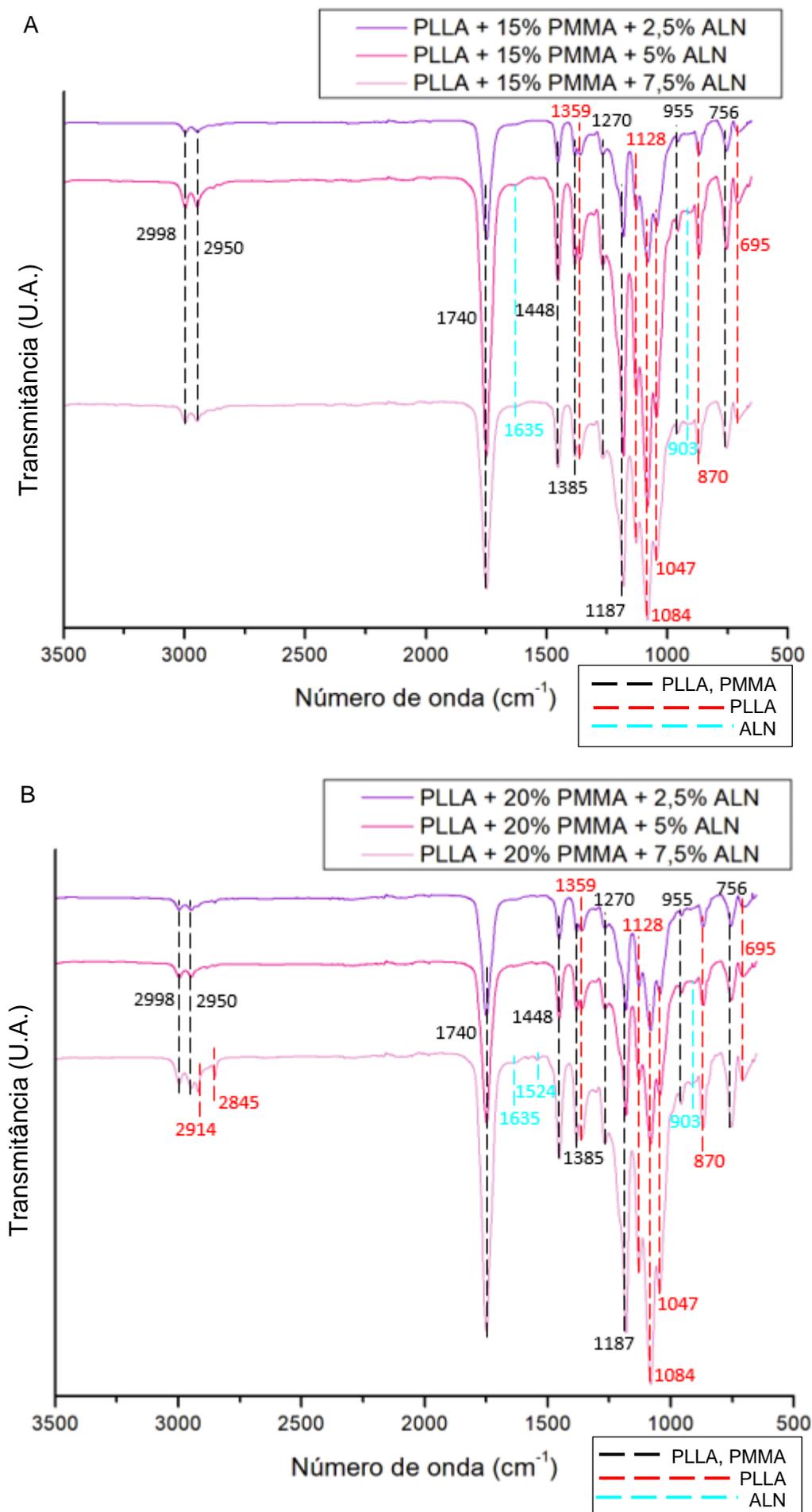


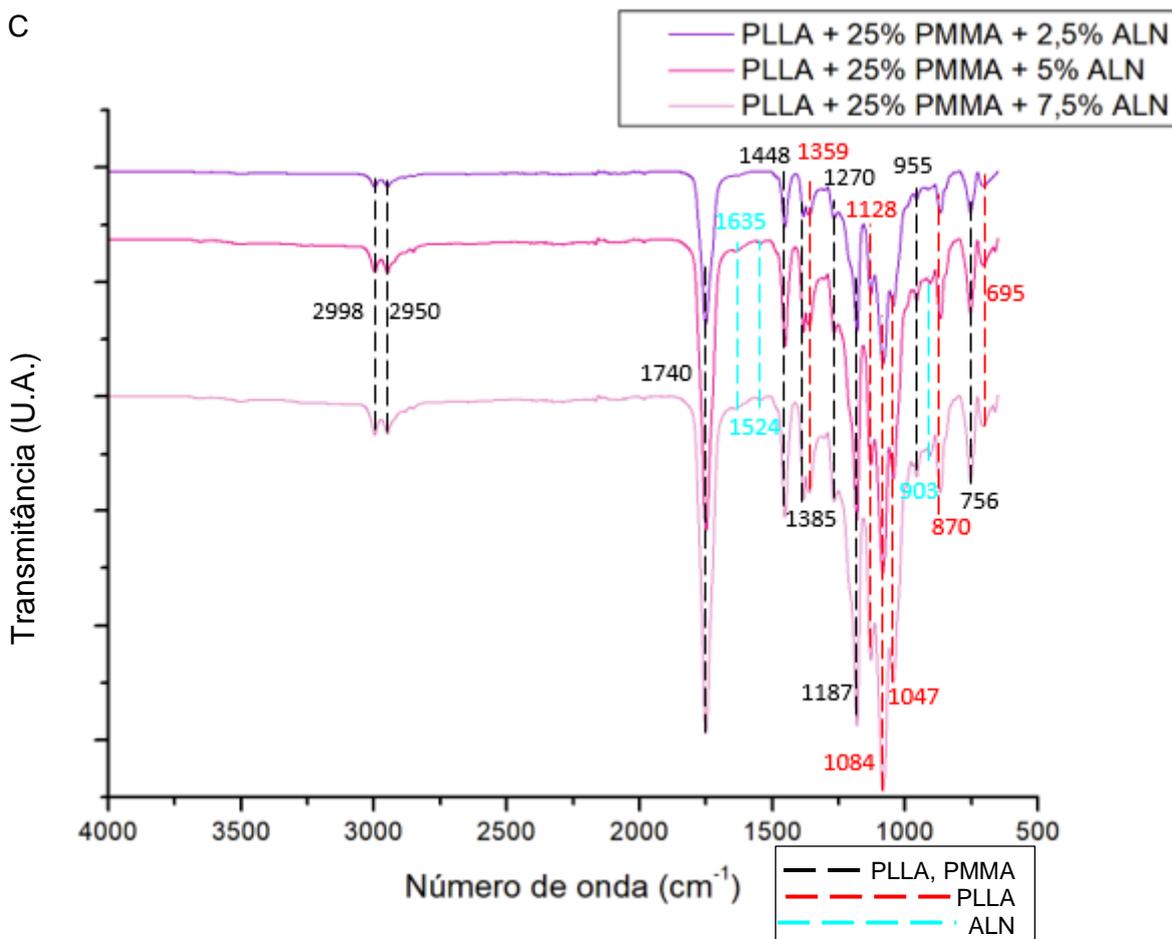
As bandas características do PMMA em 1239 cm^{-1} (C-O), 1063 , 987 e em 841 cm^{-1} (C-C) não foram observadas em todos os filamentos devido à baixa intensidade dessas bandas e pela porcentagem do polímero nos filamentos (15-25%). Também não foi observada a banda característica do PMMA em 1147 cm^{-1} (C-O-C) devido à porcentagem do polímero nos filamentos e porque a banda intensa do PLLA em 1084 cm^{-1} (C-O-C) a sobrepõe.

A intensidade da banda em 870 cm^{-1} , correspondente a região cristalina do PLLA (YUNIARTO et al., 2016), é reduzida com a incorporação crescente do PMMA nos filamentos, reforçando o papel desse polímero na redução da cristalinidade do PLLA. As demais bandas características de cada polímero permaneceram similares.

Na Figura 30 são apresentados os espectros de FTIR obtidos para os filamentos contendo 15% de PMMA (A), 20% de PMMA (B), 25% de PMMA (C) e percentuais variáveis de ALN.

Figura 30 - Espectros de FTIR obtidos para os filamentos de PLLA contendo PMMA e ALN.





Nestes filamentos, a maior parte das bandas da matriz polimérica permaneceu nos mesmos lugares, não ocorrendo mudanças na estrutura química da matriz. Contudo, há mudanças na intensidade nas bandas características do PLLA em 1750 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1084 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1128 e 1047 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} , devido ao encurtamento das moléculas do polímero que induz à formação de novos grupos de ácido e afetando as bandas dos grupos éster e carbonila. Há uma certa tendência de aumento nessas bandas com o aumento do percentual de ALN nos filamentos, isto ocorre pela presença de moléculas de água no fármaco (ALN) que induzem à degradação do polímero por hidrólise e pela contribuição da degradação térmica pelo processamento – que induz à despolimerização do PLLA (CIFUENTES et al., 2017).

Foram observadas bandas de baixa absorção características do ALN nos filamentos contendo 5 e 7,5% de ALN (1635 , 1524 e 903 cm^{-1}), indicando que há cristais do fármaco presentes na superfície desses filamentos. Além disso, a intensidade da banda em 870 cm^{-1} do PLLA aumenta com a incorporação crescente do ALN, o que também reforça o aumento da cristalinidade causado pelo fármaco apresentado nas análises de DSC e DRX do estudo de compatibilidade.

As bandas em 2914 e em 2845 cm^{-1} observadas no filamento de composição 20%PMMA+7,5%ALN são atribuídas ao estiramento do grupo CH_2 de deformação

angular simétrica para o PLLA (BITENCOURT et al., 2017; FERRÁNDEZ-MONTERO et al., 2020).

4.2.2 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Na Figura 31 são apresentadas as curvas DSC de 1º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA puro, PLLA+15% PMMA, PLLA+20% PMMA e PLLA+25% PMMA e na Tabela 7 são apresentados os dados obtidos dessas curvas de temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de fusão (T_m), entalpia de fusão (ΔH_m), temperatura de cristalização (T_c), entalpia de cristalização (ΔH_c) e o grau de cristalinidade (X_c) calculado a partir destes dados.

Figura 31 – Curvas DSC de 1º aquecimento obtidas para o filamento de PLLA e os filamentos contendo 15, 20 e 25% de PMMA.

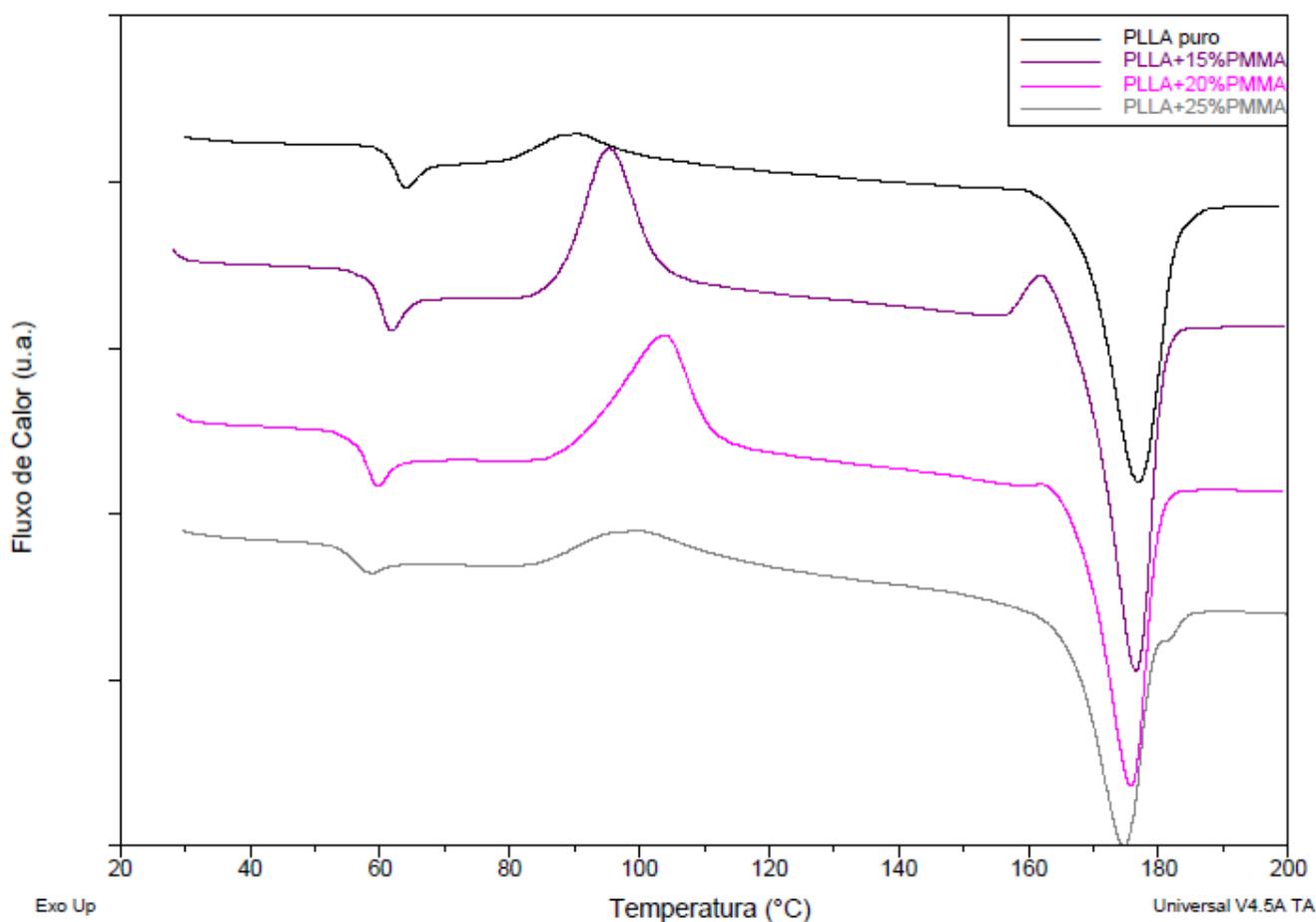


Tabela 7 – Resumo dos valores de T_g , T_m , T_c , ΔH_m , ΔH_c e X_c obtidos a partir das curvas DSC do filamento de PLLA e daqueles produzidos com 15, 20 e 25% de PMMA.

Filamento	T_g (°C)	T_{m1} (°C)	ΔH_{m1} (J/g)	T_{c1} (°C)	T_{c2} (°C)	ΔH_{c1} (J/g)	ΔH_{c2} (J/g)	X_c (%)
PLLA puro	59,2	176,7	48,9	92,9	160,3	24,8	5,9	19,4
PLLA+15%PMMA	58,3	176,4	46,5 ↓	95,5 ↑	161,4	28,2 ↑	4,1	17,6 ↓
PLLA+20%PMMA	56,9	175,7	39,1 ↓	104,4 ↑	-	30,1 ↑	-	11,6 ↓
PLLA+25%PMMA	56,7	174,6 ↓	38,3 ↓	106,9 ↑	-	29,3 ↑	-	12 ↓

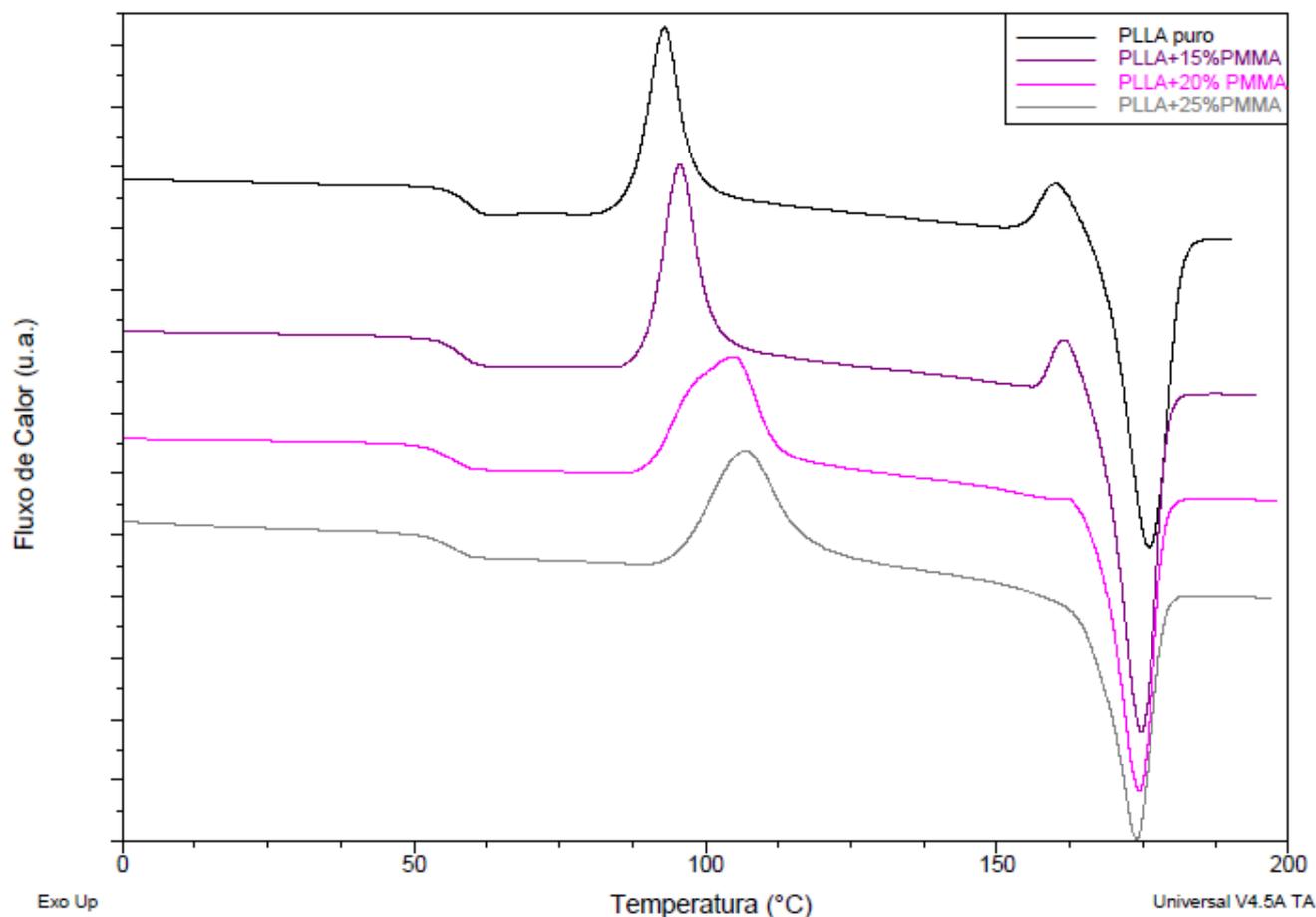
Na curva de 1° aquecimento para o filamento de PLLA puro (Figura 31) foi identificado o pico de fusão com T_m igual a 176,7 °C, este valor é muito próximo ao encontrado para o polímero puro sem processamento (175,5 °C). E os filamentos contendo 15, 20 e 25% de PMMA apresentaram valores de T_m muito similares, com o menor ponto de fusão apresentado pelo filamento contendo 25% de PMMA. Um menor ponto de fusão resulta em um maior índice de fluidez, o que facilita o processamento por fusão (WANG et al., 2018).

Já o grau de cristalinidade obtido para o filamento de PLLA puro foi de 19,4%, valor um pouco acima do encontrado para o material bruto (13,4%), indicando que nas condições de processamento por extrusão a cristalinidade é favorecida (SILVEIRA, 2015).

Nos filamentos contendo PMMA foi observada uma redução progressiva da ΔH_m com o aumento da incorporação de PMMA nos filamentos, o que corrobora com a redução progressiva no percentual da cristalinidade observado (Tabela 7).

Na Figura 32 são apresentadas as curvas DSC de 2° aquecimento obtidas para o filamento de PLLA e os filamentos de PLLA contendo 15, 20 e 25% de PMMA.

Figura 32 – Curvas DSC de 2º aquecimento obtidas para o filamento de PLLA filamento de PLLA e os filamentos contendo 15, 20 e 25% de PMMA.



O filamento de PLLA puro apresentou T_g igual a 59,2 °C, temperatura próxima a encontrada para o PLLA sem processamento (58,4 °C). Com estes resultados pode-se inferir que o processamento por extrusão não teve efeitos relevantes sobre as propriedades térmicas da matriz polimérica. E nos demais filamentos contendo 15, 20 e 25% de PMMA foram observados valores de T_g muito similares (58,3 °C, 56,9 °C e 56,7 °C respectivamente).

O filamento de PLLA puro apresentou dois picos endotérmicos com T_c igual a 92,9 e 160,3 °C – valores também similares aos encontrados para o polímero sem processamento (93,6 e 161,7 °C). E em relação aos filamentos contendo PMMA, somente o filamento contendo o menor percentual de PMMA apresentou os dois picos de cristalização, enquanto os filamentos contendo 20 e 25% de PMMA não apresentaram o segundo pico exotérmico, o que pode ser explicado pelo efeito de restringir a cristalização do PMMA (JU et al., 2019).

Este resultado corrobora com a redução na T_g e com a análise visual dos filamentos, onde o filamento contendo 15% de PMMA apresentou pequeno aumento na flexibilidade do material e os filamentos contendo 20 e 25% de PMMA apresentaram um aumento na flexibilidade mais acentuado. No estudo de Bitencourt et al. (2017)

também foi observada redução na T_g e aumento na flexibilidade nos compósitos de PLLA e MDI (difênil-isocianato) processados por injeção.

Além disso, foi observada uma correlação entre T_c e ΔH_c , para os filamentos de PLLA+PMMA: à medida que aumenta a energia envolvida, a temperatura do processo de cristalização também aumenta (SIQUEIRA, 2018). No estudo de Silveira (2015) também foi observada uma diminuição do grau de cristalinidade e o deslocamento do pico de cristalização a frio para temperaturas superiores em composições de 90/10, 80/20 e 70/30 PLA/EMA-GMA. Também foi observada diminuição da intensidade do pico de cristalização pré fusão até o completo desaparecimento na composição 70/30 PLA/EMA-GMA, assim como ocorreu neste trabalho para as composições de PLLA contendo 20 e 25% de PMMA.

Na Figura 33 são apresentadas as curvas DSC de 1° aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 15% de PMMA e percentuais variáveis de ALN. E na Tabela 8 são apresentados os dados obtidos dessas curvas de temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de fusão (T_m), entalpia de fusão (ΔH_m), temperatura de cristalização (T_c), entalpia de cristalização (ΔH_c) - assim como os dados do filamento de composição PLLA+15%PMMA para parâmetros de comparação -, e o grau de cristalinidade (X_c) calculado a partir destes dados.

Figura 33 – Curvas DSC de 1º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 15% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

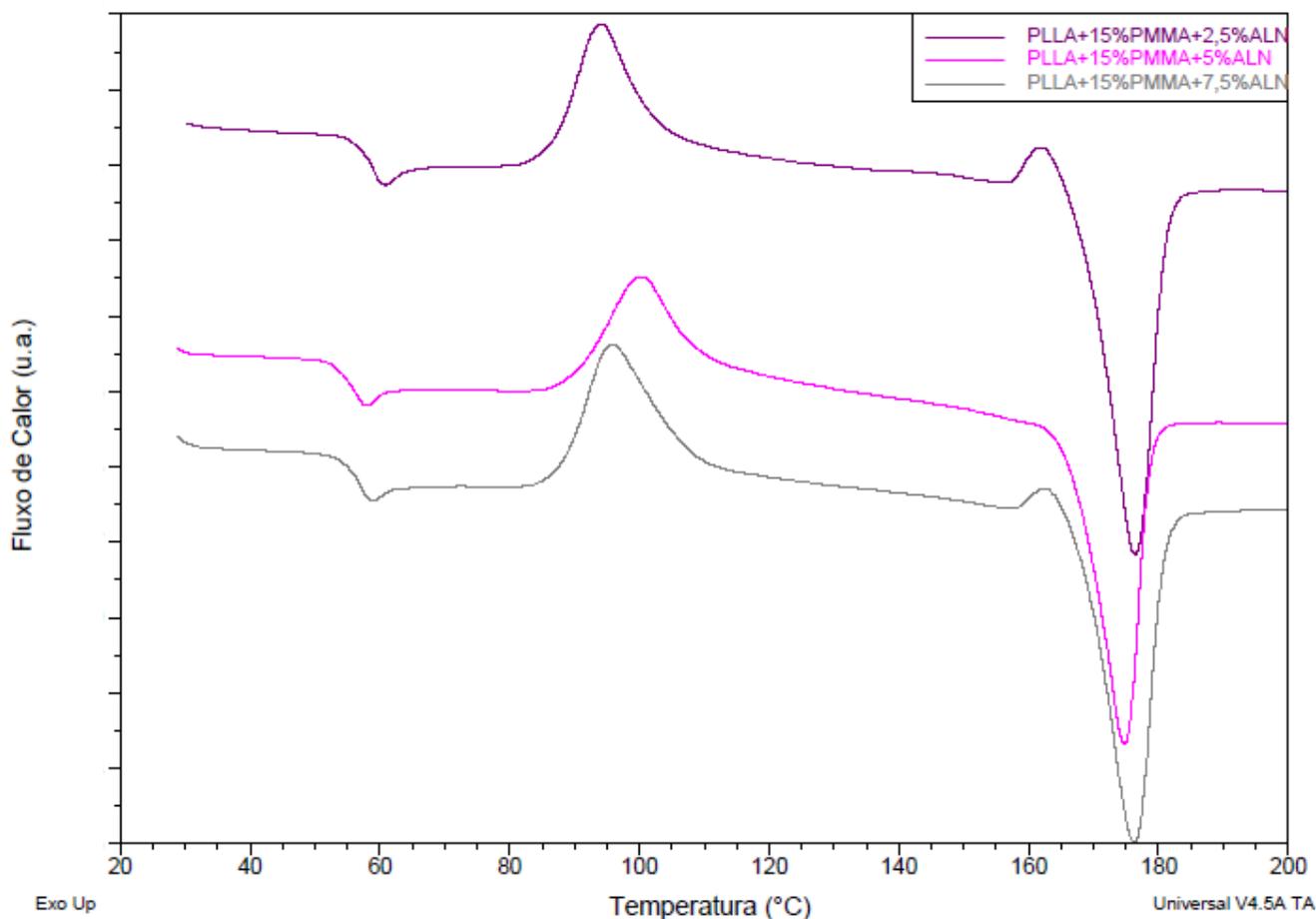


Tabela 8 – Resumo dos valores de T_g , T_m , T_c , ΔH_m , ΔH_c e X_c obtidos a partir das curvas DSC do filamento de PLLA contendo 15% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

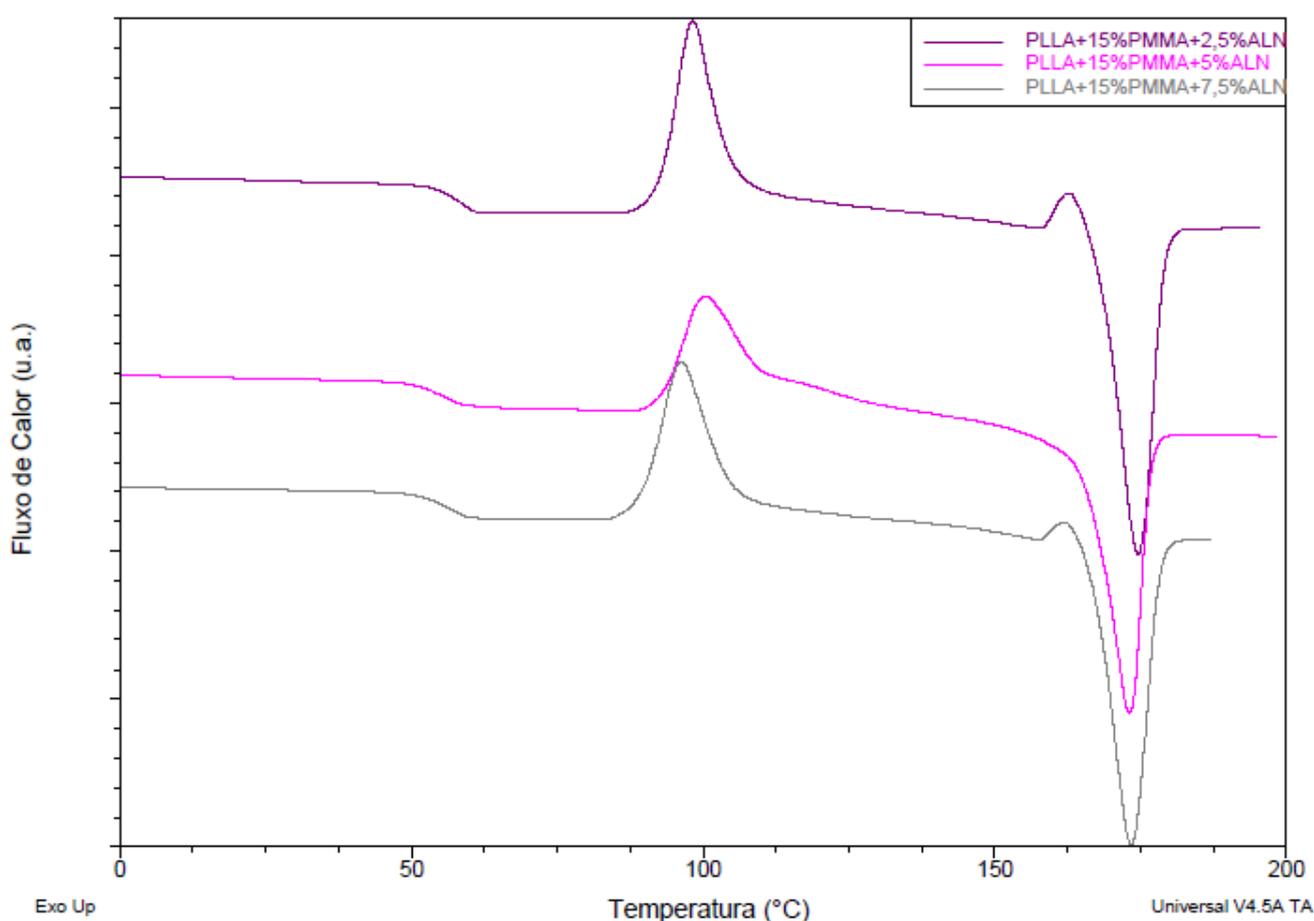
Filamento	T_g (°C)	T_{m1} (°C)	ΔH_{m1} (J/g)	T_{c1} (°C)	T_{c2} (°C)	ΔH_{c1} (J/g)	ΔH_{c2} (J/g)	X_c (%)
PLLA+15%PMMA	58,3	176,4	46,5	95,5	161,4	28,2	4,1	17,6
PLLA+15%PMMA +2,5%ALN	58,6	176,4	45,2	98,2	162,9	28,2	3,8	16,6
PLLA+15%PMMA +5%ALN	55,1	174,7	37,5	100,2	-	21,2	-	20,9↑
PLLA+15%PMMA +7,5%ALN	56,7	176,2	40,5↓	96,2	162,4	27,3	2,2	14,5↓

Na curva de 1º aquecimento (Figura 33), o filamento de composição PLLA+15%PMMA apresentou T_m igual a 176,4 °C e os demais filamentos apresentaram picos endotérmicos em temperaturas similares. O filamento contendo 15% de PMMA apresentou X_c igual a 17,6% e o filamento contendo 2,5% de ALN não apresentou significativa alteração no X_c , o que pode ser explicado pela baixa concentração do fármaco na matriz polimérica. O filamento contendo 5% de ALN

apresentou aumento de 17,6 para 20,9% de cristalinidade e o filamento contendo 7,5% de ALN apresentou 14,5% de cristalinidade, apesar da maior concentração do fármaco. Esta redução na cristalinidade pode ser explicada pela formação de cristalitos de PLLA disformes pela presença dos domínios sólidos de ALN na matriz (AGÜERO et al., 2020)

Na Figura 34 são apresentadas as curvas DSC de 2º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 15% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

Figura 34 – Curvas DSC de 2º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 15% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.



Os filamentos contendo 15% de PMMA e 2,5, 5 e 7,5% de ALN apresentaram T_g igual a 58,6, 55,1 e 56,7 °C respectivamente, valores similares ao encontrado para o filamento de composição PLLA+15%PMMA (58,3 °C), não apresentando alterações significativas.

A ausência de alterações significativas na T_g e T_m desses filamentos indica que não ocorreram interações moleculares entre os componentes durante o processamento por extrusão (BOETKER et al., 2016).

Os filamentos contendo 2,5% de ALN e 7,5% de ALN apresentaram T_c e ΔH_c similares ao observado para o filamento contendo somente PMMA, enquanto o

filamento contendo 5% de ALN não apresentou o segundo pico de cristalização e, curiosamente, este filamento apresentou o maior percentual de cristalinidade do grupo. O filamento de composição PLLA+15%PMMA+2,5%ALN apresentou picos de cristalização mais altos e estreitos - indicando a formação de cristais de tamanho mais regular (SILVEIRA, 2015).

Na Figura 35 são apresentadas as curvas DSC de 1º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 20% de PMMA e percentuais variáveis de ALN. E na Tabela 9 são apresentados os dados obtidos dessas curvas de temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de fusão (T_m), entalpia de fusão (ΔH_m), temperatura de cristalização (T_c), entalpia de cristalização (ΔH_c) - assim como os dados do filamento de composição PLLA+20%PMMA para parâmetros de comparação -, e o grau de cristalinidade (X_c) calculado a partir destes dados.

Figura 35 – Curvas DSC de 1º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 20% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

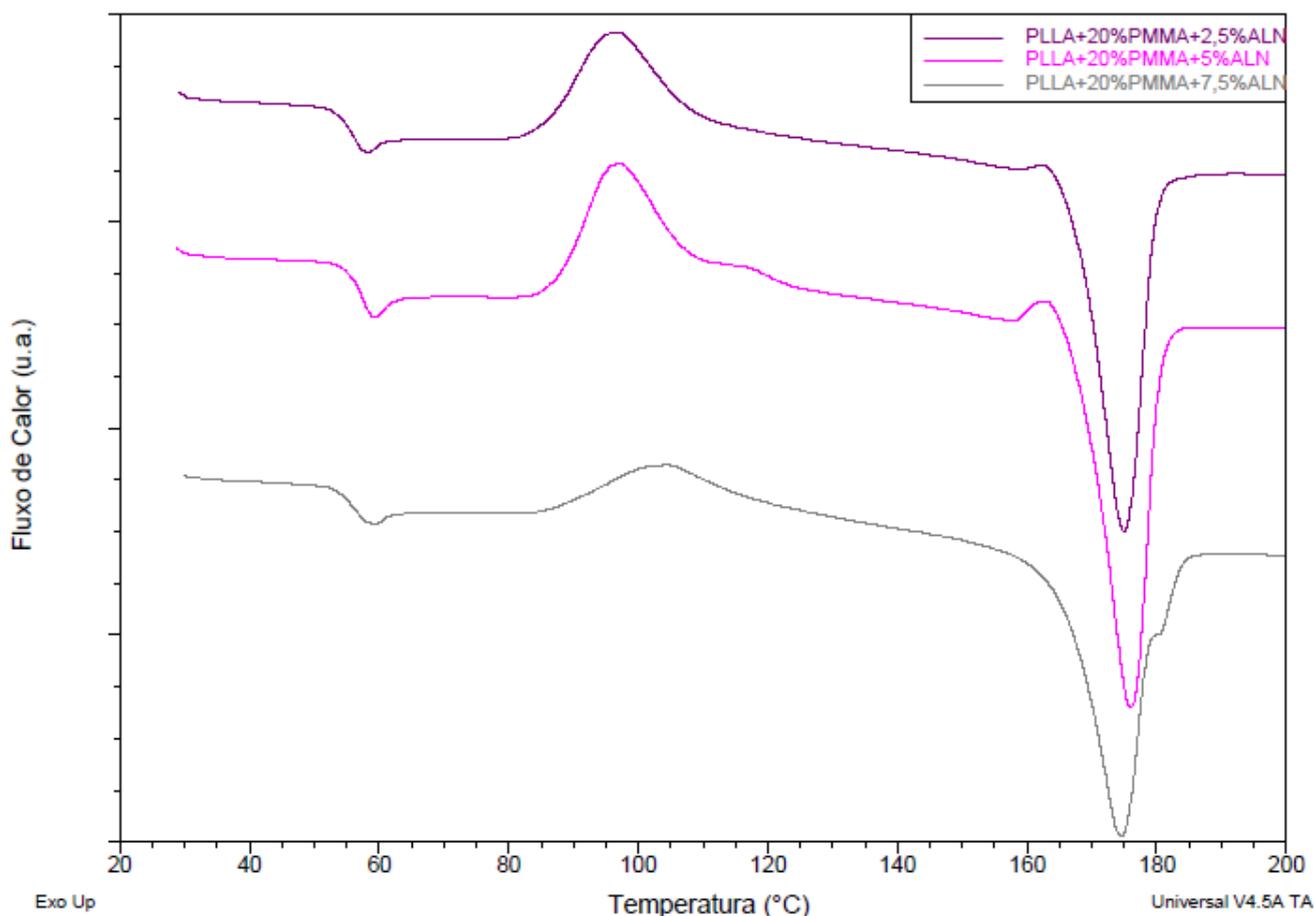


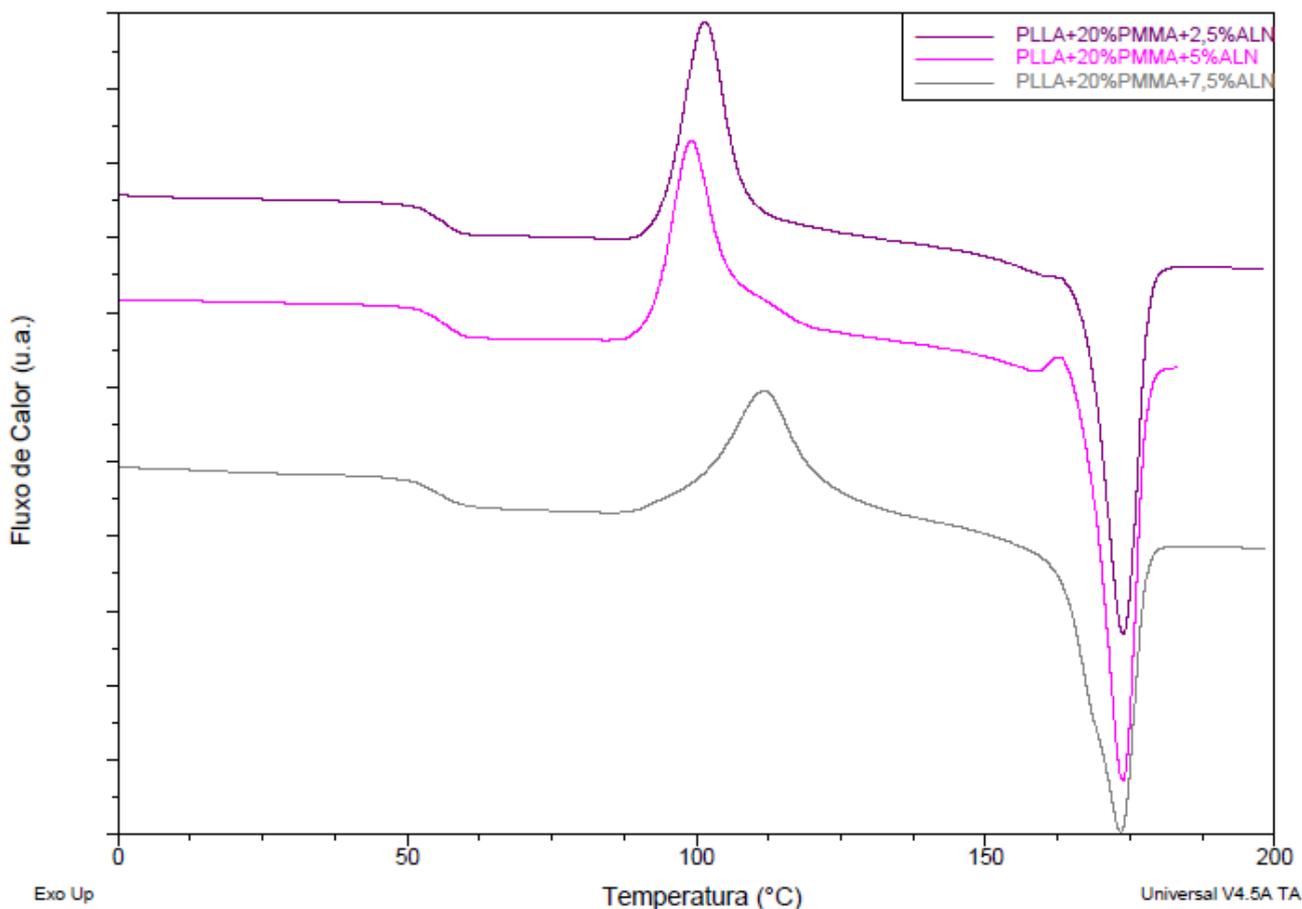
Tabela 9 – Resumo dos valores de T_g , T_m , T_c , ΔH_m , ΔH_c e X_c obtidos a partir das curvas DSC do filamento de PLLA contendo 20% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

Filamento	T_g (°C)	T_{m1} (°C)	ΔH_{m1} (J/g)	T_{c1} (°C)	T_{c2} (°C)	ΔH_{c1} (J/g)	ΔH_{c2} (J/g)	X_c (%)
PLLA+20%PMMA	56,9	175,7	39,1	104,4	-	30,1	-	11,6
PLLA+20%PMMA +2,5%ALN	56,3	174,9	38,6	101,5	-	30,5	-	10,7
PLLA+20%PMMA +5%ALN	56,9	176	41,6 ↑	99,1	163,1	31,4	1,1	12,1 ↑
PLLA+20%PMMA +7,5%ALN	56,2	174,5	40,5 ↑	111,9	-	28,9	-	15,9 ↑

De acordo com a Tabela 9, o filamento de composição PLLA+20%PMMA apresentou T_m igual a 175,7 °C e os demais filamentos apresentaram picos de fusão em temperaturas similares. Os filamentos contendo 5 e 7,5% de ALN apresentaram aumento tanto no percentual de cristalinidade como na ΔH_m em relação ao filamento contendo somente PMMA. Este resultado é esperado pelo maior percentual de fármaco presente e porque com maior cristalinidade, maior energia é consumida na fusão dos cristais (SIQUEIRA, 2018). Já o filamento contendo 2,5% de ALN não apresentou modificações significativas no percentual de cristalinidade e na entalpia de fusão, devido à baixa concentração do fármaco nos filamentos.

Na Figura 36 são apresentadas as curvas DSC de 2° aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 20% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

Figura 36 – Curvas DSC de 2º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 20% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.



O filamento de composição PLLA+20%PMMA apresentou T_g igual a 56,9 °C e os demais filamentos apresentaram T_g com valores muito similares (56,3, 56,9 e 56,2 °C respectivamente).

Além disso, os filamentos contendo 20% de PMMA e 2,5% e 7,5% de ALN apresentaram somente um pico de cristalização com T_c e ΔH_c em valores muito próximos, enquanto o filamento contendo 5% de ALN apresentou um segundo pico exotérmico com T_c e ΔH_c iguais a 163,1 °C e 1,1 J/g respectivamente. O aparecimento deste segundo pico pode estar relacionado ao efeito nucleante do fármaco na matriz polimérica.

A ausência de alterações significativas na T_g e T_m desses filamentos indica que não ocorreram interações moleculares entre os componentes durante o processamento por extrusão (BOETKER et al., 2016).

Na Figura 37 são apresentadas as curvas DSC de 1º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 25% de PMMA e percentuais variáveis de ALN. E na Tabela 10 são apresentados os dados obtidos dessas curvas de temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de fusão (T_m), entalpia de fusão (ΔH_m), temperatura de cristalização (T_c), entalpia de cristalização (ΔH_c) - assim como os dados do filamento

de composição PLLA+25%PMMA para parâmetros de comparação -, e o grau de cristalinidade (X_c) calculado a partir destes dados.

Figura 37 – Curvas DSC de 1º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 25% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

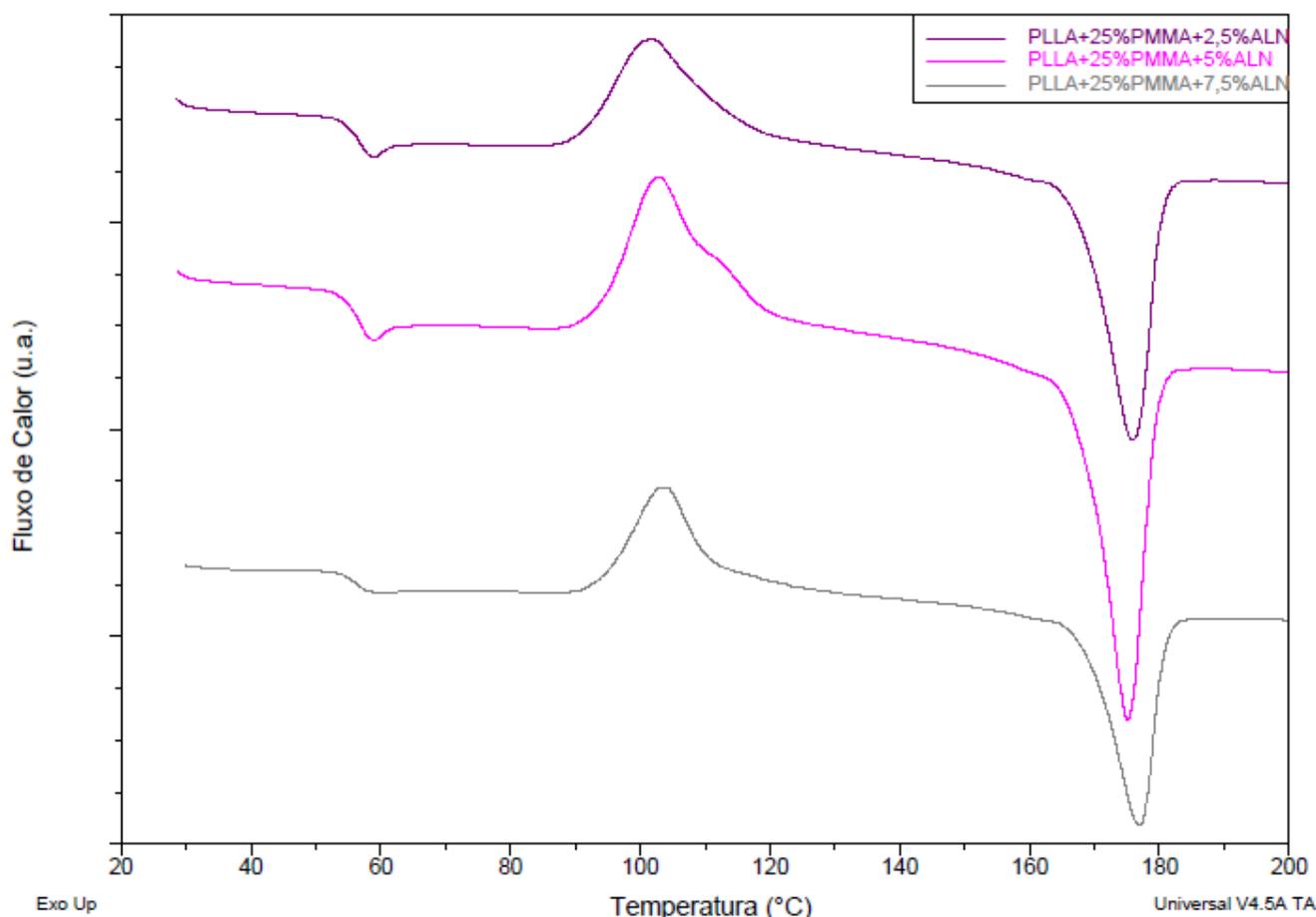


Tabela 10 – Resumo dos valores de T_g , T_m , T_c , ΔH_m , ΔH_c e X_c obtidos a partir das curvas DSC do filamento de PLLA contendo 25% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

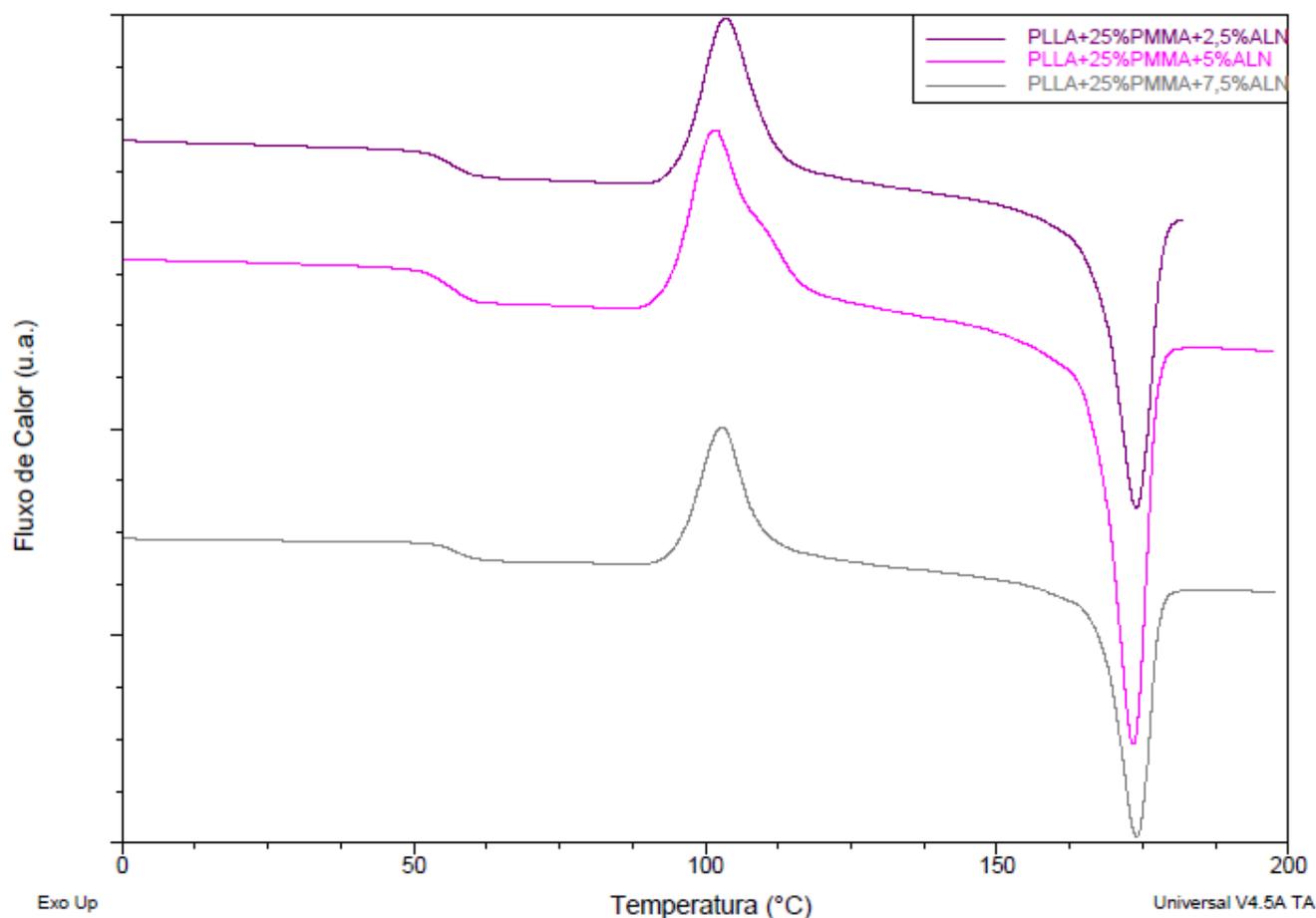
Filamento	T_g (°C)	T_{m1} (°C)	ΔH_{m1} (J/g)	T_{c1} (°C)	T_{c2} (°C)	ΔH_{c1} (J/g)	ΔH_{c2} (J/g)	X_c (%)
PLLA+25%PMMA	56,7	174,6	38,3	106,9	-	29,3	-	12
PLLA+25%PMMA +2,5%ALN	57,1	175,8	29,8 ↓	103,5 ↓	-	24,1 ↓	-	7,8 ↓
PLLA+25%PMMA 5%ALN	57,1	175,1	37,1	101,5 ↓	-	29,1 ↓	-	11,2
PLLA+25%PMMA +7,5%	57,9	176,8	22,5 ↓	102,8 ↓	-	17,5 ↓	-	7,1 ↓

O Filamento contendo 25% de PMMA apresentou um pico endotérmico com T_m igual a 174,6 °C e os filamentos contendo ALN apresentaram valores de T_m muito similares. O filamento de composição PLLA+25%PMMA apresentou 12% de

cristalinidade e ΔH_m igual a 38,3 J/g e os filamentos contendo ALN apresentaram pequena redução na cristalinidade e na entalpia de fusão, o que pode indicar a formação de cristaltos disformes. No estudo de Huang; Liu; Zhao (1998) foi observado fenômeno similar pela interação interfacial de fibras com a matriz polimérica que favoreceu a nucleação mas reduziu o crescimento do cristal.

Na Figura 38 são apresentadas as curvas DSC de 2º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 25% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

Figura 38 – Curvas DSC de 2º aquecimento obtidas para os filamentos de PLLA contendo 25% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.



Para os filamentos contendo 25% de PMMA e 2,5% e 7,5% de ALN também foi observada uma correlação entre a temperatura de cristalização (T_c) e a entalpia de cristalização (ΔH_c), uma vez que, à medida que a T_c diminui, o ΔH_c também diminui em relação aos valores observados para o filamento contendo 25% de PMMA.

Além disso, esse filamento apresentou temperatura de transição vítrea igual a 56,7 °C e os demais filamentos não apresentaram modificações significativas na T_g , obtendo valores muito próximos. A ausência de alterações significativas na T_g e T_m desses filamentos indica que não ocorreram interações moleculares entre os

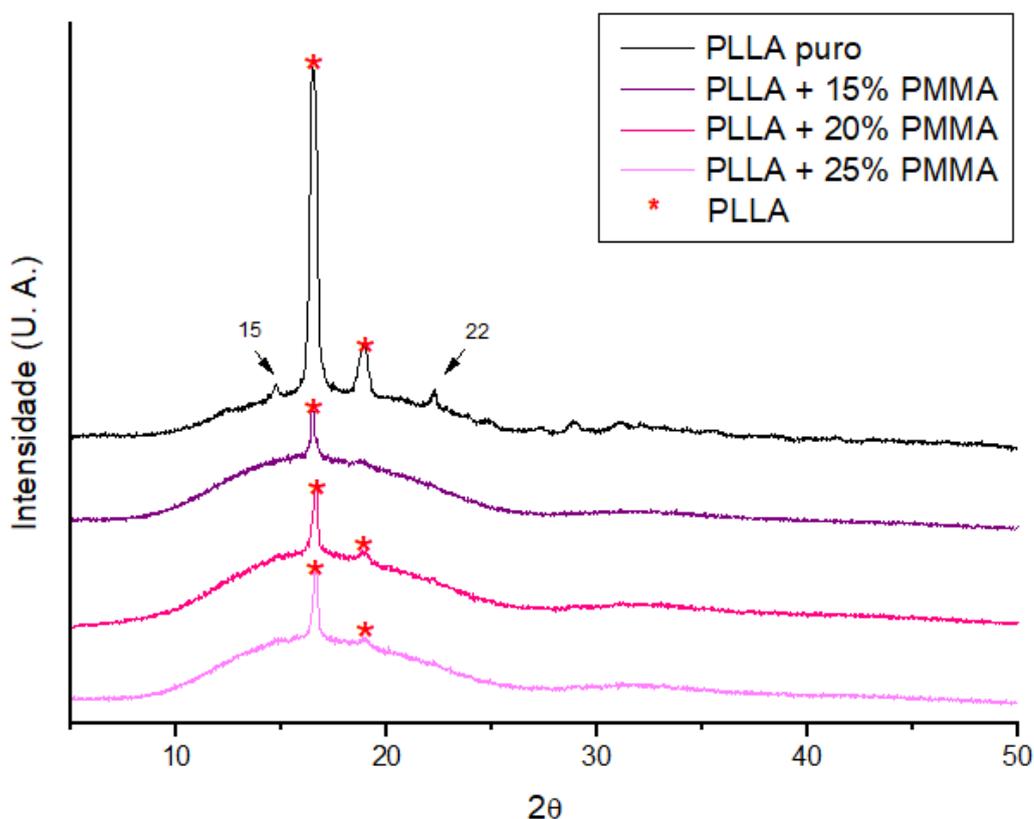
componentes durante o processamento por extrusão (BOETKER et al., 2016).

Todos os filamentos contendo 25% de PMMA apresentaram somente um evento de cristalização e foi observada novamente uma correlação entre os valores de T_c e ΔH_c para os filamentos contendo ALN quando comparado ao filamento contendo somente PMMA, com redução da energia envolvida na cristalização bem como na temperatura necessária para ocorrência desses efeitos. Esta redução na T_c dos filamentos contendo ALN pode indicar que o fármaco age como núcleo externo na formação de cristalitos de PLLA (AGÜERO et al., 2020).

4.2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Na Figura 39 são apresentados os difratogramas obtidos para o filamento de PLLA e aqueles produzidos com 15, 20 e 25% de PMMA.

Figura 39 - Difratogramas obtidos para o filamento de PLLA filamento e os filamentos contendo 15, 20 e 25% de PMMA.



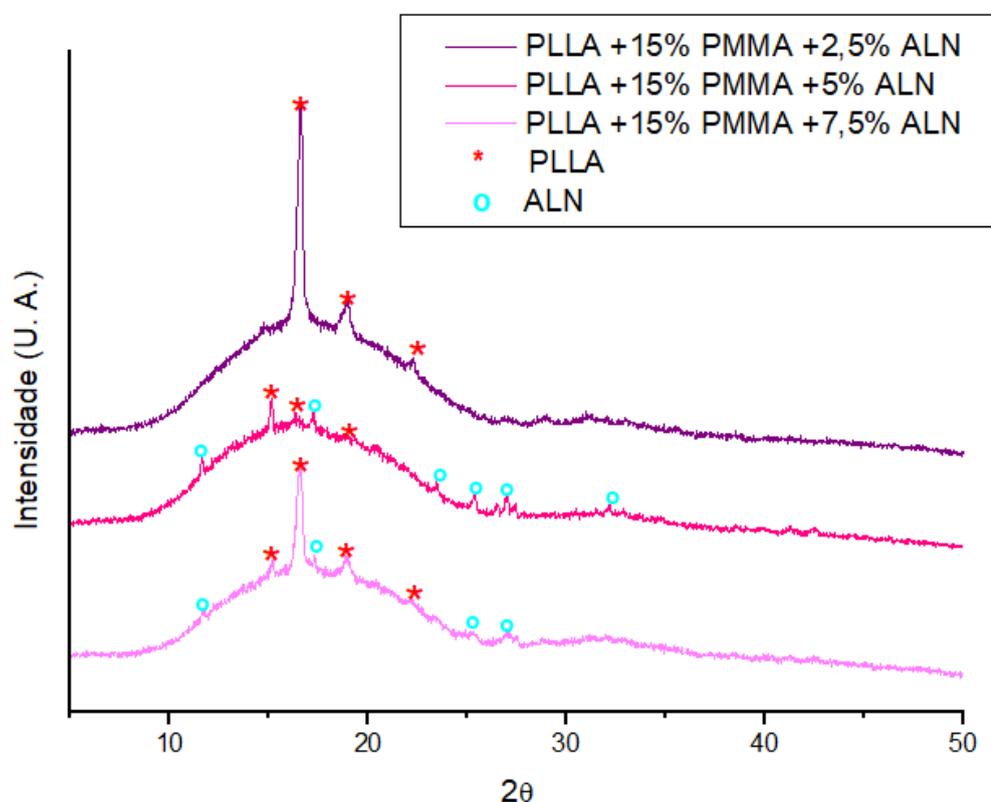
A partir desta figura, é possível observar no filamento de PLLA puro, além dos seus picos principais, picos de menor intensidade em 15° e 22° . Nos estudos de Delabarde et al. (2010) também foram observados estes picos para os filamentos de PLLA/nHA. O aparecimento destes picos corrobora com o aumento da cristalinidade

do filamento em relação ao PLLA bruto apresentado na análise de DSC.

Os demais filamentos contendo PMMA apresentaram picos de difração do PLLA em menor intensidade e há um aumento do halo amorfo com o aumento do percentual de PMMA nos filamentos, o que está em concordância com os resultados de FTIR e DSC que indicaram redução na cristalinidade dos filamentos contendo PMMA.

Na Figura 40 são apresentados os difratogramas obtidos para os filamentos de PLLA contendo 15% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

Figura 40 - Difratogramas obtidos para os filamentos de PLLA contendo 15% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

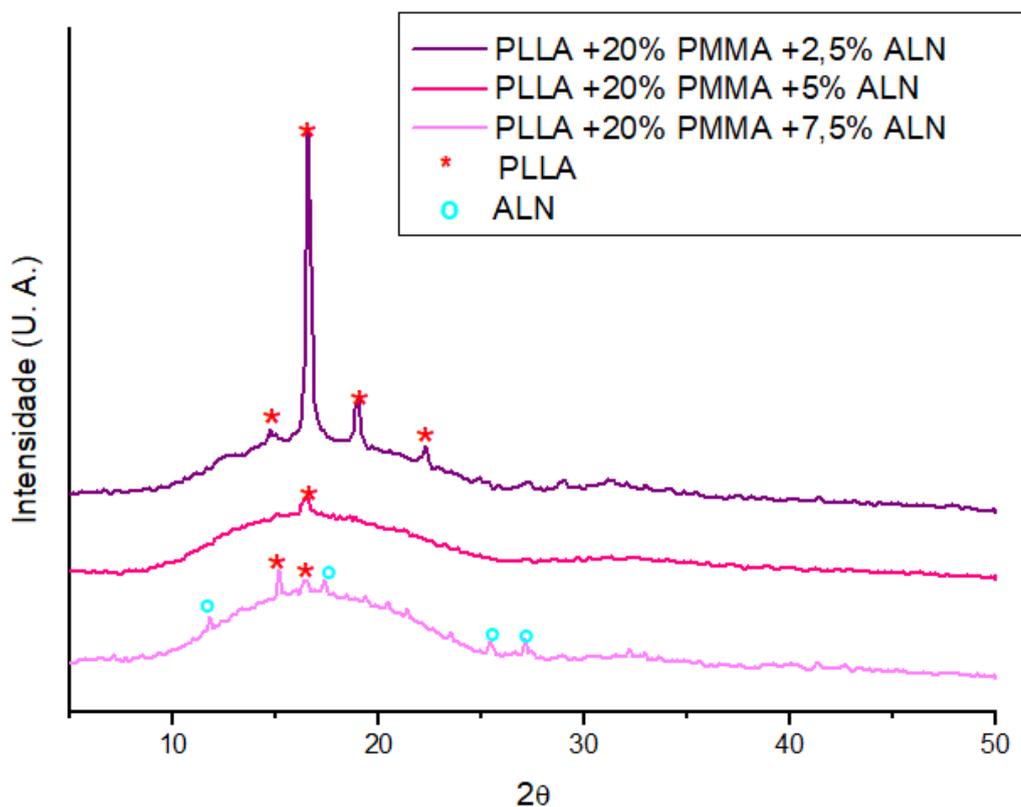


A partir desta figura, é possível observar que todos os filamentos apresentam natureza semicristalina.

Também é possível observar a presença dos picos característicos do PLLA em todos os filamentos, além de picos característicos do ALN em menor intensidade nos filamentos contendo 5 e 7,5% do fármaco. Este resultado é concordante com a análise de FTIR em que foram observadas bandas características do ALN de baixa intensidade nesses filamentos. A ausência destes picos no filamento contendo 2,5% de ALN pode ser explicada pela baixa concentração do fármaco, com a sua região cristalina abaixo dos limites de detecção do equipamento - usualmente este limite é em torno de 5% (m/m) (GOYANES et al., 2019).

Na Figura 41 são apresentados os difratogramas obtidos para os filamentos de PLLA contendo 20% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

Figura 41 - Difratogramas obtidos para os filamentos de PLLA contendo 20% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

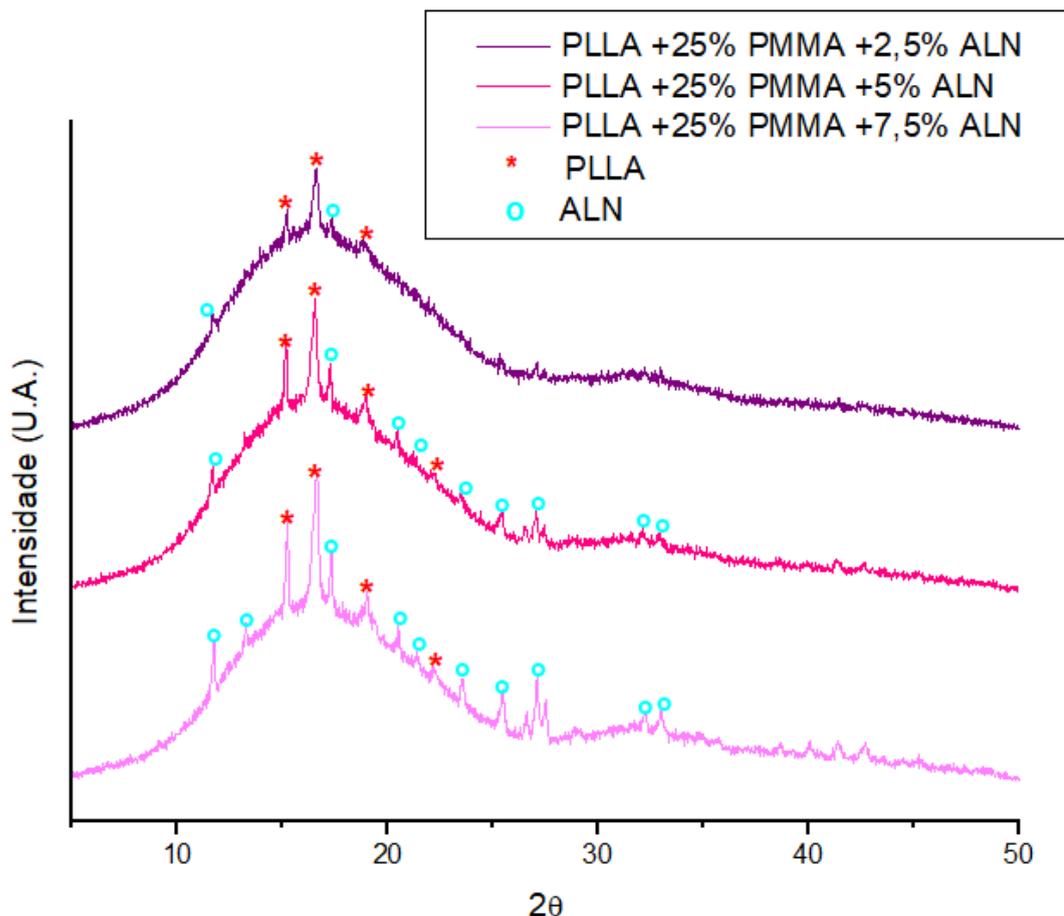


Nesta figura, é possível observar que todos os filamentos apresentam natureza semicristalina. Além disso, são visíveis os picos característicos do PLLA em todos os filamentos e picos característicos do ALN em menor intensidade no filamento contendo 7,5% de ALN. No filamento contendo 2,5% de ALN não apresenta picos característicos do fármaco devido à baixa concentração (GOYANES et al., 2019).

Curiosamente, no filamento contendo 5% de ALN não foram observados picos característicos do fármaco, apesar de o espectro FTIR apresentar bandas do ALN no filamento e nas imagens obtidas por MEV-FEG apresentadas a seguir há cristais do fármaco presentes na superfície do filamento. Isto pode ser indicar que na amostra analisada não havia a presença de cristais do fármaco na superfície, uma vez que a análise por DRX não é capaz de penetrar a amostra para detectar os cristais (HASER et al., 2017).

Na Figura 42 são apresentados os difratogramas obtidos para os filamentos de PLLA contendo 25% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.

Figura 42 - Difratomogramas obtidos para os filamentos de PLLA contendo 25% de PMMA e percentuais variáveis de ALN.



A partir dessa figura, é possível observar que o halo amorfo do PMMA é ainda mais visível nos filamentos, devido à alta concentração deste polímero.

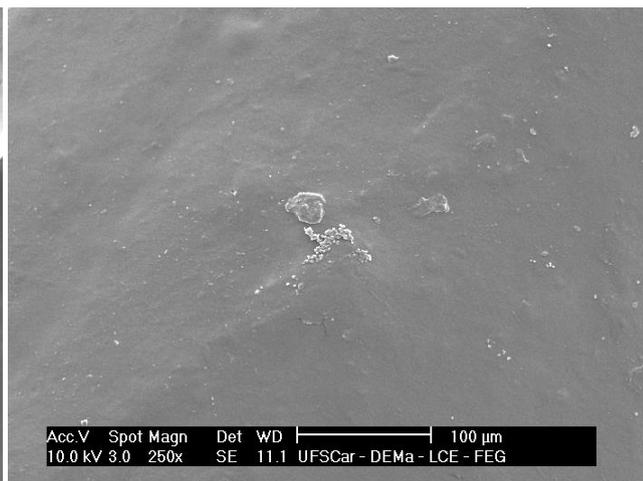
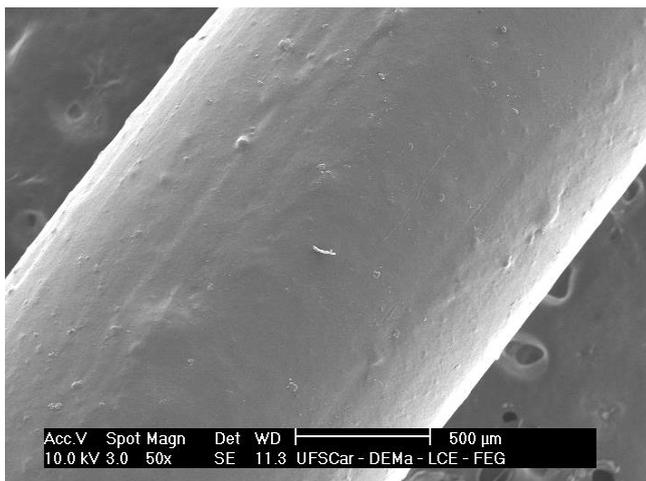
Também são visíveis picos característicos do PLLA e do ALN em todos os filamentos, com somente dois picos do ALN em menor intensidade no filamento contendo 2,5% do fármaco, devido à sua baixa concentração (COSTA, 2017).

Diferentemente dos gráficos anteriores, este apresentou um aumento visível dos picos característicos do PLLA com o aumento no percentual de ALN nos filamentos, salientando, mais uma vez, que o ALN atua como um agente de nucleação, que restringe o movimento da cadeia molecular e promove a cristalinidade da matriz polimérica (SRIVASTAVA et al., 2020). Este resultado está em desacordo com a redução da cristalinidade observada na análise de DSC.

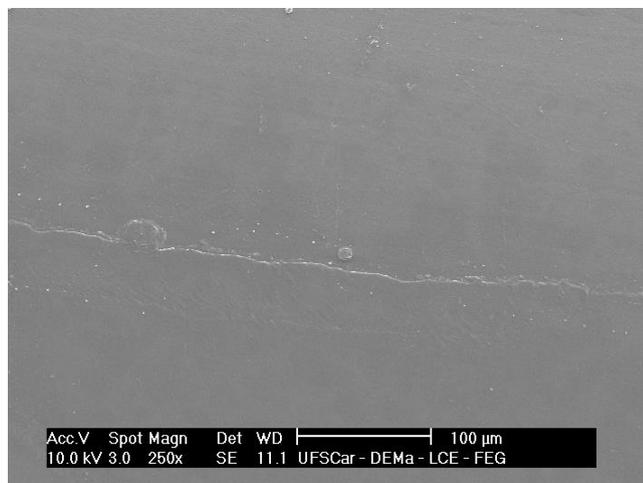
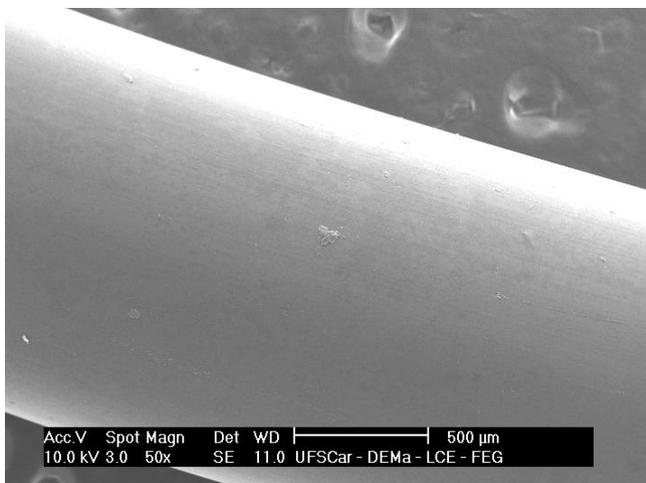
4.2.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA COM EMISSÃO DE CAMPO (MEV-FEG)

Na Figura 43 são apresentadas as imagens obtidas dos filamentos por MEV-FEG.

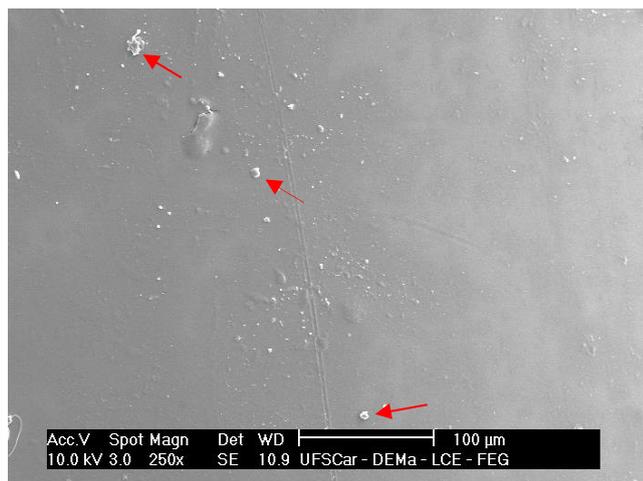
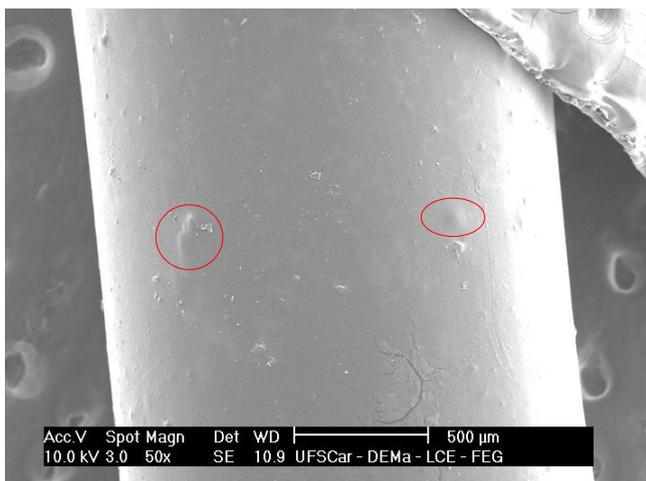
Figura 43 – Imagens dos filamentos obtidas por MEV-FEG.



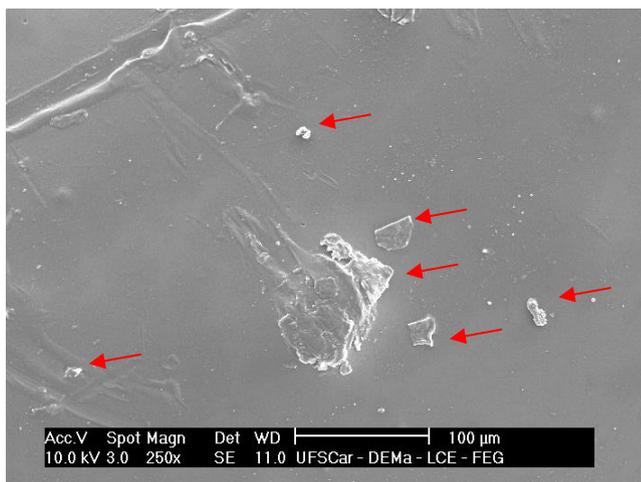
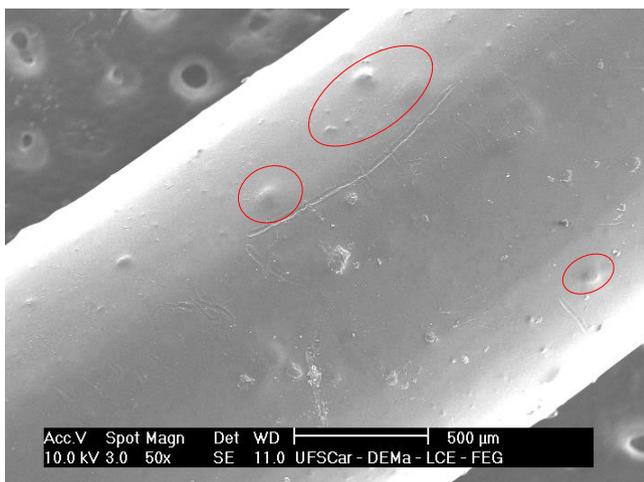
PLLA puro



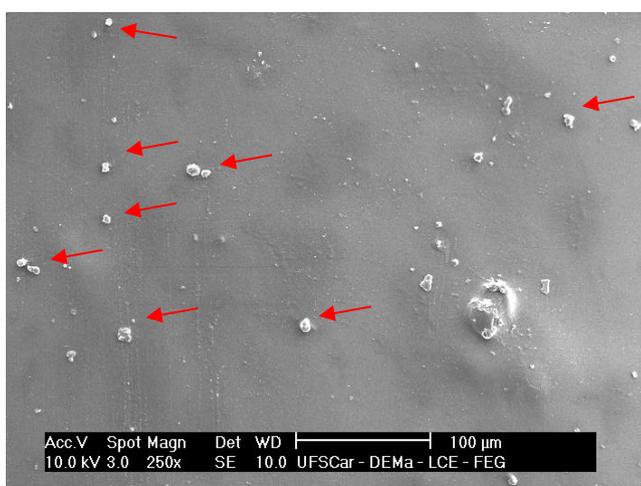
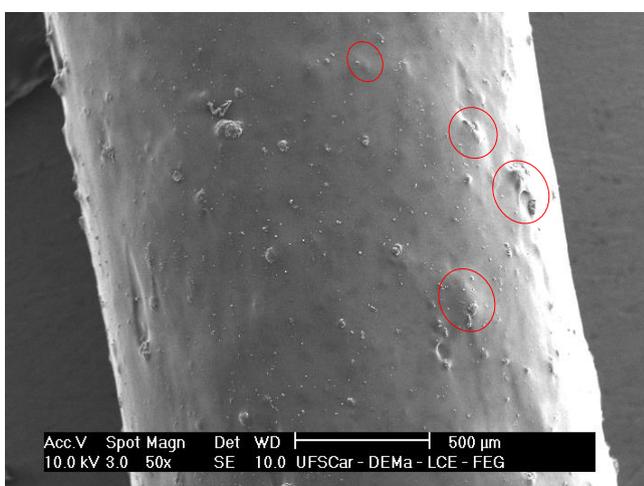
Filamento 1 - PLLA+15%PMMA



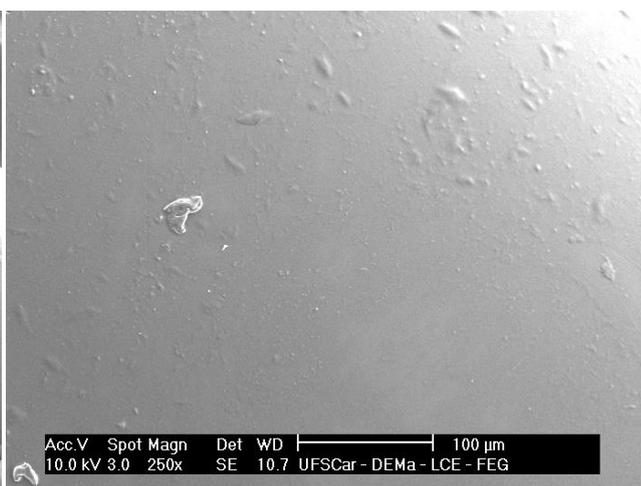
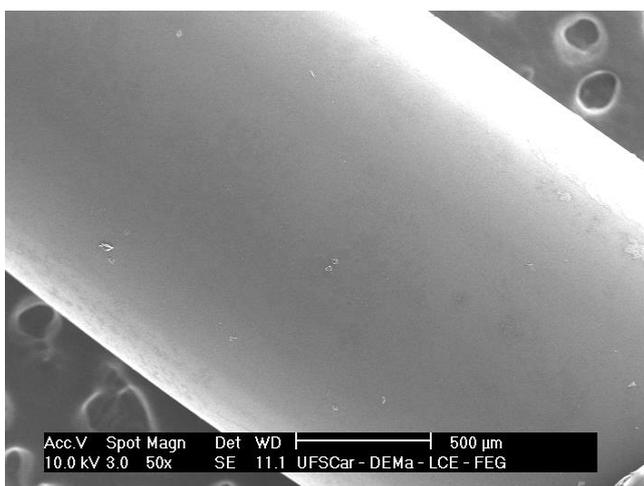
Filamento 2 - PLLA+15%PMMA+2,5%ALN



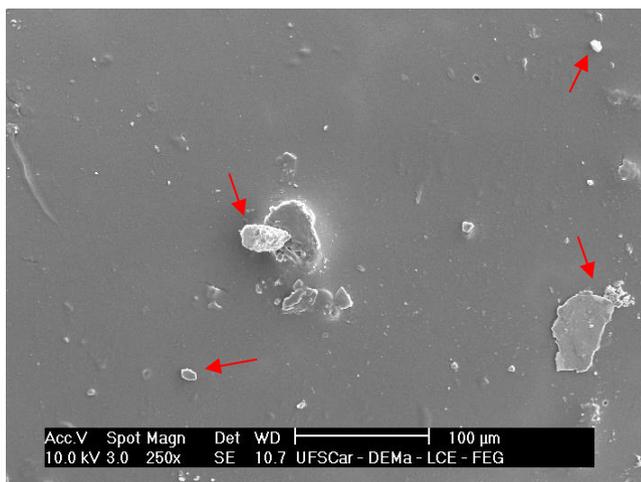
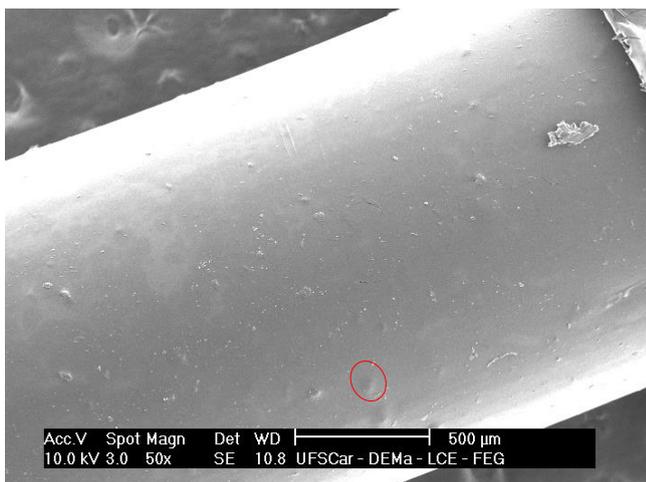
Filamento 3 - PLLA+15%PMMA+5%ALN



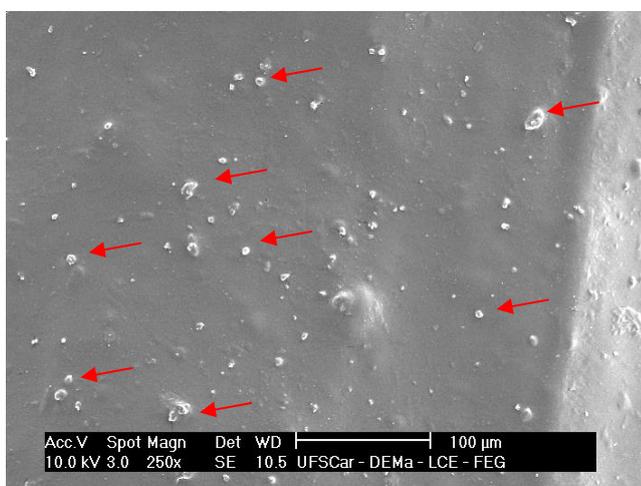
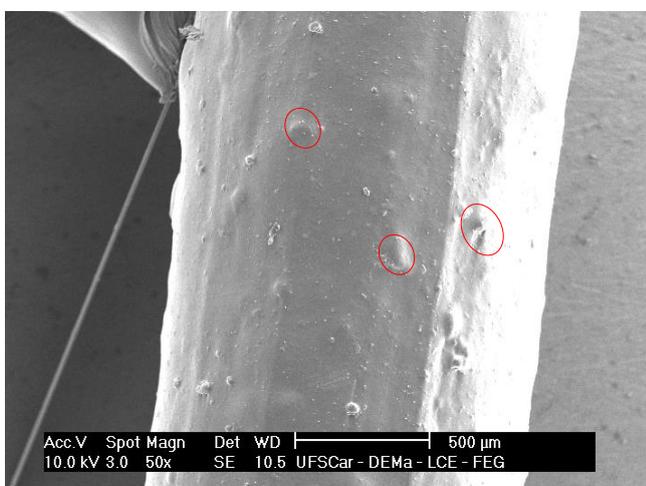
Filamento 4 - PLLA+15%PMMA+7,5%ALN



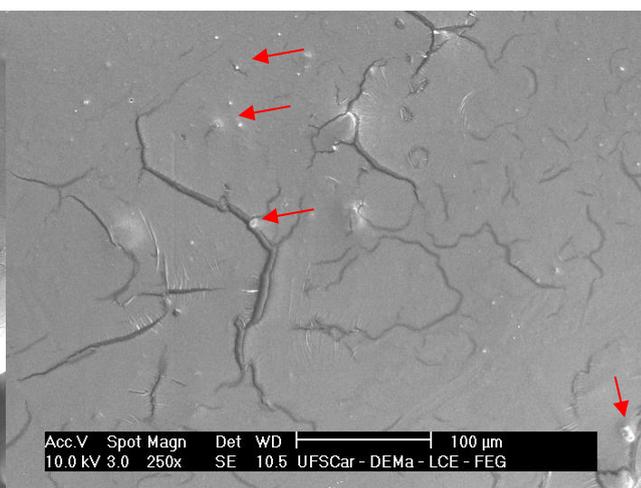
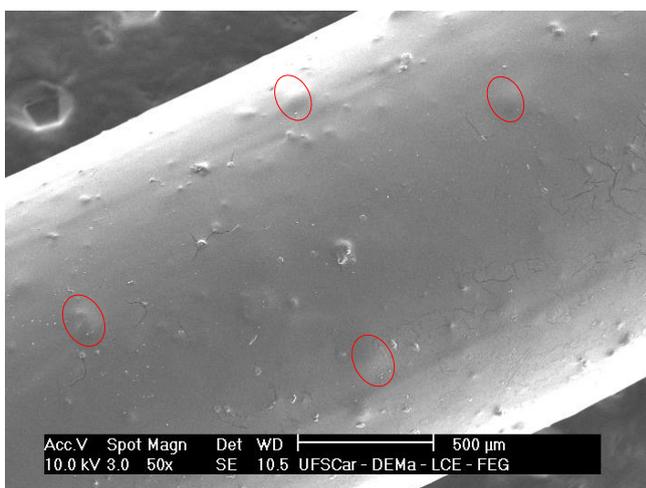
Filamento 5 - PLLA+20%PMMA



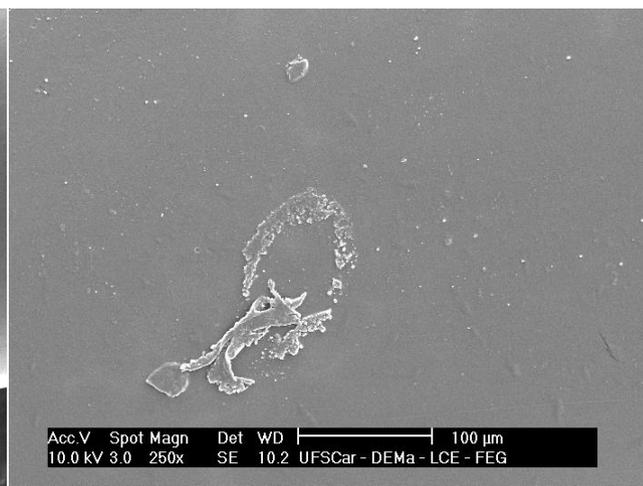
Filamento 6 - PLLA+20%PMMA+2,5%ALN



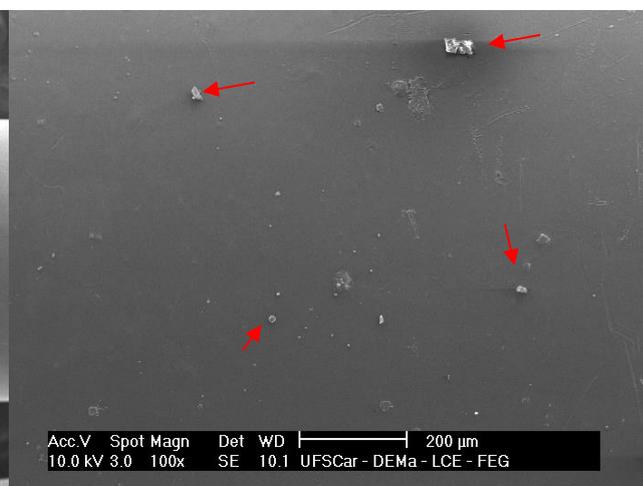
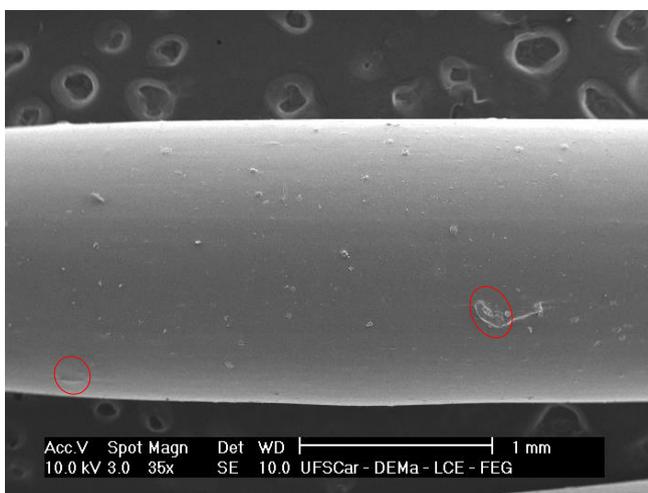
Filamento 7 - PLLA+20%PMMA+5%ALN



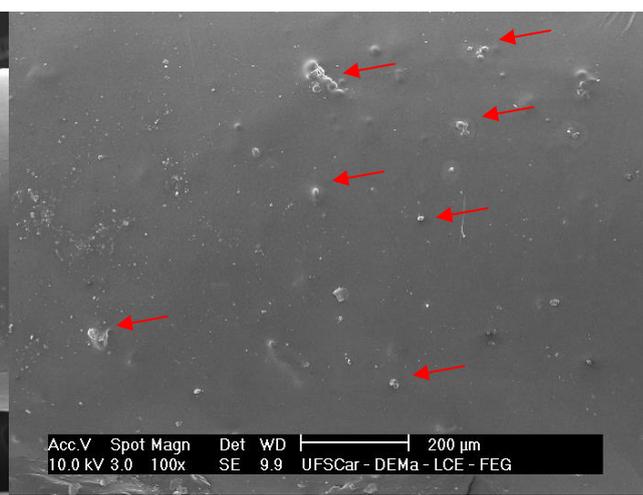
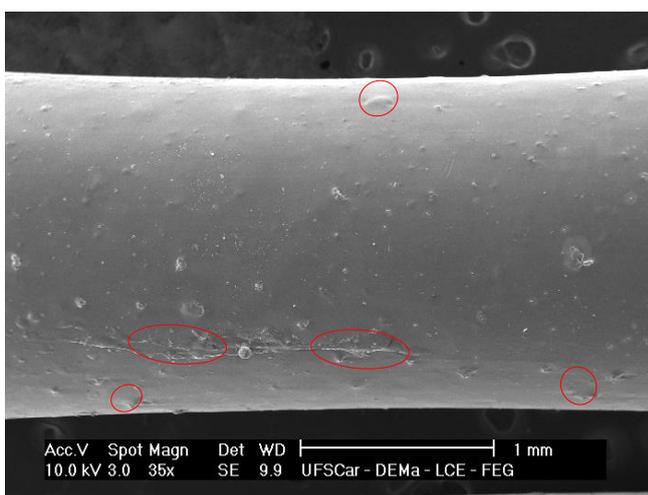
Filamento 8 - PLLA+20%PMMA+7,5%ALN



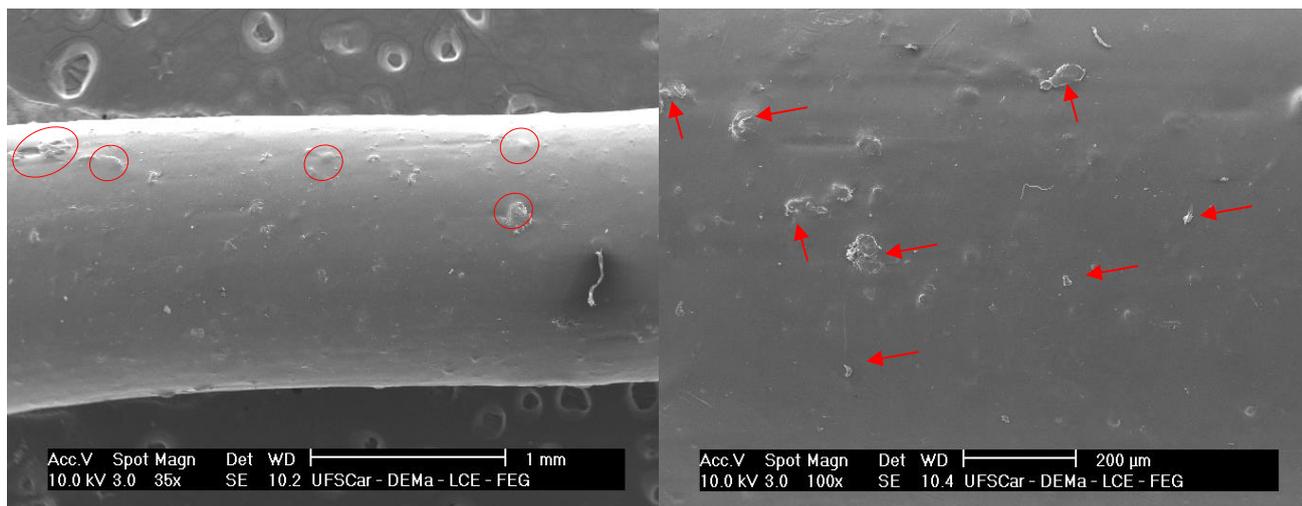
Filamento 9 - PLLA+25%PMMA



Filamento 10 - PLLA+25%PMMA+2,5%ALN



Filamento 11 - PLLA+25%PMMA+5%ALN



Filamento 12 – PLLA+25%PMMA+7,5%ALN

A partir dessas imagens, é possível evidenciar que a superfície dos filamentos é dependente da sua composição (WATER et al., 2015). O filamento de PLLA puro apresenta superfície relativamente lisa e sem deformações significativas, o que também foi observado por Li et al. (2013) nos implantes de PLA/F68 produzidos em seu estudo.

Já nos filamentos contendo PMMA, a superfície se torna mais lisa e sem rugosidades e deformações significativas à medida que aumenta o percentual de PMMA na composição, apresentando boa compatibilidade interfacial (JU et al., 2019). Isto pode ser explicado pela propriedade do PMMA de facilitar o fluxo durante o processamento por extrusão dos filamentos e pela miscibilidade da mistura PLLA/PMMA apresentada nos resultados das análises térmicas e de FTIR.

Observando os filamentos contendo ALN, nota-se que à medida que aumenta a concentração de ALN nos filamentos, ocorre um aumento de rugosidade e deformações em sua superfície. Nestes filamentos, é possível observar cristais do fármaco dispersos na matriz polimérica e isto explica o aumento na rugosidade e deformações, uma vez que o fármaco com temperatura de fusão (262 °C) muito superior à utilizada no processamento (185 °C) não é fundido junto dos demais componentes, permanecendo em forma de domínios sólidos e aumentando as tensões de cisalhamento (CIFUENTES et al., 2017), o que dificulta o fluxo durante a extrusão dos filamentos. Nos estudos de Srisvastava et al. (2020) também foi observado esse aumento de rugosidade nos filamentos de PLLA com a incorporação de partículas de Mg.

É possível observar que os cristais de fármaco estão dispersos de forma

relativamente homogênea nos filamentos e que, nos filamentos contendo 5 a 7,5% de ALN, é mais visível a presença dos cristais na superfície, corroborando com os resultados de FTIR-ATR onde aparecem algumas bandas características do ALN nesses filamentos.

Com exceção na tendência observada para o Filamento 7 contendo 5% de ALN que apresentou mais deformações e cristais dispersos na matriz polimérica do que o Filamento 8 contendo 7,5% de ALN.

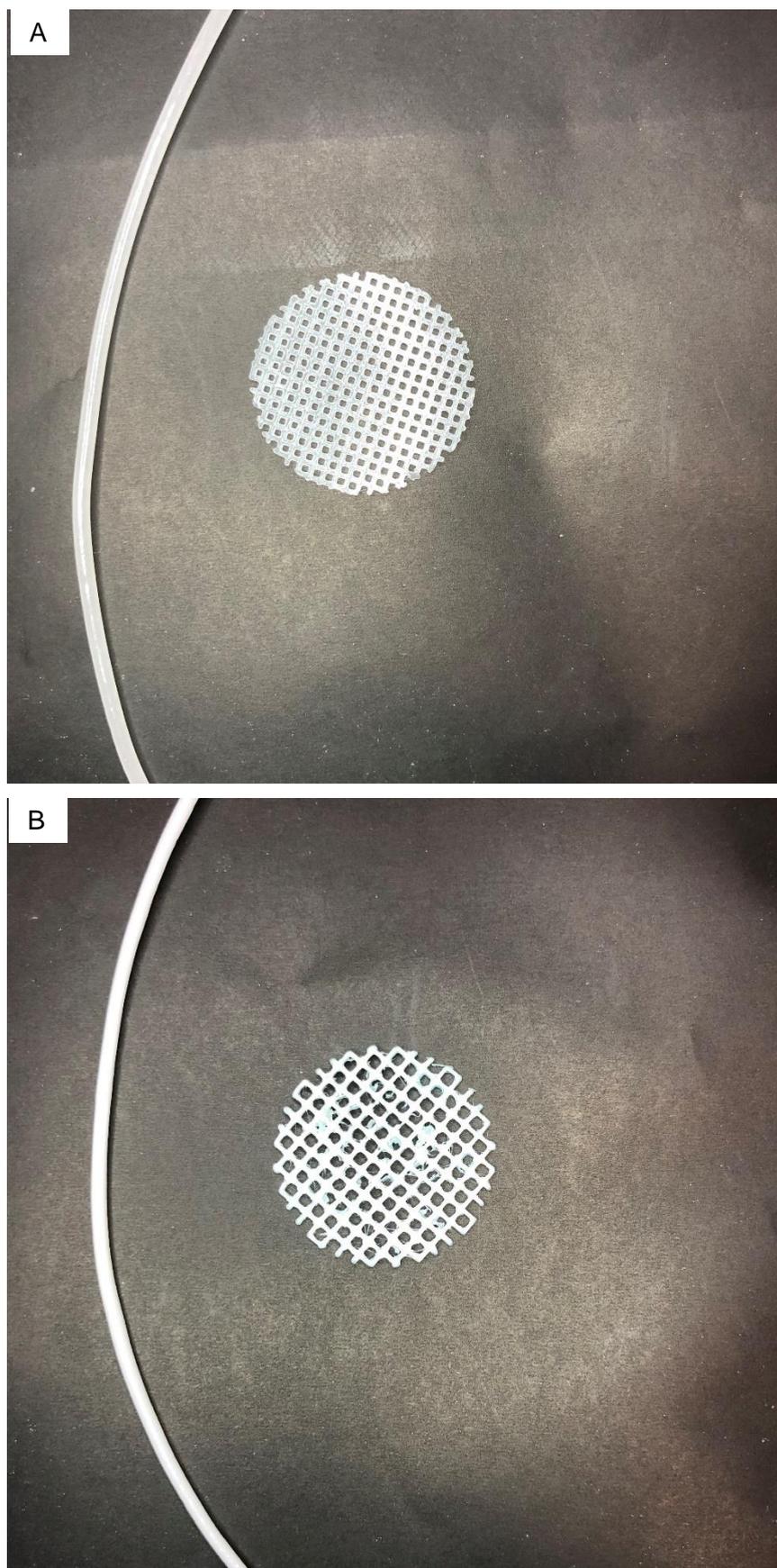
No Filamento 8 observam-se trincas na superfície do filamento, o que pode ser explicado pelo preparo da amostra, em que foram cortados pedaços dos filamentos para a análise de MEV-FEG. Este filamento apresentou o maior grau de cristalinidade (15,9%) do grupo de filamentos contendo 20% de PMMA na análise de DSC, apresentando também maior fragilidade e gerando as trincas observadas.

Considerando que os filamentos contendo 25% de PMMA apresentaram: I) diâmetro mais constante facilitando o processamento por impressão 3D; II) menor T_g e conseqüentemente maior flexibilidade do material; III) menor T_m facilitando o processamento por fusão; e IV) menor grau de cristalinidade nos Filamentos 10, 11 e 12 quando comparado aos demais filamentos contendo ALN – o que impacta positivamente nas propriedades mecânicas e na taxa de degradação da matriz polimérica -, foram selecionados os filamentos contendo 25% de PMMA e 2,5% e 7,5% de ALN para o processamento por impressão 3D dos *scaffolds*.

4.3 IMPRESSÃO 3D

Na Figura 44 é apresentada uma foto de um *scaffold* de 25 mm de diâmetro, 1,0mm de poro e 0,8 mm de espessura a partir do Filamento 10 de composição PLLA+25%PMMA+2,5%ALN (a) e uma foto de um *scaffold* de 25 mm de diâmetro, 1,5mm de poro e 0,8mm de espessura a partir do Filamento 12 de composição PLLA+25%PMMA+7,5%ALN (b). Os *scaffolds* produzidos apresentaram uma massa média de 0,156 g e levaram em média 4 minutos para serem produzidos na velocidade de 80 mm/s.

Figura 44 – *Scaffolds* produzidos a partir do Filamento 10 (a) e do Filamento 12 (b).



A partir da Figura 44, nota-se que ambos os *scaffolds* foram impressos de forma bem sucedida apresentando geometria de acordo com o desenho desenvolvido no *software Fusion 360*. O primeiro *scaffold* produzido apresenta estrutura regular e sem

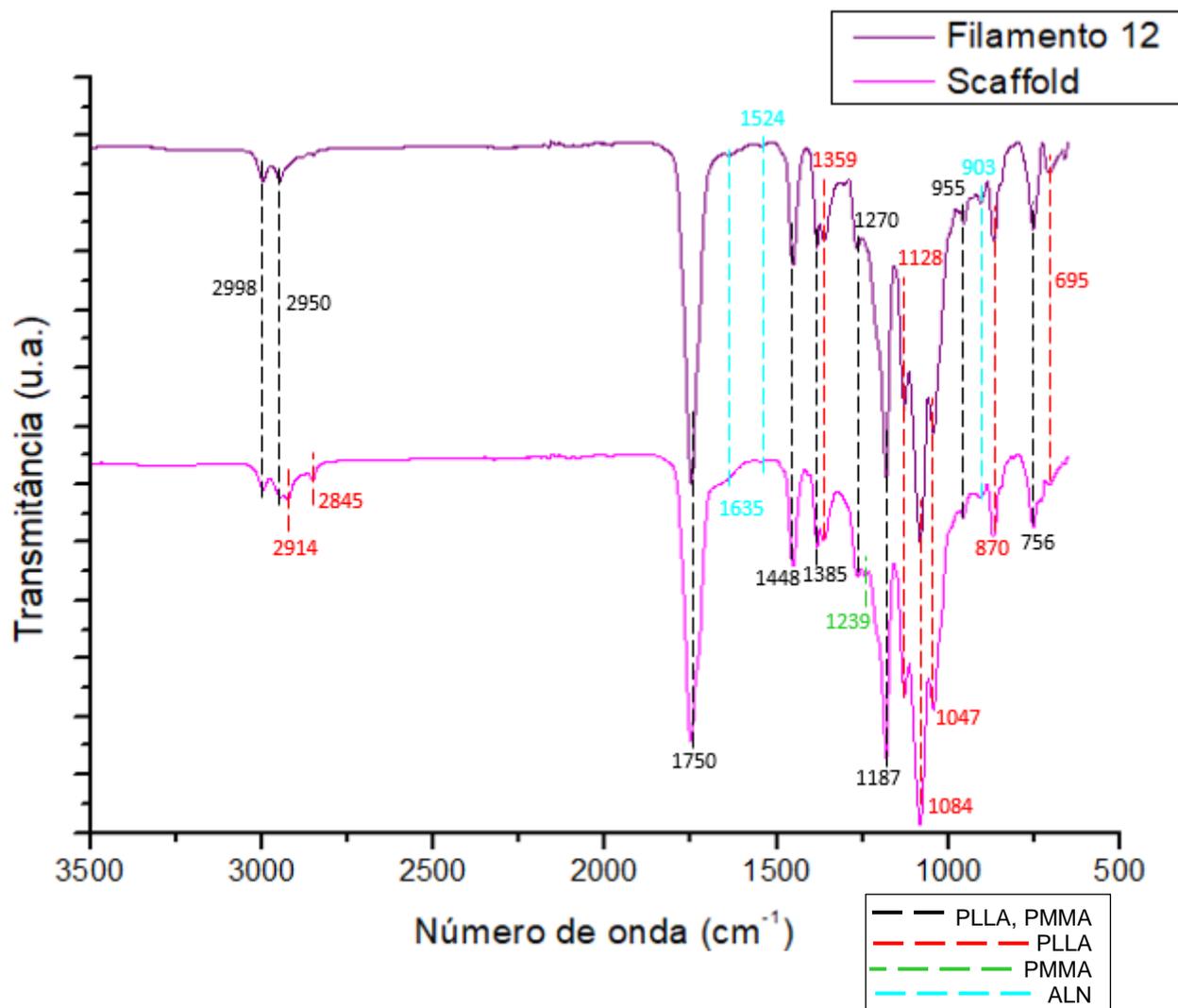
deformações enquanto o segundo *scaffold* apresenta resquícios do polímero aderidos a sua superfície, o que pode ser explicado pela variação no diâmetro do filamento apresentada anteriormente, que leva a inconsistências na impressão dos *scaffolds* (WATER et al., 2015).

O diâmetro dos poros dos *scaffolds* foi medido por meio das imagens obtidas por MEV-FEG e processadas pelo software ImageJ. No caso do *scaffold* 1 foram realizadas 2 medições em cada um dos 6 poros visíveis na imagem e em 3 imagens diferentes. Calculando-se a média de todos os valores, foi obtido um diâmetro de poro de 0,84 mm (840 μ m), valor relativamente próximo ao determinado no processamento por impressão 3D (1 mm). Já no caso do *scaffold* 2 foram realizadas 2 medições em cada um dos 2 poros visíveis na imagem e em 3 imagens diferentes. Por meio do cálculo da média aritmética desses valores, foi obtido um diâmetro de poro de 1,37 mm (1370 μ m), valor que também é relativamente próximo ao selecionado no processamento (1,5 mm). *Scaffolds* com microporos acima de 200 μ m são considerados ideais para a regeneração óssea (WU et al., 2009).

4.3.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A Figura 45 apresenta os espectros de FTIR obtidos para o filamento contendo PLLA+25%PMMA+7,5%ALN e para o *scaffold* de mesma composição.

Figura 45 – Espectros de FTIR obtidos para o Filamento 12 e o *scaffold* produzido a partir deste.



A partir dessa imagem, é possível observar que ambos apresentaram comportamento semelhante, com as bandas características do PLLA em vermelho, as bandas características do PLLA e PMMA em preto e algumas bandas características do ALN em menor intensidade destacadas em azul.

Curiosamente, a banda característica do PMMA em 1239 cm^{-1} (C-O) que não foi observada no filamento, é visível em baixa intensidade no *scaffold* e foi destacada em verde. O aparecimento desta banda no *scaffold* pode estar associado à alteração na intensidade das bandas características do PLLA em 1750 cm^{-1} (C=O), 1084 cm^{-1} (C-O-C), 1128 e 1047 cm^{-1} (C-O) no *scaffold* em relação ao filamento de mesma composição. Estas bandas são sensíveis a mudanças causadas pela degradação do polímero (FERRÁNDEZ-MONTERO et al., 2020) que, neste caso, provavelmente foi causada pela degradação térmica durante o processamento por impressão 3D realizada a altas temperaturas (180 °C).

As bandas em 2914 e em 2845 cm^{-1} observadas no *scaffold* são atribuídas ao

estiramento do grupo CH₂ de deformação angular simétrica para o PLLA (BITENCOURT et al., 2017; FERRÁNDEZ-MONTERO et al., 2020).

4.3.2 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Na Figura 46 são apresentadas as curvas DSC de 1° aquecimento obtidas para o Filamento 12 de composição PLLA+25%PMMA+7,5%ALN e para o *scaffold* produzido a partir deste. E na Tabela 11 são apresentados os dados obtidos dessas curvas de temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de fusão (T_m), entalpia de fusão (ΔH_m), temperatura de cristalização (T_c), entalpia de cristalização (ΔH_c) e o grau de cristalinidade (X_c) calculado a partir destes dados.

Figura 46 – Curvas DSC de 1° aquecimento obtidas para o Filamento 12 e o *scaffold* de mesma composição.

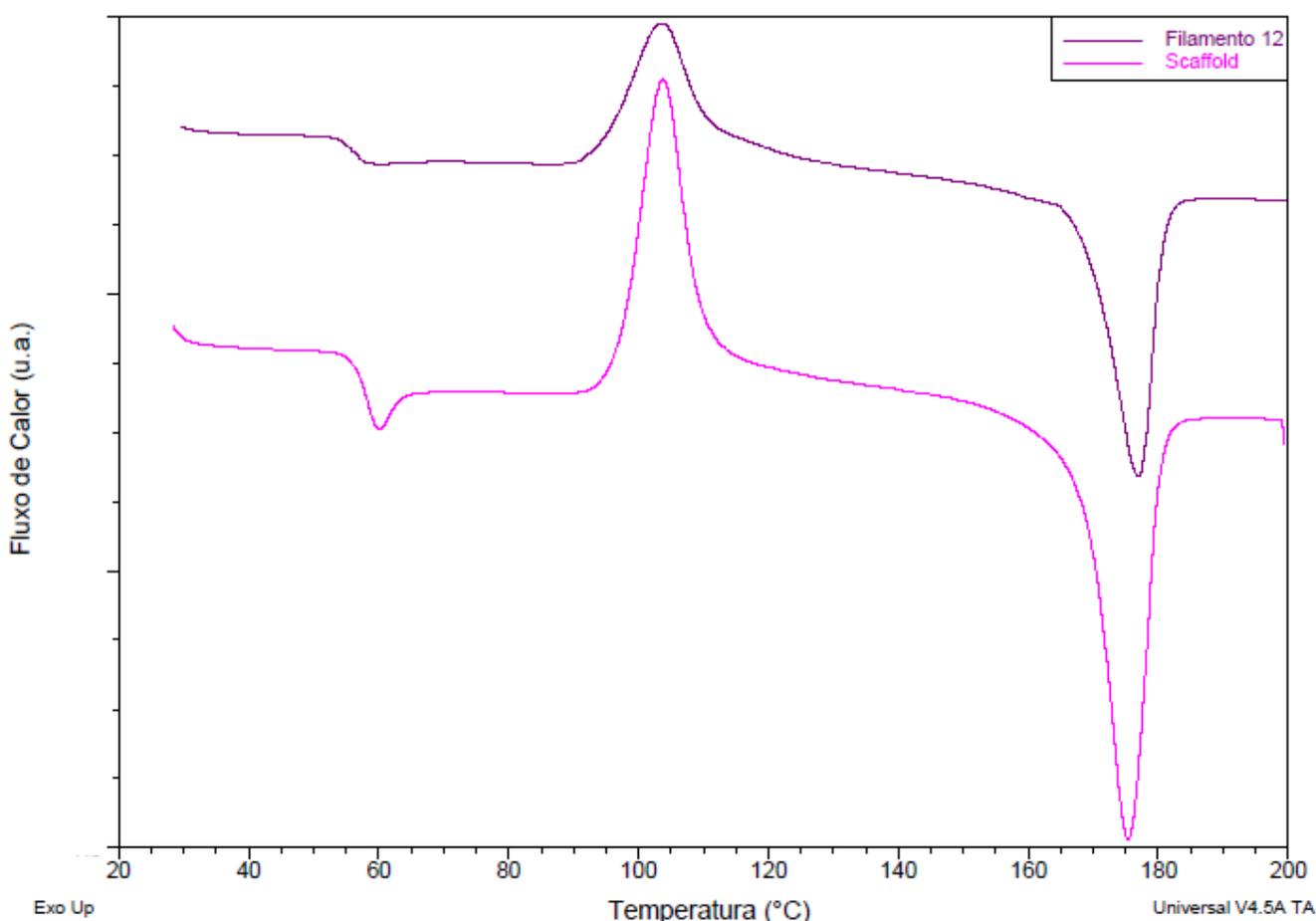


Tabela 11 – Dados obtidos das curvas DSC para os Filamentos 9 e 12 e o *scaffold* produzido a partir do último.

Amostra	T _g (°C)	T _{m1} (°C)	ΔH _{m1} (J/g)	T _{c1} (°C)	T _{c2} (°C)	ΔH _{c1} (J/g)	ΔH _{c2} (J/g)	X _c (%)
Filamento PLLA+25%PMMA+7,5%ALN	57,9	176,8	22,5	102,8	-	17,5	-	7,1
<i>Scaffold</i> PLLA+25%PMMA+7,5%ALN	57,2	175,3	35,7 ↑	101,8	-	27,5	-	11,6 ↑

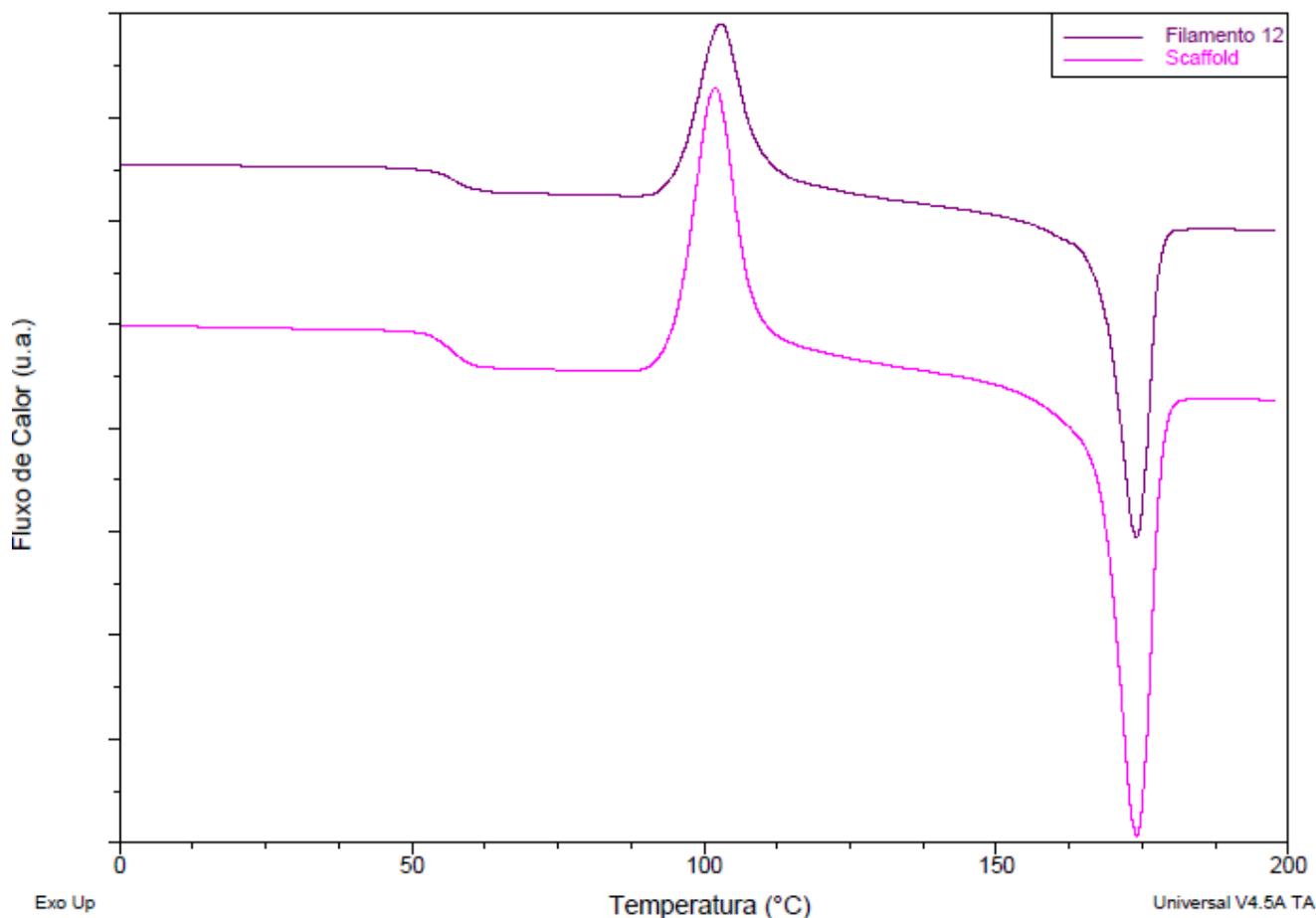
O filamento contendo 25% de PMMA e 7,5% de ALN apresenta um pico endotérmico com temperatura de 176,8 °C, e o *scaffold* de mesma composição apresentou um pico de fusão com temperatura muito similar (175,3 °C). Já em relação ao X_c, foi observado um pequeno aumento de 7,1 para 11,6% de cristalinidade, indicando um favorecimento da cristalinidade pelo processamento por impressão 3D (SILVEIRA, 2015), como observado no processamento por extrusão.

Nos estudos de Drummer; Cifuentes-Cuéllar; Rietzel (2012) foram investigadas as condições de processamento e a performance de compósitos reabsorvíveis de PLA e fosfato tricálcico processados por impressão 3D. Neste, os compostos processados por extrusão apresentaram um grau de cristalinidade de 4,8% e após o processamento por impressão 3D apresentaram 19,3% de cristalinidade. Esses compostos apresentaram propriedades mecânicas adequadas para aplicação como *scaffolds* na engenharia de tecidos ósseos.

Além disso, na imagem também foi observado um aumento na ΔH_m de 22,5 J/g no filamento para 35,7 J/g no *scaffold*, resultado esperado pois quanto maior a cristalinidade, maior energia é consumida na fusão dos cristais, dificultando a mudança de fase da matriz polimérica (SIQUEIRA, 2018).

Na Figura 47 são apresentadas as curvas DSC de 2º aquecimento obtidas para o Filamento 12 de composição PLLA+25%PMMA+7,5%ALN e para o *scaffold* produzido a partir deste.

Figura 47 – Curvas DSC de 2º aquecimento obtidas para o Filamento 12 e o *scaffold* de mesma composição.



O Filamento 12 apresentou T_g igual a 57,9 °C e o *scaffold* produzido a partir deste apresentou T_g com valor muito similar, de 57,2 °C. A ausência de alterações significativas na T_g e T_m do *scaffold* em relação ao Filamento 12 de mesma composição indica que não ocorreram interações moleculares entre os componentes durante o processamento por impressão 3D (BOETKER et al., 2016).

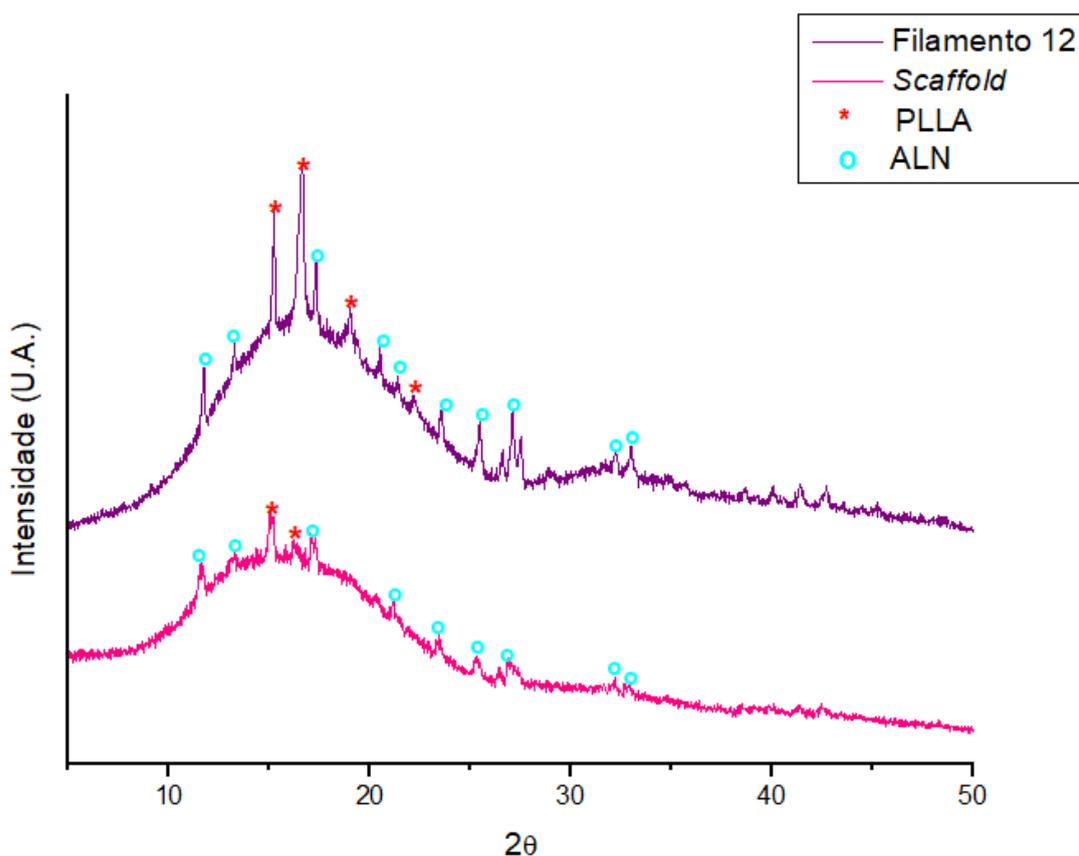
No estudo de Zhou et al. (2021) foram fabricados compósitos de PLA e nanotubos de carbono por extrusão e impressão 3D e os resultados foram similares, com um aumento do grau de cristalinidade (X_c) dos compósitos após a impressão 3D e a T_g não sendo afetada pelo processamento.

E tanto o filamento contendo 25% de PMMA e 7,5% de ALN como o *scaffold* de mesma composição apresentaram somente um pico de cristalização, com T_c igual a 102,8 e 101,8 °C, respectivamente, sendo o pico de cristalização do *scaffold* mais alto e estreito, inferindo que neste há formação de cristais com tamanhos mais regulares em relação ao filamento (SILVEIRA, 2015).

4.3.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Na Figura 48 são apresentados os difratogramas obtidos para o filamento de composição PLLA+25%PMMA+7,5%ALN e para o *scaffold* produzido a partir deste filamento com dimensões 25 mm x 0,8 mm e 1,5 mm de poro.

Figura 48 – Difratogramas obtidos para o Filamento 12 e o *scaffold* produzido a partir deste.

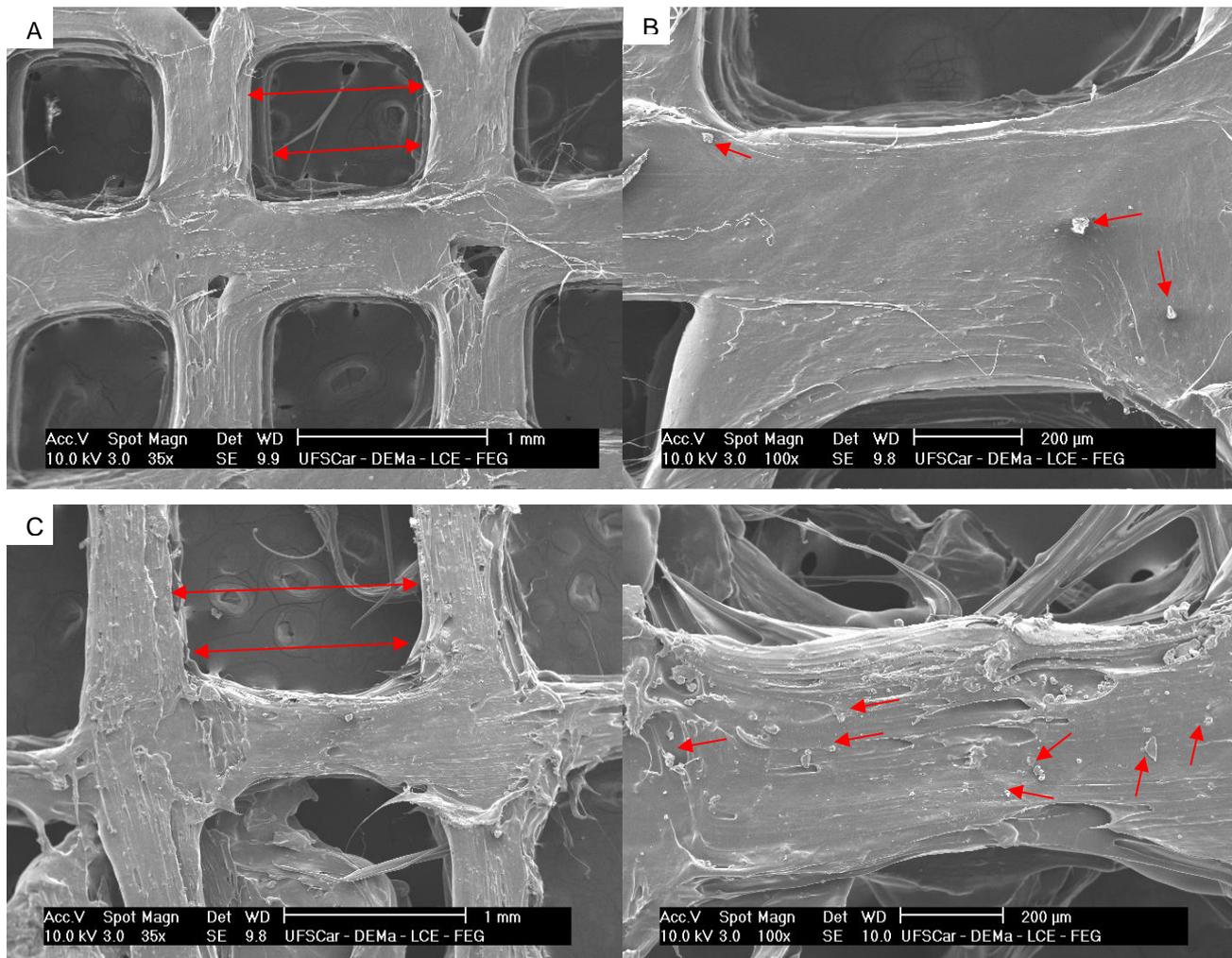


Na Figura 48 é possível observar picos característicos do PLLA e ALN no *scaffold* de forma similar ao filamento, com uma certa redução destes picos, indicando relativa redução da cristalinidade. Este resultado está em desacordo com o apresentado na análise de DSC.

4.3.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA COM EMISSÃO DE CAMPO (MEV-FEG)

Na Figura 49 são apresentadas as micrografias obtidas por MEV-FEG do *scaffold* 1 com 25 mm de diâmetro, 1,0 mm de poro e 0,8 mm de espessura produzido a partir do Filamento 10 de composição PLLA+25%PMMA+2,5%ALN e do *scaffold* 2 com 25 mm de diâmetro, 1,5 mm de poro e 0,8 mm de espessura produzido a partir do Filamento 12 de composição PLLA+25%PMMA+7,5%ALN.

Figura 49 – Micrografias de MEV-FEG obtidas para os *scaffolds* produzidos.



Imagens do Scaffold 1 de composição PLLA+25%PMMA+2,5%ALN com 1mm (a) e 200µm (b) de aproximação e do Scaffold 2 de composição PLLA+25%PMMA+7,5%ALN com 1mm (c) e 200µm (d) de aproximação.

Na Figura 49 é possível observar que as estruturas apresentam as camadas na superfície - demonstrando a modelagem por deposição fundida em camadas (ZHOU et al., 2021) -, e apresentam uma estrutura de poros altamente regular e conectada.

Também são observados cristais do fármaco (indicados pelas setas em vermelho) dispersos de forma relativamente homogênea nos dois *scaffolds*, com uma quantidade maior de cristais no *scaffold 2* devido à sua composição (7,5%ALN) quando comparado ao *scaffold 1* (2,5%ALN). A aglomeração de cristais de fármaco em algumas regiões resulta do empilhamento de partículas no eixo perpendicular ao plano de fundição (FERRÁNDEZ-MONTERO et al., 2020), afetando também a rugosidade observada tanto nos filamentos como nos *scaffolds*. No *scaffold 2* o aumento de rugosidades e deformações na superfície é visível, devido à maior concentração de fármaco nesse *scaffold*. Considerando que o *scaffold* contendo 7,5% de ALN não

apresentou mudanças significativas em sua estrutura e propriedades físico-químicas em relação ao filamento de origem, é possível inferir que este é adequado para posterior investigação e aplicação, uma vez que porcentagens menores de fármaco podem não ser efetivas.

Com base nestes resultados, conclui-se que foi possível produzir *scaffolds* por impressão 3D com acuracidade a partir da composição PLLA/PMMA/ALN, não apresentando significativas alterações nas propriedades físico-químicas por influência dos processamentos e de interações moleculares entre os componentes. Os *scaffolds* produzidos se mostram uma alternativa promissora para administração local de alendronato de sódio.

5. SUGESTÕES E ANÁLISES FUTURAS

- Para avaliar a segurança e a estabilidade dos scaffolds produzidos sugere-se realizar análises de propriedades mecânicas, bioatividade e citotoxicidade;
- Para avaliar o perfil de liberação do fármaco a partir dos *scaffolds*, sugere-se realizar o estudo de liberação *in vitro*;
- Sugere-se realizar análises sobre as propriedades reológicas dos diâmetros;
- É indicado também substituir o PMMA por outro polímero com a função de auxiliar o fluxo durante a extrusão e realizar novos testes, além de substituir o ALN na forma triidratada pela forma anidra para limitar a degradação por hidrólise do PLLA;
- E para obter filamentos com diâmetros mais constantes, para o posterior processamento por impressão 3D, é indicado o uso de uma extrusora maior com mais zonas de aquecimento e de alimentação na produção dos filamentos.

CONCLUSÃO

No estudo de compatibilidade, as análises de FTIR, TG e DSC confirmaram a miscibilidade e estabilidade térmica aprimorada na mistura PLLA-PMMA. Com a análise de DRX, foi identificada a estrutura bastante cristalina do ALN e que este, apesar da secagem prévia e conversão para a forma anidra, sofre conversão parcial para a forma triidratada com a presença de umidade.

A presença de moléculas de água no fármaco possivelmente contribui para a degradação por hidrólise do PLLA conforme apresentado em FTIR e DSC – com a alteração da banda em 1750 cm^{-1} e o aparecimento do pico endotérmico em $157,9\text{ }^{\circ}\text{C}$, assim, o uso do ALN na forma anidra é indicado. Apesar disso, considerando que as demais bandas características de cada componente puro, os eventos térmicos e os picos de difração permaneceram os mesmos nas misturas, não foram identificadas alterações significativas que caracterizem incompatibilidade entre os componentes. O PLLA manteve temperatura de degradação similar em todas as composições, indicando que é adequado para ser utilizado como matriz polimérica na extrusão dos filamentos.

Na segunda parte do estudo, as propriedades dos componentes foram mantidas, sendo identificada somente a degradação por hidrólise devido à presença de moléculas de água no ALN e pela contribuição térmica do processamento, como era esperado. Com a incorporação ALN na forma de cristais sólidos foi observada variação no diâmetro dos filamentos pela presença de rugosidades e deformações.

Também foi constatado que o PMMA agiu na redução da cristalinidade na matriz e conferiu fluxo aprimorado durante o processamento e maleabilidade aos filamentos conforme resultados de FTIR, DSC, DRX e MEV-FEG. Isto pode influir positivamente nas propriedades mecânicas e taxa de degradação da matriz polimérica e auxilia no posterior processamento por impressão 3D. Com estes resultados, os filamentos contendo o maior percentual de PMMA e 2,5% e 7,5% de ALN foram selecionados para a produção dos *scaffolds*.

Na terceira parte do estudo, a estabilidade térmica dos componentes foi preservada, sendo observado somente o aumento da cristalinidade e a degradação térmica pelo processamento, como esperado. Desta forma, foi possível produzir filamentos e *scaffolds* de PLLA/PMMA/ALN por extrusão e impressão 3D com propriedades físico-químicas promissoras para aplicação na engenharia de tecidos ósseos visando a administração local do fármaco.

REFERÊNCIAS

AGUERO, A.; GARCIA-SANOQUERA, D.; LASCANO, D.; ROJAS-LEMA, S.; IVORRA-MARTINEZ, J.; FENOLLAR, O.; TORRES-GINER, S. Evaluation of different compatibilization strategies to improve the performance of injection-molded green composite pieces made of polylactide reinforced with short flaxseed fibers. **Polymers**, v. 12, n. 4, p. 1-22, 2020.

ALBU, P.; DOCA, S.; ANGHEL, A.; VLASE, G.; VLASE, T. Thermal behaviour of sodium alendronate. **Journal of Thermal Analysis Calorimetry**, 2016.

ALI, F.; KUMAR, R.; SAHU, P. L.; SINGH, G. N. Physicochemical characterization and compatibility study of roflumilast with various pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, n. 3, p. 1627–1641, 2017.

ALI, F.; NANDI, U.; TRIVEDI, M.; PRAKASH, A.; DAHIYA, M.; SAHU, P. L.; KUMAR, R.; SINGH, G. N. Quantitative characterization and pharmaceutical compatibility between teneligliptin and widely used excipients by using thermal and liquid chromatography tandem mass spectrometry techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 132, n. 1, p. 385–396, 2018.

ALMEIDA, A. Obtenção e caracterização de nanocompósitos de poli (L-lactídeo) e nanopartículas de argila sódica, argilas organofílicas e óxidos de sílica. **Universidade Federal do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro: 2010.

ALOMARI, M.; MOHAMED, F. H.; BASIT, A. W.; GAISFORD, S. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 2, p. 568–577, 2015.

ALSAAD, A.; AHMAD, A.; DAIRY, A.; AL-ANBAR, A.; AL-BATAINEH, Q. Spectroscopy characterization of optical and thermal properties of (PMMA-PVA) hybrid thin films doped with SiO₂ nanoparticles. **Results in Physics**, v. 19, 2020.

AMBROSIO, L. β -TCP modificado com pluronic para liberação controlada de agentes aplicados na regeneração óssea em tratamento de osteoporose. **Universidade**

Estadual Paulista, Araraquara, p. 97, 2019.

ANAKABE, J.; ORUE, A.; ZALDUA, A.; HUICI, A.; ECEIZA, A.; ARBELAIZ, A. Properties of PLA/PMMA blends with high polylactide content prepared by reactive mixing In presence of poly (styrene-co-glycidyl methacrylate) copolymer. **Journal of Applied Polymer Science**. v. 135, n. 43, p. 1-7, 2018.

ASHADUZZAMAN, M.; KUNITAKE, M. Poly (methylmethacrylate)-block-poly (N-hydroxyethylacrylamide) diblock copolymers: **Direct ATRP synthesis and characterization**. Iranian Polymer Journal, v. 22, n. 7, p. 493-499, 2013.

ASNANI, M.; VYAS, K.; BHATTACHARYA, A.; DEVARAKONDA, S.; CHAKRABORTY, S.; MUKHERJEE, A. Ab initio structure determination of anhydrous sodium alendronate from laboratory powder X-ray diffraction data. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 6, p. 2113-2121, 2009.

AQUINO, K. Estabilização radiolítica do poli (metacrilato de metila) industrial. **Universidade Federal de Pernambuco**, Recife, p. 105, 2005.

BAI, D.; LIU, H.; JU, Y.; DENG, S.; BAI, H.; ZHANG, Q.; FU, Q. Low-temperature sintering of stereocomplex-type polylactide nascent powder: The role of poly (methyl methacrylate) in tailoring the interfacial crystallization between powder particles. **Polymer**, v. 210, p. 1230-1231, 2020.

BALAS, F.; MANZANO, M.; HORCAJADA, P.; VALLET-REGI, M.; Confinement and controlled release of bisphosphonates on ordered mesoporous silica-based materials. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 25, p. 8116-8117, 2006.

BARBANTI, S.; ZAVAGLIA, C.; DUEK, E. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros**, v. 15, n. 1, p. 13-21, 2005.

BARBOSA, A. Estudo da degradação de scaffolds de PLA com estrutura biomimética produzidos por modelagem por deposição e fusão (FDM). **Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais**, Belo Horizonte: 2017.

BASKARAN, V.; ŠTRKALJ, G.; ŠTRKALJ, M.; DI IEVA, A. Current Applications and Future Perspectives of the Use of 3D Printing in Anatomical Training and Neurosurgery. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 10, n. 69, p. 7, 2016.

BITENCOURT, S.; BATISTA, K.; ZATTERA, A.; SILVA, D.; PEZZIN, A. Desenvolvimento de biocompósitos de poli (L-ácido láctico) (PLLA) com serragem de madeira. **Revista Matéria**, v. 22, n. 4, 2017.

BOANINI, E.; TORRICELLI, P.; GAZZANO, M. FINI, M. BIGI, A. Crystalline calcium alendronate obtained by octacalcium phosphonate digestion: A new chance for local treatment of bone loss diseases? **Advanced Materials**, v. 25, n. 33, p. 4605-4611, 2013.

BOETKER, J.; WATER, J. J.; AHO, J.; ARNFAST, L.; BOHR, A.; RANTANEN, J. Modifying release characteristics from 3D printed drug-eluting products. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, p. 47–52, 2016.

BROWN, L.; KROON, P. A.; DAS, D. K.; DAS, S.; TOSAKI, A.; CHAN, V.; SINGER, M. V.; FEICK, P. The Biological Responses to Resveratrol and Other Polyphenols From Alcoholic Beverages. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 9, p. 1513–1523, 2009.

BUZANELLO, R.; SOUZA, M.; OLIVEIRA, D.; BONA, E.; LEIMANN, F.; FILHO, L.; ARAÚJO, P.; FERREIRA, S.; GONÇALVES, O. Preparation of curcumin-loaded nanoparticles and determination of the antioxidant potential of curcumin after encapsulation. **Polímeros**, v. 26, n. 3, p. 207-214, 2016

CAMARGO, E.; SERAFIM, B.; CRUZ, A.; SOARES, P.; OLIVEIRA, C.; SAUL, C.; MARINO, C. Bioactive response of PMMA coating obtained by electrospinning on ISO5832-9 and Ti6Al4V biomaterials. **Surface and Coatings Technology**, v. 412, 2021.

CARLIER, E.; MARQUETTE, S.; PEERBOOM, C.; DENIS, L.; BENALI, S.; RAQUEZ, J.; AMIGHI, K.; GOOLE, J. Investigation of the parameters used in fused deposition modelling of poly (lactic acid) to optimize 3D printing sessions. **International Journal**

of Pharmaceutics, v. 565, p. 367-377, 2019.

CASTRO, L.; TÁVORA, A.; SILVA, A.; CHUNG, M.; FERREIRA, A.; FERREIRA, E. Bisfosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 456-460, 2004.

CATTALINI, J.; BOCCACCINI, A.; LUCANGIOLI, S.; MOURIÑO, V. Bisphosphonate-based strategies for bone tissue engineering and orthopedic implants. **Tissue Engineering – Part B: Reviews**, v. 18, n. 5, p. 323-340, 2012.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, p. 82–97, 2014.

CHEN, L.; TANG, Y.; ZHAO, K.; LIU, J.; JIANG, X.; SUN, Y.; ZHAO, Y.; TAN, Q.; YANG, Z.; WU, Z. High water-absorbent and fast-expanding PMMA bone cement with double-bridged structure. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 138, n. 21, p. 1-13, 2021.

CHEN, M.; CHEN, X.; SONG, X.; MUHAMMAD, A.; JIA, R. International Immunopharmacology The immune-adjuvant activity and the mechanism of resveratrol on pseudorabies virus vaccine in a mouse model. **International Immunopharmacology**, v. 76, p. 105876, 2019.

CHIULAN, I.; FRONE, A.; BRANDABUR, C.; PANAITESCU, D. Recent Advances in 3D Printing of Aliphatic Polyesters. **Bioengineering**, v. 5, n. 1, p. 2, 2017.

CIFUENTES, S.; LIEBLICH, M.; LOPEZ, F.; BENAVENTE, F.; GONZALEZ-CARRASCO, J. Effect of Mg content on the thermal stability and mechanical behaviour of PLLA/Mg composites processed by hot extrusion. **Materials Science and Engineering**, v. 72, p. 18-25, 2017.

CORREA, S. Síntese, caracterização estrutural e propriedades térmicas do material híbrido poli (metil metacrilato) / ferroxita: Um estudo experimental e teórico. **Universidade Federal de Lavras**, Lavras: 2016.

CORNELIS, F.; TRUCHETET, M.; AMORETTI, N.; VERDIER, D.; FOURNIER, C.; PILLET, O.; GILLE, O.; HAULER, O. Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: A long-term prospective study of tolerance and efficacy. **Bone**, v. 58, p. 11-16, 2014.

COSTA, T. Biocerâmica porosa com liberação de fármaco para tratamento de osteoporose. **Universidade Estadual Paulista**, Araraquara, p. 170, 2017.

CRUZ, I. ASSUMPÇÃO, E.; GUTERRES, S. High encapsulation efficiency of sodium alendronate in Eudragit S100/HPMC blend microparticle. **Química Nova**, v. 32, n. 5, p. 1170-1174, 2009.

DANDA, L. J. de A.; BATISTA, L. de M.; MELO, V. C. S.; SOARES SOBRINHO, J. L.; SOARES, M. F. de L. R. Combining amorphous solid dispersions for improved kinetic solubility of posaconazole simultaneously released from soluble PVP/VA64 and an insoluble ammonio methacrylate copolymer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 133, p. 79–85, 2019.

DECA, A.; BELU, I.; CROITORU, O.; BUBULICA, M.; MANDA, C.; NEAMTU, J. Formulation and in vitro evaluation of alendronate sodium/PLGA microspheres for applications in bone related disorders. **Current Health Sciences Journal**, v. 41, n. 3, p. 246-250, 2015.

DELABARDE, C.; PLUMMER, C.; BOURBAN, P.; MANSON, J. Solidification behaviour of PLLA/nHA nanocomposites. **Composites Science and Technology**, v. 70, n. 13, p. 1813-1819, 2010.

DOGAN, S.; OZCAN, T.; DOGAN, T.; TURHAN, Y. The effects on antioxidant enzymes of PMMA/hydroxyapatite/nanocomposites/composites. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 142, p. 1-10, 2020.

DOLATABADI, J.; HAMISHEKHAR, H.; ESKANDANI, M.; VALIZADEH, H. Formulation, characterization, and cytotoxicity studies alendronate sodium-loaded solid lipid nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 117, p. 21-28,

2014.

DOLGUI, S. Avaliação de implantes de polimetilmetacrilato (PMMA) para procedimentos de bioplastia. **Universidade Federal de Campina Grande**, Campina Grande: 2014.

DOMÍNGUEZ-ROBLES, J.; MARTIN, N.; FONG, M.; STEWART, S.; IRWIN, N.; RIAL-HERMIDA, M.; DONNELLY, R.; LARRAÑETA, E. Antioxidant PLA Composites Containing Lignin for 3D Printing Applications: A Potential Material for Healthcare Applications. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 4, p. 165, 2019.

DUAN, G.; ZHANG, C.; LI, A.; YANG, X.; LU, L.; WANG, X. Preparation and characterization of mesoporous zirconia made by using a poly (methyl methacrylate) template. **Nanoscale Research Papers**, v. 3, n.3, p. 118-122, 2008.

ELSAWY, M.; KIM, K.; PARK, J.; DEEP, A. Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 79, p. 1346-1352, 2017.

FARAH, S.; ANDERSON, D. G.; LANGER, R. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 107, p. 367–392, 2016.

FERRANDEZ-MONTERO, A.; LIEBLICH, M.; BENAVENTE, R.; GONZALEZ-CARRASCO, J.; FERRARI, B. Study of the matrix-filler interface in PLA/Mg composites manufactured by material extrusion using a colloidal feedstock. **Additive Manufacturing**, v. 33, 2020.

GARLOTTA, D. A literature review of poly (lactic acid). **Journal of polymers and the environment**, v. 9, n. 2, p. 22, 2002.

GAYER, C.; RITTER, J.; BULLEMER, M.; GROM, S.; JAUER, L.; MEINERS, W.; PFISTER, A.; REINAUER, F.; VUCAK, M.; WISSENBACH, K.; FISCHER, H.; POPRAWA, R.; SCHLEIFENBAUM, J. Development of a solvent-free polylactide/calcium carbonate composite for selective laser sintering of bone tissue

engineering scaffolds. **Materials Science and Engineering**, v. 101, p. 660-673, 2019.

GEVEN, E.; VAN, C.; VAN, P.; GOSSEN, J. Intra-osseous delivery testosterone encapsulated PLGA microspheres in combination with alendronate stimulates subchondral bone formation in rabbit femur. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 27, n. 2019, p. 430, 2019.

GIGER, E.; CASTAGNER, E.; LEROUX, J. Biomedical applications of bisphosphonates. **Journal of Controlled Release**, v. 167, n. 2, p. 175-188, 2013.

GONZAGA, E. Estudo físico-químico das formas cristalinas do alendronato de sódio. **Universidade Federal de Alfenas**, Alfenas: 2015.

GOOLE, J.; AMIGHI, K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, p. 53. 2016.

GOYANES, A.; ALLAHHAM, N.; TRENFIELD, S. J.; STOYANOV, E.; GAISFORD, S.; BASIT, A. W. Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 567, 2019.

GOYANES, A.; BUANZ, A. B. M.; BASIT, A. W.; GAISFORD, S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 476, n. 1, p. 88–92, 2014.

GOYANES, A.; BUANZ, A. B. M.; HATTON, G. B.; GAISFORD, S.; BASIT, A. W. 3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 89, p. 157–162, 2015. a.

GOYANES, A.; ROBLES MARTINEZ, P.; BUANZ, A.; BASIT, A. W.; GAISFORD, S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 2, p. 657–663, 2015. b.

HASER, A.; HUANG, S.; LISTRO, T.; WHITE, D.; ZHANG, F. An approach for chemical stability during melt extrusion of a drug substance with a high melting point.

Elsevier B.V., v. 524, 2017.

HAYDEN, R.; VOLLRATH, M.; KAPLAN, D. Effects of clodronate and alendronate on osteoclast and osteoblast co-cultures on silk-hydroxyapatite films. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 1, p. 483-496, 2014.

HUANG, W.; ZHENG, Q.; SUN, W.; XU, H.; YANG, X. Levofloxacin implants with predefined microstructure fabricated by three-dimensional printing technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 339, n. 1–2, p. 33–38, 2007.

HUANG, Y.; LIU, Y.; ZHAO, C. Morphology and properties of PETE/PA-6/E-44 blends. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 69, n. 8, p. 1505-1515, 1998.

HUNG, C.; WANG, C.; CHEN, C. Enhanced the thermal stability and crystallinity of polylactic acid (PLA) by incorporated reactive PS-b-PMMA-b-PGMA and PS-b-PGMA block copolymers and chain extenders. **Polymer**, v. 54, n. 7, p. 1860-1866, 2013.

JAMRÓZ, W.; KUREK, M.; ŁYSZCZARZ, E.; BRNIAK, W.; JACHOWICZ, R. Printing techniques: Recent developments in pharmaceutical technology. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 74, n. 3, p. 753–763, 2017.

JU, J.; PENG, X.; HUANG, K.; LI, L.; LIU, X.; CHITRAKAR, C.; CHANG, L.; GU, Z.; KUANG, T. High-performance porous PLLA-based scaffolds for bone tissue engineering: Preparation, characterization, and in vitro and in vivo evaluation. **Polymer**, v. 180, 2019.

KARATEPE, U.; OZDEMIR, T. Improving mechanical and antibacterial properties of PMMA via polyblend electrospinning with silk fibroin and polyethyleneimine towards dental applications. **Bioactive Materials**, v. 5, n. 3, p. 510-515, 2020.

KATSTRA, W. E.; PALAZZOLO, R. D.; ROWE, C. W.; GIRITLIOGLU, B.; TEUNG, P.; CIMA, M. J. Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing (TM). **Journal of Controlled Release**, v. 66, n. 1, p. 1–9, 2000.

KHALED, S. A.; BURLEY, J. C.; ALEXANDER, M. R.; YANG, J.; ROBERTS, C. J. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. **International**

Journal of Pharmaceutics, v. 494, n. 2, p. 643–650, 2015. a.

KHALED, S. A.; BURLEY, J. C.; ALEXANDER, M. R.; YANG, J.; ROBERTS, C. J. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. **Journal of Controlled Release**, v. 217, p. 308– 314, 2015. b.

KIM, C.; YUN, Y.; LEE, H.; HWANG, Y.; KWON, I.; LEE, S. In situ fabrication of alendronate-loaded calcium phosphate microspheres: controlled release for inhibition of osteoclastogenesis. **Journal of Controlled Release**, v. 147, n. 1, p. 45-53, 2010.

KIM, S.; YUN, Y.; SHIM, K.; KIM, H.; PARK, K.; SONG, H. 3D printed alendronate releasing poly(caprolactone) porous scaffolds enhance osteogenic differentiation and bone formation in rat tibial defects. **Biomedical Materials (Bristol)**, v. 11, n. 5, p. 55005, 2016.

KORPELA, J.; KOKKARI, A.; KORHONEN, H.; MALIN, M.; NARHI, T.; SEPPALEA, J. Biodegradable and bioactive porous scaffold structures prepared using fused deposition modeling. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 101, n. 4, p. 610–619, 2013.

LAERCIO, J. Estudo do processo de replicação por laminação em polimetilmetacrilato (PMMA) aquecido. **Universidade de São Paulo**, São Paulo: 2009.

LAFONTAINE, J. S.; MCGINITY, J. W.; WILLIAMS, R. O. Challenges and Strategies in Thermal Processing of Amorphous Solid Dispersions: A Review. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 1, p. 43–55, 2016.

LI, D.; GUO, G.; DENG, X.; FAN, R.; GUO, Q.; FAN, M.; LIANG, J.; LUO, F.; QIAN, Z. PLA/PEG-PPG-PEG/Dexamethasone implant prepared by hot-melt extrusion for controlled release of immunosuppressive drug to implantable medical devices, part 2: in vivo evaluation. **Drug Delivery**, v. 20, n. 3-4, p. 134-142, 2013.

LI, J.; CHEN, M.; FAN, X.; ZHOU, H. Recent advances in bioprinting techniques: Approaches, applications and future prospects. **Journal of Translational Medicine**, v. 14, n. 1, p. 271, 2016.

LI, X.; PENG, H.; TIAN, B.; GOU, J.; YAO, Q.; TAO, X.; HE, H.; ZHANG, Y.; TANG, X.; CAI, C. Preparation, and characterization of azithromycin - Aerosil 200 solid dispersions with enhanced physical stability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 486, n. 1–2, p. 175–184, 2015.a.

LI, Y.; WANG, Z.; WANG, W.; DING, C.; ZHANG, H.; LI, J. The biocompatibility of calcium phosphate cements containing alendronate-loaded PLGA microparticles in vitro. **Experimental Biology and Medicine**, v. 240, n. 11, p. 1465-1471, 2015.b.

LOPES, M.; JARDINI, A. L.; MACIEL FILHO, R. Poly (lactic acid) production for tissue engineering applications. **Procedia Engineering**, v. 42, p. 1402– 1413, 2012.

LU, W.; ZHOU, S.; YANHUA, Z. Parallel advances in improving mechanical properties and accelerating degradation to polylactic acid. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 125, p. 1093-1102, 2018.

MARTIN, T.; GRILL, V.; VINCENT, S. Experimental and Clinical Pharmacology: Bisphosphonates – mechanisms of action. **Australian Prescriber**, v. 23, n. 6, p. 130-132, 2000.

MARTINS, M. Caracterização de micro e nanofibras de PLA produzidas através da fiação por sopro em solução com a incorporação de óleo de candeia e a-bisabolol. **Universidade Federal da Paraíba**, João Pessoa, 2015.

MAZUR, L. Preparação e caracterização de nanocompósitos de poli (L-ácido láctico) e diferentes argilas organofílicas. **Universidade da Região de Joinville**, Joinville, 2012.

MIR, M.; AHMED, N.; REHMAN, A. Recent applications of PLGA based nanostructures in drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 159, p. 217-231, 2018.

MITRA, R.; JONES, S. Adjuvant analgesics in cancer pain: A review. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 29, n. 1, p. 70-79, 2012.

MOHANTY, S.; LARSEN, L. B.; TRIFOL, J.; SZABO, P.; BURRI, H. V. R.; CANALI, C.; DUFVA, M.; EMNÉUS, J.; WOLFF, A. Fabrication of scalable and structured tissue engineering scaffolds using water dissolvable sacrificial 3D printed moulds. **Materials Science and Engineering**, v. 55, p. 569–578, 2015.

MOTTA, A. Síntese e Caracterização do Poli(L-ácido láctico)- PLLA e Poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico)- PLGA e Estudo da degradação in vitro. **Universidade Estadual de Campinas**, Campinas: 2002.

MOULTON, S. E.; WALLACE, G. G. 3-dimensional (3D) fabricated polymer based drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 193, p. 27–34, 2014.

NIETO, A.; BALAS, F.; COLILA, M.; MANZANO, M.; VALLET-REGI, M. Functionalization degree of SBA-15 as key factor to modulate sodium alendronate dosage. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 116, n. 1-3, p. 4-13, 2008.

OCHIUZ, L.; GRIGORAS, C.; POPA, M.; STOLERIU, I.; MUNTEANU, C.; TIMOFTE, D.; PROFIRE, L.; GRIGORAS, A. Alendronate-loaded modified drug delivery lipid particles intended for improved oral and topical administration. **Molecules**, v. 21, n. 7, 2016.

OLIVEIRA, J. Obtenção e caracterização de compósitos biodegradáveis de poliácido láctico (PLA) reforçados com fibras de curauá. **Faculdade UnB Gama**, Distrito Federal, p. 86, 2016.

OZ, U.; KUÇUTURKMEH, B.; DEVRIM, B.; SAKA, O.; BOZKIR, A. Development and optimization of alendronate sodium loaded PLGA nanoparticles by central composite design. **Macromolecular Research**, v. 27, n. 9, p. 857-866, 2019.

PAGE, S.; MAURER, R. Amorphous Solid Dispersions. In: SHAH, N.; SANDHU, H.; CHOI, D. S.; CHOKSHI, H.; MALICK, A. W. (Eds.). **Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice. Advances in Delivery Science and Technology** New York, NY: Springer New York, v. 21, p. 395–417, 2014.

PANAITESCU, D. M.; FRONE, A. N.; CHIULAN, I. Nanostructured biocomposites from

aliphatic polyesters and bacterial cellulose. **Industrial Crops and Products**, v. 93, p. 251–266, 2016.

PEZZIN, A. Obtenção e caracterização de blendas de poli(p-dioxanona)poli(L-ácido láctico) PPD/PLLA para aplicação como prótese de polímero reabsorvível. **Universidade Estadual de Campinas**, Campinas: 2001.

PIETRZAK, K.; ISREB, A.; ALHNAN, M. A. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 96, n. August, p. 380–387, 2015.

POLINI, A.; PAGLIARA, S.; STABILE, R.; NETTI, G.; ROCA, L.; PRATTICHIZZO, Z.; GESUALDO, L.; CINGOLANI, R.; PISIGNANO, D. Collagen-functionalised electrospun polymer fibers for engineering applications. **Soft Matter**, v. 6, n. 8, p. 1668–1674, 2010.

POSADOWSKA, U.; PARIZEK, M.; FILOVA, E.; WLODARCZYK-BIEGUM, M.; KAMPERMAM, M.; BACAKOVA, L.; PAMULA, E. Injectable nanoparticle-loaded hydrogel system for local delivery of sodium alendronate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 485, n. 1-2, p. 31-40, 2015.

PRASAD, L. K.; SMYTH, H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 7, p. 1019–1031, 2016.

RATTANAKIT, P.; MOULTON, S. E.; SANTIAGO, K. S.; LIAWRUANGRATH, S.; WALLACE, G. G. Extrusion printed polymer structures: A facile and versatile approach to tailored drug delivery platforms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 422, n. 1–2, p. 254–263, 2012.

RAZALI, R. LOKANATHAN, Y. CHOWDHURY, S.; SAIM, A.; IDRUS, R. Physicochemical and structural characterization of surface modified electrospun PMMA nanofiber. **Sains Malaysiana**, v. 47, n. 8, p. 1787-1794, 2018.

RIBEIRO, A.; VOLPATO, N. Alendronato de sódio: Metodologias para análise quantitativa. **Química Nova**, v. 28, n. 5, p. 852-858, 2005.

ROLIM, A. Estudo in vivo de materiais biomiméticos, associados ou não a administração enteral de estrôncio, para o reparo de defeito ósseo. **Universidade Federal da Bahia**, Salvador: 2013.

ROWE, R. C. R.; SHESKEY, P. J. S.; COOK, W. Handbook Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition. 6. ed. **RPS Publishing**, 2009.

SAMUEL, C.; RAQUEZ, J.; DUBOIS, P. PLLA/PMMA blends: A shear-induced miscibility with tunable morphologies and properties? **Polymer**, v. 54, n. 15, p. 3931-3939, 2013.

SAYANJALI, S.; SANGUANSRI, L.; YING, D.; BUCKOW, R.; GRAS, S.; AUGUSTIN, M. A. Extrusion of a Curcuminoid-Enriched Oat Fiber-Corn-Based Snack Product. **Journal of Food Science**, v. 84, n. 2, p. 284–291, 2019.

SCARANO, A.; ORSINI, T.; DI CARLO, F.; VALBONETTI, L.; LORUSSO, F. Graphene-doped poly (methyl methacrylate) (PMMA) implants: A micro-ct and histomorphometrical study in rabbits. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1-14, 2021.

SEGAL, E.; PAN, H.; BENAYOUN, L.; KOPECKOVÁ, P.; SHAKED, Y.; KOPECEK, J.; SATCHI-FAINARO, R. Enhanced anti-tumor activity and safety profile of targeted and nano-scaled HPMA copolymer-alendronate-TNP-470 conjugate in the treatment of bone malignancies. **Biomaterials**, v. 32, n. 19, p. 4450-4463, 2011.

SHARMA, J.; ZHANG, X.; SARKER, T.; YAN, X.; WASHBURN, L.; QU, H.; GUO, Z.; KUCKNOOR, A.; WEI, S. Biocompatible electrospun tactic poly (methyl methacrylate) blend fibers. **Polymer**, v. 55, n. 15, p. 3261-3269, 2014.

SHEN, X.; MA, P.; HU, Y.; XU, G.; XU, K.; CHEN, W.; RAN, Q.; DAI, L.; YU, Y.; MU, C.; CAI, K. Alendronate loaded hydroxyapatite-TiO₂ nanotubes for improved bone formation in osteoporotic rabbits. **Journal of Materials Chemistry**, v. 4, n. 8, p. 1423-1436, 2016.

SILVEIRA, E. Estudo da tenacificação do PLA pela adição de elastômero termoplástico EMA-GMA. **Escola Politécnica da Universidade de São Paulo**, São Paulo: 2015.

SIQUEIRA, A. Obtenção de *scaffolds* poliméricos baseados em poli (ácido láctico), hidroxiapatita e óxido de grafeno utilizado o método de manufatura aditiva por “*fused deposition modelling*”. **Universidade Presbiteriana Mackenzie**, São Paulo: 2018.

SON, S.; LINH, N.; YANG, H.; LEE, B. In vitro and in vivo evaluation of electrospun PCL/PMMA fibrous scaffolds for bone regeneration. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 14, n. 1, 2013.

STANKOVIC, M.; FRIJLINK, H.; HINRICHS, W. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 7, p. 812-823, 2015.

SRIVASTAVA, A.; AHUJA, R.; BHATI, P.; SINGH, S.; CHAUHAN, P.; VASHISTH, P.; KUMAR, A.; BHATNAGAR, N. Fabrication and characterization of PLLA/Mg composite tube as the potential bioresorbable/biodegradable stent (BRS). **Materialia**, v. 10, 2020.

SURYAWANSHI, P.; WAYHULE, P.; SHINDE, U.; KAMBLE, M.; AMIN, P. Development, optimization, and in-vivo formation evaluation of cyanocobalamin loaded orodispersible films using hot melt extrusion technology: A quality by design (QbD). **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, 2021.

TARAFDER, S.; BOSE, S. Polycaprolactone-coated 3D printed tricalcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering: In vitro alendronate release behavior and local delivery effect on in vivo osteogenesis. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 6, n. 13, p. 9955-9965, 2014.

TAGAMI, T.; FUKUSHIGE, K.; OGAWA, E.; HAYASHI, N.; OZEKI, T. 3D Printing Factors Important for the Fabrication of Polyvinylalcohol Filament-Based Tablets. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 357–364, 2017.

THAMAKE, S.; RAUT, S.; GRYCZINSKI, Z.; RANJAN, A.; VISHWANATHA, J.

Alendronate coated poly-lactic-go-glycolic (PLGA) nanoparticles for active targeting of metastatic breast cancer. **Biomaterials**, v. 33, n. 29, p. 7164-7163, 2012.

TOMMASINI, F.; FERREIRA, L.; TIENNE, L.; AGUIAR, V.; SILVA, M.; ROCHA, L.; MARQUES, M. Poly (methyl methacrylate)-SiC nanocomposites prepared through in situ polymerization. **Materials Research**, v. 21, n. 6, p. 7, 2018.

TYLER, B.; GULLOTTI, D.; MANGRAVITI, A.; UTSUKI, T.; BREM, H. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 107, p. 163–175, 2016.

VERT, M.; MAUDUIT, J.; LI, S. Biodegradation of PLA/GA polymers: increasing complexity. **Biomaterials**, v. 15, n. 15, p. 1209-1213, 1994.

VIEIRA, A.; SOSSAI, K.; MICAELA, R.; TONON, M.; VESCOVI, V.; VALLE, R. POLIMETILMETACRILATO. **Revista Educação e Tecnologia**, v. 53, n. 9, p. 1689-1699, 2019.

WANG, S.; CAPOEN, L.; D'HOOGHE, D.; CARDON, L. Can the melt flow index be used to predict the success of fused deposition modelling of commercial poly (lactic acid) filaments into 3D printed materials? **Plastics, Rubber and Composites**, v. 47, n. 1, p. 9-16, 2018.

WATER, J.; BOHR, A.; BOETKER, J.; AHO, J.; SANDLER, N.; NIELSEN, H.; RANTANEN, J. Three-dimensional printing of drug-eluting implants: Preparation of an antimicrobial polylactide feedstock material. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 3, p. 1099-1107, 2015.

WU, W.; QIXIN, Z.; XIAODONG, G. U. O.; WEIDONG, H. The controlled-releasing drug implant based on the three dimensional printing technology: Fabrication and properties of. **Journal Wuhan University of Technology, Materials Science Edition**, v. 24, n. 6, p. 977–981, 2009.

WU, H.; LEI, P.; LIU, G.; ZHANG, Y.; YANG, J.; ZHANG, L.; XIE, J.; NIU, W.; LIU, H.; RUAN, J.; HU, Y.; ZHANG, C. Reconstruction of large-scale defects with a novel hybrid

scaffold made from poly(L-lactic acid)/Nanohydroxyapatite/Alendronate-loaded chitosam microsphere: in vitro and in vivo studies. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-14, 2017.a.

WU, P.; GRAINGER, D. W. Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis. **Biomaterials**, v. 27, n. 11, p. 2450-2467, 2006.

WU, W.; YE, W.; WU, Z.; GENG, P.; WANG, Y.; ZHAO, J. Influence of layer thickness, raster angle, deformation temperature and recovery temperature on the shape-memory effect of 3D-printed polylactic acid samples. **Materials**, v. 10, n. 8, p. 970, 2017.b.

WU, Y.; LEVONS, J.; NARANG, A. S.; RAGHAVAN, K.; RAO, V. M. Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug–Excipient Incompatibility. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 4, p. 1248–1263, 2011.

XING, Z.; HAN, S.; SHIN, Y.; KOO, T. Enhanced osteoblast responses to poly (methyl methacrylate)/hydroxyapatite electrospun nanocomposites for bone tissue engineering. **Journal of Biomaterials Science**, v. 24, p. 61-76, 2013.

YUNIARTO, K.; PURWANTO, Y.; PURWANTO, S.; WELT, B.; PURWADARIA, H.; SUNARTI, T. Infrared and Raman studies on polylactide acid and polyethylene glycol-400 blend. **AIP Conference Proceedings**, v. 1725, 2016.

ZHANG, X.; WANG, L.; HAN, L.; WANG, Y.; DAI, B.; SONG, X. Anchoring resveratrol on surface of electrospun star-shaped PCL-COOH/PLLA fibers. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 0, n. 0, p. 1– 9, 2019.

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 07/03/2022.

1. Identificação do material bibliográfico: () Tese (X) Dissertação () Relatório Técnico

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Olivia Deretti

Orientador: Ana Paula Testa Pezzin Coorientador: Denise Abatti Kasper Silva

Data de Defesa: 16/12/2021

Título: Novos filamentos biorreabsorvíveis para *scaffolds* visando a administração local do alendronato de sódio

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral (X) Sim () Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.



Assinatura do autor

Joinville

07/03/2022

Local/Data