Universidade de São Paulo
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Daniel Franco Minatelli

**Síntese via catálise enzimática de
polímeros insaturados derivados de
pantenol para aplicações em
impressão 3D**

Versão original da dissertação defendida

São Paulo

26 de fevereiro de 2019
(Data de depósito da dissertação na SPG)

Daniel Franco Minatelli

**Síntese via catálise enzimática de
polímeros insaturados derivados de
pantenol para aplicações em
impressão 3D**

Dissertação apresentada ao
Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em
Química

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Henrique Catalani

São Paulo 2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

M663s Minatelli, Daniel Franco
 Síntese via catálise enzimática de polímeros insaturados derivados de pantenol para aplicação em impressão 3d / Daniel Franco Minatelli. - São Paulo, 2019.
 68 p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Catalani, Luiz Henrique

1. polímeros insaturados. 2. pantenol. 3. catálise enzimática. 4. estereolitografia. 5. impressão 3d. I. T. II. Catalani, Luiz Henrique, orientador.

Daniel Franco Minatelli

Síntese via catálise enzimática de polímeros insaturados derivados de pantenol para aplicação em impressão 3D

Dissertação apresentada ao
Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em
Química

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique Catalani

Aprovado em: _____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Henrique Catalani, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa e por todo suporte e compreensão durante a execução do projeto.

À minha família, sobretudo aos meus pais, David e Valéria e minha irmã Luiza, por todo suporte independente de tudo.

A minha futura esposa Flavia, por ser minha companheira inseparável para todas as ocasiões e por sempre me apoiar nas minhas escolhas.

Ao meu gestor, Alvaneir Martins e a Sasol do Brasil, pelo apoio e pelo entendimento da importância deste projeto para minha formação e carreira.

A todos os meus colegas do laboratório, em especial para Gabriela Lobato, Isabela Autran e Laura Rebouças que me acompanharam em todas as etapas do projeto, me auxiliando nas dificuldades.

Ao Instituto de Química e a Universidade de São Paulo pela estrutura cedida para execução do projeto.

As agências de fomento à pesquisa, FAPESP e CAPES, pelo suporte financeiro ao projeto.

Em especial a memória da minha avó, Anezina Minatelli, que tenho certeza de estar muito feliz por mais essa etapa concluída.

*“Depois de escalar uma grande montanha se descobre que existem
muitas outras montanhas para escalar”*

Nelson Mandela

RESUMO

Minatelli, D. **Síntese via catálise enzimática de polímeros insaturados derivados de pantenol para aplicação em impressão 3D**. 2019. 60p – Dissertação de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Nos últimos anos, a impressão 3D vem se colocando como uma técnica fundamental na produção de novos biomateriais; a estereolitografia, em particular, permite que sejam impressos arcabouços para suporte celular de arquiteturas altamente complexas. Observa-se, todavia, uma oferta pouco significativa de resinas passíveis de impressão, uma vez que o mesmo material deve reunir características como biocompatibilidade, biodegradabilidade e, em algumas técnicas de impressão, potencial fotocurável.

Este trabalho concentrou-se em sintetizar poliésteres inéditos - derivados de pantenol - biodegradáveis e bioabsorvíveis via policondensação catalisada pela lipase B da *Candida antarctica*. Além disso, pretendeu-se incluir insaturações de modo a permitir fotorreticulação dos mesmos. Foram produzidos dois tipos de poliésteres insaturados: (1) com insaturações “endo” (pertencentes à cadeia principal do polímero), a partir de copolímeros produzidos de pantenol e mistura de diésteres saturados (adipato de dietila e sebacato de dietila) e diésteres insaturados (fumarato de dietila e glutaconato de dietila); (2) com insaturações “exo” (pertencentes às cadeias secundárias do polímero), a partir da acilação da hidroxila secundária de pantenol de poliésteres saturados do mesmo. A caracterização por cromatografia de permeação em gel mostrou a produção de

polímeros na faixa de massa molar entre 2000 e 5000 Da. Todas as estruturas foram confirmadas por ^1H RMN.

A fotocura do material foi testada a partir de soluções dos poliésteres contendo fotoiniciador (BAPO) e correticulantes (NIPAM, NVPM e VIM). Após irradiação com radiação UV em 254 nm por diferentes tempos, foram produzidos filmes que puderam ter sua fração sol/gel determinadas, bem como suas características de intumescimento.

Além de serem os primeiros poliésteres de pantenol observados até o momento na literatura, os materiais sintetizados neste trabalho provaram potencial de uso em impressoras 3D, visto que foram produzidos filmes fotorreticulados após cerca de 1 minuto de irradiação.

Palavras-chave: polímeros insaturados, pantenol, catálise enzimática, estereolitografia, impressão 3D, biomateriais.

ABSTRACT

Minatelli, D. **Synthesis via enzymatic catalysis of unsaturated polymers derived from panthenol for application in 3D printing**. 2019. 60 p. – Master Thesis - Graduate Program in Chemistry. Chemistry Institute, University of São Paulo, São Paulo.

In recent years, 3D printing has become a fundamental technique in the production of new biomaterials; stereolithography, in particular, enables the printing of scaffolds for cellular support of highly complex architectures. Nonetheless, there is a small supply of resins that can be printed, since the same material must meet such characteristics as biocompatibility, biodegradability and, in some printing techniques, photocrosslinking potential.

This work focused on synthesizing unpublished biodegradable and bioabsorbable panthenol-derived polyesters via polycondensation catalyzed by *Candida antarctica* lipase B. In addition, it was intended to include unsaturations to enable photocrosslinking in the final material. Two types of unsaturated polyesters were synthesized: (1) with unsaturations "endo" (belonging to the main polymer chain), from copolymers made of panthenol and mixtures of saturated diesters (adipate, diethyl sebacate and diethyl) and unsaturated diesters (diethyl fumarate and diethyl glutaconate); (2) with "exo" unsaturations (not in the main polymer chain), from the acrylation of the secondary panthenol hydroxyl group of the first saturated polyester.

Characterization by gel permeation chromatography showed the production of polymers in the range of molar mass between 2000 and 5000 Da. All structures were confirmed by ^1H NMR.

The photocrosslinking capability of the material was tested from polyester solutions containing photoinitiator (BAPO) and crosslinkers (NIPAM, NVPM, and VIM). After irradiation with UV radiation at 254 nm for different times, films were produced that could have their sol / gel fraction determined, as well as their swelling characteristics.

In addition to being the first panthenol polyesters observed so far in the literature, the materials synthesized in this work proved potential use in 3D printers since photocrosslinked films were produced after about 1 minute of irradiation.

Key words: unsaturated polymers, panthenol, enzymatic catalysis, stereolithography, 3D printing, biomaterials.

Índice de Figuras

<i>Figura 1 Processos de Impressão 3D com polímeros</i>	16
<i>Figura 2 Modelos de impressora por estereolitografia (5)</i>	17
<i>Figura 3 O processo de impressão 3D de um crânio a ser implantado (3)</i>	19
<i>Figura 4 Esquematização da produção de um arcabouço por SLA</i>	22
<i>Figura 5 Estrutura química do D-pantenol.</i>	25
<i>Figura 6 Representação esquemática das reações de polimerização, formando o poli(adipato de pantenila) e o poli(sebacato de pantenila)</i>	31
<i>Figura 7 Representação esquemática das reações de copolimerização, formando o poli(adipato de pantenila-co-fumarato de pantenila), o poli(adipato de pantenila-co-glutaconato de pantenila), poli(sebacato de pantenila-co-fumarato de pantenila) e o poli(sebacato de pantenila-co-glutaconato de pantenila)</i>	32
<i>Figura 8 Representação esquemática da reação de acrilção da hidroxila secundária de polímeros derivados de pantenol saturados</i>	33
<i>Figura 9 Estrutura dos correticulantes 1-vinilimidazol (VIM), fumarato de dietila (DEF), N-isopropilacrilamida (NIPAM), N-vinilftalimida (NVPM)</i>	33
<i>Figura 10 Dimensões dos moldes de teflon utilizados</i>	34
<i>Figura 11 Esquematização dos testes de reticulação por luz UV.....</i> Erro! Indicador não definido.	
<i>Figura 12 Espectro de infravermelho do poli(adipato de pantenila) PAP e do poli(sebacato de pantenila) PSP</i>	38
<i>Figura 13 Gráfico de evolução de Mw x tempo do PAP</i>	40
<i>Figura 14 Espectro de infravermelho do poli(adipato de pantenila-co-glutaconato de pantenila) P(AP-co-GP) e do poli(adipato de pantenila) PAP</i>	43
<i>Figura 15 Comparativo entre o espectro de infravermelho do PAP e do PAP acrilado</i>	46
<i>Figura 16 Esquema de clivagem do iniciador BAPO com a formação de radicais</i>	48
<i>Figura 17 Teste de eficiência do correticulante DEF, NIPAM, NVPM e VIM na reação de fotorreticulação do PAP acrilado</i>	50
<i>Figura 18 Aspectos dos filmes reticulados com VIM, NIPAM e NVPM</i>	51
<i>Figura 19 Espectro de infravermelho dos materiais reticulados após 1, 5, 10 e 30 minutos</i>	52

<i>Figura 20 Ensaio de reticulação dos materiais sintetizados</i>	<i>53</i>
<i>Figura 21 Ensaio de intumescimento dos filmes reticulados em câmara UV</i>	<i>54</i>
<i>Figura 22 Grau de intumescimento e fração sol dos filmes reticulados de PAP em porcentagem</i>	<i>55</i>
<i>Figura 23 Grau de intumescimento e fração sol dos filmes reticulados de PSP em porcentagem</i>	<i>55</i>

Sumário

1. Introdução.....	14
1.1 A manufatura aditiva.....	14
1.2 Os biomateriais e a impressão 3D de arcabouços bioabsorvíveis	20
1.3 O D-pantenol	24
1.4 A catálise enzimática via Cal-B.....	26
2. Objetivos.....	27
2.1 Objetivo geral	27
3. Material e Métodos	28
3.1 Reagentes.....	28
3.2 Métodos	29
3.2.1 Purificação dos reagentes, solventes e monômeros	29
3.2.1.1 Purificação cicloexano, clorofórmio e diclorometano.....	29
3.2.1.2 Purificação trietilamina	29
3.2.1.2 Purificação do pantenol.....	29
3.2.2 Sínteses e polimerizações	30
3.2.2.1 Síntese de poliésteres saturados derivados de pantenol via catálise enzimática	30
3.2.2.2 Síntese de copolímeros derivados de pantenol com insaturações endo	31
3.2.2.3 Acrilação de poliésteres derivados de pantenol com formação de insaturações exo.....	32
.....	33

3.2.3 Reticulação dos materiais por luz ultravioleta	33
3.2.4 Caracterização dos polímeros e dos filmes reticulados obtidos.	35
3.2.4.1 Cromatografia por exclusão de tamanho (SEC).....	35
3.2.4.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	35
3.2.4.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR) 36	
3.2.4.4 Ensaio de intumescimento e fração gel dos materiais reticulados	36
4. Resultados e Discussões.....	36
4.1 Síntese de poliésteres saturados derivados de pantenol via catálise enzimática	37
4.1.1 Estudo do crescimento da massa molar em função do tempo de reação	39
4.2 Síntese de copolímeros derivados de pantenol com insaturações em posição “endo”	41
4.3 Acrilação de poliésteres derivados de pantenol com formação de insaturações exo	44
4.4 Reticulação dos materiais por luz ultravioleta	47
4.4.1 Avaliação de agentes correticulantes e tempo de reticulação	49
4.4.2 <i>Ensaio de intumescimento e fração gel dos materiais reticulados</i>	52
5. Conclusões.....	57
6. Referências	59

1. Introdução

1.1 A manufatura aditiva

Dentre as novidades tecnológicas no desenvolvimento e produção de novos materiais e produtos, a manufatura aditiva, mais conhecida como impressão 3D, vem se destacando devido ao rápido avanço tecnológico na área de computação e eletrônica dos últimos anos. Por ser uma técnica de processamento altamente flexível, a impressão 3D pode ser aplicada a diversos materiais como plásticos, metais, cerâmicas, concreto e materiais de construção (1)

Pode-se ressaltar 7 principais técnicas de manufatura aditiva (2) :

a) Impressão por Aspersão de Aglutinante – tem como princípio a utilização de partículas em pó unidas seletivamente pela deposição de um agente ligante líquido, formando uma peça tridimensional pela colagem das partículas.

b) Impressão por Fusão Seletiva por Laser – utiliza uma energia direcionada a uma pequena região, geralmente um laser de alta intensidade, para aquecer um substrato e fundir o material que está sendo depositado.

c) Impressão por Filamento Fundido – na qual o material é fundido e depois extrudado por um bocal a uma pressão constante, solidificando novamente e formando uma estrutura 3D.

d) Impressão por Fundição de Cera – está relacionado a gotículas líquidas que são depositadas em uma plataforma de trabalho para amolecer inicialmente a camada anterior de material e solidificar como peça única durante o processo de jateamento.

e) Impressão por Laminação - uma fonte térmica como o laser é usada para induzir a fusão parcial ou total entre partículas de pó seguida por um rolo ou lâmina

para adicionar e alisar outra camada de pó. Os mecanismos de ligação do processo PBF são principalmente sinterização e fusão.

f) Impressão por Sinterização Seletiva de Laser – são processos de laminação de chapas, nos quais as folhas de material são cortadas usando laser ou combinadas usando ultra-som.

g) Impressão por Estereolitografia – é referenciada especificamente à fotopolimerização na qual as resinas foto-curáveis são expostas a uma fonte de energia, sofrendo uma reação química que as tornam sólidas. A reação química é chamada foto-polimerização e envolve alguns compostos específicos como foto-iniciadores, aditivos e monômeros/oligômeros reativos (2).

Devido à enorme versatilidade associada à fotopolimerização *in situ* e também à grande variedade de polímeros processáveis pré-formados, a impressão 3D tem como alvo predominante a produção de peças e modelos usando como base materiais poliméricos (1). Stansbury e Idacavage (1) reuniram essas informações discutidas no esquema mostrado na Figura 1, abaixo, onde se encontram esquematizados o material, o padrão e a tecnologia de impressão.

Figura 1 Processos de Impressão 3D com polímeros

Particularmente, a estereolitografia, apresentou-se como uma técnica extremamente versátil em relação à liberdade de projetar arquiteturas e às escalas que podem ser construídas: estruturas de dimensões submicrômicas, bem como de tamanho decimétrico já foram fabricadas (3). No entanto, apenas resinas líquidas devem ser utilizadas para esse fim, aspecto discutido nas seções posteriores. Além disso, viscosidade, funcionalidade e tempo de cura são aspectos muito relevantes que também devem ser levados em consideração nos materiais envolvidos nessa técnica.

Na estereolitografia, uma plataforma é inserida em um fotopolímero líquido que é exposto a *locus* de luz específicos de acordo com o design desejado. Nos pontos específicos, o polímero se torna sólido e, nos pontos restantes, permanece líquido. A fabricação ocorre então camada por camada com a plataforma se movendo para baixo (4). O hardware de uma impressora por estereolitografia é tal como se encontra na Figura 2, abaixo (5).

Figura 2 Modelos de impressora por estereolitografia (5)

A estereolitografia (SLA) e o processamento de luz digital (DLP) têm algumas características em comum como o fato de requererem polímeros fotorreticuláveis. Dean e co-autores (5) mostram que existem algumas diferenças de hardware: em impressoras do tipo SLA, a fonte de luz é um laser e a peça impressa é formada para cima conforme uma plataforma se movimenta para baixo; nas DLPs, a fonte de luz é um projetor de LED que incide, de cima para baixo, luz sobre o polímero, então a plataforma se movimenta para cima, produzindo uma peça de cabeça para baixo.

Em geral, o tempo de exposição é maior em dispositivos do tipo DLP e a resolução no eixo z, na peça final, é também maior. Dean e co-autores (5) utilizaram o polímero poli(propileno fumarato) de 800 Da em impressoras SLA e obtiveram camadas de menos de 400 μm . Com o mesmo polímero em uma cDLP, foi possível produzir camadas de até 60 μm , provando ser uma técnica de precisão muito maior.

Proveniente dessa capacidade de se produzir peças com uma excelente resolução e formato específico, as aplicações biomédicas com o uso de impressão 3D estão entre os líderes atuais de crescimento desta tecnologia e já é possível notar a integração da impressão 3D em consultórios e laboratórios. Estudos da Wohlers mostram que manufatura aditiva deve crescer de US\$ 6,1 bilhões para US\$ 21 bilhões até 2020, sendo que o mercado biomédico representa 11% do mercado total atualmente, o que impulsiona ainda mais o desenvolvimento dessa área (6).

No campo biomédico, esses desenvolvimentos levaram à confecção de modelos específicos para cada paciente, fabricando implantes e peças sob medida, como orelhas e partes do crânio (Figura 3), que auxiliam em cirurgias complexas e delicadas. Recentemente, também por estereolitografia, materiais biodegradáveis e biocompatíveis foram preparados como arcabouços para utilização em engenharia de tecido (4).

Figura 3 O processo de impressão 3D de um crânio a ser implantado (3)

O processo de estereolitografia, quando surgiu em 1986, envolvia a fotossolidificação seletiva de resinas. Hoje, no entanto, a técnica pode ser diferenciada em dois métodos de irradiação: direta ou de máscara; a irradiação de máscara ocorre quando cada camada do polímero se solidifica depois de ser atingida por UV; a irradiação direta é utilizada com o laser sendo emitido na camada de polímero ponto a ponto, definindo uma seção do objeto 3D. Em ambas as estratégias, dois eventos são notados: a formação de um gel e uma vitrificação (7).

1.2 Os biomateriais e a impressão 3D de arcabouços bioabsorvíveis

São conhecidas várias formas de produção de arcabouços bioabsorvíveis, como lixiviação (*particulate leaching*), eletrofiação e modelagem, mas tratam-se de técnicas limitadas em termos de mimetização de tecidos (8). A manufatura aditiva trouxe para a área de medicina regenerativa inúmeros avanços importantes, como a possibilidade de produzir arcabouços com arquiteturas complexas, interconectadas por poros de tamanhos específicos, perda mínima de material e design personalizável. Dessa forma, é importante destacar que o comportamento mecânico, químico e biológico desses sistemas é determinado, além do processo de impressão, pelas propriedades das macromoléculas que constituem esses materiais.

Qualquer candidato a biomaterial na área de engenharia de tecidos deve apresentar como características essenciais: biodegradabilidade, biocompatibilidade e propriedades mecânicas adequadas a seu fim (8) (9). Um arcabouço biocompatível deve promover adesão celular, de modo que permita a proliferação e normal funcionamento das células, não podendo apresentar reações imunes adversas não-desejáveis ou respostas inflamatórias (9).

Além disso, não são desejáveis implantes inertes. São de interesse aqui implantes biodegradáveis, ou seja, que devem ser degradados pelo corpo (em geral, por clivagem hidrolítica ou enzimática das ligações químicas), evitando subprodutos de degradação tóxicos. Ésteres são facilmente hidrolisáveis por enzimas hidrolíticas e, portanto, poliésteres são polímeros bastante adequados em termos de biodegradação, já que contêm ligações covalentes bastante suscetíveis à hidrólise (10). O comprimento da cadeia polimérica, o grau de

reticulação – quando é o caso - e o de cristalinidade são alguns dos importantes fatores que influenciam em tais velocidades de biodegradação (8).

Atendidos esses dois pontos, é importante que o arcabouço tenha propriedades mecânicas consistentes com os sítios nos quais serão implantados, o que se torna um desafio especial em aplicações cardiovasculares e ortopédicas (5) (8).

Há apenas algumas classes de polímeros biodegradáveis que podem ser usados em bioimpressão (como PLLA, PLGA, entre outros). Porém, esses materiais são bastante limitados em termos de medicina regenerativa, já que a produção de arcabouços impressos com esses polímeros é, em geral, feita por meio da técnica extrusão – estratégia de baixa resolução. Em termos de estereolitografia, o número de materiais biodegradáveis existentes é ainda mais limitado (6).

A Figura 4, abaixo, ilustra um esquema de produção de arcabouço por estereolitografia. Reunindo as propriedades químicas, mecânicas e biológicas necessárias no mesmo material da resina (que deve conter polímero, iniciadores e eventuais agentes reticulantes), o polímero passa pelo processo de impressão de modo a gerar o arcabouço desejado.

Figura 4 Esquemática da produção de um arcabouço por SLA

A técnica de estereolitografia, apesar de bastante rica em termos de definição estrutural e produção de arcabouços miméticos a tecidos vivos, apresenta como limitação o fato de que só é aplicável quando as resinas são fotorreticuláveis. Por fotorreticulação entende-se a formação fotoinduzida de uma ligação covalente entre duas macromoléculas ou entre partes diferentes de uma mesma macromolécula. Na literatura, são observados como polímeros de uso comum nessa técnica os derivados de monômeros como fumarato de dietila e anidrido maleico. (4) (11). Agarose, dextran, PEG, PVA e PHEMA também podem ser usados, mas, pela ausência de insaturações, só funcionam quando funcionalizados e agregados a correticulantes e iniciadores específicos (7).

Nos processos típicos de fotocura radicalar de polímeros, o mecanismo segue basicamente três etapas: iniciação, propagação e terminação (12).

A luz é absorvida inicialmente por um iniciador que possui sítios passíveis de clivagem. Nesta etapa ocorre a formação de radicais livres derivados da clivagem do iniciador.

Os radicais livres gerados na primeira etapa, dão início a segunda etapa, a de propagação, na qual os radicais podem interagir com eles mesmos, com impurezas da solução ou com moléculas de interesse, como no caso os monômeros disponíveis. Quanto maior o número de iniciadores clivados e monômeros disponíveis, maior será a formação de ligações cruzadas. Assim os monômeros ativos formados são então propagados criando radicais nas cadeias poliméricas em crescimento. Ou seja, em materiais fotocuráveis, a etapa de propagação envolve a reação dos radicais gerados na cadeia com as insaturações reativas dos pré-polímeros (12).

A etapa de terminação ocorre quando dois radicais livres são unidos ou quando um átomo (tipicamente hidrogênio) é transferido de uma cadeia radical para outra, cessando o crescimento da cadeia polimérica ou das reações cruzadas (12).

Gonçalves e co-autores (7) explicam que, conforme a luz incide sobre o material e o fotorretícula, observa-se um aumento da massa molar e da densidade de reticulação, podendo, conseqüentemente, ser observado também um aumento da T_g do mesmo. Havendo aumento da densidade de reticulação, é esperado que o volume específico reduza, por limitação da movimentação das cadeias do polímero. Essa redução na mobilidade das cadeias e a disponibilidade de insaturações é um campo de estudo de otimização de novos materiais, que buscam suprir o déficit de mobilidade e disponibilidade dos sítios reticuláveis, com, por exemplo, a adição de um diluente funcional, como o próprio monômero insaturado, aumentando a eficiência de reticulação (13).

1.3 O D-pantenol

O (2R)-(2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetilbutanamida), mais conhecido como pantenol ou pantotenol, é uma pró-vitamina B5, dado que é um precursor do ácido pantotênico, um cofator bastante importante como metabólito do corpo humano uma vez que faz parte da Coenzima A (14). O pantenol tem origem biológica e industrialmente é produzido a partir da cultura de micro-organismos capazes de super-expressar pelo menos uma das enzimas que participam da síntese de pantoatos com co-alimentação de 3-aminopropanol (15). A mistura racêmica é normalmente utilizada para fins cosméticos, devido às suas propriedades umectantes.

O D-pantenol tem papel importante na estruturação e funcionamento de diversos tecidos vivos, além de agir aumentando a resistência de tecidos mucosos e ter grande importância no crescimento e pigmentação do cabelo. Na pele, estimula a epitelização e tem efeito anti-inflamatório. No cabelo e nas unhas, previne diversos tipos de danos (16) (17) (18). Pode ser administrado em altas doses (>15g/kg) em seres humanos sem efeitos adversos significativos (19). Além disso, pode ser utilizado como agente microbiano, pois o pantenol pode atravessar membranas celulares, o que outros análogos da Coenzima A não fazem. Já foram, por exemplo, reportados tratamentos à base de pantenol para combate à malária (19) (20) e à tuberculose (21).

Como a deficiência de vitamina B5 pode resultar em inúmeros problemas dermatológicos, o pantenol conta com vasta utilização no mundo por gigantes da indústria de cosméticos: em cremes para a mão, batons, loções de barbear, antitranspirantes, protetores solar, *shampoos* e condicionadores (17).

Apesar de suas evidentes e inúmeras aplicações comerciais, não é conhecida sua utilização na forma de polímeros. Poliésteres de pantenol são inéditos na literatura e, mais do que isso, são bastante promissores para serem explorados na área de biomateriais justamente por conta de sua comprovada biocompatibilidade. Também não foi identificado na literatura o uso do pantenol em qualquer tipo de aplicação 3D. O fato de sua utilização ter sido escolhida na forma de poliésteres garante que o polímero possa ser degradado por clivagem hidrolítica e enzimática.

Figura 5 Estrutura química do D-pantenol.

Em termos de estrutura química, o pantenol é uma molécula com três hidroxilas e um grupo amídico, e conta com os isômeros L e D, devido ao seu carbono assimétrico na posição 2 (apenas o isômero D apresenta atividade biológica). Apresenta duas hidroxilas primárias e uma hidroxila secundária. As hidroxilas primárias, por serem menos impedidas, apresentam maior reatividade (o grupo -OH da região propil é o mais disponível e reage mais rapidamente). A hidroxila secundária, claramente mais impedida, é a última a reagir.

As características do pantenol relacionadas à reatividade de suas hidroxilas são interessantes tópicos de estudo, justamente porque em reações de esterificação é possível formar diferentes tipos de ésteres. Diego e coautores (22) demonstraram a produção de três diferentes ésteres pantenílicos utilizando pantenol, acetato isopropílico e catálise enzimática pela CAL-B: em 5 horas,

houve conversão completa para o primeiro monoéster, na posição 3. Então, a hidroxila-4 foi acilada, resultando no diéster (conversão completa após 45h) e, por último, a acilação ocorreu na posição 2, resultando no triéster D-pantenílico.

Uma vez que a CAL-B mostrou uma eficiente acilação regiosseletiva na produção de ésteres de pantenol, foi possível compreendê-la como uma enzima promissora também na produção de poliésteres de pantenol, via policondensação. Para a produção dos polímeros deste trabalho, foram escolhidos diésteres derivados de diácidos já bem entendidos como biocompatíveis, como adipato de dietila, sebacato de dietila, fumarato de dietila e glutaconato de dietila. Nos primeiros dois casos, como se tratam de diésteres saturados e havendo necessidade de fotoreticular o material, foram necessárias algumas modificações.

Para unir a síntese inédita dos poliésteres de pantenol à aplicação na estereolitografia, foram propostos materiais com propriedades de fotocura. Para que seja possível imprimir a peça final e produzir um implante bioabsorvível, é descrito que o poliéster deve apresentar baixa massa molar e baixa viscosidade, para que a mobilidade das cadeias e a difusão dos radicais gerados não seja comprometida (23), além de ser biocompatível e biodegradável.

1.4 A catálise enzimática via Cal-B

Enzimas são largamente utilizadas para a produção de biopolímeros (24) (25), uma vez que apresentam alta seletividade em reações orgânicas, podem ser recicladas em outras reações, geralmente são suportadas em materiais de fácil remoção do meio orgânico e evitam o uso de catalisadores químicos tóxicos (26).

As lipases são enzimas especiais na catálise de esterificação e transesterificação. Tratam-se de enzimas hidrolíticas do grupo das hidrolases, de

maneira que são comuns em reações de hidrólise quando no corpo ou em solventes aquosos (27).

A já mencionada (na seção 1.3) CAL-B é uma dessas lipases muito utilizadas em reações de esterificação. Em indústrias químicas, é uma enzima largamente adotada por conta de sua alta estereoespecificidade (28), alta atividade catalítica, estabilidade térmica e significativa variedade de substratos. Sua estrutura foi completamente elucidada na década de 90 por Uppenberg e co-autores (29).

O fungo *Candida antarctica* produz duas lipases diferentes, chamadas de A e B, com diferentes pontos isoelétricos e massas moleculares. A lipase B é composta por 317 resíduos de aminoácidos, possui ponto isoelétrico pI 6.0 e massa molecular de 33kDa (29). O sítio ativo da enzima é polar, de maneira que, em contato com solventes orgânicos polares, tem sua conformação alterada, o que reduz a atividade da enzima (30). Porém, quando em solventes hidrofóbicos, essa lipase se mostra bastante eficaz em sínteses de ésteres, por conservar a conformação de seu sítio ativo. Comercialmente, a enzima é imobilizada em uma resina acrílica com macroporos e pode ser reutilizada até 5x em reações de polimerizações com rendimento razoável.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Tendo em vista os recentes desenvolvimentos e aprimoramentos das técnicas de manufatura aditiva usando matrizes poliméricas e o seu promissor uso em biomateriais, o principal objetivo deste trabalho é, a partir das potencialidades

químicas e biológicas do pantenol descritas anteriormente, desenvolver metodologias de preparo de novos materiais com aplicação em impressão 3D.

Dentro deste escopo, o trabalho busca obter, a partir do pantenol, polímeros com funcionalidades compatíveis às impressões via SLA, ou seja, que apresentem insaturações na cadeia polimérica. Além disso, visando uma melhor aplicabilidade como biomaterial, as sínteses destes materiais serão conduzidas via catálise enzimática, justamente para diminuir uma possível toxicidade do produto final.

A grande importância deste trabalho consiste no fato de que, até o presente momento, não existem registros da síntese destes poliésteres saturados ou insaturados derivados de pantenol, muito menos a utilização destes materiais para impressão 3D.

3. Material e Métodos

3.1 Reagentes

Os solventes cicloexano, clorofórmio, acetona, tetraidrofurano (THF) e éter etílico (Sigma Aldrich) foram utilizados após purificação .

Pentóxido de fósforo anidro (Sigma-Aldrich), cloreto de cálcio anidro e bicarbonato de sódio (Sigma-Aldrich), foram utilizados para secar e purificar os solventes e monômeros.

As peneiras moleculares de 4Å e 3Å (Sigma Aldrich) foram previamente ativadas em mufla a 300°C por 6 horas.

Os diésteres adipato de dietila, sebacato de dietila, glutaconato de dietila, fumarato de dietila, os correticulantes 1-vinilimidazol (VIM), fumarato de dietila (FU), N-isopropilacrilamida (NIPAM), N-vinilftalimida (NVPM), o iniciador BAPO (óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenilfosfina; Irgacure 819) (Sigma-Aldrich) a enzima

imobilizada Novozyme 435 (Candida Antarctica Lipase B – Cal B) e o cloreto de acrilóila (Merck) foram utilizados sem processos adicionais de purificação.

Trietilamina (Sigma-Aldrich) foi seca e destilada antes do uso.

3.2 Métodos

3.2.1 Purificação dos reagentes, solventes e monômeros

3.2.1.1 *Purificação cicloexano, clorofórmio e diclorometano*

O cicloexano, clorofórmio e diclorometano foram previamente secos em cloreto de cálcio, submetidos a refluxo, duplamente destilados na presença de pentóxido de fósforo e guardado sob peneira molecular de 3Å ativada.

3.2.1.2 *Purificação trietilamina*

A trietilamina (Sigma-Aldrich) foi submetida a refluxo na presença de hidróxido de potássio e destilada. A solução foi mantida sob agitação na presença de hidreto de cálcio por 18h e em seguida foi destilada sob refluxo.

3.2.1.2 *Purificação do pantenol*

O pantenol foi purificado por recristalização em acetona a 64°C e, depois, seco sob vácuo em um dessecador com pentóxido de fósforo por 72h. Antes de ser utilizado na polimerização, o pantenol recristalizado foi, ainda, seco por 24h, em dessecador com pentóxido de fósforo.

3.2.2 Sínteses e polimerizações

3.2.2.1 *Síntese de poliésteres saturados derivados de pantenol via catálise enzimática*

A síntese de poliésteres saturados derivados de pantenol foram realizadas de acordo com o procedimento de trabalhos anteriores do grupo (24):

Foram utilizados como diésteres para a reação de policondensação com o pantenol, o adipato de dietila e o adipato de sebacoíla, conforme o esquema abaixo (Figura 6).

A proporção molar de monômeros utilizada para formação do poli(sebacato de pantenila) PSP e para o poli(adipato de pantenila) PAP foi de 1:1, visando a produção de aproximadamente 2g de material final por síntese. Seguiu-se o seguinte protocolo para se obter os polímeros: adicionou-se a na proporção molar de 1:1 o equivalente em massa de pantenol (~5 mmol) com o adipato de dietila (~5 mmol) ou sebacato de dietila (~4 mmol) em um recipiente acoplado a um mini reator. Foi adicionada a enzima (CAL-B N-435) numa proporção de 10% (m/m) relativa à massa total de monômeros. Adicionou-se cicloexano como solvente da reação e, ao frasco da reação, acoplou-se um Dean-Stark contendo peneiras moleculares 4 Å. Este sistema foi conectado a um condensador com a intenção de se remover etanol como subproduto da reação. Sob agitação magnética constante, o sistema foi aquecido a 89°C e, após 24h de reação, o meio reacional foi concentrado por rotoevaporação.

O material concentrado foi novamente solubilizado em clorofórmio e filtrado para retirada da enzima sólida. A solução final foi gotejada lentamente em éter

etílico em banho de gelo para precipitar o polímero final e separar dos monômeros que não reagiram. O material precipitado foi seco em estufa a vácuo por 24h.

Figura 6 Representação esquemática das reações de polimerização, formando o poli(adipato de pantenila) e o poli(sebacato de pantenila)

3.2.2.2 Síntese de copolímeros derivados de pantenol com insaturações endo

O procedimento utilizado na obtenção de copolímeros derivados de pantenol também se baseia em processos já descritos pelo grupo (24). Optou-se pela síntese de um copolímero com um percentual de insaturações controlado, e não de um homopolímero com 100% do diéster insaturado, devido à alta reatividade destas insaturações (24). Os diésteres insaturados utilizados foram o fumarato de dietila (~1 mmol) e o glutaconato de dietila (~1 mmol), conforme o esquema mostrado na Figura 7, visando a adição de aproximadamente 20% de monômeros insaturados para a produção de 2g de material final.

Figura 7 Representação esquemática das reações de copolimerização, formando o poli(adipato de pantenila-co-fumarato de pantenila), o poli(adipato de pantenila-co-glutaconato de pantenila), poli(sebacato de pantenila-co-fumarato de pantenila) e o poli(sebacato de pantenila-co-glutaconato de pantenila)

3.2.2.3 Acrilação de poliésteres derivados de pantenol com formação de insaturações exo

O procedimento para a obtenção dos polímeros saturados do pantenol segue inicialmente o processo descrito no item 3.2.2.1. Após se obter o material seco, o polímero foi dissolvido em diclorometano e, sob agitação vigorosa, uma quantidade equimolar ao cloreto de acrilóila, de trietilenoamina, foi adicionada lentamente. Após esta etapa, o frasco foi levado a um banho de gelo com adição lenta de cloreto de acrilóila solubilizado em diclorometano na razão de 5% em massa do polímero utilizado. Após 1h em banho de gelo, a solução foi aquecida a 45°C por 12h. O sal formado foi retirado por filtração e o polímero foi precipitado em éter etílico e depois seco em estufa a vácuo (31). O material formado segue a representação abaixo (Figura 8).

Figura 8 Representação esquemática da reação de acilação da hidroxila secundária de polímeros derivados de pantenol saturados

3.2.3 Reticulação dos materiais por luz ultravioleta

Para o ensaio de reticulação, foram preparadas as amostras em tubos *ependorf* contendo os polímeros sintetizados (PAPAc, PSPAc e PAPP), solubilizados em clorofórmio e misturados com diferentes agentes reticulantes como 1-vinilimidazol (VIM), fumarato de dietila (DEF), N-isopropilacrilamida (NIPAM), N-vinilftalimida (NVPM) e estão esquematizados na figura 9

Figura 9 Estrutura dos correticulantes 1-vinilimidazol (VIM), fumarato de dietila (DEF), N-isopropilacrilamida (NIPAM), N-vinilftalimida (NVPM)

Além dos correticulantes, foi adicionada a cada *ependorf* uma quantidade de iniciador para a fotorreticulação (Irgacure 819), chamado também de óxido de fenilbis-(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfino), BAPO. A proporção utilizada foi de aproximadamente 200mg de polímero, 100mg de correticulante e 10mg de

iniciador. As soluções foram misturadas e agitadas em vórtex. Após as amostras aparentarem estar bem homogêneas, a solução polímero + iniciador + correticulante foi transferida para moldes de teflon (figura 10) e submetidas à reticulação por luz UV (câmara UV) - câmara UV LuzChem®, modelo ICH2, dimensões 12 polegadas de largura, 12 de profundidade e 8,5 de altura equipada com 16 lâmpadas de mercúrio com comprimento de onda de 254 nm, sendo 8 em cima e 4 em cada lateral, cuja radiância total era de 4,6 mW/cm² - conforme a figura abaixo (Figura 11).

Figura 10 Dimensões dos moldes de teflon utilizados

Figura 11 Esquematização dos testes de reticulação por luz UV

3.2.4 Caracterização dos polímeros e dos filmes reticulados obtidos.

3.2.4.1 Cromatografia por exclusão de tamanho (SEC)

Para determinação das massas molares médias ponderal (M_w) e numérica (M_n) e do índice de polidispersidade (IPD, razão $\bar{M}_w/\bar{M}_n$), utilizou-se o cromatógrafo Malvern Instruments, Viscotel 305 TDA, equipado com detector triplo (índice de refração com cela a 35°C, espalhamento de luz e viscosímetro), loop de 200 μ L, bomba VE 2001 operando com fluxo 0,5 mL/min e utilizando clorofórmio como fase móvel. Foram utilizadas uma pré-coluna e três colunas Viscotek conectadas em série:

- T600 M (General Mixed Org, 300x8 mm, limite de exclusão de 20.000.000 g/mol)
- I-MBMMW 3078 (300 x 8 mm, limite de exclusão de 200.000 g/mol)
- I-Oligo 3078 (300 x 8 mm, limite de exclusão de 10.000 g/mol)

As colunas foram calibradas com misturas de padrões de poliestireno (Aldrich/Waters; M_w 820, 2.460, 4.300, 13.200, 29.300, 47.500, 216.000 e 1.210.000 g/mol) e tolueno foi utilizado para identificar o limite de exclusão (calibração convencional). Foram injetados 100 μ L das amostras, preparadas em concentração de 10 mg/mL, aproximadamente.

3.2.4.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Análises estruturais dos polímeros produzidos foram feitas pela técnica de RMN de ^1H , em equipamentos Bruker 300MHz modelo AIII300 ou 500MHz modelo AIII500 da Central Analítica do Instituto de Química da USP. O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado. Os espectros obtidos encontram-se em anexo.

3.2.4.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

Para as análises de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier dos materiais obtidos, foi utilizado o espectrômetro Perkin Elmer, modelo Frontier, da Central Analítica do Instituto de Química.

3.2.4.4 Ensaio de intumescimento e fração gel dos materiais reticulados

As amostras foram analisadas em triplicatas no ensaio de intumescimento e de fração gel. Essas propriedades foram avaliadas por meio da absorção de fluido e perda de massa, para amostras imersas em solvente, no caso clorofórmio, por 48h. Amostras foram preparadas e pesadas em balança analítica (o valor corresponde à massa seca inicial ou W_i). Após a pesagem da massa seca inicial, as amostras foram imersas em clorofórmio por 48h e pesadas logo após retiradas da solução (valor da massa intumescida ou W_s). As amostras foram secas novamente em estufa a vácuo e pesadas (valor da massa seca final ou W_d).

O grau de intumescimento foi calculado utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Grau de intumescimento (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_i} \cdot 100\%$$

A fração sol foi determinada utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Fração sol (\%)} = \frac{W_i - W_d}{W_i} \cdot 100\%$$

4. Resultados e Discussões

Poliésteres são tipicamente sintetizados por polimerização em etapas, conhecida pela reação de policondensação, entre monômeros difuncionais, ou seja, entre dióis e diácidos ou diésteres, e também por reações por abertura de anel de lactonas. Os polímeros produzidos por policondensação entre dióis e diácidos ou diésteres de massas molares altas são geralmente mais difíceis de se

obter devido à necessidade de se manter um balanço estequiométrico exato entre os monômeros, bem como de se retirar eficientemente os subprodutos (32). A presença de impurezas monofuncionais, reações laterais ou o excesso de um dos reagentes podem ser fatores limitantes do grau de polimerização a ser obtido.

As reações de polimerização realizadas neste trabalho são do tipo de esterificação e/ou transesterificação de monômeros difuncionais e, assim, a forma de se obter alto grau de polimerização é removendo o subproduto das reações, deslocando o equilíbrio em direção aos produtos.

Os materiais produzidos durante este trabalho são inéditos com relação à síntese de poliésteres insaturados de pantenol via catálise enzimática e também com relação à funcionalização de poliésteres de pantenol saturados.

4.1 Síntese de poliésteres saturados derivados de pantenol via catálise enzimática

A síntese por catálise enzimática de poliésteres, principalmente usando lipases como a CAL-B N-435, já se mostrou uma técnica viável para obtenção destes materiais devido à boa taxa de conversão e estabilidade catalítica, com bom desempenho em diferentes ambientes químicos (25).

Para o caso de biomateriais com aplicação em engenharia biomédica e de tecidos, a CAL-B mostrou-se capaz de produzir novos poliésteres sem deixar resíduos tóxicos, como no uso de catalisadores químicos convencionais (33). Estudos recentes mostraram que é possível a esterificação do pantenol via catálise enzimática, com a finalidade de aplicação em dermocosméticos (22). No entanto, ainda não há descrições da síntese de polímeros derivados deste monômero.

Portanto, seguindo trabalhos anteriores do grupo (25), obtivemos para 12h de reação um M_w de 6500 e IPD de 1,7 para o poli(adipato de pantenila) e um M_w de 19000 e IPD de 2,5 para o poli(sebacato de pantenila). As análises de espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear comprovaram as estruturas esperadas.

As atribuições de RMN mostram que há presença de grupos dos diésteres e do pantenol após purificação (Anexos I e II). Pelo espectro de infravermelho (Figura 12), observa-se a presença de uma banda intensa em 1737 cm^{-1} , característica de carbonila de éster; além disso, na região entre 1100 e 1300 cm^{-1} , são observados estiramento típicos de C-O-C da ligação éster. Essas atribuições sugerem a ocorrência da reação de policondensação de pantenol com o adipato de dietila e com o sebacato de dietila – o que também pode ser confirmado pelas massas molares atribuídas a partir dos perfis de GPC.

Figura 12 Espectro de infravermelho do poli(adipato de pantenila) PAP e do poli(sebacato de pantenila) PSP

4.1.1 Estudo do crescimento da massa molar em função do tempo de reação

A motivação principal deste trabalho é a produção de poliésteres fotorreticuláveis para impressão 3D via estereolitografia, onde as massas molares requeridas para a técnica são necessariamente baixas, entre 2-5 kDa, visto que a viscosidade da solução de impressão é fator fundamental nesta aplicação (34). Assim sendo, esta etapa limitou-se ao estudo das condições que gerassem produtos nessa faixa de Mw.

A síntese de ésteres de D-pantenol utilizando a enzima CAL-B (22) mostrou que a lipase foi capaz de conduzir modificações seletivas das hidroxilas do pantenol, no qual as hidroxilas primárias reagem mais rapidamente do que a hidroxila secundária. Conforme por Diego e colaboradores (21), a reação de esterificação do pantenol mostrou que a hidroxila primária menos impedida reagiu completamente após 5 horas de reação, gerando o monoacetato de pantenila. Logo em seguida, a hidroxila primária mais impedida estericamente reagiu, formando o diéster. Somente após 45 horas de reação era observada a reação com a hidroxila secundária, com a consequente formação do triacetato.

Como a intenção deste trabalho é justamente fazer uso da regioseletividade da CAL-B frente às hidroxilas primárias e secundária do pantenol, tentando evitar a ramificação pela funcionalização da hidroxila em posição 2, e sua possível funcionalização posterior, foi realizada uma avaliação da cinética de polimerização durante 24h. Como modelo teste, foi utilizada a síntese do poli(adipato de pantenila) PAP conforme a tabela 1.

*Tabela 1: Estudo do crescimento da massa molar do poli(adipato de pantenila)
em função do tempo de reação*

Tempo (h)	M _n (g/mol)	M _w (g/mol)	PDI	Rendimento(%) ^a
2	700	800	1,1	45%
4	800	1000	1,2	50%
8	1700	5500	3,0	70%
12	3700	6500	1,7	78%
24	2500	8700	3,5	85%

^a – Rendimento após purificação em éter etílico.

Figura 13 Gráfico de evolução de Mw x tempo do PAP

Os resultados obtidos mostram que, até 4 horas de reação, houve apenas a formação de dímeros e trímeros do polímero de pantenol. Com o aumento da

frequência de retirada de subproduto, houve o aumento da massa molar; no entanto, com início de precipitação do polímero a partir de 8h, o crescimento da cadeia polimérica ficou comprometido.

Os resultados obtidos estão condizentes com os apresentados por Diego e colaboradores (22), na qual nas primeiras horas de reação (até 5h), a seletividade da Cal-B pela hidroxila primária menos impedida, limita o crescimento da cadeia polimérica, seguido de um aumento de massa considerável devido a maior taxa de reação com a segunda hidroxila primária mais impedida. Após 8h de reação, foi observado o início da precipitação do polímero no meio reacional, tornando o meio heterogêneo. Juais (35), estudou a solubilidade de poliésteres similares em diversos solventes e também constatou que a Cal-B tem sua atuação catalítica limitada quando há formação de um meio heterogêneo. O polímero continua a crescer pois, mesmo com a formação de um meio heterogêneo, ainda há uma fração solúvel na qual a enzima consegue atuar. Apesar da limitação de crescimento da cadeia polimérica, o material obtido foi satisfatório pois se enquadra na faixa esperada de Mw para a aplicação final na técnica de impressão 3D por estereolitografia.

4.2 Síntese de copolímeros derivados de pantenol com insaturações em posição “endo”

Propriedades como viscosidade, funcionalidade e tempos de cura são cruciais para determinar se um polímero é um candidato apropriado para o processamento em impressoras 3D por estereolitografia (36). Uma série de polímeros derivados de monômeros insaturados têm sido desenvolvidos devido à capacidade comprovada de impressão de peças (34).

Sabendo que, na maioria dos casos, polímeros com alta massa molar apresentam soluções de alta viscosidade, não sendo, portanto, adequados para impressão 3D via DLP (7) (37), trabalhos como o de Yuanyuan e colaboradores (37) exploraram a síntese de polímeros insaturados, utilizando o fumarato de dietila como monômero, obtendo polímeros com baixa massa molar. A baixa massa molar influencia principalmente na viscosidade do material, o que pode ser um fator limitante para o correto escoamento da solução de resina na formação de uma nova camada a ser fotocurada no processo de impressão.

Rodger e colaboradores (38) também exploraram a síntese de polímeros lineares insaturados, no entanto, utilizando uma abordagem sintética diferente com relação ao uso de monômeros insaturados (via ROP, *ring opening polymerization*). Foi utilizado anidrido maleico como monômero insaturado e, por meio da abertura do anel do anidrido, obteve-se um polímero insaturado similar a polímeros de fumarato.

Como apontado anteriormente, a utilização de catálise enzimática na produção de biomateriais tem se mostrado um método eficaz na obtenção de materiais de baixo nível de toxicidade residual comparado à catalise química. Trabalho como o de Naves e colaboradores (24) mostra que foi possível a síntese de biopolímeros insaturados via catálise enzimática. Foram sintetizados diversos poliésteres com insaturação “endo” à cadeia principal a partir de monômeros insaturados similares aos utilizados neste trabalho, como por exemplo, fumarato de dietila e glutaconato de dietila.

Portanto, definidas as condições de síntese de homopolímeros de pantenol, foi realizado um estudo para síntese de copolímeros contendo monômeros insaturados pela utilização de diésteres com duplas ligações. A ideia

também inclui o controle da quantidade de insaturações presentes no material final, com manutenção das características básicas e necessárias para fotoreticulação.

Foram realizadas caracterizações por espectrometria de infravermelho a fim de confirmar a presença de insaturações nos copolímeros. No entanto, na faixa de 1644 cm^{-1} , que deveria mostrar ligações C=C, provenientes do fumarato e do glutaconato, não foi possível uma clara identificação da insaturação, assim como a identificação apresentada por Yuanyuan e colaboradores (37), pois tais bandas de absorção são encobertas pela banda de intensidade superior das absorções referentes ao estiramento C=O 1650 cm^{-1} e N-H 1580 cm^{-1} da amida presente na estrutura do pantenol (Figura 14).

Figura 14 Espectro de infravermelho do poli(adipato de pantenila-co-glutaconato de pantenila) P(AP-co-GP) e do poli(adipato de pantenila) PAP

Assim, para comprovar a inserção das duplas na cadeia do copolímero, realizou-se a análise de ressonância magnética nuclear de ^1H (Anexo III) que apresentou deslocamentos químicos na faixa de 5,81-6,03 (m, 1H, M); 6,03-6,10 (m, N) referentes à dupla ligação dos monômeros insaturados, assim como

apresentado por Rodger e colaboradores (38). O resultado de RMN-¹H da estrutura obtida mostra que foi possível obter um copolímero de pantenol com insaturação “endo”. Pelo cálculo da razão monomérica inicial, esperava-se um material com 20% de insaturação (monômero insaturado/(monômero saturado+insaturado), mas obteve-se um polímero cujo grau de inserção de duplas ligações ficou na faixa de 10-13%, abaixo do esperado, semelhante ao descrito por Naves e colaboradores (24).

4.3 Acrilação de poliésteres derivados de pantenol com formação de insaturações exo

Funcionalidades como acrilatos ou epóxidos em polímeros são mais comuns quando são desejados materiais fotopolimerizáveis (36). Portanto, uma estratégia para se obter polímeros com essas características é utilizar da funcionalização de grupos como –NH₂ e –OH para ancorar grupos insaturados, por exemplo, através da reação com cloretos de ácidos insaturados (39). Polímeros funcionalizados com grupos acrilato apresentam ótima resposta a processos de fotopolimerização (40) e, assim, são promissores no que diz respeito às necessidades básicas de um material para impressão 3D.

A funcionalização de hidroxilas com cloretos de ácidos é bem descrita na literatura, principalmente com o intuito de inserir duplas ligações em materiais saturados para fotorreticulação (40) (31).

Trabalhos como o de Nebioglu e Soucek (41) estudaram a forma como a funcionalização com acrilatos influencia na reticulação do material quando comparado a polímeros com insaturações “endo” à cadeia polimérica – produzidos a partir da polimerização direta com monômeros insaturados -, mostrando que,

quando acrilados, os materiais tendem a apresentar uma maior velocidade no processo de cura. Outro fator relevante levantado por Nebioglu e Soucek (41) é o fato de que insaturações “exo” à cadeia polimérica apresentam um grau de reticulação maior, pois geram um menor encapsulamento dos radicais formados. Além deste ponto, também foi abordado o fato de que altos graus de insaturação levam à microgelificações, comprometendo também a difusão de radicais entre as cadeias poliméricas quando do processo de fotocura.

A síntese catalisada regiosseletivamente pela CAL-B dos homopolímeros lineares - poli(adipato de pantenila) e poli(sebacato de pantenila) - permite que seja conservada uma hidroxila (secundária) livre no polímero final. A funcionalização desta hidroxila secundária com cloreto de acrilóila mostrou-se possível, obtendo um polímero final com insaturações em posição “exo”, ou seja, externa à cadeia principal do polímero.

A Figura 15 apresenta o espectro de infravermelho do poli(adipato de pantenila) acrilado, no qual é possível observar a presença de grupos característicos que auxiliam na identificação do produto. Nota-se a presença de todos os grupos funcionais iniciais do PAP não-acrilado. No PAP acrilado, no entanto, a diminuição da intensidade da banda na faixa de 3400 cm^{-1} , característica de estiramento O-H terminal, mostra que houve uma redução do número de hidroxilas disponíveis no polímero; além disso, a presença de uma banda intensa na faixa de 750 cm^{-1} , característica de estiramento C=C, é uma evidência da presença de insaturação na cadeia polimérica.

Figura 15 Comparativo entre o espectro de infravermelho do PAP e do PAP acrilado

Além dos espectros de infravermelho, para comprovar a acilação no PAP, realizou-se a análise de ressonância magnética nuclear de ^1H (Anexo IV), na qual foi possível observar na região de 5,81-6,20 (m, 2H, M); 6,40-6,50 (m, M), para o poli(adipato de pantenila) acrilado e, na região de 5,81-6,20 (m, 2H, R); 6,40-6,50 (m, 1H Q), para o poli(sebacato de pantenila) acrilado, a presença de picos de deslocamento químico referentes às insaturações provenientes da reação de acilação.

O resultado de RMN da estrutura obtida mostra que foi possível obter a partir do polímero de pantenol saturado, uma acilação e, conseqüentemente, a formação de um polímero de pantenol com insaturações “exo”. A porcentagem de duplas calculada no material final ficou na faixa de 20-25% de insaturação. Tal faixa era esperada devido a alta conversão de reações de hidroxilas com cloretos ácidos (41). A adição de 5% em massa de cloreto de acrilóila com relação ao polímero utilizado (M_w de 6500) é basicamente para manter a taxa de 20% de insaturação, para que o material continue mantendo a estabilidade e para que não ocorra um aumento da viscosidade do material.

4.4 Reticulação dos materiais por luz ultravioleta

Devido à alta versatilidade, ao baixo custo e às excelentes propriedades obtidas através de sínteses não complexas de materiais, as reações com polímeros insaturados vêm ganhando notório desenvolvimento (7). Aplicações em reforço de fibra de vidro, adesivos, revestimentos e agora também em impressão 3D, tornam esse tipo de material cada dia mais comum.

O processo de cura de polímeros insaturados apresenta uma cinética bastante complexa devido a diversas reações diferentes que podem ocorrer ao mesmo tempo. Reações como copolimerização entre o correticulante e o polímero insaturado, homopolimerização do correticulante, e também a própria homopolimerização do polímero com os monômeros insaturados, são exemplos das reações que podem ocorrer após a exposição do material a um iniciador gerador de radicais livres (7).

Como citado na seção 1.2, a cinética de fotopolimerização segue três etapas: iniciação, propagação e terminação (42). Na etapa de iniciação, ocorre a produção de radicais livres após a absorção de luz pelo iniciador (I), seguida da adição de uma primeira molécula que pode ser um monômero reativo (M) ou uma molécula do correticulante (C).

O iniciador BAPO sofre clivagem após a absorção de luz seguindo o seguinte mecanismo de formação de radicais (43) (figura 16).

Figura 16 Esquema de clivagem do iniciador BAPO com a formação de radicais

Na propagação, o crescimento da cadeia se dá por adições sucessivas de moléculas do monômero ou do correticulante.

E por fim, na terminação ocorre a reação bimolecular entre dois macrorradicais

No entanto, cada uma dessas reações é basicamente dependente da formulação utilizada e das condições de cura (44), na qual a concentração de

iniciador, concentração de correticulantes e disponibilidade de monômeros reativos, influenciam nas etapas de propagação e terminação.

4.4.1 Avaliação de agentes correticulantes e tempo de reticulação

Para a utilização de um polímero insaturado na impressão 3D, é necessária a inclusão de um correticulante na mistura do produto final. O correticulante é normalmente uma solução de um monômero insaturado que é misturada ao polímero insaturado com duas principais finalidades: reduzir a viscosidade do sistema dando maior mobilidade e disponibilidade das insaturações de uma forma geral (13). Os correticulantes estão mais disponíveis à interação com os radicais gerados pelos iniciadores, aumentando as chances de que a reação se propague, incluindo também as insaturações do polímero na cadeia de propagação (7).

Inicialmente foi testada a capacidade dos agentes reticulantes selecionados em formar filmes com o PAP acrilado. Preparou-se diferentes soluções do polímero com iniciador e agentes correticulantes (VIM, DEF, NVPM, NIPAM) que foram levadas à câmara UV em moldes de teflon (Figura 18) por 30 min (45). Após o longo tempo de exposição, o clorofórmio residual foi evaporado e foi avaliada a formação ou não de filmes. As soluções com VIM, NIPAM e NVPM tiveram um excelente resultado na formação de filmes com o PAP acrilado (Figura 14).

As amostras contendo apenas o controle e aquelas com fumarato de dietila não reticularam, ou seja, não formaram filmes e mantiveram-se líquidas. Correticulantes com insaturação terminal na molécula são mais reativos do que os que apresentam a insaturação interna a molécula como no caso do fumarato de dietila (13), podendo explicar, assim, o fato de a amostra não ter reticulado com este correticulante.

Um material destinado a impressão 3D por estereolitografia precisa apresentar uma eficiência mínima no processo de reticulação, de forma a produzir uma estrutura 3D estável no menor tempo de irradiação possível. O tempo de irradiação é um parâmetro fundamental na determinação do tempo total de impressão. Para cada máscara projetada, a peça cresce um valor de dezenas de micra no eixo z. Esta fotoreticulação inicial tem a função de projetar a peça e produzir sua versão inicial. Através de um série de passos pós-processamento, a peça deverá ser lavada, para remoção de material não reticulado, e curada por exposição adicional a luz em câmara de radiação.

Assim, foi analisada a reticulação do material em diferentes tempos a fim de se determinar o menor tempo possível de fotoreticulação por máscara.

Figura 17 Teste de eficiência do correticulante DEF, NIPAM, NVPM e VIM na reação de fotoreticulação do PAP acrilado

Figura 18 Aspectos dos filmes reticulados com VIM, NIPAM e NVPM

Foram realizados testes de reticulação em câmara UV com tempo de exposição de 1, 5, 10 e 30 min para a avaliação de formação de filme. Para comprovar se houve a formação de filme, foi realizada uma análise de espectroscopia de infravermelho nos materiais após o tempo estipulado (Figura 19). No espectro de infravermelho, é possível notar que, desde 1 minuto de exposição na câmara de luz UV, a banda referente à insaturação $C=C$ em 740 cm^{-1} do PAP acrilado está ausente, ou seja, o material teve suas duplas ligações consumidas. Portanto, pode-se afirmar que, a partir de 1 min de exposição, temos a formação de material reticulado, o que já classifica o material como um bom candidato a ser utilizado em processos de impressão 3D.

Figura 19 Espectro de infravermelho dos materiais reticulados após 1, 5, 10 e 30 minutos

Para os copolímeros com insaturação “endo” testou-se o mesmo procedimento de formação de filme, avaliando os diferentes tempos para reticulação. No entanto, não foi observada a formação de filme para nenhum dos correticulantes até 30 min. Possivelmente, a falta de reticulação pode estar relacionada ao baixo grau de insaturação e também pela menor disponibilidade reativa das duplas ligações “endo” a cadeia polimérica (41).

Como o tempo de reticulação é um fator limitante para qualificar um material como possível de impressão, optamos por dar sequência aos testes de reticulação com o material de insaturação “exo”, que tem por característica uma maior reatividade das duplas ligações que ficam mais disponíveis (41).

4.4.2 Ensaios de intumescimento e fração gel dos materiais reticulados

Pode-se classificar que o processo de intumescimento de filmes é o resultado da difusão de moléculas de solvente para o interior do espaço tridimensional das cadeias poliméricas, podendo inevitavelmente envolver uma

mudança no arranjo espacial das cadeias resultando em um aumento no volume da amostra (46).

A variação no grau de intumescimento está diretamente ligada à interação polímero-solvente e pode ser considerada uma referência para o grau de reticulação do material: quanto maior a reticulação do polímero, menor deve ser o grau de intumescimento, uma vez que ocorre menor deslocamento e relaxamento entre as cadeias do polímero.

Quando submetidos ao processo de reticulação, em geral ocorre a formação de duas fases. Uma fração gel insolúvel, que é resultado do material que se ligou formando uma rede de massa molar elevada, e outra fase que permanece solúvel (47). Portanto, foram realizados testes de intumescimento e de quantificação da fração sol e gel dos materiais reticulados na intenção de avaliar o material formado quanto à efetividade do processo de reticulação, assim como das características do produto final.

Foram preparadas amostras em triplicatas para formação de filme conforme a figura abaixo (Figura 20).

Figura 20 Ensaio de reticulação dos materiais sintetizados

Após a formação de filme, as medidas de intumescimento foram realizadas em clorofórmio, mesmo solvente no qual o polímero antes da reticulação é solúvel. Utilizar esse solvente também é uma forma de saber se houve, de fato, reticulação (Figura 21).

Figura 21 Ensaio de intumescimento dos filmes reticulados em câmara UV

As Figura 22 e 23 mostram que o grau de intumescimento esteve entre 59% e 83% para todas as amostras de PSP e PAP com os diferentes correticulantes. Esse valor de intumescimento pode ser considerado muito baixo em comparação a hidrogéis e géis que apresentam uma altíssima capacidade de intumescimento, aumentando várias vezes a sua massa (48). Esse dado demonstra baixa absorção de fluido e, provavelmente, evidencia um grau elevado de reticulação da estrutura polimérica, ou seja, permitiu uma baixa expansão do

volume do filme e, conseqüentemente, menor movimentação das moléculas de solvente por entre ele.

Figura 23 Grau de intumescimento e fração sol dos filmes reticulados de PSP em porcentagem

Figura 22 Grau de intumescimento e fração sol dos filmes reticulados de PAP em porcentagem

Dentre os correticulantes, o VIM apresentou o menor grau de intumescimento para os dois polímeros, PAP e PSP, mostrando que, possivelmente, a reticulação com o VIM é mais efetiva do que no caso da

reticulação com o NVPM, que apresentou para ambas as amostras uma maior taxa de intumescimento.

A fração sol representa a parte solúvel do polímero. É possível perceber que, para ambos os polímeros, houve uma fração sol/gel entre 50 a 60%, o que mostra que a formação de filme, apesar da efetiva reticulação mostrada pelo grau de intumescimento, ainda manteve uma grande parte do polímero solúvel.

5. Conclusões

Sabendo que existe um grande mercado ainda a ser explorado econômica e tecnicamente com o uso de impressão 3D para biomateriais, o desenvolvimento de novas resinas para esta funcionalidade vem de encontro ao anseio em tentar suprir aplicações existentes e desenvolver caminhos novos nesta área.

A execução deste trabalho representa um avanço no desenvolvimento de novos materiais para essa aplicação. O êxito na polimerização do pantenol com diácidos alifáticos, ainda não descrita na literatura, somado à sua já descrita funcionalidade como biomaterial poderá trazer diversos benefícios com aplicações imediatas na área.

A funcionalização da hidroxila secundária do pantenol se mostrou possível com a inserção de insaturação em posições “exo” a cadeia polimérica. Tal procedimento transformou o polímero com insaturação “exo”, também inédito na literatura, em um excelente candidato a um novo material com aplicação na técnica de estereolitografia. A baixa massa molar alcançada na sua síntese, o curto tempo de para a pré-reticulação, próximo a um minuto de exposição, e a possível biocompatibilidade/biodegradabilidade deste material o qualificam para ser explorado com a finalidade ligada à impressão 3D.

A análise do material final reticulado mostrou que, apesar do curto tempo de exposição, já é possível se observar um alto grau de reticulação. Por outro lado, ainda há material que pode retornar ao processo de impressão devido à elevada fração sol do material.

O polímero de pantenol com insaturação “endo” não se mostrou tão eficaz nos testes de reticulação e formação de filme nas condições estudadas, em comparação com os polímeros com insaturação “exo”. No entanto, futuramente, novos estudos poderão ser conduzidos a fim de explorar mais estas estruturas e suas propriedades.

Futuros trabalhos relacionados a impressão 3D de peças poderão ser conduzidos a partir destes polímeros, visando um controle melhor das propriedades do material, tais como propriedades físicas, mecânicas e biológicas.

Concluindo, todos os resultados obtidos são inéditos para polímeros derivados de pantenol, abrindo, assim, uma nova linha de pesquisa nessa área, ampliando ainda mais a variedade de potenciais aplicações desta molécula.

6. Referências

1. *3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities*. **Stansbury, Jeffrey W.** 2016, Dental Materials, pp. 54-64.
2. *Fundamentals and applications of 3D printing for novel materials*. **Lee, Jian-Yuan, An, Jia e Chua, Chee Kai.** 2017, Applied Materials Today, Vol. 7, pp. 120-133.
3. *Biomaterials A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering*. **Melchels, F. P. W., Feijen, J. & Grijpma, D. W.** s.l. : Biomaterials, 2010, Vol. 31.
4. *Bone tissue engineering using 3D printing*. **Bose, S., Vahabzadeh, S., Bandyopadhyay, A. & Keck, W. M.** s.l. : Mater. Today, 2013, Vol. 16.
5. *Continuous Digital Light Processing (cDLP): Highly Accurate Additive Manufacturing of Tissue Engineered Bone Scaffolds*. **Dean, David et al.** Ohio : Virtual and Physical Prototyping, 2012, Vol. 7.
6. *Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges*. **Ngo, T. D., Kashani, A., Imbalzano, G., Nguyen, K. T. Q. & Hui, D.** s.l. : Compos. Part B Eng, 2018, Vol. 143.
7. *The potential of unsaturated polyesters in biomedicine and tissue engineering: Synthesis, structure-properties relationships and additive manufacturing*. **Gonçalves, F. A. M. M. et al.** s.l. : Prog. Polym. Sci, 2017, Vol. 68.
8. *Polymer structure-property requirements for stereolithographic 3D printing of soft tissue engineering scaffolds*. **Mondschein, R. J., Kanitkar, A., Williams, C. B., Verbridge, S. S. & Long, T. E.** s.l. : Biomaterials, 2017, Vol. 140.
9. *Biomaterials & scaffolds for tissue engineering*. **O'Brien, F. J.** s.l. : Mater. Today, 2011, Vol. 14.
10. *3D-shaping of biodegradable photopolymers for hard tissue replacement*. **Monika Schuster, Claudia Turecek, Franz Varga, Helga Lichtenegger, Jurgen Stampfl, Robert Liska.** s.l. : Applied Surface Science, 2007, Vol. 254.
11. *Multiple initiators and dyes for continuous Digital Light Processing (cDLP) additive manufacture of resorbable bone tissue engineering scaffolds: A new method and new material to fabricate resorbable scaffold for bone tissue engineering via continuous*. **Dean, D. et al.** s.l. : Dig. Virtual Phys. Prototyp, 2014, Vol. 9.
12. *Light-Controlled Radical Polymerization: Mechanisms, Methods, and Applications*. **Mao Chen, Mingjiang Zhong and Jeremiah A. Johnson.** s.l. : Chemical Reviews, 2016.
13. **KG, Johnson e LS., Yang.** Preparation, properties and application of unsaturated polyesters. [A. do livro] Long TE Scheirs J. *Modern polyesters: Chemistry and technology of polyesters and copolyesters*. s.l. : John Wiley & Son , 2003.
14. *Common cosmeceuticals*. **Bissett, D. L.** s.l. : Clin. Dermatol., 2009, Vol. 27.
15. *Process for the production of panthenol*. **Fernandez, A., FLORES-CANDIA, J.-L., PERKINS, J. B. & SCHYNS, G.** WO 2007/13.
16. *Topical Use of Dexpanthenol in Skin Disorders*. **Ebner, F. et al.** s.l. : Am. J. Clinycal Dermatology, 2016, Vol. 3.
17. **BASF.** *Aktiengesellschaft - Panthenol.* 2006.
18. **Camargo, F. B., Gaspar, L. R., Campos, P. M. B. G. M. & Paulo, U. D. S.** *Skin moisturizing effects of panthenol-based formulations.* 62 : J. Cosmet. Sci., 2011.

19. *Provitamin B 5 (Pantothenol) Inhibits Growth of the Intraerythrocytic Malaria Parasite.* **Saliba, K. J., Ferru, I. & Kirk, K.** s.l. : Antimicrob. Agents Chemother., 2005, Vol. 49.
20. *A Class of Pantothenic Acid Analogs Inhibits Plasmodium falciparum Pantothenate Kinase and Represses the Proliferation of Malaria Parasites.* **Spry, C., Chai, C. L. L., Kirk, K. & Saliba, K. J.** s.l. : Antimicrob. Agents Chemother., 2005, Vol. 49.
21. *How pantothenol intervenes in Coenzyme-A biosynthesis of Mycobacterium tuberculosis.* **Kumar, P., Chhibber, M. & Surolia, A.** 2007, Vol. 361.
22. *Selective synthesis of panthenyl esters by a kinetically controlled enzymatic process.* **Teresa De Diego, Arturo Manjón & José L. Iborra.** s.l. : Biocatalysis and Biotransformation, 2013.
23. *Investigation of the properties of UV-curing acrylate-terminated unsaturated polyester coatings by utilizing an experimental design methodology .* **MD, Nebioglu A. Soucek.** s.l. : J Coat. Technol., 2007, Vol. 4.
24. *Enzymatic Syntheses of Unsaturated Polyesters Based on Isosorbide and Isomannide.* **Alliny F. Naves.** 2013, Journal of Polymer Science, pp. 3881–3891.
25. *Isosorbide Polyesters from Enzymatic Catalysis.* . **Juais, D., Naves, A. F., Li, C., Gross, R. A., & Catalani, L. H.** s.l. : Macromolecules, 2010, Vol. 43.
26. **Richard A. Gross, Ajay Kumar, and Bhanu Kalra.** Polymer Synthesis by In Vitro Enzyme Catalysis. *Chemical Reviews.* 2001, Vol. 101, 7.
27. *High-Performance Immobilized Lipase Catalyst for Polyester Synthesis.* **Yyama, H., Kuwabara, M., TSujimoto, T. & Kobayashi, S.** s.l. : Polym. J., 2002, Vol. 34.
28. **SAMI RAZA, LINDA FRANSSON, AND KARL HULT.** Enantioselectivity in *Candida antarctica* lipase B: a molecular dynamic study. *Protein Science.* 10, 2001.
29. *The sequence, crystal structure determination and refinement of two crystal forms of lipase B from Candida antarctica.* **Uppenberg, J., Hansen, M. T., Patkar, S. & Jones, T. A.** s.l. : Structure 2, 1994.
30. *Analysis of the conformational stability and activity of Candida antarctica lipase B in organic solvents: Insight from molecular dynamics and quantum mechanics/simulations.* **Li, C., Tan, T., Zhang, H. & Feng, W.** s.l. : J. Biol. Chem, 2010, Vol. 285.
31. *Incorporation of adhesion peptides into nonadhesive hydrogels useful for tissue resurfacing.* **Hern, Diane L. e Hubbell, Jeffrey A.** s.l. : John Wiley & Sons, Inc., 1997.
32. *Polyesters Based on Diacid Monomers.* **Edlund, U.** s.l. : Adv. Drug. Del. Rev, 2003, Vol. 55.
33. *Enzymatic Synthesis of Biobased Polyesters Using 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan as the Building Block.* **Yi Jiang, Albert J. J. Woortman, Gert O. R. Alberda van Ekenstein, Dejan M. Petrović.** s.l. : Biomacromolecules, 2014.
34. *Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials.* **John P. Fisher, David Dean, Antonios G. Mikosa.** s.l. : Biomaterials, 2002, Vol. 23.
35. **Juais, Danielle.** *Produção de Polímeros Derivados de Fontes Renováveis via Catálise Enzimática.* Sao Paulo : Dissertação de Mestrado - Instituto de Química - Universidade de São Paulo, 2009.
36. *Polymer structure-property requirements for stereolithographic 3D printing of soft tissue engineering scaffolds.* **Ryan J. Mondschein, Akanksha Kanitkar, Christopher B. Williams, Scott S. Verbridge, Timothy E. Long.** s.l. : Biomaterials, 2017, Vol. 140.
37. *Synthesis and Biological Evaluation of Well Defined Poly(propylene fumarate) Oligomers and their use in 3D Printed Scaffolds.* **Yuanyuan Luo, Courtney M Dolder, Jason M Walker, Ruchi Mishra, David Dean, and Matthew L. Becker.** s.l. : Biomacromolecules, 2016, Vol. 17.

38. *Synthesis and 3D Printing of PEG–Poly(propylene fumarate) Diblock and Triblock Copolymer Hydrogels.* **Rodger A. Dilla, Cecilia M. M. Motta, Savannah R. Snyder, James A. Wilson, Chrys Wesdemiotis, Matthew L. Becker.** s.l. : ACS Macroletters, 2018, Vol. 7.
39. *(Meth)acrylate-Based Photoelastomers as Tailored Biomaterials for Artificial Vascular Grafts.* **STEFAN BAUDIS, CHRISTIAN HELLER, ROBERT LISKA, JUERGEN STAMPFL, HELGA BERGMEISTER, GUENTER WEIGEL.** s.l. : Journal of Polymer Science, 2009, Vol. 47.
40. *Bioerodible Hydrogels Based on Photopolymerized Poly(ethylene glycol)-co-poly(α -hydroxy acid) Diacrylate Macromers.* **Amarpreet S. Sawhney, Chandrashekhar P. Pathak and Jeffrey A. Hubbell.** s.l. : Macromolecules, 1993, Vol. 26.
41. *Microgel Formation and Thermo-Mechanical Properties of UV-Curing Unsaturated Polyester Acrylates.* **Ahmet Nebioglu, Mark D. Soucek.** s.l. : Journal of Applied Polymer Science, 2008, Vol. 107.
42. *Fotopolimerização: Princípios e Métodos.* **Máira R. Rodrigues, Miguel G. Neumann.** s.l. : Polímeros: Ciência e Tecnologia, 2003, Vol. 13.
43. *Photopolymerization study and adhesive properties of self-etch adhesives containing bis(acyl)phosphine oxide initiator.* **Vincent Besse, et al.** 4, s.l. : Dental Materials, 2016, Vol. 32.
44. **Piotr Penczek, Piotr Czub, Jan Pielichowski.** *Unsaturated Polyester Resins: Chemistry and Technology.* s.l. : Adv Polym Sci, 2005.
45. *A Novel Injectable Polymeric Biomaterial Poly(propylene fumarate-co-caprolactone) with Controllable Properties for Bone and Nerve Regenerations.* **Shanfeng Wang, Lichun Lu, Diederik H. Kempen, Godard C. W. de Ruiter, Jarred J. Nesbitt, James A. Gruetzmacher, Andrew M. Knight, Theresa Hefferan, Bradford L. Currier, Anthony J. Windebank, Michael J. Yaszemski.** s.l. : Macromolecules, 2005, Vol. 38.
46. **LUCAS, E. F., SOARES, B. G., MONTEIRO.** *Caracterização de Polímeros - Determinação de peso molecular e análise térmica.* Rio de Janeiro : Editora e-papers, 2001.
47. *GEL/SOL ANALYSIS OF IRRADIATED POLYMERs.* **ROSIAK, JANUSZ M.** s.l. : Radiat. Phys. Chem., 1998, Vol. 51.
48. *Swelling and mechanical properties of poly(vinyl alcohol) hydrogels.* **Fumio Urushizaki, Hiroshi Yamaguchi, Kumiko Nakamura, Sachihiko Numajiri 2, Kenji, Sugibayashi and Yasunori Morimoto.** s.l. : International Journal of Pharmaceutics, 1990, Vol. 58.
49. *A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering.* **Ferry P.W. Melchels, Jan Feijen, Dirk W. Grijpma.** 2010, Biomaterials, pp. 6121-6130.
50. *Cranioplasty with a low-cost customized polymethylmethacrylate implant using a desktop 3D printer.* **Jesús A. Morales-Gómez, MD, Everardo Garcia-Estrad.** s.l. : Journal of Neurosurgery, 15 de June de 2018, pp. 1-7.
51. **Sheldon, R. A.** *Large-scale enzymatic conversions in non-aqueous media.* s.l. : Springer, Dordrecht, 1996.
52. *The Effect of the Mixtures of Photoinitiators in Polymerization Efficiencies.* **Miguel G. Neumann, Carla C. Schmitt, Marco A. Horn, Jr.** s.l. : Journal of Applied Polymer Science, 2009, Vol. 112.
53. *The Use of UV Irradiation in Polymerization.* **Decker, Christian.** s.l. : Polymer International, 1998, Vol. 45.
54. *Network structure formation during crosslinking of organic coating systems.* **Dušek K., D.-S. M.** s.l. : Prog. Polym. Sci, 2000, Vol. 25.

55. *Anomalous Behavior of Cured Epoxy Resins : and Temperature of Cure*. **PANG, K. P. & GILLHAM, J. K.** s.l. : J. Appl. Polym. Sci., 1991, Vol. 37.
56. **K. G. JOHNSON, L. S. YANG.** Preparation, Properties and Applications of Unsaturated Polyesters. *Modern Polyesters: Chemistry and Technology of Polyesters and Copolyesters*. s.l. : John Wiley & Sons,.

ANEXOS

<i>Anexo 1 Atribuição do RMN para o Poli(adipato de panteila) 1H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm):</i>	
<i>0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,40-1,50 (m, 2H, G); 1,60-1,75 (m, 4H, K J); 2,20-2,40 (m, 4H, I L); 3,20-3,80 (m, 4H, H F); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20-4,30 (s, 2H, A); 5,81-6,203 (m, 2H, M); 7,15-7,20 (s, E).</i>	<i>64</i>
<i>Anexo 2 Atribuição do RMN para o Poli(sebacato de panteila) 1H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm):</i>	
<i>0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,20-1,30 (m, 2H, G); 1,40-1,50 (m, 8H, K L M N); 1,60-1,75 (m, 4H, J O); 2,20-2,40 (m, 4H, I P); 3,25-3,30 (m, 2H, F); 3,40-3,50 (m, 2H, H); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20-4,30 (s, 2H, A); 7,15-7,20 (s, E).....</i>	<i>65</i>
<i>Anexo 3 RMN atribuição para o Poli(adipato de panteila-co-glutaconato de panteila) 1H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm):</i>	
<i>0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,40-1,50 (m, 2H, G); 1,60-1,75 (m, 4H, K J); 2,20-2,40 (m, 4H, I L); 3,20-3,80 (m, 6H, H F O); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20-4,30 (s, 2H, A); 5,81-6,03 (m, 1H, M); 6,03-6,10 (m, N); 7,15-7,20 (S, E).....</i>	<i>66</i>
<i>Anexo 4 RMN atribuição para o Poli(adipato de panteila) acrilado 1H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm):</i>	
<i>0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,40-1,50 (m, 2H, G); 1,60-1,75 (m, 4H, K J); 2,20-2,40 (m, 4H, I L); 3,20-3,80 (m, 4H, H F); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20 -4,30 (s, 2H, A); 5,81-6,203 (m, 2H, M); 6,40-6,50 (m, M); 7,15-7,20 (S, E).</i>	<i>67</i>
<i>Anexo 5 Atribuição do RMN para o Poli(sebacato de panteila) acrilado 1H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm):</i>	
<i>0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,20-1,30 (m, 2H, G); 1,40-1,50 (m, 8H, K L M N); 1,60-1,75 (m, 4H, J O); 2,20-2,40 (m, 4H, I P); 3,25-3,30 (m, 2H, F); 3,40-3,50 (m, 2H, H); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20-4,30 (s, 2H, A); 5,81-6,203 (m, 2H, R); 6,40-6,50 (m, 1H Q); 7,15-7,20 (s, E).....</i>	<i>68</i>

Anexo 1 Atribuição do RMN para o Poli(adipato de panteila) ¹H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm): 0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,40-1,50 (m, 2H, G); 1,60-1,75 (m, 4H, K J); 2,20-2,40 (m, 4H, I L); 3,20-3,80 (m, 4H, H F); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20-4,30 (s, 2H, A); 5,81-6,203 (m, 2H, M); 7,15-7,20 (s, E).

Anexo 2 Atribuição do RMN para o Poli(sebacato de panteila) ¹H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm): 0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,20-1,30 (m, 2H, G); 1,40-1,50 (m, 8H, K L M N); 1,60-1,75 (m, 4H, J O); 2,20-2,40 (m, 4H, I P); 3,25--3,30 (m, 2H, F); 3,40-3,50 (m, 2H, H); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20-4,30 (s, 2H, A); 7,15-7,20 (s, E).

Anexo 3 RMN atribuição para o Poli(adipato de panteila-co-glutaconato de panteila) ¹H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm): 0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,40-1,50 (m, 2H, G); 1,60-1,75 (m, 4H, K J); 2,20-2,40 (m, 4H, I L); 3,20-3,80 (m, 6H, H F O); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20-4,30 (s, 2H, A); 5,81-6,03 (m, 1H, M); 6,03-6,10 (m, N); 7,15-7,20 (S, E).

Anexo 4 RMN atribuição para o Poli(adipato de panteila) acrilado ¹H RMN (300MHz, CDCl₃, δ, ppm): 0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,40-1,50 (m, 2H, G); 1,60-1,75 (m, 4H, K J); 2,20-2,40 (m, 4H, I L); 3,20-3,80 (m, 4H, H F); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20 -4,30 (s, 2H, A); 5,81-6,203 (m, 2H, M); 6,40-6,50 (m, M); 7,15-7,20 (S, E).

Anexo 5 Atribuição do RMN para o Poli(sebacato de panteila) acrilado ^1H RMN (300MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0,90-0,95 (s, 3H, B); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,00-1,10 (s, 3H, C); 1,20-1,30 (m, 2H, G); 1,40-1,50 (m, 8H, K L M N); 1,60-1,75 (m, 4H, J O); 2,20-2,40 (m, 4H, I P); 3,25-3,30 (m, 2H, F); 3,40-3,50 (m, 2H, H); 3,80-3,90 (s, 1H, D); 4,20-4,30 (s, 2H, A); 5,81-6,203 (m, 2H, R); 6,40-6,50 (m, 1H Q); 7,15-7,20 (s, E).

Súmula Curricular

Formação Acadêmica

- 2016 – Atual** Mestrado em Química Orgânica
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Síntese via catálise enzimática de polímeros insaturados derivados de pantenol para aplicações em impressão 3D
- 2012 – 2013** Graduação Sanduiche em Bacharelado em Química
Freie Universitat Berlin, FU, Berlim, Alemanha
- 2009 – 2014** Graduação em Bacharelado em Química
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
-

Atuação Profissional

- 2017 – Atual** Analista de Mercados e Negócios
Sasol do Brasil, São Paulo, Cotia, Brasil
Área: Solventes Oxigenados e Surfactantes
- 2014 – 2017** Gerente de Produto
Henkel Ltda, São Paulo, São Paulo, Brasil
Área: Adesivos Industriais
- 2014 – 2014** Estagiário em Marketing e Serviço Especializado
Dupont, São Paulo, Alphaville, Brasil
Área: Fluoropolímeros (Teflon)
- 2013 – 2013** Estagiário de Produção de Polímeros
Fraunhofer IAP, Berlin, Potsdam, Alemanha
Área: Pesquisa e Desenvolvimento de Polímeros