

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CAMPUS SOROCABA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

CAROLINI SILVA BRANDOLISE

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLI (L-co-DL ÁCIDO LÁTICO-co-  
POLICAPROLACTONA)URETANA

SOROCABA

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CAMPUS SOROCABA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS

CAROLINI SILVA BRANDOLISE

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLI (L-co-DL ÁCIDO LÁTICO-co-  
POLICAPROLACTONA)URETANA

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal de São Carlos – Campus Sorocaba, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliana A. de Rezende Duek

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Komatsu

SOROCABA

2018

Brandolise, Carolini Silva

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLI (L-co-DL ÁCIDO  
LÁTICO-co-POLICAPROLACTONA)URETANA / Carolini Silva  
Brandolise. -- 2018.

77 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal de São Carlos, campus  
Sorocaba, Sorocaba

Orientador: Eliana Aparecida de Rezende Duek

Banca examinadora: Vagner Roberto Botaro, Maira de Lourdes Rezende  
Komatsu

Bibliografia

1. Polímeros. 2. Biomateriais. I. Orientador. II. Universidade Federal de  
São Carlos. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pelo Programa de Geração Automática da Secretaria Geral de Informática (SIn).

DADOS FORNECIDOS PELO(A) AUTOR(A)

Bibliotecário(a) Responsável: Maria Aparecida de Lourdes Mariano – CRB/8 6979

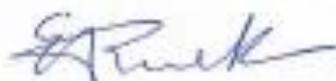
*FOLHA DE APROVAÇÃO*

CAROLINI SILVA BRANDOLISE

“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POLI (L-CO-DL ÁCIDO LÁTICO-CO-POLICAPROLACTONA)URETANA”.

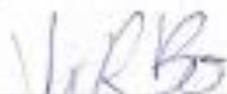
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM, para obtenção do título de mestre em Ciência dos Materiais. Área de concentração: Materiais Funcionais e Polímeros de Fontes Renováveis, da Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba, 27 de Março de 2018.

Orientador(a)



Prof. (a). Dr.(a) Eliana Aparecida de Rezende Duek  
PUC – Pontifícia Universidade Católica, campus Sorocaba.

Examinador(a)



Prof. (a) Dr. (a) Vagner Roberto Botaro  
UFSCar – Universidade Federal de São Carlos, campus Sorocaba.

Examinador(a)



Prof.ª. Dr.ª. Maira de Lourdes Rezende Komatsu  
Fatec – Faculdade de Tecnologia de Sorocaba.



## **Dedicatória**

Dedico este trabalho aos meus pais, Rosangela e Heriberto; meus irmãos, Matheus e Gabriel; meu namorado, Vinicius; e meu avô, Feitosa.

## **Agradecimentos**

À Professora Eliana que me aceitou em seu grupo de pesquisa e auxiliou em todas etapas do trabalho. Além, como mãe do LABIOMAT, ser carinhosa com todos nós.

Ao Daniel que com muita paciência ouviu todas minhas dúvidas, me explicou inúmeras teorias, sugeriu alterações importantes durante esses dois anos.

À Adriana por sempre estar presente, qualquer dia da semana para tirar dúvidas, indicar artigos e melhorar o trabalho.

A todos do LABIOMAT pela convivência engrandecedora, em especial ao Daniel Mistura e Rodrigo.

À Anna, Moema, Flávia, Priscila, Juliana, Virgínia e Jéssica pela amizade indescritível, os momentos que vivemos no LABIOMAT foram repletos de alegria e conhecimento.

À Prof<sup>a</sup> Márcia Duarte e Robson Gomes (UNISOSIESC); Prof<sup>a</sup> Ana Paula Pezzin e Claudia Corrêa (Univille); Prof. Giovanni Mambrini, Prof. Francisco Strixino e Renan Godoi (UFSCar- Sorocaba) e Prof. Vagner Botaro, Anna Maria Melero, Roberta Matos e Karina Palmezani (GPML) pelos ensaios de caracterizações.

Meire, Karina e Luana por todos esses anos de amizade e por me incentivarem a ingressar no mestrado.

Ao Vinicius, meu grande companheiro, durante esses dois anos me ouviu nos dias tristes e alegres, e me fez acreditar que era capaz de enfrentar todos os contratempos e aprender com eles.

Aos meus pais, meus espelhos, durante toda minha vida me incentivaram e me deram todo o apoio necessário para estudar e trabalhar na área que eu escolhi.

Ao meu avô que com sua história de vida representa para mim a busca por melhores momentos.

Aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPESP.

## RESUMO

As poliuretanas são aplicadas em diversos fins. Esta ampla utilização se dá pela versatilidade destes polímeros, constituído de segmentos flexíveis e rígidos, cuja combinação determina as propriedades características dos materiais em diversas aplicações. O objetivo deste trabalho é sintetizar uma poliuretana biocompatível e bioreabsorvível, com características adequadas para ser aplicada futuramente como arcabouço na regeneração tecidual de menisco. A poliuretana foi obtida através de dois estágios de sínteses, o primeiro para a produção do pré-polímero e o segundo para a produção da poliuretana. O pré-polímero foi obtido por polimerização em massa dos monômeros L-lactídeo, DL-lactídeo e policaprolactona-diol a 150°C por 24 horas. Por sua vez, as poliuretanas foram obtidas por polimerização em solução do pré-polímero, do estágio anterior, com o 1,6-hexametileno diisocianato, em uma relação molar 1:8. As sínteses ocorreram a 70°C por 6 horas. Duas delas foram a partir de  $2,1 \times 10^{-4}$  mol do pré-polímero e outra com  $4,2 \times 10^{-4}$  mol. O pré-polímero apresentou massa molar numérica média da ordem de  $10^4$  Da, obtida por GPC. O pré-polímero e as poliuretanas foram submetidos a caracterizações FTIR e RMN  $^1\text{H}$ . Os resultados por FTIR mostraram a presença dos grupos principais da policaprolactona e do L e DL ácido láctico, confirmados pelo RMN  $^1\text{H}$ . Da mesma forma para a poliuretana, os resultados do FTIR mostraram a formação do grupo uretana, confirmado pelo RMN  $^1\text{H}$ . Por meio da DSC dos pré-polímeros e das poliuretanas foi possível obter os valores de temperatura de transição vítrea, de cristalização e de fusão. Notando diferenças entre as poliuretanas quanto a apresentação desses eventos, devido à quantidade de mol utilizada na síntese. As cristalinidades das poliuretanas foram verificadas também por DRX, relacionando esta técnica com o ensaio de DSC, a fim de verificar qual poliuretana possui maior cristalinidade. Ao realizar o ensaio de DMA observou-se que os filmes das poliuretanas amoleceram ao atingir temperaturas por volta de 60°C, relacionando aos eventos observados no DSC. Os resultados do ensaio de DMA corroboram com os do DRX quanto à diferença de cristalinidade entre os filmes de poliuretana, demonstrando que a PU-C possui maior cristalinidade que as demais. As curvas de TG e as de DTG das poliuretanas demonstraram a presença de três estágios de perda de massa, com o  $T_{\text{onset}}$  diferindo-se entre as poliuretanas, conforme há o aumento de cristalinidade. O ensaio de viabilidade celular, com base na citotoxicidade das poliuretanas, demonstrou que é possível proliferar células sobre as mesmas. Em função das características apresentadas pelo material desenvolvido, é possível uma futura aplicação do mesmo como biomaterial polimérico no campo da engenharia tecidual.

*Palavras-chave:* Poliuretana. L-lactídeo. DL-lactídeo. Policaprolactona-diol. Biomateriais.

## ABSTRACT

Polyurethanes are applied for many purposes. This wide use is due to the versatility of these polymers, consisting of flexible and rigid segments, whose combination determines their characteristics. Therefore, the main objective of this work was to synthesize a biocompatible and biosorbable polyurethane, with adequate properties to be used as a scaffold in meniscus regeneration. Prepolymer was obtained by bulk polymerization of L-lactide, D,L-lactide, polycaprolactone diol monomers. The initiator used was Tin II 2-ethylhexanoate. Materials were added to a flask under N<sub>2</sub> atmosphere and immersed in an oil bath at 150 °C, with stirring during 24 hours. Polyurethanes were obtained by solution polymerization of the prepolymer to a previous stage with 1,6-hexamethylene diisocyanate at a molar ratio of 1:8. Two polyurethanes were formed, using 2,1x10<sup>-4</sup> mol of prepolymer and another one using 4,2x10<sup>-4</sup> mol of prepolymer. The polyurethane synthesis was prepared on a flask under N<sub>2</sub> atmosphere and immersed in oil at 70°C with stirring during 6 hours. The average molecular weight of prepolymer was 10<sup>4</sup> g/mol obtained by GPC. Prepolymer and polyurethane were analyzed by FTIR and <sup>1</sup>H NMR where results showed the presence of polycaprolactone, L and D,L-lactic acid and urethane groups in the polyurethane. Glass transition temperature, crystallization temperature and melt temperature were obtained by DSC analysis. The amount of prepolymer used in the polyurethane synthesis generated a difference on temperatures obtained by DSC analysis. The crystallinity of the polyurethanes were also verified by XRD. In the DMA analysis was observed that the polyurethane films melting around 60°C. It was observed also at DSC analysis. The DMA results corroborated with those of the XRD for the difference in crystallinity between the polyurethane films, the PU-C is more crystalline than the others. The TG and DTG analysis of polyurethanes demonstrated the presence of three stages of weight loss, with the T<sub>onset</sub> changing with crystallinity value. The cell viability assay, based on the cytotoxicity of the polyurethanes, has shown that it is possible to proliferate cells in polyurethane synthesized. Therefore due to the characteristics presented by this polyurethane it could be applied as polymeric biomaterial in the field of tissue engineering.

*Keywords:* Polyurethane. L-lactide. DL-lactide. Polycaprolactone-diol. Biomaterials

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Exemplos de poli ( $\alpha$ -hidróxi ácidos). (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005).....	21
Figura 2 - Representação da fórmula estrutural do ácido láctico e dos lactídeos. (ZEITUNE, C. A., 2013).....	22
Figura 3 - Representação da reação de abertura de anel $\epsilon$ -caprolactona. (ACOSTA, D. F. R.; MOSQUERA, R. V.; GÓMEZ, V. O., 2016).....	23
Figura 4 - Representação da reação entre diisocianatos e dióis.....	24
Figura 5 - Representação da reação de síntese da poliuretana.....	25
Figura 6 - Reação química da formação de alofanato.....	25
Figura 7 - Reação química da formação de biureto.....	26
Figura 8 - Representação computacional de um joelho humano. (GU; LI, 2011).....	28
Figura 9 - Representação da abordagem clássica da engenharia tecidual (CABRERA, 2014).....	30
Figura 10- Fluxograma da obtenção do pré-polímeros através do PCL-diol, L-lactídeo e DL-lactídeo.....	32
Figura 11 - Cromatograma de GPC do pré-polímero PP-A.....	39
Figura 12 - Espectros de FTIR referentes aos reagentes utilizados nas sínteses.....	40
Figura 13 - Espectro de FTIR referente ao pré-polímero PP-A.....	40
Figura 14 - Espectro de FTIR referente à poliuretana PU-A.....	41
Figura 15 - Representação da estrutura química do pré-polímero.....	43
Figura 16 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ referente ao pré-polímero PP-A.....	44
Figura 17 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ referente ao PCL-diol.....	44
Figura 18 - Representação da estrutura química da poliuretana.....	45
Figura 19 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ referente a poliuretana PU-A.....	45

Figura 20 - Curva do ensaio de DSC referente ao pré-polímero, PP-A, em seu primeiro aquecimento, resfriamento e segundo aquecimento, respectivamente.....	47
Figura 21 – Curva do ensaio de DSC referente a poliuretana (PU-A) em seu primeiro aquecimento e segundo aquecimento, respectivamente.....	48
Figura 22 – Curva do ensaio de DSC referente a poliuretana (PU-B) em seu primeiro aquecimento e segundo aquecimento, respectivamente.....	48
Figura 23 – Curva do ensaio de DSC referente a poliuretana (PU-C) em seu primeiro aquecimento e segundo aquecimento, respectivamente.....	49
Figura 24 – Difratoograma de raios-X da PU-A.....	52
Figura 25 – Difratoograma de raios-X da PU-B.....	52
Figura 26 – Difratoograma de raios-X da PU-C.....	53
Figura 27 - Curvas do módulo de armazenamento, módulo de perda e $\text{Tan}\delta$ do DMA para a PU-A.....	55
Figura 28 - Curvas do módulo de armazenamento, módulo de perda e $\text{Tan}\delta$ do DMA para a PU-B.....	56
Figura 29 - Curvas do módulo de armazenamento, módulo de perda e $\text{Tan}\delta$ do DMA para a PU-C.....	57
Figura 30 – Curvas TG e DTG referente à PU-A.....	59
Figura 31 - Curvas TG e DTG referentes à PU-B.....	59
Figura 32 - Curvas TG e DTG referentes à PU-C.....	60
Figura 33 - Ensaio de viabilidade celular das Poliuretanas PU-A, PU-B e PU-C, nos tempos de 1, 3, 7 e 14 dias.....	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de $\overline{M}_n$ dos pré-polímeros obtidos.....	38
Tabela 2- Bandas de absorção no FTIR do pré-polímero.....	42
Tabela 3- Bandas de absorção no FTIR da poliuretana.....	42
Tabela 4- Sinais de RMN $^1\text{H}$ do pré-polímero e poliuretana.....	46
Tabela 5 – Valores da temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ), temperatura de cristalização ( $T_c$ ) e temperatura de fusão ( $T_m$ ) observados no ensaio de DSC para pré-polímero (PP-A) e poliuretanas PU-A, PU-B e PU-C.....	47
Tabela 6- Resultados do ensaio de DRX da Poliuretana em relação aos dados da PCL e PLLA da literatura.....	51
Tabela 7 - Tamanho médio dos cristais da PU-A, PU-B e PU-C.....	55
Tabela 8 - Valores de $T_g$ observadas nas poliuretanas pelo DMA.....	57
Tabela 9 - Fenômenos térmicos ocorridos na Termogravimetria, em $^{\circ}\text{C}$ .....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI- 1,4 Butano diisocianato

BS- Borracha de silicone

DRX- Difração de raios-X

DSC- Calorimetria Exploratória Diferencial

FTIR- Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier

GPC- Cromatografia por Permeação em Gel

HDI- 1,6 Hexametileno diisocianato

HEMA- Poli (hidroxietilmetacrilato)

MDI- 4,4' Difenil metano diisocianato

MEV- Microscopia Eletrônica de Varredura

MTT- 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difenil brometo de tetrazólio

PCL- Policaprolactona

PCL-diol- Policaprolactona-diol

PDLA/ PDLLA- Poli (DL-ácido láctico)

PE- Polietileno

PEEK- Poli (éter éter cetona)

PGA- Poli (ácido glicólico)

PLA- Poli (ácido láctico)

PLGA- Poli (ácido láctico-co-glicólico)

PMMA- Poli (metil metacrilato)

PTMC- Poli (trimetileno carbonato)

PU- Poliuretana

PVA- Poli (vinil álcool)

RMN <sup>13</sup>C- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN <sup>1</sup>H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

ROP- polimerização por abertura de anel

Sn (Oct)<sub>2</sub> - 2-etilhexanoate de estanho II

TDI- 2,6 Tolueno diisocianato

TG- Termogravimetria

THF- Tetrahidrofurano

### **Símbolos**

$\overline{M}_n$ - Massa molar numérica média

$T_g$ - Temperatura de transição vítrea

$T_m$ - Temperatura de fusão

mL- mililitro

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	16
<b>2 OBJETIVOS</b>	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	18
3.1 BIOMATERIAIS	18
3.2 BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS	19
<b>3.2.1 Polímeros biorreabsorvíveis</b>	20
3.2.1.1 <i>Poli (ácido lático) (PLA)</i>	22
3.2.1.2 <i>Poli (ε-caprolactona) (PCL)</i>	23
3.2.1.3 <i>Poliuretana (PU)</i>	24
3.2.1.3.1 <u>Poliuretanas comercializadas como biomateriais</u>	27
3.3 A ENGENHARIA TECIDUAL E APLICAÇÃO PARA REGENERAÇÃO DE MENISCO	28
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	31
4.1 MATERIAIS	31
4.2 MÉTODOS	31
<b>4.2.1 Síntese do pré-polímero Poli (L-co-DL-b-Policaprolactona-diol)</b>	31
<b>4.2.2 Síntese da Poli (L-co-DL-b-Policaprolactona-diol)uretana</b>	32
<b>4.2.3 Obtenção das membranas</b>	33
<b>4.2.4 Ensaios de caracterização</b>	34
4.2.4.1 <i>Cromatografia de Permeação em gel (GPC)</i>	34
4.2.4.2 <i>Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) dos reagentes, pré-polímero e poliuretana</i>	34
4.2.4.3 <i>Ressonância magnética nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) da policaprolactona-diol, pré-polímero e poliuretana</i>	35
4.2.4.4 <i>Calorimetria exploratória diferencial (DSC) do pré-polímero e poliuretana</i>	35
4.2.4.5 <i>Difração de Raios-X (DRX) da poliuretana</i>	35
4.2.4.6 <i>Ensaio dinâmico-mecânico (DMA) da poliuretana</i>	36
4.2.4.7 <i>Termogravimetria (TG) da poliuretana</i>	36
4.2.4.8 <i>Citotoxicidade da poliuretana</i>	36
4.2.4.8.1 <i>Cultivo de células-tronco</i>	36

4.2.4.8.2 Viabilidade celular (oxidação de MTT)	
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	
5.1 Cromatografia de Permeação em gel (GPC) do pré-polímero	38
5.2 Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) dos reagentes, pré-polímero e poliuretana	39
5.3 Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup> H) da policaprolactona-diol, pré-polímero e poliuretana	43
5.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) do pré-polímero e poliuretana	46
5.5 Difração de raios-X (DRX) da poliuretana	51
5.6 Ensaio dinâmico-mecânico (DMA) da poliuretana	55
5.7 Termogravimetria (TG) da poliuretana	58
5.8 Citotoxicidade da poliuretana	60
<b>6 CONCLUSÃO</b>	63
<b>7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS</b>	64
<b>8 REFERÊNCIA</b>	65
<b>Apêndice A-</b> Cromatograma de GPC do pré-polímero PP-B.	72
<b>Apêndice B-</b> Cromatograma de GPC do pré-polímero PP-C.	72
<b>Apêndice C-</b> Espectro de FTIR do pré-polímero PP-A.	72
<b>Apêndice D-</b> Espectro de FTIR do pré-polímero PP-C.	73
<b>Apêndice E-</b> Espectro de FTIR da poliuretana PU-A.	73
<b>Apêndice F-</b> Espectro de FTIR da poliuretana PU-C.	74
<b>Apêndice G-</b> Espectro de RMN H <sup>1</sup> do pré-polímero PP-B.	74
<b>Apêndice H-</b> Espectro de RMN H <sup>1</sup> do pré-polímero PP-C.	75
<b>Apêndice I-</b> Espectro de RMN H <sup>1</sup> da poliuretana PU-B.	75
<b>Apêndice J-</b> Espectro de RMN H <sup>1</sup> da poliuretana PU-C.	76
<b>Apêndice K-</b> Difratoograma da poliuretana PU-C demonstrando a convolução realizada para o cálculo de índice de cristalinidade.	76
<b>Apêndice L</b> – Curva de DSC do PP-B	77
<b>Apêndice M</b> – Curva de DSC do PP-C	77

## 1 INTRODUÇÃO

A primeira poliuretana foi sintetizada por Otto Bayer e seus colaboradores em 1937 e representa uma classe de polímeros versáteis devido a possibilidade de combinações entre seus segmentos rígidos e flexíveis. A variação da composição química e proporção desses segmentos resultam em polímeros com diferentes propriedades, abrindo um leque para diversas aplicações. O segmento flexível é caracterizado por um polioliol, apresentando temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) abaixo da temperatura ambiente, podendo ser diblocos ou triblocos, enquanto o segmento rígido é caracterizado por um isocianato e extensores de cadeia.

Apesar das inúmeras aplicações em outros segmentos, apenas em 1965 algumas poliuretanas passaram a ser utilizadas como biomaterial. Desde então, os estudos se intensificaram em busca dessa classe de materiais para diversas aplicações, como em dispositivos cardiovasculares, implantes temporários, arcabouços para engenharia tecidual, transportadores de liberação controlada de fármacos etc (GUELCHER et al., 2005). Pesquisas envolvendo poliuretanas despertam a atenção da comunidade científica para o aperfeiçoamento desses polímeros, buscando novos produtos com diferentes propriedades e ampliação do leque de aplicações. Com inovações constantes na linha de pesquisa de desenvolvimento de biomateriais, diversas poliuretanas são sintetizadas com destino à engenharia tecidual. A fim de que as poliuretanas tenham características biocompatíveis e biorreabsorvíveis, são utilizados monômeros como ácido láctico,  $\epsilon$ -caprolactona, trimetileno carbonato, ácido glicólico, etc.

O objetivo desse trabalho foi a obtenção e caracterização de uma poliuretana modificada que além de biocompatível e biorreabsorvível, possua propriedades mecânicas similares à elastômeros, podendo, em trabalhos futuros, ser processada para se obter um arcabouço, para regeneração tecidual de menisco. Foram selecionados para o segmento flexível os monômeros L-lactídeo, DL-lactídeo e poli (caprolactona-diol), o que difere dos trabalhos reportados na literatura que relatam a obtenção de poliuretanas sintetizadas a partir dos monômeros L-lactídeo e policaprolactona-diol. No caso desse estudo, com a copolimerização dos três componentes, confere-se no produto final propriedades como de alongamento, flexibilidade e maior taxa de degradação em comparação com as poliuretanas relatadas na literatura. (NAVARRO-BAENA, KENNY e PEPONI, 2014) e (COHN e HOTOVELY SALOMON, 2005). O alongamento e flexibilidade são provindas da poli (caprolactona-diol), e a maior taxa de degradação do componente amorfo, poli (L-co-DL ácido láctico).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar uma poliuretana biorreabsorvível a partir de poli (L-co-DL ácido láctico), poli (caprolactona-diol) e 1,6 hexametileno diisocianato.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar uma poliuretana biorreabsorvível denominada poli (L-co-DL ácido láctico-co policaprolactona) uretana em duas etapas. A primeira envolve a obtenção de um pré-polímero constituído pelos monômeros L-lactídeo, DL-lactídeo e policaprolactona-diol, o qual, na segunda etapa sofre reação com o 1,6 hexametileno diisocianato em excesso.
- Caracterizar o pré-polímero utilizando a Cromatografia de Permeação em Gel (GPC), Espectroscopia na região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).
- Caracterizar a poliuretana por Espectroscopia na região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG).
- Obter-se membranas da poliuretana através de *casting*, e caracterizar por meio de Difração de raios-X (DRX) e de Ensaio dinâmico mecânico (DMA).
- Obter-se membranas da poliuretana através de *casting* e avaliar a viabilidade celular de células-tronco mesenquimais humanas por meio de ensaio de MTT.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 BIOMATERIAIS

Nas últimas décadas tem se discutido o termo ‘biomaterial’, um dos conceitos mais aceitos atualmente o define como um material destinado a interagir com sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer órgão de tecido ou função do corpo WILLIAMS (1999 apud TEMENOFF; MIKOS, 2008). Portanto, a ciência dos biomateriais se aprofunda na síntese, otimização, caracterizações e a forma com que ocorre a interação dos materiais no ambiente biológico (RATNER et al., 2004).

Os biomateriais são divididos em metais, polímeros ou cerâmicas (TEMENOFF; MIKOS, 2008). Muitas aplicações exigem propriedades que não são alcançadas com o uso destes materiais individualmente, com isso busca-se combiná-los a fim de se obter as propriedades desejadas. Como são os casos das blendas, misturas mecânicas de dois polímeros, e compósitos, mistura mecânica de dois materiais de naturezas diferentes.

Com o aumento do número de estudos nessa área e o surgimento cada vez mais de implantes, a característica de biocompatibilidade do biomaterial tornou-se indispensável (RATNER *et al.*, 2004; TEMENOFF; MIKOS, 2008). A biocompatibilidade é a capacidade de um material desempenhar uma resposta apropriada no receptor, em uma aplicação específica WILLIAMS (1999 apud TEMENOFF; MIKOS, 2008). Ou seja, o material precisa ser bioquimicamente compatível, não sendo tóxico, nem alérgico ou carcinogênico e, dependendo do tecido no qual será aplicado, deve-se avaliar sua compatibilidade biomecânica com o mesmo. Uma definição mais atual foi citada por WILLIAMS (2008), referindo-se a biocompatibilidade de dispositivos implantáveis de longo prazo como “a capacidade do dispositivo de realizar a função pretendida, com o grau desejado de incorporação no tecido hospedeiro, sem causar quaisquer efeitos locais ou sistêmicos indesejáveis no mesmo”.

Cada sistema humano possui uma resposta diferente ao biomaterial, que pode ser classificado, dependendo da biocompatibilidade e do tecido hospedeiro como: Bioinerte, Bioativo ou Biorreabsorvível. O material bioativo interage através de ligações químicas com os tecidos hospedeiros assim que implantado nos mesmos, enquanto o material bioinerte não possui essa interação. Já o biorreabsorvível é gradualmente reabsorvido antes de substituir o novo tecido (BASU; NATH, 2009).

Os biomateriais são divididos em metais, polímeros ou cerâmicas (TEMENOFF; MIKOS, 2008). Muitas aplicações exigem propriedades que não são alcançadas com o uso destes

materiais individualmente, com isso busca-se combinar a fim de obter as propriedades desejadas. Essa mistura de materiais é denominada de compósitos ou blenda.

### 3.2 BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS

Os polímeros aplicados como biomateriais podem ser natural como o colágeno e a quitosana, ou sintética como o Polietileno (PE), a Poliuretana (PU), o Polimetacrilato de metila (PMMA), a Borracha de silicone (BS), o Poli(éter-éter-cetona) (PEEK), o Poli(ácido glicólico) (PGA), o Poli(ácido lático) (PLA), o Poli(trimetileno carbonato) (PTMC), a Policaprolactona (PCL) etc (RAMAKRISHNA *et al.*, 2001; NAIR; LAURENCIN, 2007; BARRIONI *et al.*, 2015).

Segundo VERT *et al.*, 1992 pode-se classificar os polímeros que se degradam em biodegradáveis, bioabsorvíveis ou biorreabsorvíveis. Biodegradáveis são os dispositivos poliméricos sólidos que sofrem a degradação em macromoléculas *in vivo*, porém não há eliminação dos produtos pelo organismo. Os bioabsorvíveis são materiais poliméricos sólidos ou dispositivos que podem se dissolver em fluidos corpóreos sem qualquer clivagem da cadeia macromolecular ou diminuição de massa molecular. Enquanto os biorreabsorvíveis são degradados e reabsorvidos *in vivo*, ou seja, há a eliminação total do material implantado e dos subprodutos da degradação sem efeitos colaterais.

Os polímeros biorreabsorvíveis ganham cada vez mais importância na área médica, devido a sua característica de ser degradado e reabsorvido pelo organismo. Entretanto, segundo Wu e Ding (2004) e Barbanti, Zavaglia e Duek (2005) existem alguns fatores que influenciam a degradação desse material:

- a) O local do implante, levando em consideração a vascularização local e o esforço mecânico que o material sofrerá;
- b) A composição química, os grupos funcionais presentes na cadeia, a orientação da cadeia e em um copolímero, a quantidade de cada monômero presente;
- c) A cristalinidade e a disposição espacial das cadeias poliméricas influencia a taxa de absorção de água pelo polímero. De maneira geral, os polímeros amorfos tendem a sofrer degradação mais rápida que os polímeros semicristalinos.
- d) A morfologia, o formato do suporte polimérico processado e a porosidade influenciam a taxa de degradação. Entretanto, normalmente a porosidade é avaliada em conjunto com outros fatores, pois não se conclui que o tamanho ou a distribuição do tamanho dos poros não influencia na morfologia porosa.

Atuando como biomateriais, os polímeros são utilizados como dispositivos médicos, suporte para a área da engenharia tecidual, implantes, próteses de articulações, reparação óssea etc. Como dispositivos médicos implantáveis, a característica bioreabsorvível que alguns polímeros apresentam os tornam relevantes do ponto de vista cirúrgico, uma vez que não é necessária uma nova cirurgia para a remoção dos mesmos. Na engenharia tecidual, os polímeros são bastante utilizados devido as suas propriedades mecânicas versáteis e similaridade com os tecidos. São aplicados em tecidos lesionados ou defeituosos, atuando como uma matriz extracelular artificial e arcabouço para as células (NAIR; LAURENCIN, 2007; BANORIYA; PUROHIT; DWIVEDI, 2017). Neste caso os polímeros bioreabsorvíveis sofrem degradação enquanto há o crescimento do tecido biológico sobre eles (WU; DING, 2004; BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005). Além dessas aplicações, os polímeros bioreabsorvíveis com taxa biodegradação mais rápida, são utilizados para liberação controlada de drogas (NAIR; LAURENCIN, 2007).

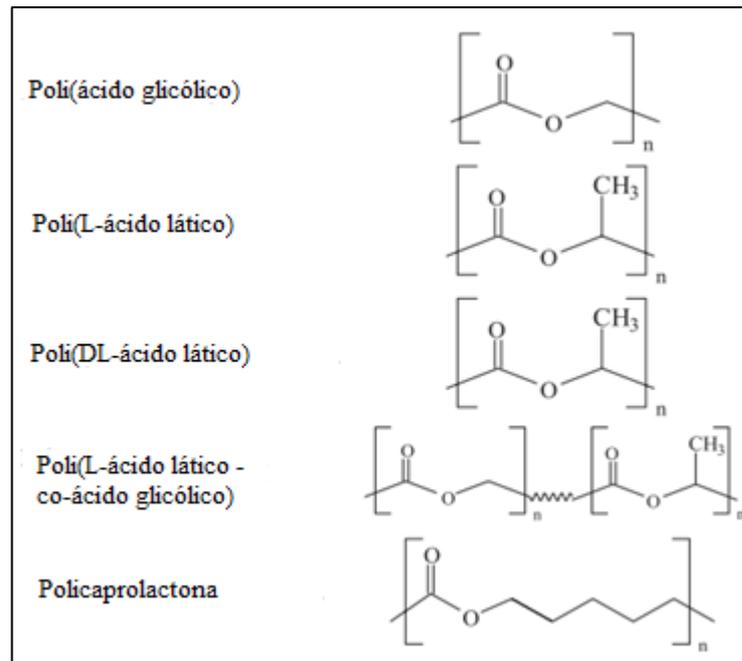
Os estudos dos biomateriais poliméricos inicialmente eram baseados no desenvolvimento dos polímeros que atualmente são comuns na área médica, como por exemplo o poli (hidroxietilmetacrilato) (HEMA) e o poli (ácido lático-co-glicólico) (PLGA). Com o passar das décadas, houve um progresso quanto aos biomateriais poliméricos, indo além da investigação dos mesmos e descoberta de novos polímeros. Estudos atuais se concentram em biomateriais com estrutura controlada, funcionalidades dinâmicas e complexidade biológica, abordando pesquisas que promovem as interações entre os materiais desenvolvidos com os sistemas biológicos (LIANG *et al.*, 2017).

### **3.2.1 Polímeros biorreabsorvíveis**

Os polímeros pertencentes à família dos poli ( $\alpha$ -hidróxi ácidos) são bastante utilizados em dispositivos que necessitam de características biodegradáveis e biorreabsorvíveis. São polímeros de origem sintética e pertencem a classe dos poliésteres alifáticos, alguns exemplos do são o poli (L-ácido lático), poli (DL-ácido lático) e policaprolactona. A Figura 1, apresenta os principais poli ( $\alpha$ -hidróxi ácidos) (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005).

Comumente os monômeros dos poli ( $\alpha$ -hidróxi ácidos) são misturados ou copolimerizados a fim de se obter blends e copolímeros aplicados na área médica (BADRI *et al.*, 2017).

**Figura 1-** Exemplos de poli ( $\alpha$ -hidróxi ácidos).



Fonte: BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK (2005).

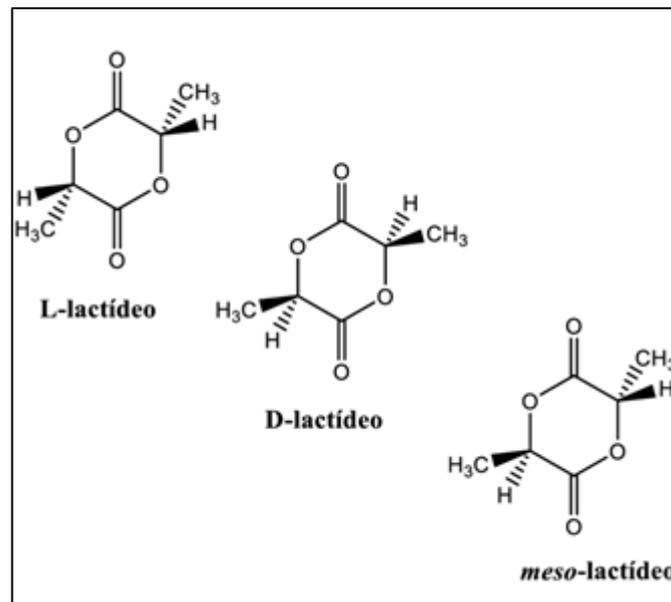
A degradação *in vitro* dos poli ( $\alpha$ -hidróxi ácidos) ocorre em dois estágios. No primeiro estágio ocorre na cadeia a quebra não-enzimática, através de hidrólise das ligações ésteres, formando grupos terminais hidroxila e carboxila, devido ao meio aquoso. A água do meio penetra na amostra atacando primeiramente a fase amorfa. As regiões cristalinas, durante esse processo mantem temporariamente as propriedades físicas do material do dispositivo, até serem atingidas pela água. Seguido de degradação por enzimas ou clivagem hidrolítica ativa. (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005)

A degradação da família dos poli (hidróxi ácidos) é chamada de auto catalítica devido a forma que a mesma ocorre. Inicialmente, homogênea em toda extensão do material, gerando oligômeros solúveis em água. Estes produtos da reação, na superfície do material difundem para o meio, porém a baixa taxa de difusão dos produtos no interior do material gera o acúmulo de ácidos. Portanto em estruturas densas, há erosão inicial na superfície e erosão mais acentuada no interior do material. (ALI *et al.*, 1993; BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005). Os produtos finais da degradação são CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, que são metabolizados pelo organismo, sem necessidade de remoção do polímero quando implantados (DUEK; ZAVAGLIA; BELANGERO, 1999).

### 3.2.1.1 Poli (ácido lático) (PLA)

O poli (ácido lático) é sintetizado a partir do lactídeo, um monômero cíclico do ácido lático, este, proveniente de produtos agrícolas como amido de milho, mandioca, cana de açúcar ou açúcar de beterraba. O método mais eficiente para a síntese do poli (ácido lático) é através da polimerização por abertura de anel (do inglês, ROP) do lactídeo, que gera polímero de alta massa molar, porém, pode ocorrer também por policondensação, no qual o polímero obtido apresenta uma valor baixo de massa molar (TSCHAN *et al.*, 2012; KONWAR *et al.*, 2017). O poli (ácido lático) é opticamente ativo e, dependendo da enzima envolvida no processo, podem ser obtidos os enantiômeros: L (+) ácido lático ou D (-) ácido lático. Conforme a Figura 2, que representa os monômeros L-lactídeo, D-lactídeo e meso-lactídeo (opticamente inativo). O poli (ácido lático) é o polímero alifático, e há os dois estereoisômeros: poli (L-ácido lático) (PLLA) e o poli (D-ácido lático) (PDLA), e a mistura racêmica de ambos, poli (DL-ácido lático).

**Figura 2-** Representação da fórmula estrutural dos lactídeos.



Fonte: ZEITUNE, C. A. (2013).

A proporção dos enantiômeros no poli (ácido lático) determina a cristalinidade do mesmo. Assim, quando a quantidade do D (-) é inferior a 6%, o polímero é semicristalino, abaixo desse percentual é amorfo (ESMAEILZADEH *et al.*, 2017). Portanto, conforme citado por Barbanti, Zavaglia e Duek (2005), o poli (L-ácido lático) possui temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) entre 60-65°C e temperatura de fusão ( $T_m$ ) entre 173-178°C. Enquanto o poli (DL-ácido lático) possui  $T_g$  entre 55-60°C e não possui  $T_m$ , por ser um polímero amorfo, devido à distribuição aleatória

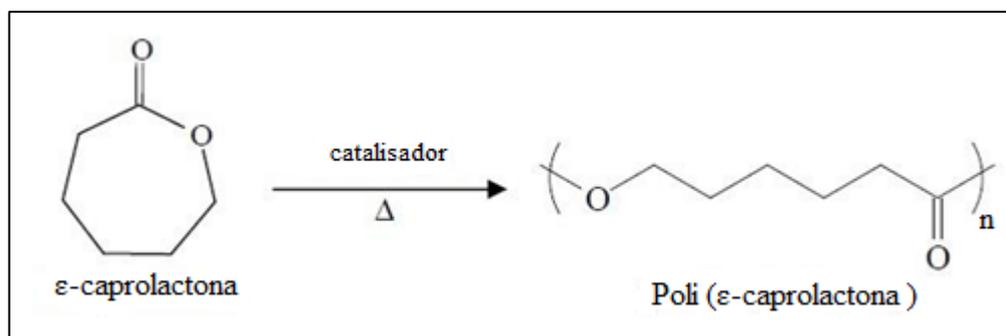
do L e D na cadeia. Em vista disto, as propriedades mecânicas e o tempo de degradação do poli (DL-ácido láctico) são inferiores ao poli (L-ácido láctico).

O poli (ácido láctico) é um termoplástico que pode ser processado em grande escala através de moldagem por injeção, sopro, extrusão e termoformagem. Possui alta resistência mecânica e alto módulo de elasticidade, devido a tais propriedades é destinado principalmente para as áreas de embalagens e dispositivos médicos, como por exemplo, em implantes, em sistemas de liberação controlada de fármacos, arcabouços porosos na engenharia tecidual, como regeneradores guiados de tecidos e ossos, etc (BAYER, 2017; (GARLOTTA, 2002).

### 3.2.1.2 Poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL)

A poli ( $\epsilon$ -caprolactona) é um termoplástico semicristalino e hidrofóbico vastamente utilizado como biomaterial, aplicado na engenharia de tecido, arcabouços de ossos, ligamentos, cartilagens, pele, regeneração de tecidos nervosos vasculares etc (BADRI *et al.*, 2017). Apresenta temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) de  $-60^\circ\text{C}$  e Temperatura de fusão ( $T_m$ ) entre  $59-64^\circ\text{C}$  (WOODRUFF; HUTMACHER, 2010). Devido à baixa  $T_g$ , a poli ( $\epsilon$ -caprolactona) apresenta propriedades mecânicas como um alongamento de 700% até sua ruptura e baixo módulo (ESMAEILZADEH *et al.*, 2017). A síntese da poli ( $\epsilon$ -caprolactona) ocorre pela polimerização por abertura de anel (ROP) do monômero  $\epsilon$ -caprolactona, conforme a Figura 3, utilizando catalisadores aniônicos, catiônicos e de coordenação ou via radical livre. O catalisador mais utilizado é o 2-etilhexanoate de estanho II. E para controle da massa molar das cadeias moleculares, utiliza-se moléculas de baixa massa molar de álcoois na reação (WOODRUFF; HUTMACHER, 2010).

**Figura 3-** Representação da reação de abertura de anel  $\epsilon$ -caprolactona.

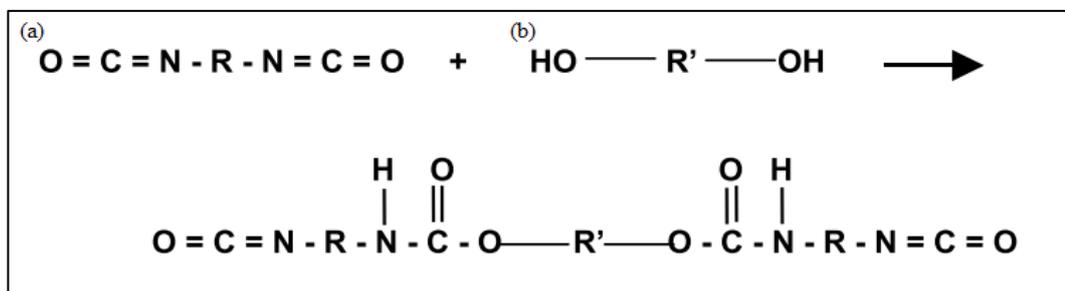


Fonte: ACOSTA, D. F. R.; MOSQUERA, R. V.; GÓMEZ, V. O. (2016)

### 3.2.1.3 Poliuretana (PU)

A primeira patente de uma poliuretana sintetizada foi reportada por Otto Bayer e seus colaboradores em 1937, dando início a uma classe de polímeros muito versáteis. Durante a Segunda Guerra Mundial, de 1939 a 1945, a poliuretana foi uma alternativa para a borracha (AKINDOYO *et al.*, 2016). As poliuretanas são obtidas a partir da reação de poliadição entre um isocianato (a) e um polioliol (b), resultando na da ligação uretana ( $-\text{NHCOO}-$ ), conforme é apresentada na Figura 4 (KLOSS, 2007).

**Figura 4-** Representação da reação entre diisocianatos e dióis.

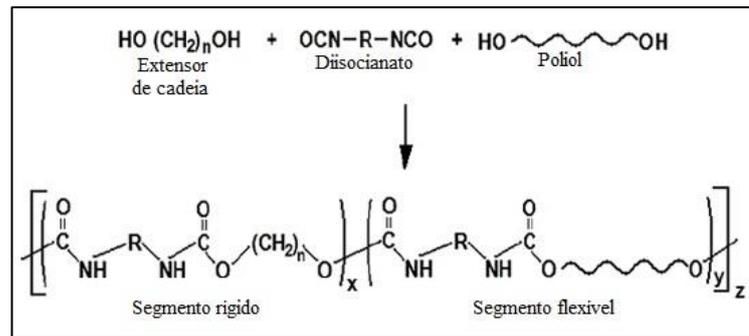


Fonte: KLOSS (2007)

Há a possibilidade dos componentes da reação, isocianato e polioliol, serem bifuncionais ou multifuncionais (KRÓL, 2007). As aplicações da poliuretana são bastante vastas, muitas vezes em forma de espumas para estofamentos e na construção civil. Também são utilizadas em solas de calçados, adesivos, na indústria têxtil, peças automotivas (TRINCA, 2015). Incorporado em pinturas, elastômeros, isoladores, fibras elásticas, revestimentos líquidos, revestimentos quimicamente resistentes para madeira, alvenaria e metal, e acabamentos de alto brilho para aviões (AKINDOYO *et al.*, 2016).

Conforme reportada da literatura e citado por GUELCHER (2008), a partir de 1965 as poliuretanas começaram a ser aplicadas como biomateriais. Com o passar dos anos os estudos foram se refinando, e atualmente as poliuretanas podem ser desenvolvidas de acordo com a aplicação desejada, baseadas em monômeros e polímeros biocompatíveis, adequam-se as propriedades mecânicas, bioativas e taxa de degradação das mesmas (TOUCHET; CROSGRIFF-HERNANDEZ, 2016). A composição química das poliuretanas é baseada na alternância de segmentos rígidos e segmentos flexíveis. Os segmentos flexíveis são representados pelo polioliol, enquanto o rígido pelo isocianato e muitas vezes extensores de cadeia (GUELCHER *et al.*, 2005; BARRIONI *et al.*, 2015) conforme ilustrado na Figura 5.

**Figura 5-** Representação da reação de síntese da poliuretana.

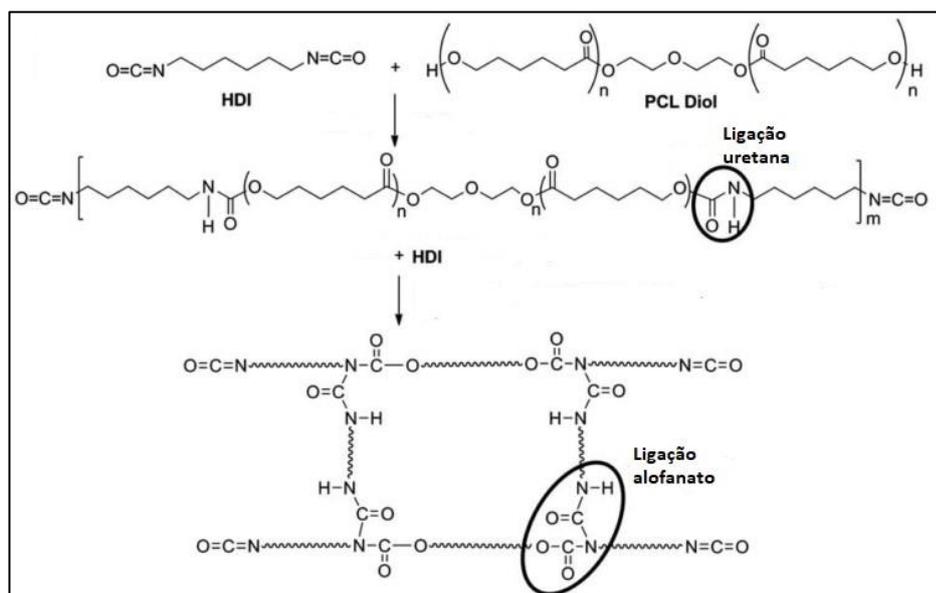


Fonte: CAETANO, M. J. L.

Os métodos de sínteses das poliuretanas podem ser em uma única ou em mais etapas. Nos métodos com mais de uma etapa há maior controle de massa molar média, distribuição de massa molar e estrutura química. A primeira etapa consiste na obtenção do pré-polímero, o qual posteriormente sofre a extensão de cadeia, resultando no polímero (ALISHIRI *et al.*, 2014).

O excesso de diisocianato em relação ao poliol resulta em poliuretanas com redes tridimensionais, proporcionando a capacidade de recuperação de forma e propriedades térmicas e mecânicas melhoradas, em maior resistência. A reticulação química ou física gera ligações secundárias, nomeadas de alofanatos e biuretos, conforme ilustrado na Figura 6 e 7, respectivamente. Outros parâmetros que resultam em poliuretanas reticuladas são temperaturas elevadas (acima de 43°C) e umidade (TRINCA, 2015).

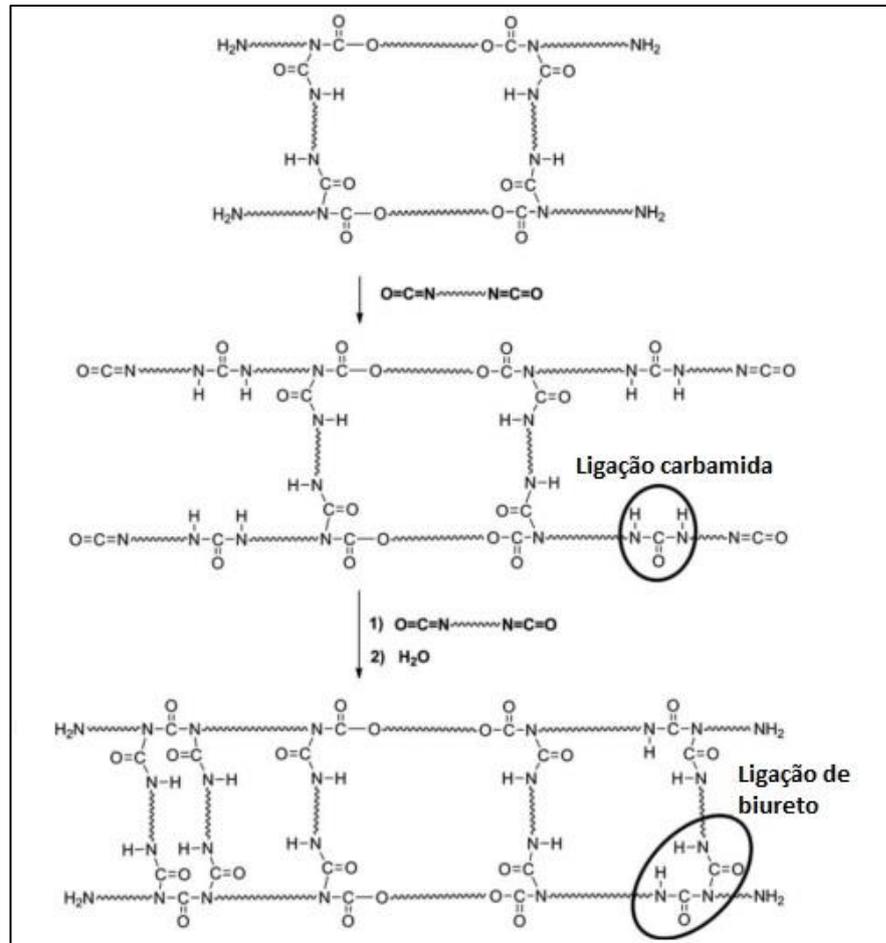
**Figura 6 –** Reação química da formação de alofanato.



Fonte: GÜNEY; HASIRCI, (2014)

O alofanato é resultado da reação entre as terminações NCO do isocianato, e o biureto é resultado da reação entre a terminação da ligação carbamida NH-CO-NH e terminação NCO do isocianato (GÜNEY; HASIRCI, 2014).

**Figura 7** – Reação química da formação de biureto.



Fonte: GÜNEY; HASIRCI (2014)

Os poliésteres, poliéteres e policarbonatos são polímeros geralmente utilizados na composição do segmento flexível. Em alguns casos, sofrem reações para possuírem terminações de grupos hidroxilas, assim são atuam como polióis (ALISHIRI *et al.*, 2014). Os polióis possuem características elastoméricas, apresentando  $T_g$  tipicamente abaixo de  $0^\circ\text{C}$  (GUELCHER, 2008), enquanto o segmento rígido contribui com maior resistência mecânica, devido a função das ligações de hidrogênio entre as cadeias principais (BARRIONI *et al.*, 2015). Quando a aplicação requerida para a poliuretana é na obtenção de materiais bioreabsorvíveis, os isocianatos preferencialmente utilizados são alifáticos ou cicloalifáticos, pois os aromáticos, ao se degradarem, geram produtos como diaminas, que são tóxicas (VERT

*et al.*, 1992; D'ARLAS *et al.*, 2008; ALISHIRI *et al.*, 2014; ŠPÍRKOVÁ *et al.*, 2016). Porém, alguns produtos comercializados como o Biomer®, Elasthane® e ChronoFlex® AR possuem isocianatos aromáticos em sua composição (NG *et al.*, 2017). Os isocianatos mais utilizados são 2,6 tolueno diisocianato (TDI) e o 4,4' difenil metano diisocianato (MDI), e dentre os alifáticos o 1,6 hexametileno diisocianato (HDI) e o 1,4 butano diisocianato (BDI) (GUELCHEER, 2008). Os extensores de cadeia normalmente são dióis e diaminas de baixa massa molar, que resultarão na ligação uretana após reação com o isocianato (BARRIONI *et al.*, 2015).

Devido a composição da poliuretana ser baseada em segmentos rígidos e flexíveis, frequentemente ocorre separação de microfases, causadas pela imiscibilidade termodinâmica entre os segmentos. A termodinâmica é o principal fator da formação da separação de microfases, geralmente devido à diferença de polaridade entre os segmentos, o que causa tal falta de afinidade. O segmento rígido é altamente polar, enquanto o segmento flexível é apolar. Dos segmentos, formam-se domínios rígidos e flexíveis, contendo duas morfologias na poliuretana, uma semicristalina e outra amorfa. Em poliuretanas com baixo domínio rígido, este fica disperso na matriz amorfa, o domínio flexível. Conforme há o aumento do domínio rígido em relação à poliuretana, o domínio organiza-se em estruturas esferulítica intensificando a separação de fase (ALISHIRI *et al.*, 2014; TOUCHET; CROSGRIFF-HERNANDEZ, 2016).

#### 3.2.1.3.1 Poliuretanas comercializadas como biomateriais

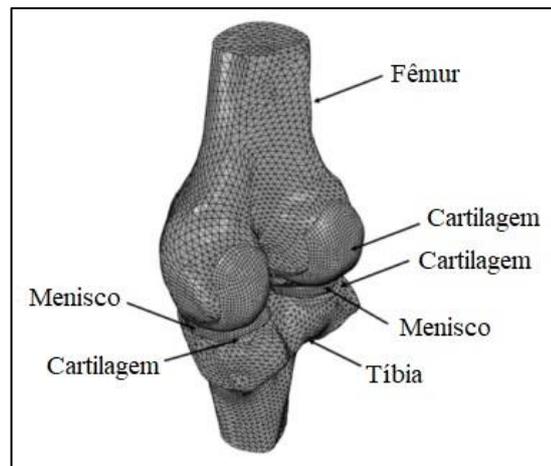
Como já mencionado, as poliuretanas são aplicadas como biomateriais desde 1965 e o primeiro dispositivo médico comercializado foi o Biomer®, um elastômero segmentado aplicado para fins cardiovasculares (GUELCHEER, 2008). O Biomer® assim como o Pellethane® é uma poli (éter uretana), tem como característica a flexibilidade e boa compatibilidade com o sangue. Porém há relatos na literatura que em 1985 foi descontinuado do uso de ambos, pois verificou-se degradação dos produtos acelerada devido ao estresse local. A necessidade de um material mais bioestável levou à comercialização de poliuretanas contendo carbonatos nos segmentos flexíveis ao invés de ligações éter, tais como as poli (carbonatos uretana)s Corethane®, Chronoflex®, Carbothane®, os quais possuem vantagens, como suportar mais estresse no local implantado que a poli (éter uretana), como os produtos Tecoflex® e Tecothane® (YANG *et al.*, 1999). As poli (éster uretana)s também são utilizadas como biomateriais, como por exemplo o Degrapol®, sintetizado a partir de copolímeros ésteres em blocos, e que apresenta propriedades biodegradáveis e elásticas. O Degrapol® é aplicado como arcabouços porosos na engenharia tecidual de cartilagens, músculo cardíaco e nervos

lesados (NAIR; LAURENCIN, 2007). O produto Actifit®, arcabouço destinado a engenharia tecidual de meniscos é também uma poli (éster uretana), seus segmentos flexíveis são formados por policaprolactona, (LI *et al.*, 2016). Poliuretanas também são utilizadas como hidrogéis, porém com obtenção através de outro método, e são destinados para área ortopédica e cementação óssea, o PolyNova®, baseado em poliésteres (BONZANI *et al.*, 2007; DHANDAYUTHAPANI *et al.*, 2011).

### 3.3 A ENGENHARIA TECIDUAL E A APLICAÇÃO PARA REGENERAÇÃO DE MENISCO

Os meniscos são tecidos fibrocartilagosos localizados entre o côndilo femoral e a tíbia, ligados à cápsula articular e à outra parte da articulação do joelho através dos ligamentos, conforme representado na Figura 8.

**Figura 8** – Representação computacional de um joelho humano.



Fonte: GU; LI (2011)

A função dos meniscos está ligada ao carregamento dinâmico, distribuição de carga, absorção de choque, articulação lubrificação e estabilização da articulação do joelho. Portanto é de grande importância seu pleno funcionamento (LI *et al.*, 2016). Com formato semilunar, o menisco sustenta no mínimo 50% da carga total imposta na junta do joelho na extensão e 85% durante a flexão. Durante cada dia de atividade, o menisco humano é exposto a pressão de 7-10 MPa com uma frequência normal observada entre 0 a 1.1 Hz (CABRERA, 2014).

Atualmente, aumentou-se os relatos de cirurgias por lesões do menisco, o que acarreta muitas vezes na aceleração de casos de osteoartrite devido a retirada do menisco no ambiente cirúrgico, a denominada meniscectomia (LI *et al.*, 2016).

Devido aos problemas causados pela meniscectomia, através da engenharia tecidual estudam-se formas de promover a regeneração do menisco. A engenharia tecidual e a medicina regenerativa têm avançado nos últimos anos, integrando diversas áreas, como biológica, química e engenharia, convergindo a ciência de biomateriais, caracterizações de superfícies e interações celulares. A engenharia tecidual, terapia que permite a promoção e criação de tecidos funcionais *in vitro*, buscando reparar e substituir tecidos danificados ou degenerados *in vivo* (CABRERA, 2014), pode ser aplicada de duas maneiras: (I) implantando células isoladas ou substitutos celulares no organismo, ou (II) implantando células com liberação de substâncias indutoras de tecidos (como fatores de crescimento) (DHANDAYUTHAPANI et al., 2011; PINA; OLIVEIRA; REIS, 2015).

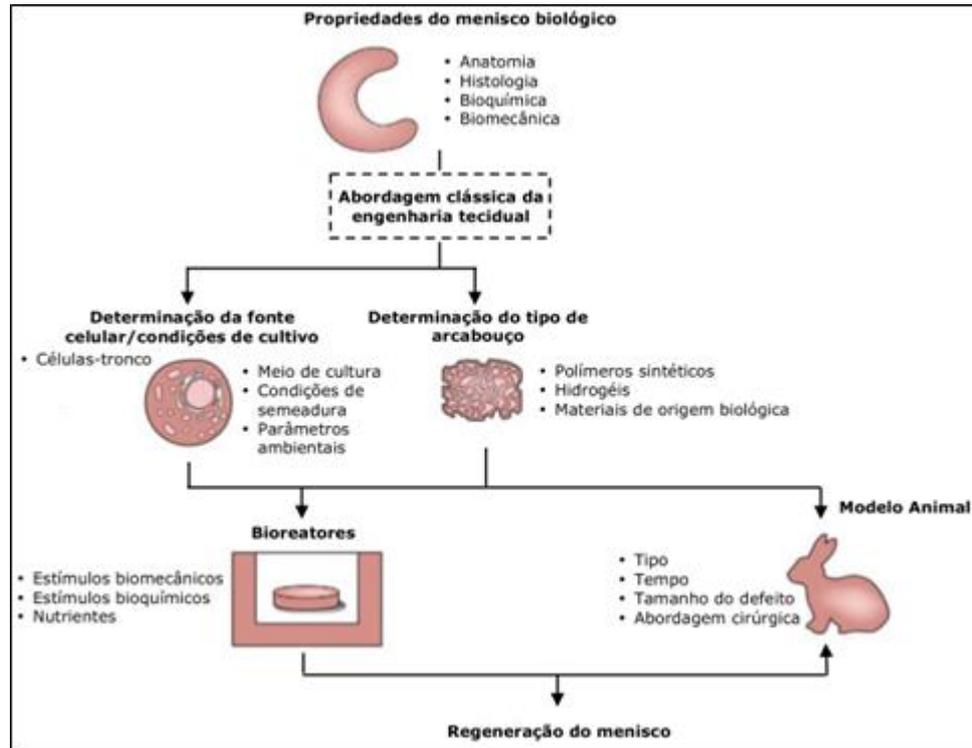
Três componentes são fundamentais na engenharia tecidual: o biomaterial como substrato (arcabouço), a fonte de células e estimuladores para o crescimento e diferenciação das células (LAW et al., 2016)

Em relação ao biomaterial como substrato, alguns polímeros bioreabsorvíveis são utilizados como arcabouços aplicados à engenharia tecidual de regeneração de menisco. Os polímeros possuem algumas vantagens na engenharia tecidual, a possibilidade de ser processado por diferentes métodos de fabricação para se atingir a geometria do arcabouço, possíveis propriedades mecânicas similares aos tecidos hospedeiros e o potencial para alcançar um tamanho e distribuição de poros adequados. O tamanho dos poros adequado para caso de meniscos é entre 100 e 150  $\mu\text{m}$  (MAKRIS; HADIDI; ATHANASIOU, 2011).

Na engenharia tecidual, como fonte de células geralmente são utilizadas as células tronco devido à sua capacidade de proliferação e auto renovação. (LAW et al., 2016).

Conforme a Figura 9, pode-se observar propriedades requisitadas do menisco e a abordagem da engenharia tecidual clássica. A anatomia, histologia bioquímica e biomecânica do menisco devem ser analisadas para adequar as características do arcabouço. A fonte celular e as condições de cultivo de células devem ser determinadas, como meio de cultura que será utilizado, as condições de semeadura e parâmetros ambientais. O arcabouço leva em consideração qual será o polímero, hidrogel ou material de origem biológica utilizado. No modelo animal, que finalizará o estudo, deve ser analisado a espécie do animal, e tempo de implantação, o tamanho do implante e cirurgia, e por fim a abordagem cirúrgica (MAKRIS; HADIDI; ATHANASIOU, 2011). Os biorreatores têm um papel fundamental quando trata-se de viabilização celular e funcionalização do tecido, pois eles podem fornecer estímulos mecânicos às células a fim de simular condições *in vivo*, além de auxiliarem na perfusão dos nutrientes para o interior do arcabouço (LAW et al., 2016).

**Figura 9-** Representação da abordagem clássica da engenharia tecidual.



Fonte: CABRERA (2014).

Arcabouços biodegradáveis sintetizados a partir de poliuretanas baseadas em L-lactídeo,  $\epsilon$ -caprolactona, butanodiamina, butanodiol e diisocianatos alifáticos são alvo estudos devido ao seu potencial como regenerador de menisco (GUELCHEER, 2008). Neste contexto o estudo de um material baseado em L-lactídeo, DL-lactídeo, policaprolactona e HDI vem de encontro a esta linha de pesquisa que envolve os meniscos, cuja carência é grande na procura de matérias com propriedades diferenciadas.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS

Foram utilizados L-lactídeo e DL-lactídeo (PURAC), Policaprolactona-diol (PCL-diol) de massa molar 2000 g/mol (Sigma-Aldrich), 2-etilhexanoate de estanho II ( $\text{SnOct}_2$ ) (Aldrich), Clorofórmio – PA (Synth), Álcool metílico – PA (Synth), 1,6-Hexametileno diisocianato – 98,0% (HDI) (Fluka) e 1,2-Dicloroetano 99,8% (Sigma-Aldrich). Todos os reagentes foram utilizados como recebidos. Gás nitrogênio (White Martins).

### 4.2 MÉTODOS

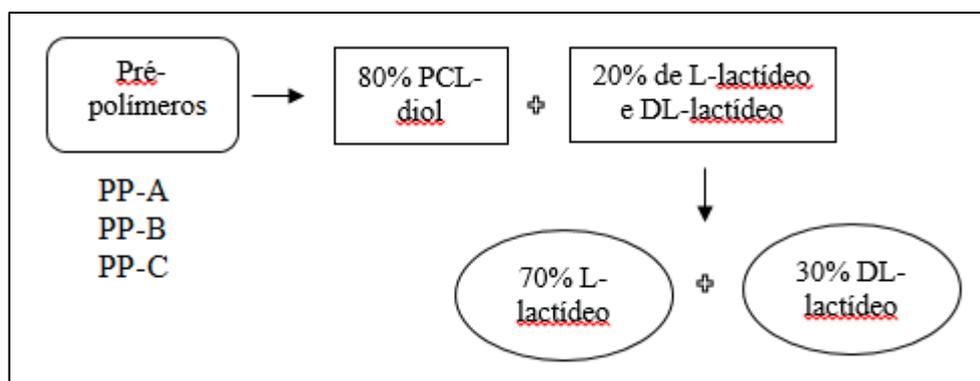
Os primeiros pré-polímeros sintetizados no início do trabalho, foram utilizadas em uma proporção molar de 50% de PCL-diol e 50% de L-lactídeo e DL-lactídeo, sendo os dois últimos na proporção molar 70% e 30%, respectivamente. As estruturas dos pré-polímeros foram analisadas por RMN  $^1\text{H}$  e os sinais dos hidrogênios observados correspondem aos pertencentes ao poli (L-co-DL ácido láctico) e policaprolactona. As sínteses das poliuretanas realizadas foram nas relações molares de 1:3, 1:5 e 1:7 (pré-polímero:isocianato) a temperatura de 80°C. As estruturas das poliuretanas foram analisadas por RMN  $^1\text{H}$  e os sinais dos hidrogênios observados indicaram a presença da ligação uretana. Porém, os produtos obtidos tinham características físicas macroscópicas insatisfatórias, não eram resistentes. Portanto os parâmetros das reações foram modificados a fim de obter um material que resistisse à maior compressão, visando sua aplicação como prótese de menisco. As principais alterações nos pré-polímeros foram quanto a proporção dos monômeros L-lactídeo, DL-lactídeo e PCL-diol. Posteriormente, nas poliuretanas, alteraram-se a relação molar do pré-polímero em relação ao HDI, a temperatura e tempo da síntese. Os seguintes tópicos apresentam as metodologias das sínteses dos pré-polímeros e poliuretanas alteradas.

#### 4.2.1 Sínteses do pré-polímero Poli (L-co-DL-co-Policaprolactona-diol)

Os pré-polímeros, nomeados de PP-A, PP-B e PP-C, foram preparados pela reação de polimerização em massa, em uma proporção em massa de 80% de PCL-diol e 20% de L-lactídeo e DL-lactídeo, sendo esses últimos na proporção 70% e 30% em massa, respectivamente. A polimerização ocorreu entre a PCL-diol ( $1,2 \times 10^{-2}$  mol) e, através da abertura dos anéis dos monômeros L-lactídeo ( $2,9 \times 10^{-2}$  mol) e DL-lactídeo ( $1,25 \times 10^{-2}$  mol). O catalisador  $\text{SnOct}_2$  foi utilizado em uma proporção monômero/catalisador de 5000/1, tendo em

vista os trabalhos promissores com tal relação molar (MOTTA; DUEK, 2007). A Figura 10 representa as proporções de massa utilizadas para obtenção dos pré-polímeros.

**Figura 10-** Fluxograma da obtenção do pré-polímeros através do PCL-diol, L-lactídeo e DL-lactídeo.



Baseando-se na literatura (PEPONI *et al.*, 2013), os reagentes foram adicionados a um balão de duas bocas de 250 mL, o qual foi imerso em um banho de óleo a 150°C sob atmosfera contínua de gás nitrogênio, durante 24 horas. Primeiramente foram adicionados os monômeros L-lactídeo e DL-lactídeo, os quais foram mantidos sob agitação magnética. Após fusão dos mesmos, adicionou-se o PCL-diol e, por último, o SnOct<sub>2</sub>. Após ser resfriado em temperatura ambiente, o pré-polímero foi dissolvido em clorofórmio e precipitado em álcool metílico gelado, sob agitação magnética. Após 24 horas, o pré-polímero precipitado foi separado do sobrenadante e o produto obtido foi seco à temperatura ambiente por uma noite e, posteriormente, numa estufa à vácuo, em temperatura ambiente, durante 48 horas. A fim de verificar a possibilidade de reprodutibilidade das sínteses do pré-polímero, as mesmas foram realizadas em triplicata. O rendimento médio das sínteses do pré-polímero foi de aproximadamente 80%

#### 4.2.2 Síntese do polímero Poli (L-co-DL-co-policaprolactona)uretana

Utilizando como base o artigo de Peponi *et al.* (2013), foram sintetizadas as poliuretanas com uma proporção molar 1:8 OH do pré-polímero:NCO do HDI. Em duas delas, as nomeadas respectivamente, PU-A e PU-B, foi solubilizado  $2,1 \times 10^{-4}$  mol do pré-polímero em 1,2-dicloroetano no balão, em uma concentração de 33% massa/volume. Junto à solução foi adicionado  $2,02 \times 10^{-3}$  mol de HDI e o catalisador SnOct<sub>2</sub> em uma proporção em molar monômero/catalisador de 5000/1. Todos os reagentes foram adicionados em um balão de 125

mL de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio. O balão foi imerso em um banho de óleo à temperatura de 70°C, sob agitação magnética durante 6 horas. As duas poliuretanas foram sintetizadas nessas mesmas condições. Depois de resfriado em temperatura ambiente, o polímero foi dissolvido em clorofórmio e precipitado em álcool metílico gelado sob agitação magnética. Após 24 horas, o polímero encontrava-se precipitado no fundo do béquer. Portanto, foi retirado o sobrenadante, e o produto obtido foi seco a temperatura ambiente por uma noite e, posteriormente, numa estufa a vácuo, em temperatura ambiente, por 48 horas.

Na busca por uma quantidade maior de produto final, foi realizada a síntese de uma terceira poliuretana, nomeada de PU-C, dobrando-se o número de mols do pré-polímero e do HDI. No balão foi adicionado  $4,2 \times 10^{-4}$  mol do pré-polímero, numa solução de 33% massa/volume de 1,2-dicloroetano. Junto à solução, foi adicionado  $4,04 \times 10^{-3}$  mol de HDI e o catalisador  $\text{SnOct}_2$  em uma proporção monômero/catalisador de 5000/1. Todos os reagentes foram adicionados em um balão de 125 mL de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio. O balão foi imerso em um banho de óleo à temperatura de 70°C, sob agitação magnética durante 6 horas. Depois de resfriado em temperatura ambiente, o polímero foi dissolvido em clorofórmio e precipitado em álcool metílico gelado sob agitação magnética. Após 24 horas, o polímero encontrava-se precipitado no fundo do béquer. Portanto, foi retirado o sobrenadante, e o produto obtido foi seco a temperatura ambiente por uma noite e, posteriormente, numa estufa a vácuo, em temperatura ambiente, por 48 horas.

O rendimento das poliuretanas, devido a quantidade de reagentes utilizados foram diferentes entre as mesmas. A PU-A e a PU-B renderam aproximadamente 60% enquanto a PU-C cerca de 90%. Para a PU-A e a PU-B houve uma parte do conteúdo do balão que não foi possível solubilizar no clorofórmio, devido provavelmente a formação de alofanatos entre as cadeias da macromolécula.

Para a realização de algumas caracterizações, como Ensaio dinâmico-mecânico, Difração de Raios-X e Citotoxicidade foi necessário o processamento da poliuretana como membrana.

#### **4.2.3 Obtenção de membranas**

As membranas de poliuretanas foram preparadas através do método de *casting*. A solução com concentração 10% massa/volume do polímero em clorofórmio foi vertida em um molde de vidro de 30x50 mm, o qual foi mantido por 24 horas em uma cuba de vidro sob atmosfera saturada de clorofórmio, à temperatura ambiente. Então, após esse tempo, o molde foi retirado da cuba e seco em temperatura ambiente.

#### 4.2.4 Ensaios de caracterização

##### 4.2.4.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC) do pré-polímero

As massas molares numéricas médias ( $M_n$ ) foram determinadas através de um cromatógrafo líquido com colunas para permeação em gel da marca Waters, utilizando-se tetrahydrofurano (THF) como fase móvel, numa concentração de 10 mg/mL da amostra, coluna 7,8x300 mm com partículas de 5  $\mu$ m (KF-800 Shodex) aquecidas a 40°C e detector de índice de refração Waters 2414 a temperatura de 20°C. Para a calibração foram utilizados os padrões de poliestireno monodispersos de seguintes massas molares:  $1,8 \times 10^4$ ,  $3,8 \times 10^4$ ,  $9,6 \times 10^4$ ,  $1,9 \times 10^5$ ,  $3,5 \times 10^5$ ,  $7,1 \times 10^5$  g/mol. Não foi possível determinar a massa molar das poliuretanas obtidas, pois não houve completa solubilização das mesmas no THF, o que poderia danificar a coluna desse equipamento.

##### 4.2.4.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) dos reagentes, pré-polímeros e poliuretanas

Os espectros de FTIR dos pré-polímeros e das poliuretanas foram obtidos através do equipamento FT-IR Spectrometer PerkinElmer, em 32 Scans, na região de 500 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando modo ATR e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Os ensaios por FTIR são úteis para caracterizar os grupos funcionais presentes nos materiais obtidos através das sínteses.

Para o cálculo da relação OH:NCO foi utilizado o espectro de FTIR do PCL-diol e pré-polímero e as seguintes equações:

$$\% \text{ de hidroxilas} = \text{área (PP)} / \text{área (PCL-diol)} \quad (\text{Equação 1})$$

$$\text{N}^\circ \text{ de mols (PP ou HDI)} = m \text{ (g)} / \text{MM (g/mol)} \quad (\text{Equação 2})$$

$$\text{N}^\circ \text{ de moléculas de PP} = \text{N}^\circ \text{ de mols (PP)} \times \text{C.A.} \times \% \text{ de hidroxilas} \quad (\text{Equação 3})$$

$$\text{N}^\circ \text{ de moléculas de HDI} = \text{N}^\circ \text{ de mols (HDI)} \times \text{C.A.} \times 0,5 \quad (\text{Equação 4})$$

Em que:

m= massa (g). Do pré-polímero e do HDI para a realização da síntese da poliuretana.

MM= massa molar (g/mol). Do pré-polímero obtida através do ensaio de GPC e do HDI fornecido pelo fabricante.

C.A.= constante de Avogadro ( $6,022 \times 10^{23}$  moléculas/mol).

#### **4.2.4.3 Ressonância magnética nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) da policaprolactona-diol, pré-polímeros e poliuretanas**

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos pré-polímeros e das poliuretanas foram obtidos através do equipamento Bruker Avance 500 Hz, utilizando clorofórmio deuterado como solvente, em temperatura ambiente. Os ensaios por RMN <sup>1</sup>H são úteis para caracterizar os materiais obtidos através das sínteses.

#### **4.2.4.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) dos pré-polímeros e poliuretanas**

As amostras de aproximadamente 10 mg dos pré-polímeros e poliuretanas foram aquecidas de 25 a 180°C a uma taxa de aquecimento de 10°C/min, mantidas a 180 °C por 5 minutos, resfriadas até -80°C a 10°C/min, mantidas a -80 °C por 5 minutos e a seguir aquecidas novamente até 250 °C a 10°C/min, sob purga de N<sub>2</sub>. Essas etapas foram seguidas para todas as amostras em um equipamento da marca TA Instruments modelo Q20. Por meio dessa técnica foi possível analisar eventos térmicos do polímero sintetizado.

#### **4.2.4.5 Difração de Raios-X (DRX) das poliuretanas**

Os difratogramas de raios-X foram obtidos através do equipamento difratômetro de raios-X modelo XRD-6100 SHIMADZU, eixo de transmissão  $\theta$ -2 $\theta$ , scan de 2°/min, de 5° a 60°, corrente de 30 mA, voltagem 40 kV e  $K\alpha$  0,15418 nm para a observação dos picos indicativos de cristalinidade. A amostra foi caracterizada em formato de membrana.

Além de ser utilizado para analisar a estrutura cristalina do material polimérico é possível também, determinar o tamanho médio dos cristais presentes. Quando estes cristais são menores que aproximadamente 0,1nm, a expressão tamanho das partículas é usada. Desta forma, o tamanho médio das partículas (t) é determinado pela equação de Scherrer:

$$t = \frac{K \lambda}{B \cos \theta} \quad (\text{Equação 5})$$

Em que:

B = alargamento da linha de difração medida a meia altura de sua intensidade máxima. É medida em radianos.

K = constante de proporcionalidade (0,9).

$\theta$  = ângulo de Bragg. É a metade do ângulo entre o feixe difratado e o feixe original.

$\lambda$  = comprimento de onda dos raios X.

#### ***4.2.4.6 Ensaio dinâmico-mecânico (DMA) das poliuretanas***

As curvas referentes ao ensaio dinâmico-mecânico foram obtidas através do equipamento da marca TA Instruments modelo Q800 utilizando clamp de tração, numa faixa de temperatura de -50°C a 70°C, controlada pelo Air Chiller. A frequência utilizada foi de 1 Hz, amplitude de 4 micron, e taxa de aquecimento de 5°C.min<sup>-1</sup>. Os filmes ensaiados possuem dimensões de 30 x 7 x 0,5 mm. Por meio dessa técnica foi possível analisar a mobilidade dos segmentos da cadeia do polímero, sendo possível determinar o módulo de armazenamento (E'), módulo de perda (E'') e tangente de perda (Tanδ) das membranas das poliuretanas.

#### ***4.2.4.7 Termogravimetria (TG) das poliuretanas***

As curvas termogravimétricas foram obtidas com equipamento TA Instruments. As amostras do polímero pesando aproximadamente 10 mg foram submetidas ao aquecimento na faixa de 25-500°C, a 10°C/min. Por meio dessa técnica foi possível avaliar a estabilidade térmica do polímero sintetizado.

#### ***4.2.4.8 Citotoxicidade das poliuretanas***

##### ***4.2.4.8.1 Cultivo de células-tronco***

Amostras das poliuretanas com 7 mm de diâmetro e 0,5 mm de espessura foram esterilizadas sob luz UV por uma hora de cada lado. Em seguida, em uma placa de Poliestireno de fundo chato de 96 poços, as mesmas foram ambientalizadas por uma semana com meio de cultura, Dulbecco Modified Eagle's Medium-low glucose (DMEM) e antibiótico (Sigma-Aldrich) para posteriormente ser realizado o experimento de citotoxicidade.

As células-tronco mesenquimais humanas (hCTMs) isoladas a partir de tecido adiposo foram adquiridas da empresa Invitrogen. As células foram utilizadas conforme as condições indicadas pelo fornecedor. As mesmas foram semeadas sobre as amostras nos poços sob concentração de 10<sup>4</sup> células/mL contendo meio de cultura. O meio de cultura é constituído de 90 ml de DMEM, 10 mL de soro fetal bovino (SFB) (Cultilab) e 1 mL de antibiótico. As células foram mantidas em uma estufa umidificada com atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Foram realizados experimentos de 1, 3, 7 e 14 dias, e como controle negativo dos experimentos, a própria placa de Poliestireno.

O monitoramento do cultivo foi realizado em microscópio invertido Eclipse TS 100 (Nikon®), e as trocas de meio de cultura realizadas três vezes na semana. Para a quantificação da viabilidade celular foi utilizado o corante vital Azul de Tripán em câmara hemocitométrica.

#### *4.2.4.8.2 Viabilidade celular (oxidação de MTT)*

Para quantificar a atividade celular foi utilizada o ensaio de MTT. O qual consiste no processo de redução do sal Brometo de 3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazólio (MTT) pela atividade da enzima desidrogenase mitocondrial, que só reage na presença das células metabolicamente ativas, resultando em um sal de formazan de cor púrpura que quando dissolvido em solvente orgânico, como nesse caso o DMSO (dimetilsulfóxido), é possível quantificar as células ativas através de espectrofotometria UV-vis. As amostras então foram analisadas através do espectrofotômetro, que foi lido o valor no comprimento de onda de 570 nm (BARROS, 2015).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse trabalho as sínteses das poliuretanas ocorreram em duas etapas. Na primeira etapa obtiveram-se os pré-polímeros, e na segunda etapa, a partir das reações dos pré-polímeros com grupos isocianato, a poliuretanas.

A fim de analisar adequadamente os produtos foram realizadas três sínteses de pré-polímeros e poliuretanas. Dentre as poliuretanas, a nomeada PU-C possui o dobro de número de mols relação às PU-A e PU-B.

Tanto o pré-polímero quanto as poliuretanas foram caracterizados por ensaios de FTIR, RMN <sup>1</sup>H e DSC. Apenas o pré-polímero foi caracterizado por GPC, pois as poliuretanas obtidas não se dissolveram em THF, eluente utilizado nessa técnica devido à coluna disponível. As propriedades térmicas da poliuretana foram analisadas por ensaios TG e DMA e o grau de cristalinidade foi determinado através de DRX. Por se tratar de um material que visa a utilização como um biomaterial, foi realizado o ensaio de citotoxicidade do mesmo, pela análise de atividade celular.

### 5.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC) do pré-polímero

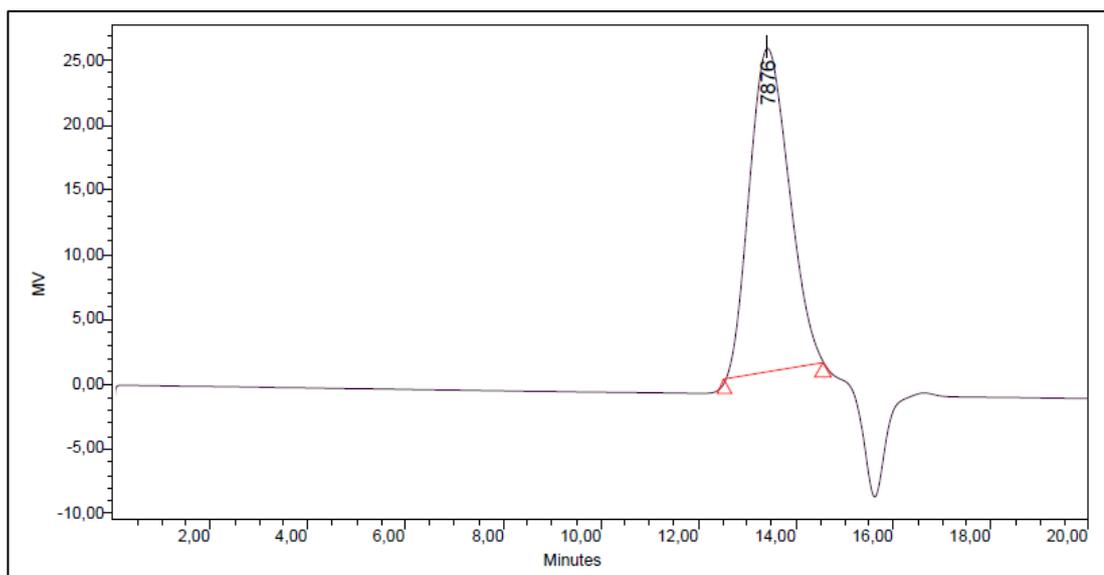
Foi realizada a GPC para o pré-polímero, cujos valores da massa molar numérica média ( $\overline{M}_n$ ) são apresentados na Tabela 1. Verifica-se que o valor de  $\overline{M}_n$  para os mesmos é da ordem de 10<sup>4</sup> (g/mol).

**Tabela 1** – Valores de  $\overline{M}_n$  dos pré-polímeros obtidos.

Pré-polímero	$\overline{M}_n$ (g/mol)
PP-A	12060
PP-B	15857
PP-C	12667

A Figura 11 apresenta o cromatograma referente ao pré-polímero PP-A. Devido a todas as amostras de pré-polímeros apresentarem o mesmo padrão de eluição, os demais cromatogramas encontram-se no apêndice.

**Figura 11** - Cromatograma de GPC do pré-polímero PP-A.



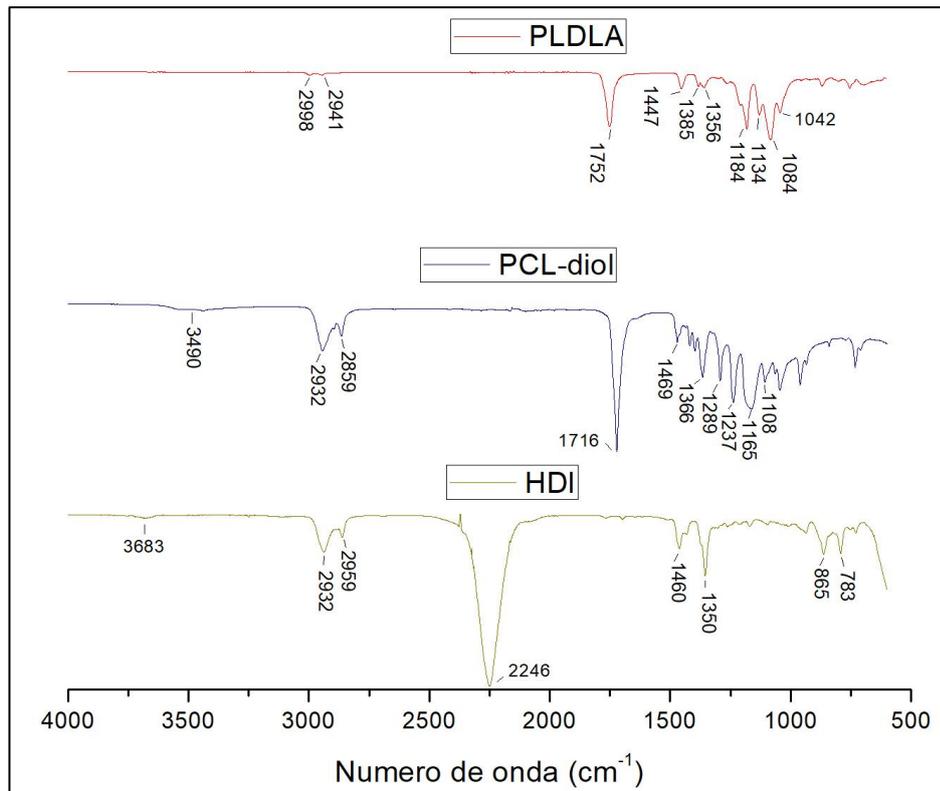
O valor de massa molar na ordem de  $10^4$  g/mol está de acordo com o trabalho de BINTI *et al.* (2014). No qual sintetizou-se o pré-polímero a partir de Poli (L-ácido láctico) e HDI com massa molar no valor de 12800 g/mol. Entretanto deve-se levar em consideração que em diversos trabalhos as condições de síntese, os monômeros e os catalisadores utilizados são diferentes, dificultando a comparação entre os pré-polímeros. Além disso, os parâmetros de sínteses e os métodos utilizados nas sínteses de poliuretanas são variados, como por exemplo, algumas sínteses envolvem, um ou mais estágios, em outros casos os monômeros têm diferentes funções nas sínteses, as vezes os monômeros têm a função de extensores de cadeia, outras vezes atuam como segmentos rígidos extensos.

### ***5.2 Análise de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) dos reagentes, pré-polímero e poliuretanas.***

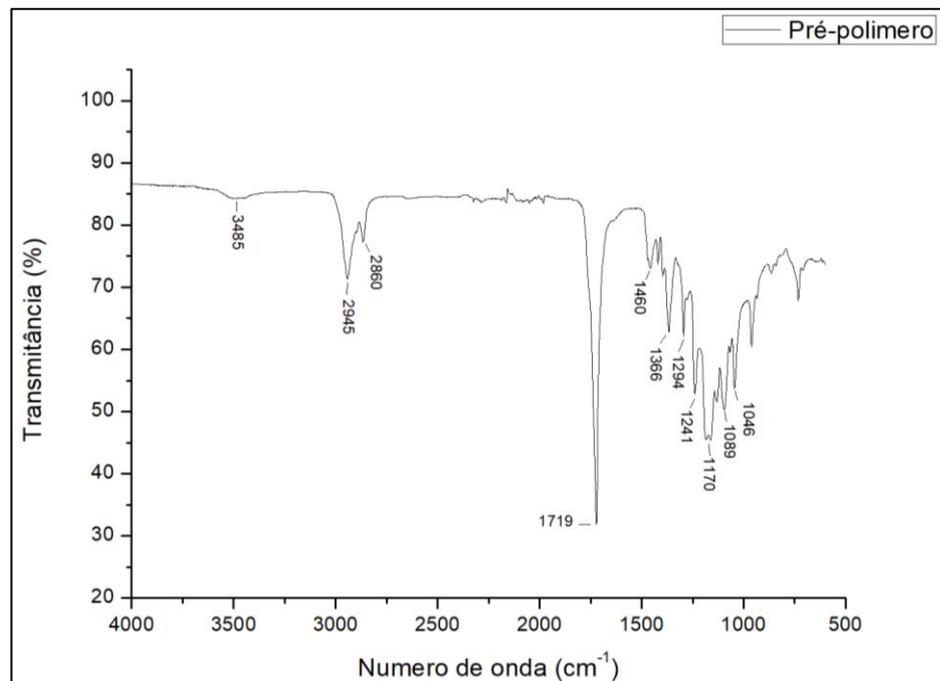
A Figura 12 apresenta os espectros da PCL-diol e do poli (L-co-DL-ácido láctico), reagentes utilizados nas sínteses do pré-polímero, bem como do HDI utilizado nas sínteses da poliuretana.

A Figura 13 apresenta o espectro de FTIR para o pré-polímero, o PP-B, os demais espectros, referentes ao PP-A e PP-C encontram-se no apêndice. No espectro do pré-polímero verifica-se a presença da banda em  $3485\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo OH, presente nas terminações hidroxiladas.

**Figura 12-** Espectros de FTIR referentes aos reagentes utilizados nas sínteses.



**Figura 13-** Espectro de FTIR referente ao pré-polímero (PP-B).

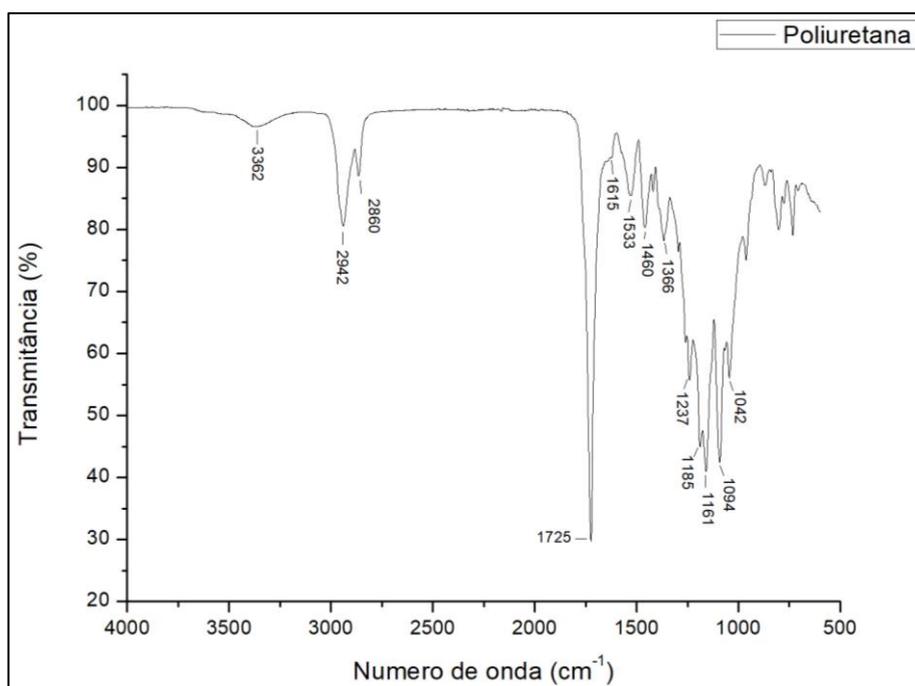


Essas terminações são provenientes do monômero PCL-diol, conforme é observada na Figura 12, a presença também do estiramento do grupo OH em  $3490\text{ cm}^{-1}$ . Nesta mesma Figura,

no espectro do HDI é possível observar sua banda característica, em  $2246\text{ cm}^{-1}$ , referente ao grupo isocianato,  $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ , (BINTI et al., 2014) que na Figura 14 encontra-se ausente, assim como o estiramento referente a hidroxila, corroborando com a interpretação que após a reação do pré-polímero com o grupo isocianato houve a formação da poliuretana. Nas reações de formação do grupo uretana o mecanismo consiste na adição do centro nucleofílico da hidroxila ao carbono eletrofílico do isocianato. (TRINCA, 2015).

A Figura 14 apresenta o espectro de FTIR da poliuretana PU-B. Pode-se observar a banda de absorção do grupo  $3362\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H da ligação uretana, e a banda em  $1533\text{ cm}^{-1}$  referente à vibração do grupo N-H fora do plano combinado com o estiramento do grupo C-N. A presença desses grupos comprovam a formação das poliuretanas (PEPONI et al., 2013). A banda em  $1615\text{ cm}^{-1}$  indica a ligação de hidrogênio em N-C=O (BARRIONI et al., 2015).

**Figura 14** - Espectro de FTIR referente à Poliuretana (PU-B).



Algumas bandas acentuadas possíveis de serem observadas nos espectros são de grupos comuns presentes na PCL-diol, L-lactídeo e DL-lactídeo. As bandas em  $1719$  e  $1725\text{ cm}^{-1}$  indicam a presença do estiramento do grupo C=O ligado ao hidrogênio. As bandas  $1294$ ,  $1241$  e  $1237\text{ cm}^{-1}$  demonstram deformação axial referente ao grupo C-O do C=O. As bandas  $1170$  e  $1161\text{ cm}^{-1}$ , referente à deformação axial do grupo C-O do O-C-H. As bandas  $2945$ ,  $2942\text{ cm}^{-1}$ ,

e  $2860\text{ cm}^{-1}$  referem-se à deformação axial, enquanto as bandas por volta de  $1460\text{ cm}^{-1}$  em ambos os espectros e a  $1366\text{ cm}^{-1}$  à deformação angular dos C-H e  $\text{CH}_3$  (MONTEIRO, 2007).

As Tabelas 2 e 3 apresentam, resumidamente, as bandas obtidas pelo FTIR que comprovam a obtenção do pré-polímero e da poliuretana, respectivamente.

**Tabela 2-** Bandas de absorção no FTIR do pré-polímero.

Banda de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ )	Grupo
3485	Deformação axial do OH
2945 e 2860	Deformação axial do C-H e $\text{CH}_3$
1719	Deformação axial do C=O ligado ao H
1460 e 1366	Deformação angular dos C-H e $\text{CH}_3$
1294, 1241	Deformação axial do grupo C-O do C=O
1170	Deformação axial do grupo C-O do O-C-H

**Tabela 3-** Bandas de absorção no FTIR da poliuretana.

Banda de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ )	Grupo
3362	Deformação axial N-H da ligação uretana
2942 e 2860	Deformação axial do C-H e $\text{CH}_3$
1725	Deformação axial do C=O ligado ao H
1615	H em $\text{NH}_2$
1533	Vibração do N-H fora do plano combinado com a deformação axial do C-N
1460 e 1366	Deformação angular dos C-H e $\text{CH}_3$
1237	Deformação axial do grupo C-O do C=O
1161	Deformação axial do grupo C-O do O-C-H

Baseando-se nos espectros de FTIR do PCL-diol e dos pré-polímeros (PP-A, PP-B e PP-C), realizaram-se os cálculos referentes à proporção do grupo OH proveniente do pré-polímero e do grupo NCO do HDI. Para isso calculou-se a área da banda referente a hidroxila, em aproximadamente  $3485\text{ cm}^{-1}$ , para o PCL-diol e os pré-polímeros, usando o software Spectrum.

Considerou-se para o cálculo que cada molécula de PCL-diol possui duas terminações ativas hidroxiladas e que a do HDI, por sua vez duas terminações ativas NCO. Conforme os valores obtidos e as Equações apresentadas nos Métodos, são realizados os cálculos, como por exemplo, para o PP-A:

$$\% \text{ de hidroxilas} = (2,42) / (4,69) = 0,516 \text{ ou } 51,6\% \quad (\text{Equação 1})$$

$$\text{N}^\circ \text{ de mols (PP-A)} = (3) / (12060) = 0,00025 \text{ mol} \quad (\text{Equação 2})$$

$$\text{N}^\circ \text{ de mols (HDI)} = (0,346) / (168,2) = 0,00206 \text{ mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{ de moléculas de PP-A} = 0,00025 \times 6,022 \times 10^{23} \times 0,516 = 776 \times 10^{17} \text{ moléculas} \quad (\text{Equação 3})$$

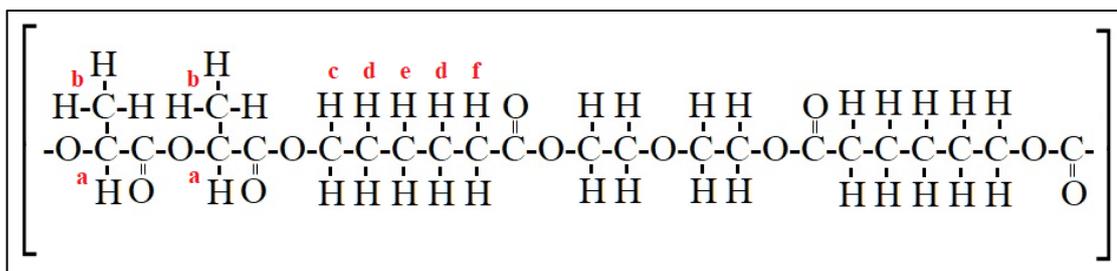
$$\text{N}^\circ \text{ de moléculas de HDI} = 0,00206 \times 6,022 \times 10^{23} \times 0,5 = 6202 \times 10^{17} \text{ moléculas} \quad (\text{Equação 4})$$

A relação OH:NCO foi de 1:8, o excesso de terminações NCO teve como objetivo garantir a formação da poliuretana e que a mesma possuísse resistência mecânica suficiente para processamentos posteriores, como por exemplo, a obtenção de membranas do produto final utilizando *casting*.

### 5.3 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1\text{H}$ ) da policaprolactona-diol, pré-polímero e poliuretana

As Figura 15 e 16 mostram, respectivamente, a estrutura e o espectro de RMN  $^1\text{H}$  referente ao pré-polímero sintetizado, PP-A.

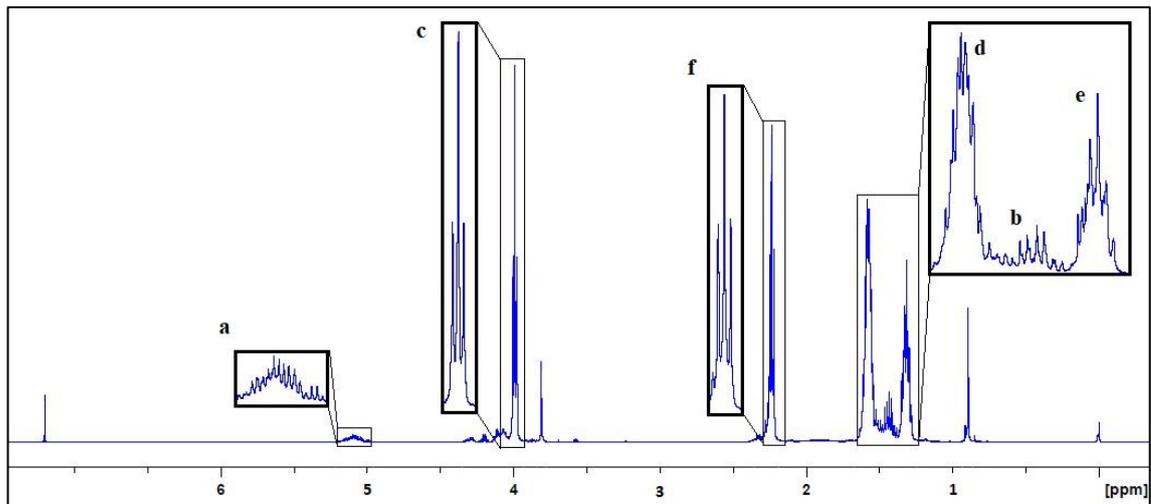
**Figura 15-** Representação da estrutura química do pré-polímero.



Fonte: Autoria própria

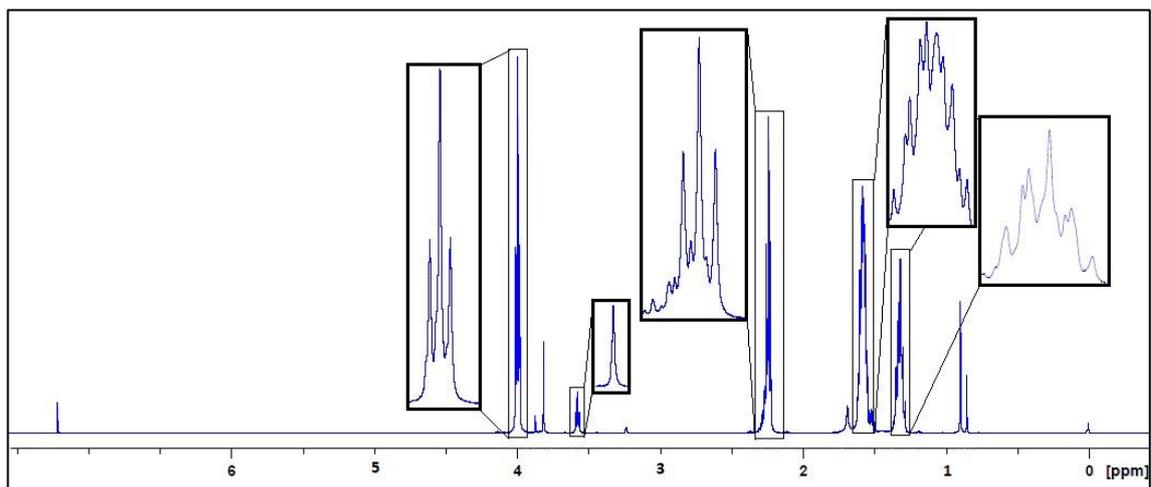
Os sinais que caracterizam este material no espectro de RMN  $^1\text{H}$  são os seguintes: presença dos multipletos em 5,11-5,24 ppm atribuídos aos hidrogênios do CH e aos hidrogênios do CH<sub>3</sub> dos quartetos em 1,55- 1,59 ppm, derivados do segmento que contém L-lactídeo e DL-lactídeo (MOTTA; DUEK, 2007). Nota-se que especialmente na região de 5,11-5,24 ppm, que se refere ao CH-O, os sinais são de baixa intensidade, o que está associado à baixa relação presente dos monômeros (L ou DL lactídeo) em relação ao PCL-diol no pré-polímero.

**Figura 16-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  referente ao pré-polímero, PP-A.



Conforme a Figura 15, pode-se observar a diferença de blindagem entre os hidrogênios presentes na estrutura dos pré-polímeros e poliuretanas. A posição dos sinais no eixo x demonstram que os hidrogênios mais desblindados possuem frequência mais alta. Assim, os hidrogênios nomeados de **a** são os mais desblindados, seguidos dos nomeados de **c**, e respectivamente, nomeados de **f**, **d**, **b** e **e**.

**Figura 17** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  referente ao monômero da síntese, PCL-diol

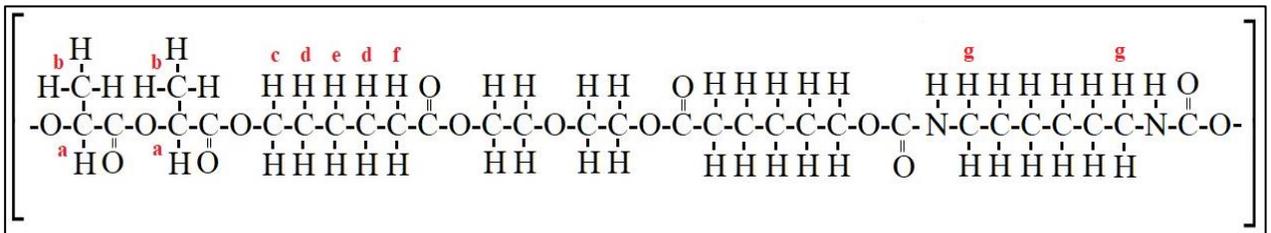


Na Figura 17, referente ao espectro de RMN  $^1\text{H}$  da PCL-diol, tais deslocamentos citados anteriormente, 5,11-5,24 e 1,55-1,59 ppm não estão presentes. Observa-se a presença dos hidrogênios referentes ao grupo metileno ( $\text{CH}_2$ )  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  da PCL-diol são atribuídos nos deslocamentos de 4,06; 2,29; 1,61 e 1,35 ppm estando de acordo com a literatura (LI et al., 2014). Pode-se observar esses deslocamentos tanto na Figura 16 quanto a Figura 17.

Porém em 3,56 ppm fica evidente a presença de mais um deslocamento, referente aos hidrogênios dos grupos terminais das moléculas de PCL. Nota-se que não há sinal na região para o pré-polímero, ou seja, sem a presença de moléculas de PCL não reagidas (PEPONI *et al.*, 2013).

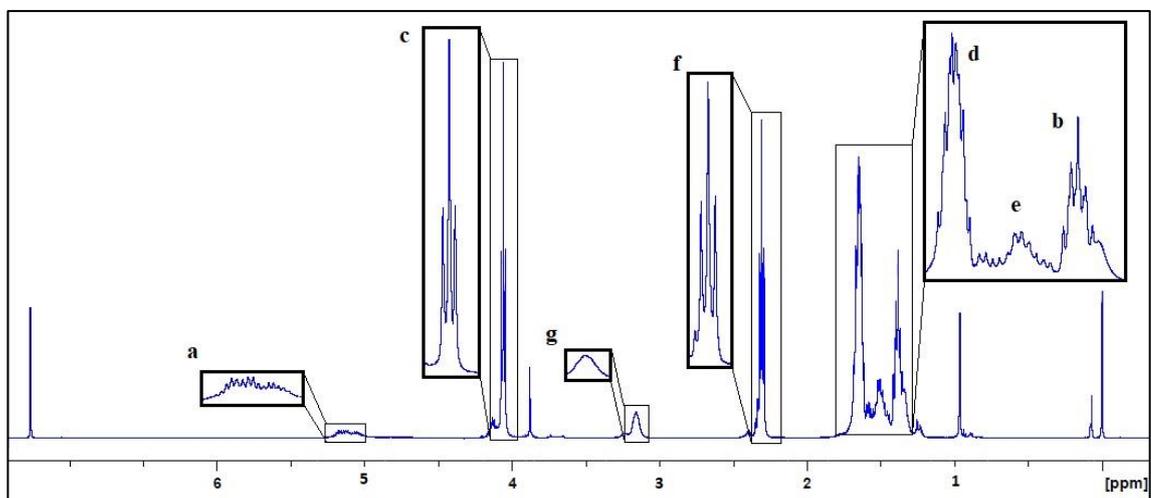
As Figuras 18 e 19 apresentam, respectivamente, a estrutura da poliuretana sintetizada e o espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  observam-se, além dos sinais envolvendo a presença dos segmentos já citados, os hidrogênios relacionados ao segmento L-lactídeo, DL-lactídeo e dos hidrogênios relacionados ao segmento da PCL-diol. A Figura 18, verifica-se um novo sinal em 3,16 ppm, relacionado ao hidrogênio ligado ao carbono característico da ligação uretana, o que corrobora com a literatura (PEPONI *et al.*, 2013; ALI; JAMALUDDIN; UPADHYAY, 2014). Outro sinal relacionado à formação da poliuretana é identificado na região de 7,26 ppm, característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio. Porém este sinal é também expresso pelo solvente utilizado para solubilizar as poliuretanas, o clorofórmio deuterado (MERCADO-PAGÁN *et al.*, 2013).

**Figura 18** - Representação da estrutura química da poliuretana.



Fonte: Autoria própria

**Figura 19** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  referente à poliuretana, PU-A.



Pode-se observar a diferença entre o espectro do pré-polímero e o espectro da poliuretana, apresentados na Figura 16 e Figura 19. No espectro da poliuretana há a presença do deslocamento em 3,16 ppm e enquanto o espectro do pré-polímero não, supondo a formação da ligação uretana (PEPONI et al., 2013; ALI; JAMALUDDIN; UPADHYAY, 2014).

Os sinais encontrados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ , tanto para o pré-polímero quanto para a poliuretana estão dispostos na tabela 4.

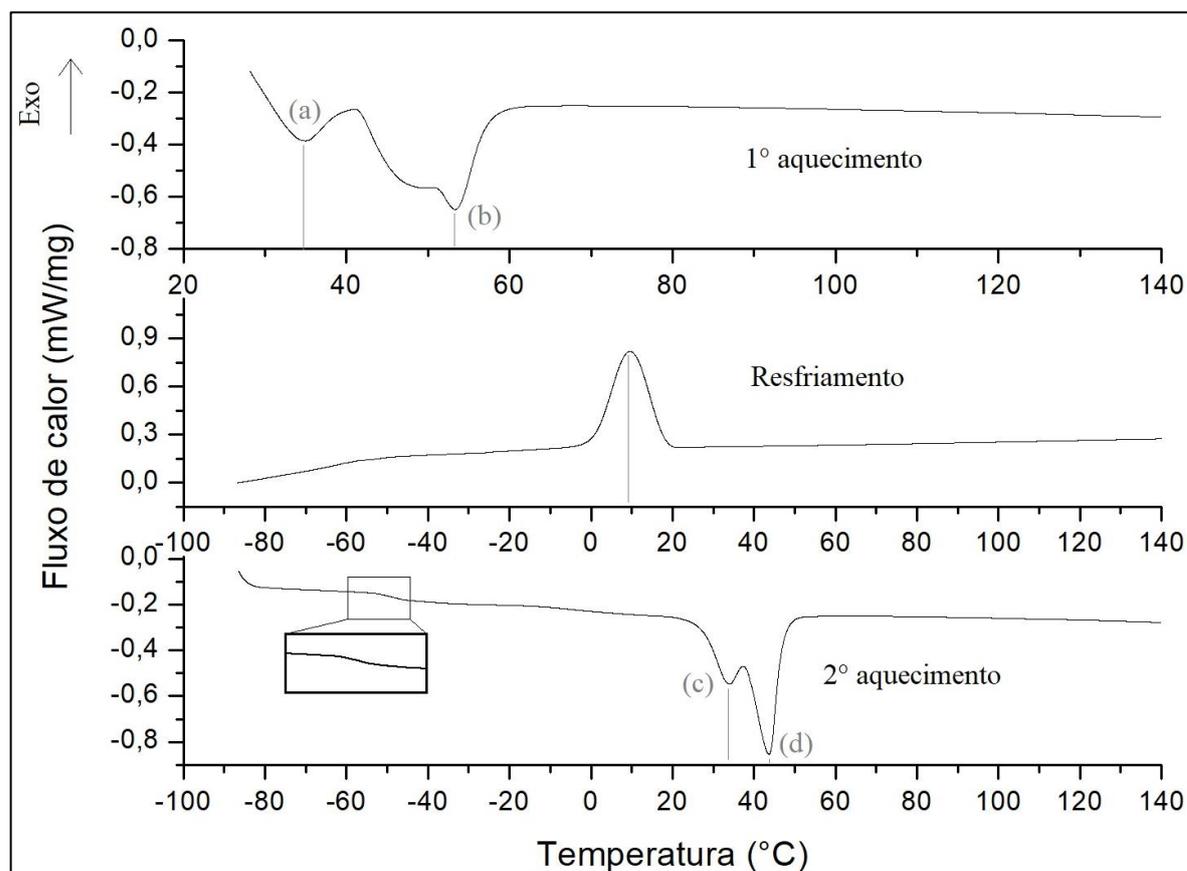
**Tabela 4-** Sinais de RMN  $^1\text{H}$  do pré-polímero e poliuretana.

Multipletos em 5,11-5,24 ppm	Hidrogênios do CH do L-lactídeo e DL-lactídeo	A
Quartetos em 1,50-1,55 ppm (pré-polímero)	Hidrogênios do CH <sub>3</sub> do L-lactídeo e DL-lactídeo	B
Quartetos em 1,49-1,52 ppm (poliuretana)	Hidrogênios do CH <sub>3</sub> do L-lactídeo e DL-lactídeo	B
Tripleto em 4,04-4,07 ppm	Hidrogênios do O-CH <sub>2</sub> da policaprolactona	C
Tripleto em 2,29-2,33 ppm	Hidrogênios do O-CH <sub>2</sub> da policaprolactona	F
Multipleteo em 1,61-1,68 ppm	Hidrogênios do CH <sub>2</sub> da policaprolactona	D
Multipleteo em 1,35-1,42 ppm	Hidrogênios do CH <sub>2</sub> da policaprolactona	E
Singleto em 3,16 ppm	Hidrogênios do CH <sub>2</sub> ligado ao grupo uretana	G

#### ***5.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) do pré-polímero e da poliuretana***

A curva de DSC do pré-polímero PP-A está apresentada na Figura 20 e os valores das temperaturas relacionadas aos eventos térmicos são apresentados na Tabela 5. A amostra PP-A apresenta as curvas do primeiro aquecimento, resfriamento e segundo aquecimento. É possível observar dois picos endotérmicos, com valores das temperaturas de fusão ( $T_m$ ) no primeiro aquecimento similares ao segundo aquecimento. No primeiro aquecimento as  $T_m$  foram 32 °C (a) e 47 °C (b) e para o segundo aquecimento 33°C (c) e 42°C (d). É possível observar no resfriamento um pico de cristalização com temperatura de cristalização ( $T_c$ ) de 9°C. A temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) do pré-polímero é de aproximadamente -50 °C. Todas as sínteses de pré-polímeros realizadas tiveram o mesmo comportamento térmico para DSC e apresentaram  $T_g$ ,  $T_m$  e  $T_c$  similares e as curvas encontram-se no apêndice.

**Figura 20** – Curvas de DSC referentes ao pré-polímero, PP-A, em seu primeiro aquecimento, resfriamento e segundo aquecimento.

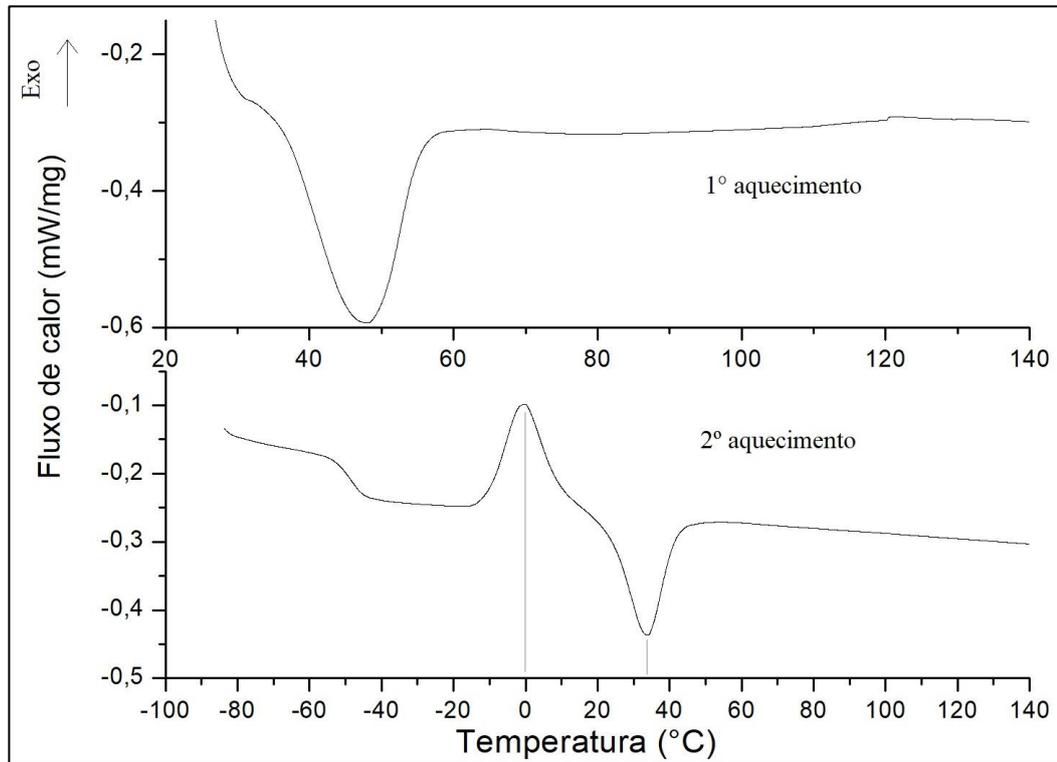


As curvas das poliuretanas PU-A, PU-B e PU-C são apresentadas nas Figuras 21, 22 e 23, respectivamente. É possível observar as variações no comportamento térmico das poliuretanas em relação ao pré-polímero, o que era esperado levando-se em conta os resultados obtidos por meio das análises de FTIR e RMN  $^1\text{H}$ , os quais mostraram a formação do pré-polímero, na primeira etapa de síntese, e da poliuretana após a segunda etapa.

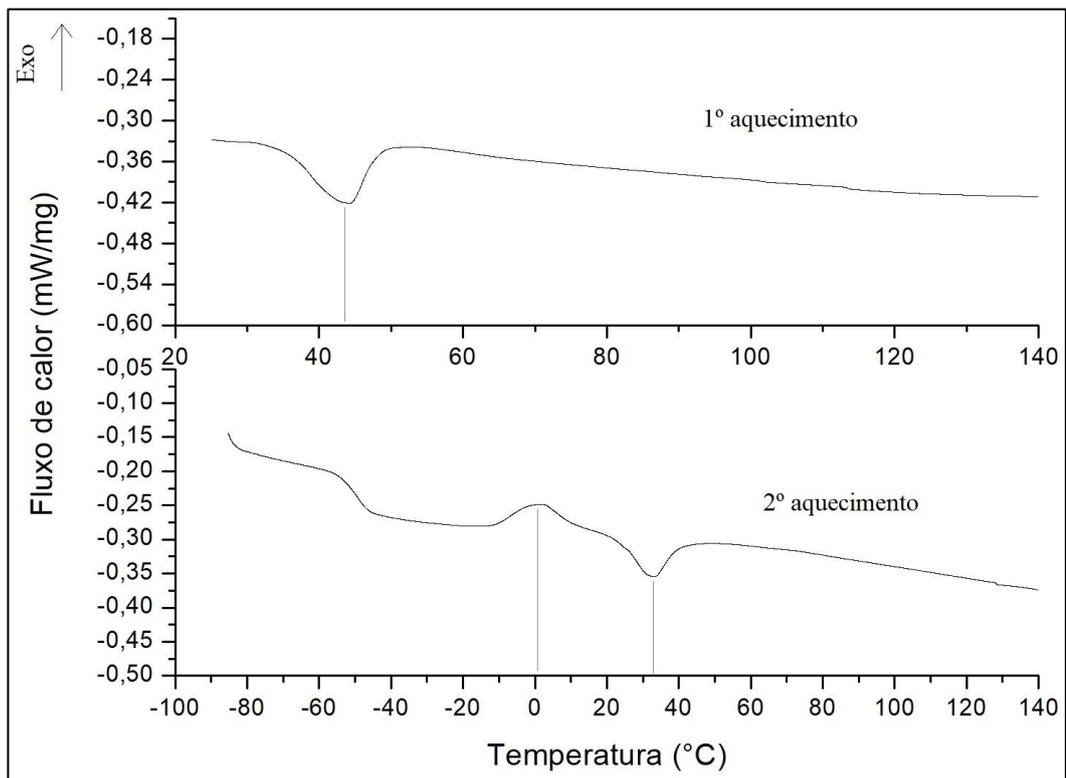
**Tabela 5** – Valores da temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ), temperatura de cristalização ( $T_c$ ) e temperatura de fusão ( $T_m$ ) observados no ensaio de DSC para pré-polímero (PP-A) e poliuretanas PU-A, PU-B e PU-C.

	$T_g$ (°C)	$T_c$ resf. (°C)	$T_c$ 2º aquec. (°C)	$T_m$ 1º aquec. (°C)	$T_m$ 2º aquec. (°C)
PP-A	-50	9	-	32 e 47	33 e 42
PU-A	-48	-	0	47	33
PU-B	-49	-	1	44	33
PU-C	-47	-	1	45	30

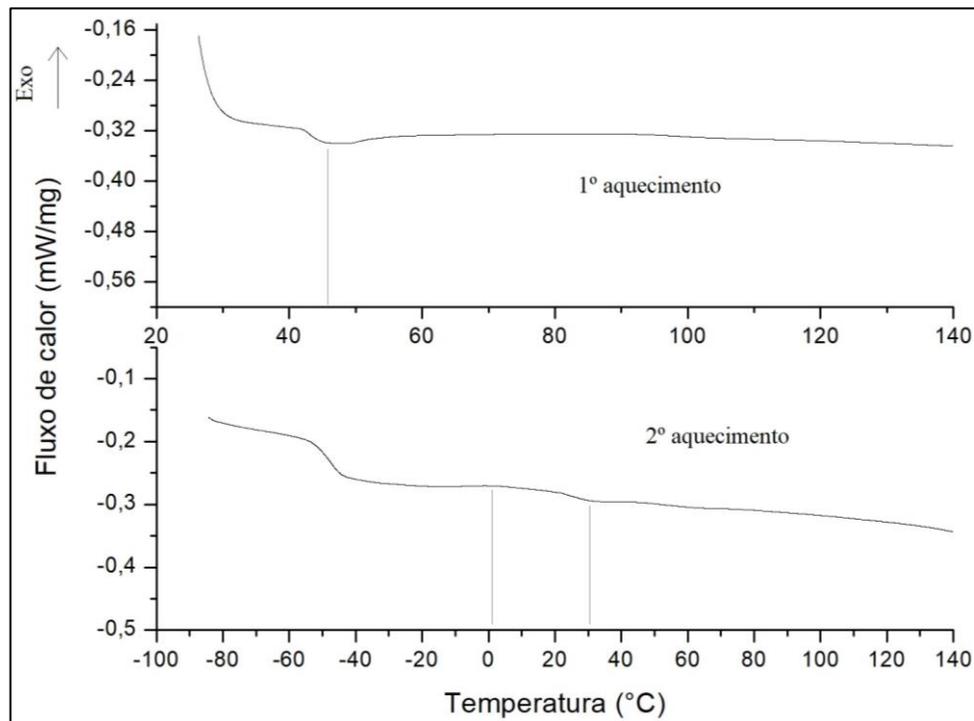
**Figura 21** – Curvas de DSC, referentes a poliuretana (PU-A) em seu primeiro aquecimento e segundo aquecimento, respectivamente.



**Figura 22** – Curvas de DSC, referentes a poliuretana (PU-B) em seu primeiro aquecimento e segundo aquecimento, respectivamente.



**Figura 23** – Curvas de DSC referentes a poliuretana (PU-C) em seu primeiro aquecimento e segundo aquecimento, respectivamente.



Verifica-se por meio das Figuras 21, 22 e 23, PU-A, PU-B e PU-C, respectivamente, que o primeiro aquecimento apresentou pico endotérmico, referente a fusão, em aproximadamente 46°C, indicando que o polímero é semicristalino. No segundo aquecimento é possível verificar o valor da T<sub>g</sub> por volta de -48°C, caracterizando um material flexível. Esse valor deve-se à grande influência do monômero PCL-diol, sobre o polímero, tendo em vista que 80% do pré-polímero sintetizado é composto pelo mesmo. A T<sub>g</sub> do PCL-diol é aproximadamente -63°C e a diminuição da faixa da mesma ocorre devido a copolimerização com o L-lactídeo e DL-lactídeo e também a adição do HDI (MA et al., 2011). Segundo o estudo feito por Binti *et al.* (2014), com o aumento da proporção da PCL-diol e do 1,6 Hexametileno diisocianato em relação ao L-lactídeo, a T<sub>g</sub> sofre alterações, diminuindo o seu valor. Conforme discutido por PEPONI *et al.* (2013) e ROGULKA, KULTYS E PODKOSCIELNY (2007), com a adição do 1,6 Hexametileno diisocianato, bem como o excesso do mesmo, há aumento da T<sub>g</sub>.

Além da T<sub>g</sub>, no segundo aquecimento as poliuretanas apresentaram valores de T<sub>c</sub> e T<sub>m</sub>. Entretanto, nesses eventos houve diferenças entre as PU-A e PU-B, que apresentaram T<sub>c</sub> e T<sub>m</sub> mais evidentes, em relação à PU-C. Essas variações possivelmente podem ter relações com a diferença no conteúdo das sínteses, tendo em vista que a PU-C foi realizada com o dobro do número de mols dos reagentes da PU-A e PU-B. Macroscopicamente em seu aspecto visual,

verificou-se que a síntese da PU-C continha maior quantidade de material dentro do balão, ou seja, o volume do fundido dentro desse recipiente era maior quando comparado com a PU-A e PU-B. Com isso, o gradiente de temperatura, que pode ter ocorrido entre a camada do material fundido em contato com a parede de vidro do balão e a camada que ficou em contato com o ar, provavelmente foi maior. Esse fato pode ter dificultado a segregação das fases geradas na poliuretana, durante a síntese, devido a uma variação mais branda de temperatura, que poderia acontecer no bulk do material, ao longo do período de síntese. Além disso, o maior gradiente de temperatura durante a síntese da PU-C poderia evitar a formação de grande quantidade de alofanatos ao longo da estrutura. Tendo em vista que, conforme o trabalho de TRINCA (2015), a alta temperatura é um fator que influencia a formação de alofanatos, o maior gradiente de temperatura pode diminuir a probabilidade de formação dos mesmos. Dessa forma, coexistiriam na estrutura da poliuretana obtida as fases rígidas e flexíveis. E, por fim, o maior gradiente de temperatura poderia, também, ter promovido uma agitação mecânica mais homogênea entre o pré-polímero e o HDI, durante o processo de síntese, evitando, assim, que houvesse o endurecimento precoce da massa polimérica, ou seja, antes do processo de síntese da poliuretana ser concluído. Portanto, todos esses efeitos poderiam ter contribuído para que a PU-C apresentasse estruturas moleculares mais variadas, dificultando, assim, o processo de organização durante o resfriamento. Isso, pode justificar a ausência de um pico de fusão, no DSC, como acontece para as amostras de PU-A e PU-B, durante o aquecimento.

Por outro lado, as sínteses da PU-A e PU-B apresentaram um efeito contrário ao exposto para a síntese do PU-C, devido a menor quantidade de reagentes dentro do balão de síntese. Com isso, houve um menor gradiente de temperatura entre as camadas dos reagentes, facilitando a segregação das fases geradas na poliuretana, durante a síntese, formando maior quantidade de alofanatos ao longo da estrutura. Além disso, quando comparado com a síntese da PU-C, houve um endurecimento mais rápido da massa dentro do balão. Assim como na análise da PU-C, todos esses efeitos poderiam ter contribuído para que as PU-A e PU-B apresentassem estruturas moleculares menos variadas, facilitando, assim, o processo de organização durante o resfriamento. Isso possibilitou a formação de um pico de fusão, no DSC, durante o aquecimento.

A hipótese de que a diferença no gradiente de temperatura dentro do balão, devido a quantidade de reagente presente, justificada anteriormente, não pode ser efetivamente comprovada experimentalmente, porém houve diferença no aspecto físico das poliuretanas obtidas. Nesse caso, a PU-C que apresentou maior gradiente de temperatura e, com isso, menor segregação de fases (rígida e flexível), foi completamente solubilizada após a adição de

clorofórmio ao balão de síntese, como forma de retirar todo o material obtido. Por outro lado, a PU-A e a PU-B, que apresentaram menor gradiente de temperatura e, com isso, maior segregação de fases (rígida e flexível), apenas uma porção foi solubilizada em clorofórmio, ficando uma massa insolúvel aderida na parede do balão de síntese. Ou seja, a hipótese é que o menor gradiente de temperatura, ao longo da espessura do fundido, pode ter provocado um aumento na formação de alofanatos ao longo da estrutura, tornando-a insolúvel.

Apesar da diferença de energia observada ao fundir ou cristalizar as poliuretanas, as  $T_c$  e  $T_m$  se apresentam em  $0^\circ\text{C}$  e  $30^\circ\text{C}$ , respectivamente. A faixa de temperatura de fusão pode estar associada também à do PCL-diol, que possui  $T_m$  de  $60^\circ\text{C}$  aproximadamente. A diminuição de  $60^\circ\text{C}$  para  $30^\circ\text{C}$ , assim como ocorre para a  $T_g$ , pode ter sido ocasionada pela copolimerização do PCL-diol, L-lactídeo e DL,-lactídeo e também pela adição do HDI, devido ao impedimento de cristalização do domínio rígido. As faixas de temperatura de fusão, no primeiro e segundo aquecimento, em poliuretanas a base de PCL-diol, 1,4-butano diisocianato e 1,4-butano diamina, desenvolvidas por MA *et al.* (2011), se mostraram as mesmas que das poliuretanas, também atribuído as mudanças endotérmicas ao reagente PCL-diol.

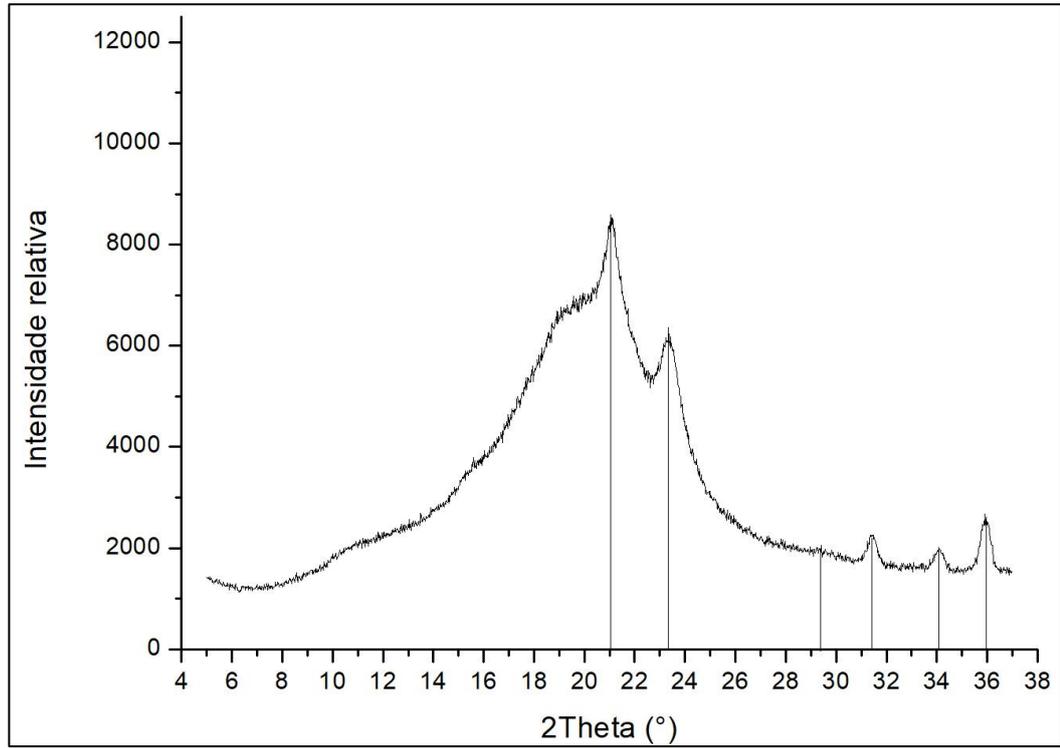
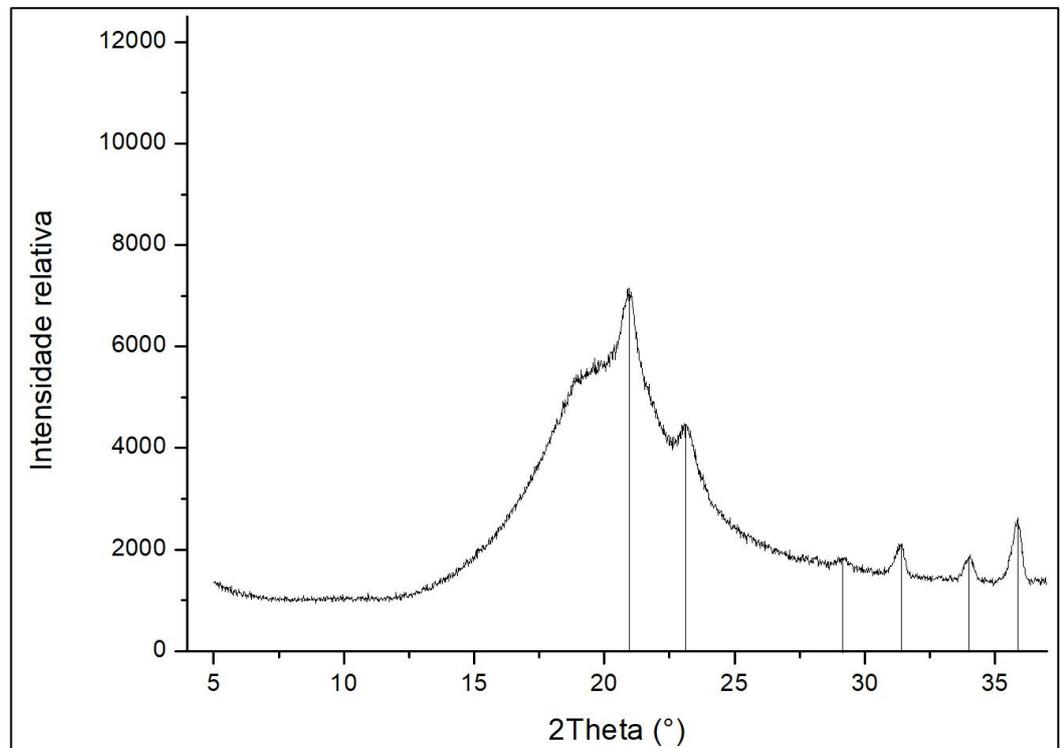
### 5.5 Difração de raios-X (DRX) da poliuretana

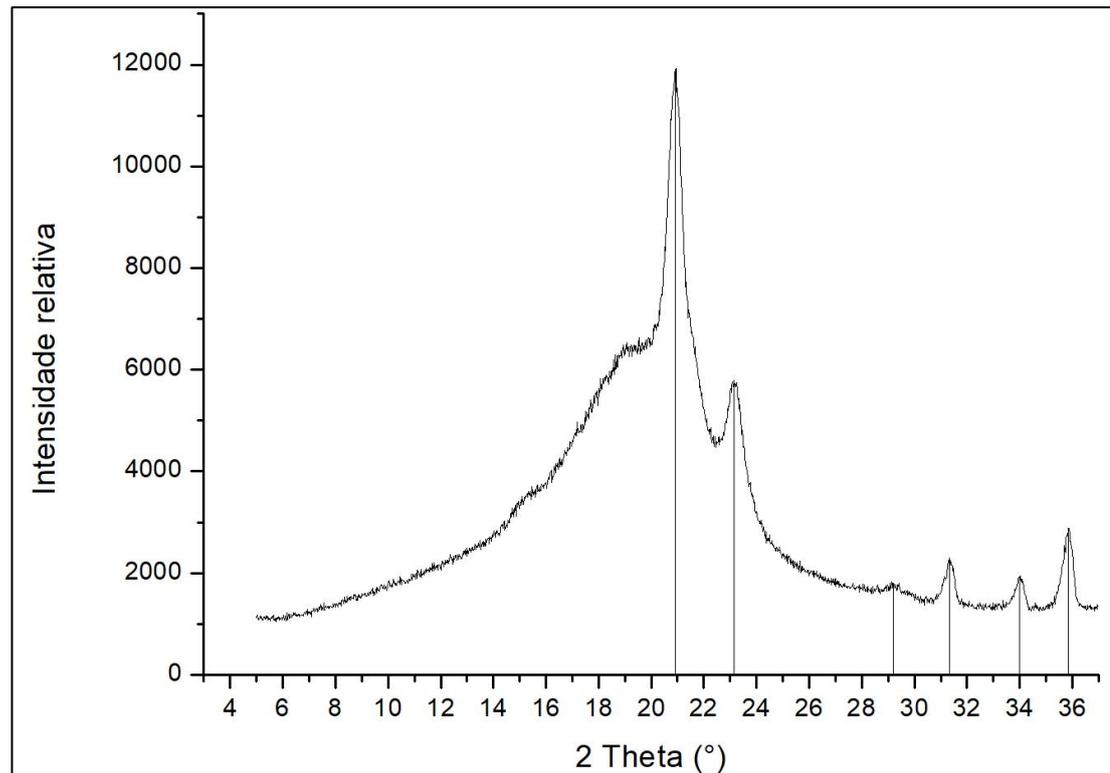
O ensaio de DRX realizado em membranas das poliuretanas PU-A, PU-B e PU-C demonstra a existência de fases cristalinas e de halos amorfos, conforme pode-se observar nas Figuras 24, 25 e 26, referentes as poliuretanas PU-A, PU-B e PU-C, respectivamente. Os picos encontrados para as poliuretanas obtidas neste trabalho, PU-A, PU-B e PU-C, e reportados da literatura, para a PCL e o PLLA, são apresentados na Tabela 6. O ensaio foi realizado no intervalo de  $5^\circ$  a  $60^\circ$ , porém os picos mais relevantes para os monômeros utilizados na síntese estão na região que vai de  $19^\circ$  a  $36^\circ$ . Por esse motivo analisou-se apenas essa região do difratograma.

**Tabela 6-** Resultados do ensaio de DRX da Poliuretana em relação aos dados da PCL e PLLA da literatura.

Valores médios dos planos da PU-A, PU-B e PU-C ( $2\theta$ )	Planos da PCL ( $2\theta$ ) ( $hkl$ )	Planos do PLLA ( $2\theta$ ) ( $hkl$ )
20,9°	21,5° (110)	-
23,1°	23,8° (200)	-
29,1°	29,9° (210)	29,0° (216)
31,3°	30,4° (114)	31,2° (306)
35,8°	36,2° (020)	-

Fonte: NAVARRO-BAENA; KENNY; PEPONI (2014).

**Figura 24** – Difratoograma de raios-X da PU-A.**Figura 25** – Difratoograma de raios-X da PU-B.

**Figura 26** – Difratoograma de raios-X da PU-C.

A partir da Intensidade relativa dos picos, é possível verificar que a PU-C é a poliuretana que possui maior pico em 20,9°, conforme apresenta a Figura 26, que se refere ao cristal de planos (110) presentes no PCL. Os demais planos cristalinos, 23,1°; 29,1°; 31,3° e 35,8°, apresentam mesma intensidade nas três poliuretanas.

Chan-chan et al. (2010) em seu trabalho de síntese do PCL-diol, 4,4' metileno bis (ciclohexil isocianato) e butanodiol ou 2,3-dihidroxi-butano-1,4-diol, encontram os picos que indicam a cristalinidade do PCL. São picos mais intensos e encontram-se na região de 21° e 23°. Porém, Navarro-Baena; Kenny e Peponi (2014) em seu trabalho com Poli (L-ácido láctico), ε-caprolactona e hexametileno diisocianato, consideraram picos menos intensos característicos do PCL, na região de 29°, 30° e 36°, além dos já citados. Essas cinco regiões são observadas na poliuretana sintetizada. Porém, pode haver sobreposição dos picos em 29° e 30°, considerando-se que são característicos também do Poli (L-ácido láctico).

Para se mensurar a porção cristalina das poliuretanas, foi realizado o cálculo das áreas dos picos referentes aos cristais relatados nas Figuras 24, 25 e 26, utilizando-se o software OriginPro8. No software, fazendo a deconvolução dos picos presentes, conforme a figura apêndice K, foi possível mensurar as áreas dos picos e as áreas totais do ensaio. Relacionando as mesmas através do cálculo de porcentagem, obtivemos o grau cristalinidade das poliuretanas

PU-A, PU-B e PU-C equivalentes a 2,5; 4,0 e 6,5%, respectivamente. Conforme o trabalho de TROVATI *et al.* (2010), ao aumentar a proporção de grupo NCO (terminações do HDI), em relação ao grupo OH (terminações do polioliol) na síntese de poliuretanas, causa alterações morfológicas nas cadeias e aumento da cristalinidade do polímero. Atingindo diferenças de 13% entre poliuretanas com baixa e alta cristalinidade. Portanto, a diferença de resultados entre a PU-A, a PU-B e a PU-C demonstram que os valores obtidos são próximos. O valor do grau de cristalinidade da PU-C ser maior poderia estar associado ao fato da mesma possuir em sua estrutura molecular cadeias com mais segmentos rígidos, quando comparado com as amostras da PU-A e PU-B. Nesse caso, os segmentos rígidos facilitam a cristalização, justificando, assim, o maior valor do grau de cristalinidade da amostra de PU-C. A presença de maior quantidade de segmentos rígidos na PU-C, se deve a menor segregação das cadeias da poliuretana, tendo sido discutido na análise de DSC.

Outro fator a ser considerado é a ausência do pico de fusão, no DSC, para a PU-C e o aparecimento de picos, referente as estruturas cristalinas, no DRX. Isso poderia ser justificado pela diferença de processamento pelo qual a amostra de PU-C passou antes de ser analisada. No caso da análise de DRX, a amostra analisada estava na forma de membrana, obtida através do processo de *casting*, um método simples de obtenção das mesmas, podendo haver algumas variações quanto a temperatura e saturação da atmosfera, permitindo rearranjos das cadeias poliméricas ao longo do tempo de evaporação do solvente. Já a amostra utilizada na análise de DSC foi retirada diretamente do balão da síntese, ou seja, não passando pelo processo de *casting*. Portanto, como a PU-C apresenta na sua estrutura molecular segmentos mais variados, rígidos e flexíveis, isso dificultaria a organização das cadeias poliméricas e, com isso, não haveria a presença de pico de fusão, como foi visto anteriormente na Figura 22 para a amostra de PU-C. Apesar dessas diferenças entre os resultados obtidos por DSC e DRX, foi possível concluir que as poliuretanas sintetizadas são semicristalinas.

Além disso, foi possível calcular o tamanho médio dos cristais presentes na estrutura das poliuretanas sintetizadas. O cálculo foi realizado utilizando a Equação de Scherrer, de acordo com o descrito na Equação 5. Os resultados obtidos estão relacionados na Tabela 7.

De acordo com os valores observados na Tabela 7, foi possível verificar que o número de mols utilizado na síntese das poliuretanas, pode interferir na cristalinidade, porém pouco interfere no tamanho dos cristais formados.

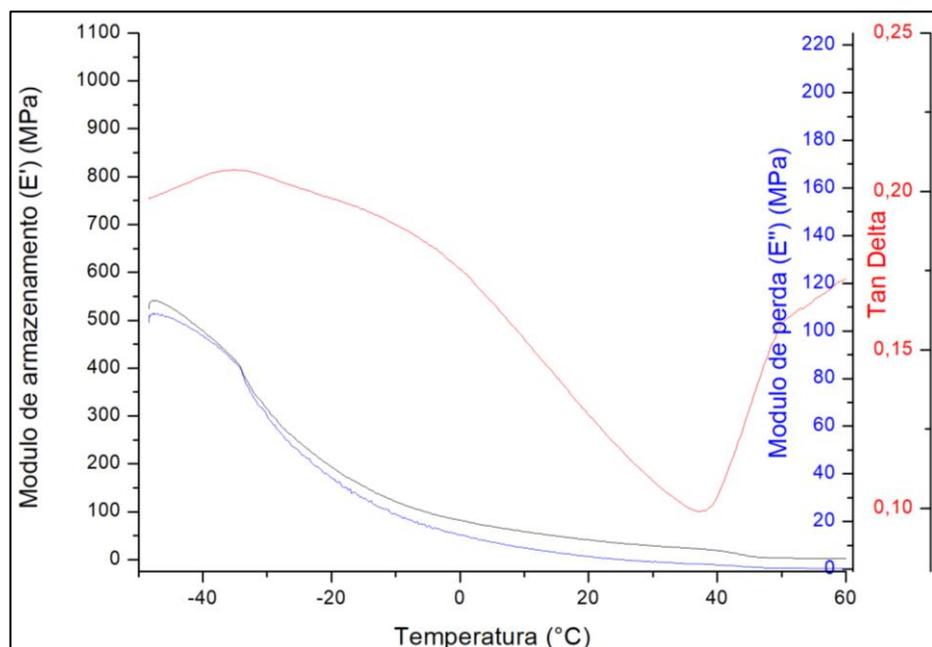
**Tabela 7** – Tamanho médio dos cristais da PU-A, PU-B e PU-C.

Cristalitos	Poliuretanas		
	PU-A	PU-B	PU-C
$\theta$ (°)	10,6	10,5	10,4
t (Angstrom)	4,0	4,1	4,5
$\theta$ (°)	11,8	11,6	11,6
t (Angstrom)	3,9	5,0	5,1
$\theta$ (°)	15,7	15,7	15,7
t (Angstrom)	7,8	8,1	8,1
$\theta$ (°)	18,0	17,9	17,9
t (Angstrom)	7,6	4,0	7,8

### 5.6 Ensaio dinâmico-mecânico (DMA) da poliuretana

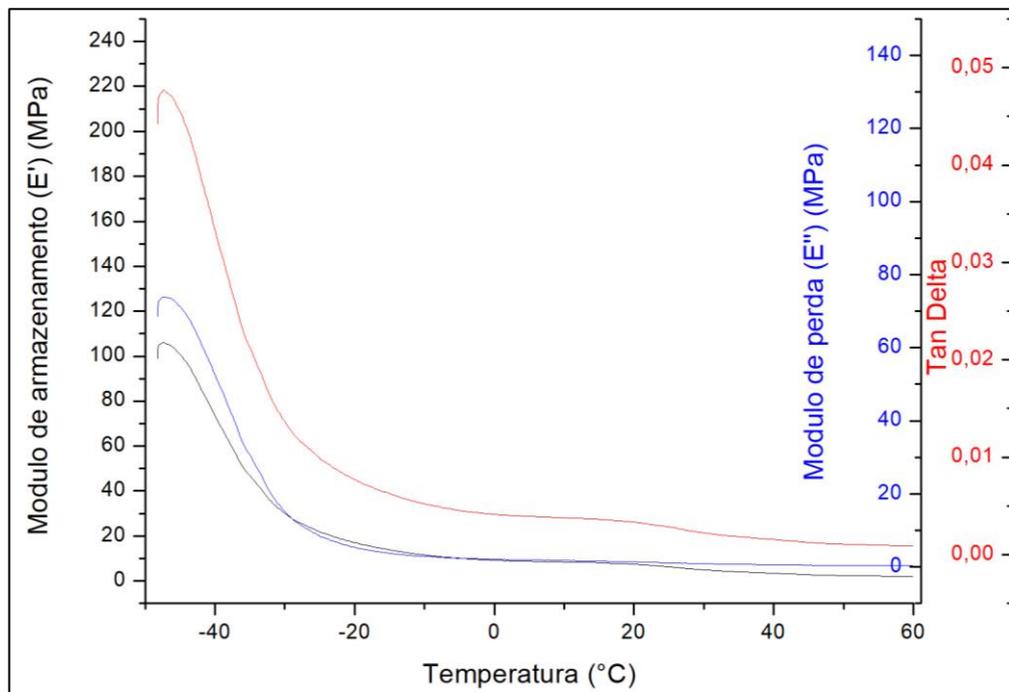
O ensaio DMA foi realizado a fim de analisar o comportamento viscoelástico das amostras de poliuretana por meio de aplicação de variação a temperatura para analisar o desempenho do material, o qual foi analisado por um gráfico  $\text{Tan}\delta$  ou módulo de perda ( $E''$ ) ou módulo de armazenamento ( $E'$ ) x Temperatura, conforme ilustram as Figuras 27, 28 e 29, para as amostras de membranas da PU-A, PU-B e PU-C, respectivamente.

**Figura 27** - Curvas do módulo de armazenamento, módulo de perda e  $\text{Tan}\delta$  a partir do DMA para a PU-A.



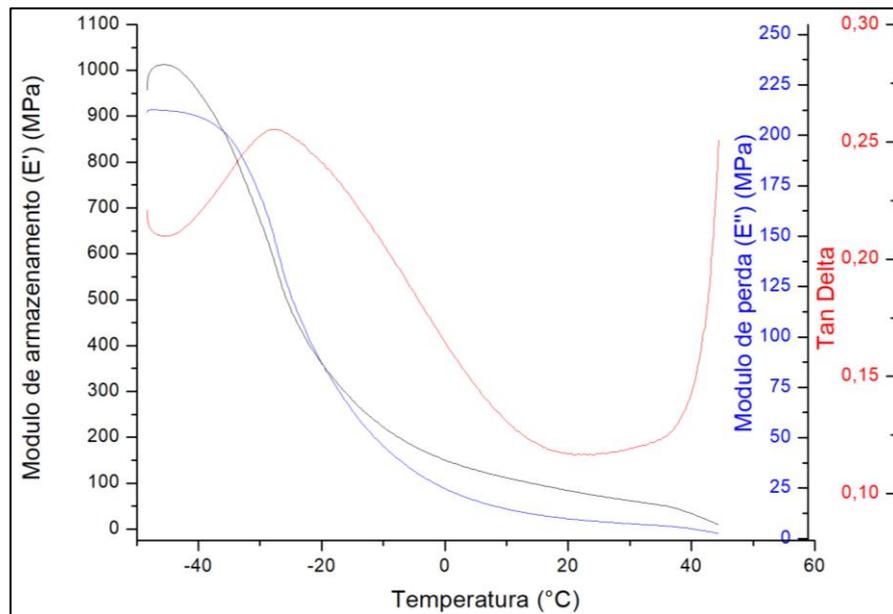
Através das movimentações moleculares das cadeias é possível relacionar o  $E''$  e o  $E'$ , e obter a tangente de perda ( $\text{Tan}\delta$ ), obtido pela razão entre os módulos armazenamento e de perda (LORANDI; CIOFFI; JR, 2016). O ensaio foi realizado de  $-50^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$ , pois por volta de  $60^\circ\text{C}$  houve amolecimento dos filmes da poliuretana, impossibilitando a continuidade do ensaio. Corroborando com o comportamento observado nas curvas de DSC, nas quais as poliuretanas possuem  $T_m$  do primeiro aquecimento, no caso da PU-A de  $47^\circ\text{C}$ , da PU-B de  $44^\circ\text{C}$  e PU-C de  $45^\circ\text{C}$  e  $T_m$  do segundo aquecimento, no caso da PU-A e da PU-B de  $33^\circ\text{C}$  e PU-C de  $30^\circ\text{C}$ .

**Figura 28** - Curvas do módulo de armazenamento, módulo de perda e  $\text{Tan}\delta$  do DMA para a PU-B



Verifica-se nas Figuras 27, 28 e 29 que PU-A e PU-B apresentam  $E'$  menor no início do ensaio (a  $-40^\circ\text{C}$ ) que a PU-C. Portanto, esta última poliuretana possui menor resposta à força aplicada em  $-40^\circ\text{C}$ , possivelmente devido a uma maior porcentagem de cadeias rígidas em relação às demais. Esses resultados corroboram com os resultados do ensaio de DRX, no qual a PU-C é que possui maior cristalinidade (6,5%).

**Figura 29** - Curvas do módulo de armazenamento, módulo de perda e Tan $\delta$  do DMA para a PU-C.



Com o aumento gradual da temperatura, as regiões amorfas adquirem movimento e conferindo relaxação dessas cadeias. Estes eventos estão diretamente relacionados ao módulo de perda ( $E''$ ), o qual é representado por uma queda na curva. Esse evento tem como resposta o aparecimento de um pico na curva Tan $\delta$ , cuja temperatura de pico representa o valor da  $T_g$ . A PU-A possui pico evidente em  $-35^\circ\text{C}$  e outra relaxação por volta  $10^\circ\text{C}$ . Enquanto a PU-B possui um pico em  $-47^\circ\text{C}$ , que por estar próximo ao início do ensaio DMA,  $-50^\circ\text{C}$ , pode ser uma  $T_g$  ou, então, ser apenas o princípio da curva Tan $\delta$ . Apesar disso, a temperatura do ensaio não foi levada para valores mais baixos, devido a uma limitação física do sistema de refrigeração do DMA que se iniciava em  $-50^\circ\text{C}$ . Já a PU-C demonstra um pico evidente em  $-27^\circ\text{C}$ .

A Tabela 8 apresenta os valores de  $T_g$  para as poliuretanas obtidas através da curva de Tan $\delta$ .

**Tabela 8** - Valores de temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) observadas nas poliuretanas pelo DMA.

Poliuretanas	$T_g$ ( $^\circ\text{C}$ )
PU-A	-35
PU-B	-47
PU-C	-27

Havendo duas interações amorfas diferentes, a  $T_g$  em aproximadamente  $-35^\circ\text{C}$ ,  $-47^\circ\text{C}$  e  $-27^\circ\text{C}$  é associável ao PCL-diol e a relaxação molecular em  $10^\circ\text{C}$  pode ser associada a um segmento da polimerização do L-lactídeo e DL-lactídeo, sugerindo então que a poliuretana é sintetizada a partir de um pré-polímero com característica de copolímero em bloco. No trabalho de Tomaz, Motta e Duek (2014), observou-se através do ensaio de DMA para blendas de PLDLA/PCL-triol, que a  $T_g$  na curva referente ao PLDLA variava de  $28^\circ\text{C}$  a  $38^\circ\text{C}$ . A evidência de microfases de separação pode ser resultado da adição em excesso do HDI. Alishiri et al. (2014) ao sintetizar uma poliuretana baseada em PCL-diol, HDI e HEMA, observaram duas  $T_{gs}$  no ensaio de DMA, sugerindo haver mistura de microfases de cadeias rígidas e flexíveis.

### 5.7 Termogravimetria (TG) da poliuretana

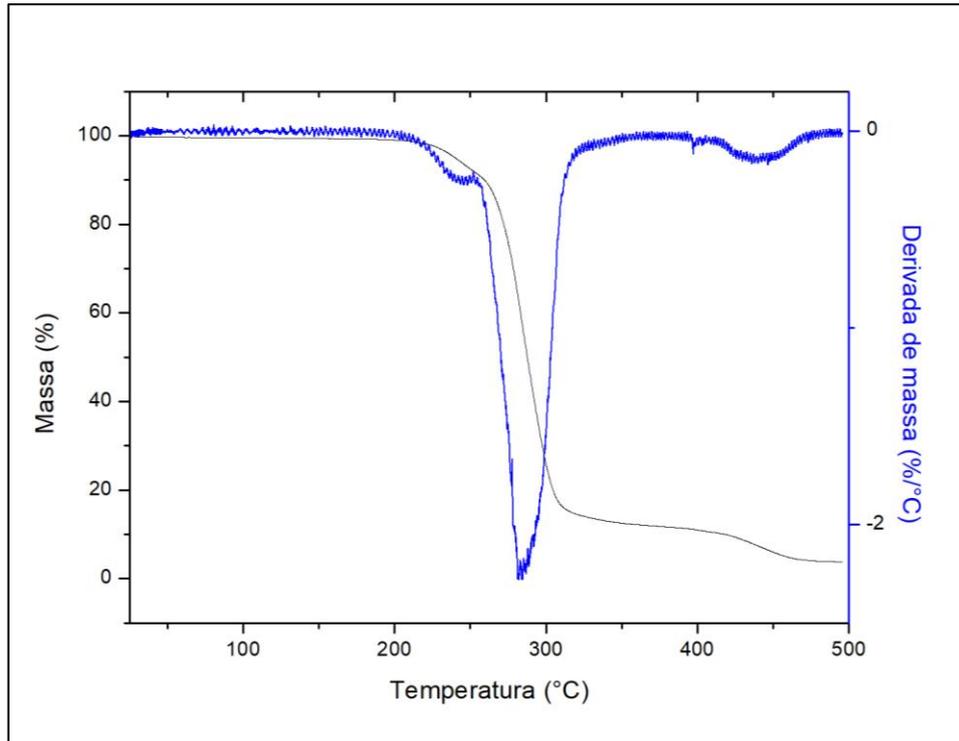
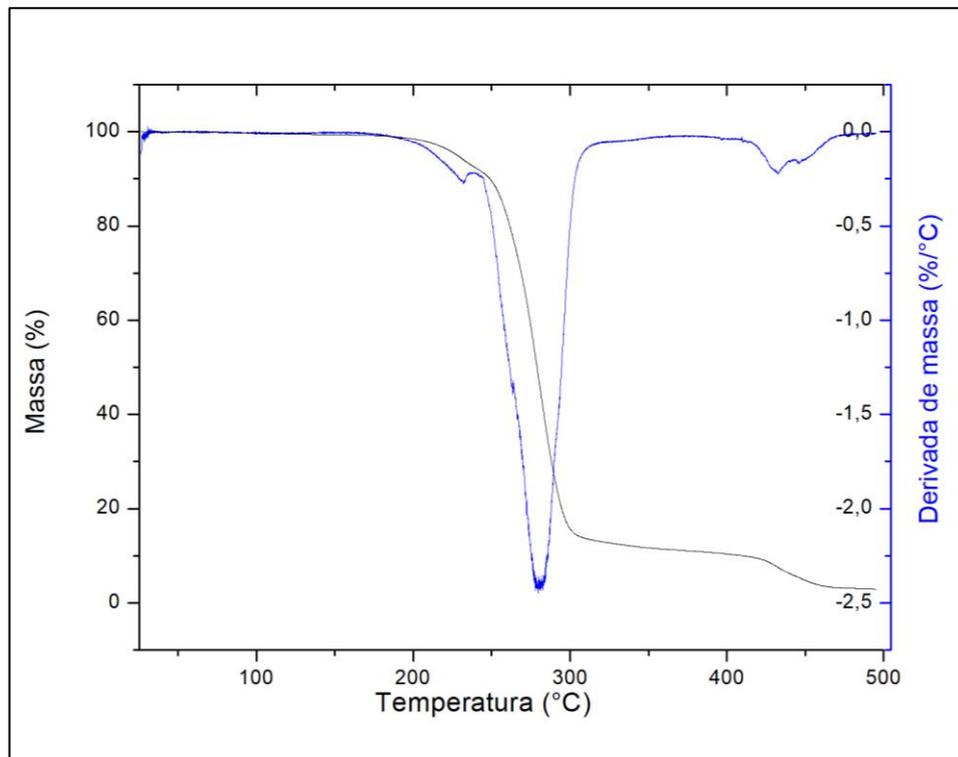
A estabilidade térmica das poliuretanas foi analisada por termogravimetria os valores das temperaturas referentes a cada estágio de perda de massa se encontram na Tabela 9 e as curvas obtidas nas Figuras 30, 31 e 32 para as PU-A, PU-B e PU-C, respectivamente.

**Tabela 9** - Fenômenos térmicos ocorridos na Termogravimetria, em  $^\circ\text{C}$ .

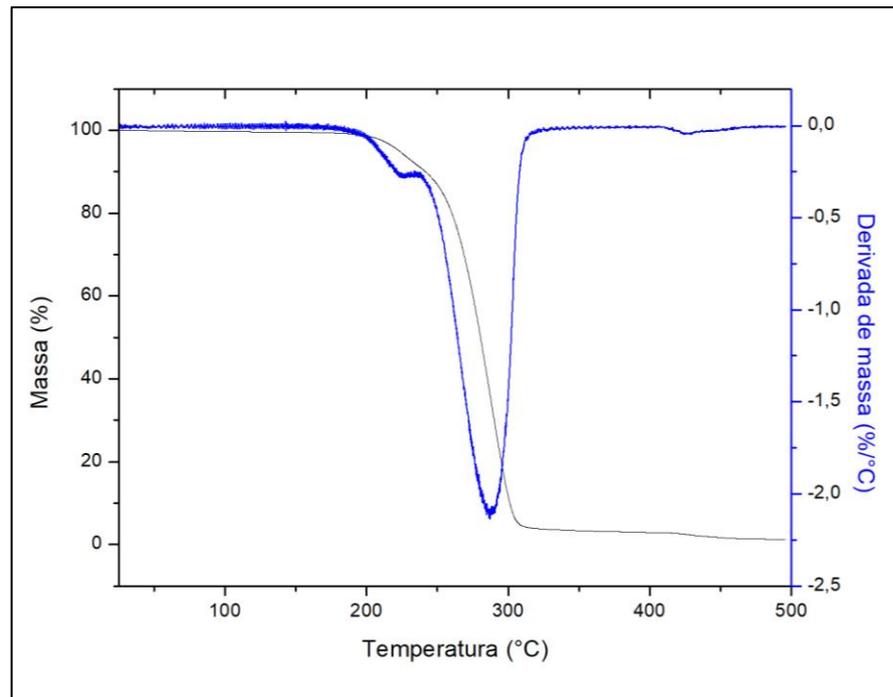
<b>Poliuretana</b>	<b><math>T_{\text{onset}}</math></b>	<b>1° est. de perda</b>	<b>2° est. de perda</b>	<b>3° est. de perda</b>
PU-A	226	239	285	444
PU-B	219	230	280	431
PU-C	211	223	288	424

Por meio das curvas pode-se observar três estágios de perda de massa para os polímeros sintetizados. O início de perda de massa ( $T_{\text{onset}}$ ), indica que por volta dessa temperatura inicia-se um processo de degradação do polímero. Nas poliuretanas analisadas o  $T_{\text{onset}}$  ficou por volta de  $220^\circ\text{C}$ , apenas a PU-C que teve um valor abaixo,  $211^\circ\text{C}$ , porém todos são próximos. A derivada da curva (% massa) em função da temperatura (T) mostrou com maior nitidez os picos de perda de massa.

Por meio da DTG da PU-A, PU-B e PU-C, observa-se o primeiro estágio de perda com valores diferentes entre as poliuretanas. O  $T_{\text{onset}}$  para a PU-A por volta de  $226^\circ\text{C}$ , para a PU-B  $219^\circ\text{C}$  e para a PU-C  $211^\circ\text{C}$ . KLOSS (2007) em seu trabalho utilizou PCL para compor o segmento flexível, BDO ou glicose ou sacarose (extensores de cadeia) e TDI para compor segmento flexível. Assim observou que o  $T_{\text{onset}}$  de poliuretanas apresentam-se mais termolábeis conforme aumenta-se o teor de segmentos rígidos na cadeia.

**Figura 30** – Curvas de TG e DTG referente à PU-A.**Figura 31** - Curvas de TG e DTG referentes à PU-B.

**Figura 32** - Curvas de TG e DTG referentes à PU-C.



Em relação aos estágios de perda, a PU-A, PU-B e PU-C apresentam picos de primeiro estágio de perda de pequena porcentagem, o que segundo o trabalho de BÁEZ *et al.* (2012) deve-se a baixa estabilidade térmica dos grupos uretanos. O segundo estágio de perda de massa por volta de 280°C, refere-se ao segmento flexível. Este comportamento de decomposição térmica com mais de um estágio é comum em poliuretanas sintetizadas a partir de copolímeros (segmento flexível) e excesso de segmento rígido. Sendo o primeiro estágio de perda de massa referente ao segmento rígido, e a degradação completa do isocianato a partir de 400°C, segundo Zhu, Feng e Zhang (2003). Tais pesquisadores em seu trabalho sintetizaram três poliuretanas diferentes com excesso de segmento rígido. Tal produto foi adquirido já processado. O polioliol é composto por poliéter, poliéster e oligosiloxanos contendo grupos  $\gamma$ -hidroxipropilo e obtiveram a DTG com no mínimo dois estágios de perda, como a poliuretana sintetizada a partir de poliésteres.

### 5.8 Citotoxicidade

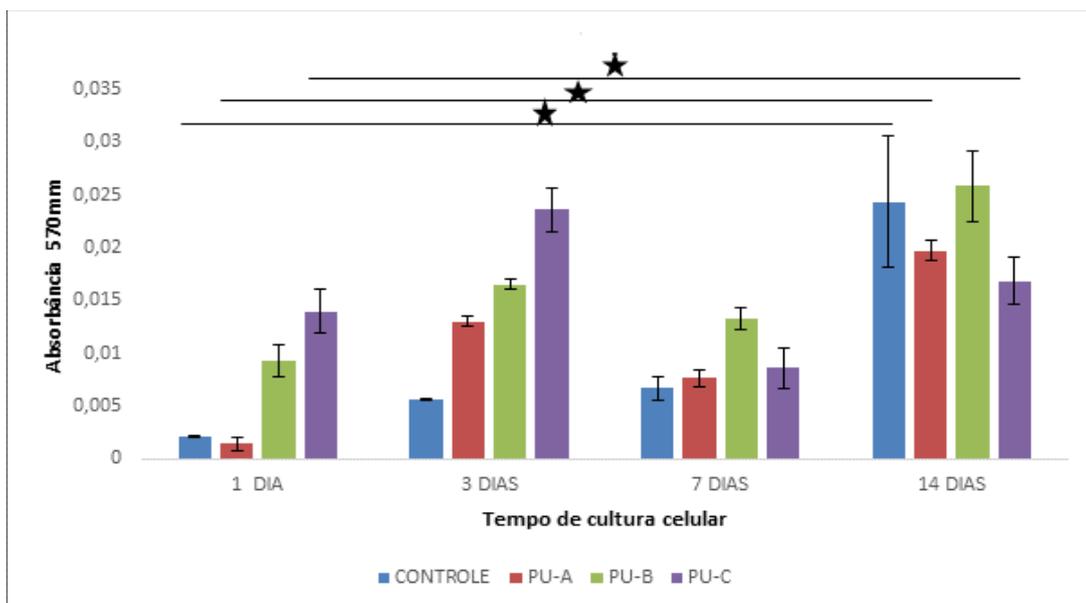
Muito já foi discutido acerca da possibilidade de se desenvolver dispositivos médicos capazes de auxiliar áreas da medicina. Atualmente, utilizando-se biomateriais desenvolvem-se arcabouços, curativos, membranas, principalmente quando há a possibilidade de explorar características como, biocompatibilidade, biodegradabilidade aceitáveis e baixa

imunogenicidade, tornando os promissores (GRZESIAK *et al.*, 2015) avançando estudos desses materiais.

A poliuretana é um exemplo de material utilizado na área médica, como por exemplo em forma de filmes que auxiliam na regeneração de tecido nervoso (GRZESIAK *et al.*, 2015), arcabouços de poliuretana como um sistema de cultura subcutâneo para imitar a compartimentação encontrada na medula óssea (SEVERN *et al.*, 2016), arcabouços para regeneração tecidual (WU *et al.*, 2018), arcabouços para reconstrução óssea (TANZI *et al.*, 2003) entre outros.

Na Figura 33 é apresentado o ensaio de viabilidade celular da PU-A, PU-B e PU-C nos tempos de 1, 3, 7 e 14 dias, baseado em significância estatística com base nos modelos estatísticos ANOVA e Tukey.

**Figura 33** - Ensaio de viabilidade celular das Poliuretanas PU-A, PU-B e PU-C, nos tempos de 1, 3, 7 e 14 dias.



É possível observar que dentro dos grupos de 1, 3, 7 e 14 dias não houveram diferenças significativa entre a PU-A, a PU-B e a PU-C. Porém entre as poliuretanas com decorrer dos tempos houveram diferenças com significância estatística de  $p < 0,01$ . Essas diferenças são observadas quando comparados os tempos de 1 dia com 14 dias do controle, 1 dia com 14 dias da PU-A e 1 dia com 14 dias da PU-C. Portanto há atividade celular sobre o material.

Nos trabalhos de TANZI *et al.*, (2003), GRZESIAK *et al.*, (2015) e SEVERN *et al.*, (2016) os biomateriais estudados possuem porosidade ou superfície adequada para a adesão celular.

Como no ensaio de MTT não há a possibilidade avaliar a morfologia celular, apenas a atividade celular, a PU-B apresentar atividade celular menos significativa que a PU-A e PU-C pode ser atribuído à porosidade e superfície menos propícia para a atividade celular.

A viabilidade celular da PU-A, PU-B e PU-C é um ensaio preliminar proposto para continuação dos estudos dessas poliuretanas consideradas como biomateriais.

## 6 CONCLUSÃO

Conforme o objetivo proposto neste trabalho, foi obtido, com sucesso, uma nova poliuretana a partir dos monômeros L-lactídeo, DL-lactídeo e PCL-diol. Além disso, foram feitas três sínteses ao longo deste trabalho, sendo todas as poliuretanas obtidas reprodutíveis, em relação aos grupos e ambiente químico, os quais foram confirmados através dos espectros de FTIR e RMN  $^1\text{H}$ , respectivamente. Com o auxílio destas técnicas experimentais, pode-se observar bandas e sinais similares entre os pré-polímeros e entre as poliuretanas, correspondendo às ligações do PCL-diol, L-lactídeo ou DL-lactídeo e uretana. Entretanto, as primeiras poliuretanas sintetizadas não possuíam características mecânicas suficientes para aplicação requerida, uma vez que as membranas, a base desse material, facilmente se rompiam. Para superar essa problemática, foram ajustados os parâmetros de temperatura, tempo e relação OH:HDI, a fim de se conseguir membranas flexíveis a temperatura ambiente.

Nos resultados obtidos pelo DSC os valores de temperatura de transição vítrea,  $T_g$ , encontrados são praticamente os mesmos para todas as poliuretanas obtidas, caracterizando um polímero flexível a temperatura ambiente. Através da análise de TG foi possível observar o comportamento térmico das poliuretanas obtidas, as quais possuem estabilidade térmica até próximo  $210^\circ\text{C}$ , iniciando, posteriormente a essa temperatura, o processo de degradação.

As diferenças no número de mols adicionados, para a obtenção das poliuretanas, mostraram que as membranas apresentaram um comportamento distinto entre elas. Isso pode ser comprovado através da técnica de DMA. De forma geral, a PU-C foi a que se mostrou mais promissora para futuros estudos, devido ao maior rendimento e presença tanto de segmentos flexíveis quanto rígidos na mesma, sendo possível trabalhar com essas alterações a favor do produto final.

Portanto, há possibilidade da poliuretana, sintetizada neste trabalho, ser aplicada como biomaterial, tendo em vista as propriedades físico químicas, térmicas e mecânicas, além da viabilidade celular ter sido confirmada através dos ensaios *in vitro*.

## 7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

Estudar o aumento da reprodutibilidade de reação dessa nova poliuretana sintetizada, a fim de aumentar a quantidade produzida do produto final.

Realizar ensaio de degradação e hidrólise da poliuretana em solução de PBS a 37°C.

Processar a poliuretana em arcabouços porosos, através de técnica de lixiviação e estudar a resistência mecânica dos mesmos por meio de ensaio de compressão.

Realizar ensaios de adesão celular.

Realizar ensaios de implantação *in vivo* dos arcabouços.

## 8 REFERÊNCIAS

AKINDOYO, J. O.; BEG, M. D. H.; GHAZALI, S.; ISLAM, M. R.; JEYARATNAM, N.; YUVARAJ, A. R. Polyurethane types, synthesis and applications – a review. **RSC Advances**, v. 6, n. 115, p. 114453–114482, 2016.

ALI, F.; JAMALUDDIN, J.; UPADHYAY, A. K. Poly (Lactic Acid) Based Flexible Films. **International Journal of Chemical, Molecular, Nuclear, Materials and Metallurgical Engineering**, v. 8, n. 5, p. 468–471, 2014.

ALI, S. A. M.; ZHONG, S. P.; DOHERTY, P. J.; WILLIAMS, D. F. Mechanisms of polymer degradation in implantable devices. I. Poly(caprolactone). **Biomaterials**, v. 14, n. 9, p. 648–656, 1993.

ALISHIRI, M.; SHOJAEI, A.; ABDEKHODAIE, M. J.; YEGANEH, H. Synthesis and characterization of biodegradable acrylated polyurethane based on poly( $\epsilon$ -caprolactone) and 1,6-hexamethylene diisocyanate. **Materials Science and Engineering C**, v. 42, p. 763–773, 2014.

BADRI, W.; MILADI, K.; NAZARI, Q. A.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Effect of process and formulation parameters on polycaprolactone nanoparticles prepared by solvent displacement. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 516, p. 238–244, 2017.

BÁEZ, J. E.; RAMIREZ, D.; VALENTIN, J. L.; MARCOS-FERNÁNDEZ, A. Biodegradable poly(ester-urethane-amide)s based on poly( $\epsilon$ -caprolactone) and diamide-diol chain extenders with crystalline hard segments. Synthesis and characterization. **Macromolecules**, v. 45, n. 17, p. 6966–6980, 2012. Disponível em:  
<<https://www.researchgate.net/publication/236868232%0ABiodegradable>>.

BANORIYA, D.; PUROHIT, R.; DWIVEDI, R. K. Advanced Application of Polymer based Biomaterials. **Materials Today: Proceedings**, v. 4, n. 2, p. 3534–3541, 2017.

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

BARRIONI, B. R.; DE CARVALHO, S. M.; ORÉFICE, R. L.; DE OLIVEIRA, A. A. R.; PEREIRA, M. D. M. Synthesis and characterization of biodegradable polyurethane films based on HDI with hydrolyzable crosslinked bonds and a homogeneous structure for biomedical applications. **Materials Science and Engineering C**, v. 52, p. 22–30, 2015.

BARROS, A. M. G. M. **Hidrogel de acetato de celulose e EDTAD (HGAC) caracterização e estudos de aplicação como biomaterial**. 2015. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS CENTRO, 2015.

BASU, B.; NATH, S. Fundamentals of Biomaterials and Biocompatibility. In: BASU, B.; NATH, S.; KUMAR, A. (Ed.). **Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing and Applications**. 1. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2009. p. 3–18.

BAYER, I. S. Thermomechanical Properties of Polylactic Acid-Graphene Composites: A State-of-the-Art Review for Biomedical Applications. **Materials**, v. 10, n. 7, p. 748–781, 2017. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1996-1944/10/7/748>>.

BINTI, F.; DONG, A.; KANG, J.; KIM, M. P.; CHO, C.-H.; KIM, B. J. Synthesis of biodegradable and flexible, polylactic acid based, thermoplastic polyurethane with high gas barrier properties. **Polym Int**, v. 63, p. 1620–1626, 2014. Disponível em: <[wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)> DOI 10.1002/pi.4662>.

BONZANI, I. C.; ADHIKARI, R.; HOUSHYAR, S.; MAYADUNNE, R.; GUNATILLAKE, P.; STEVENS, M. M. Synthesis of two-component injectable polyurethanes for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 28, n. 5, p. 423–433, 2007.

CABRERA, A. R. E. **Processamento, Caracterização e Desempenho in vivo de Arcabouço Biorreorsorvível de PLDLA-co-TMC**. 2014. Universidade Estadual de Campinas- Campinas, 2014.

CHAN-CHAN, L. H.; SOLIS-CORREA, R.; VARGAS-CORONADO, R. F.; CERVANTES-UC, J. M.; CAUICH-RODRÍGUEZ, J. V. Degradation studies on segmented polyurethanes prepared with HMDI, PCL and different chain extenders. **Acta Biomaterialia**, v. 6, n. 6, p. 2035–2044, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2009.12.010>>.

COHN, D.; HOTOVELY SALOMON, A. Designing biodegradable multiblock PCL/PLA thermoplastic elastomers. **Biomaterials**, v. 26, n. 15, p. 2297–2305, 2005.

CAETANO, M. J. L. Ciência e tecnologia da borracha. Disponível em: <<https://ctborracha.com/>> Acesso em: 20 mai. 2018.

D'ARLAS, B. F.; RUEDA, L.; DE LA CABA, K.; INÑAKI, M.; ECEIZA, A. Microdomain Composition and Properties Differences of Biodegradable Polyurethanes Based on MDI and HDI. **Polymer Engineering and Science**, v. 48, p. 519–529, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pen.20983/full>>.

DHANDAYUTHAPANI, B.; YOSHIDA, Y.; MAEKAWA, T.; KUMAR, D. S. Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application : A Review. **International Journal of Polymer Science - Hindawi**, p. 1–19, 2011.

DUEK, E. A. .; ZAVAGLIA, C. A. .; BELANGERO, W. . In vitro study of poly(lactic acid) pin degradation. **Polymer**, v. 40, n. 23, p. 6465–6473, 1999. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032386198008465>>.

ESMAEILZADEH, J.; HESARAKI, S.; HADAVI, S. M. M.; ESFANDEH, M.; EBRAHIMZADEH, M. H. Microstructure and mechanical properties of biodegradable poly (D/L) lactic acid/polycaprolactone blends processed from the solvent-evaporation technique. **Materials Science and Engineering C**, v. 71, p. 807–819, 2017.

GARLOTTA, D. A Literature Review of Poly ( Lactic Acid ). **Journal of Polymers and the Environment**, v. 9, n. 2, p. 63–84, 2002.

GRZESIAK, J.; MARYCZ, K.; SZAREK, D.; BEDNARZ, P.; LASKA, J. Polyurethane/polylactide-based biomaterials combined with rat olfactory bulb-derived glial cells and adipose-derived mesenchymal stromal cells for neural regenerative medicine applications. **Materials Science and Engineering C**, v. 52, p. 163–170, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2015.03.050>>.

GU, K. B.; LI, L. P. A human knee joint model considering fluid pressure and fiber orientation in cartilages and menisci. **Medical Engineering and Physics**, v. 33, n. 4, p. 497–503, 2011.

GUELCHER, S. A. Biodegradable Polyurethanes: Synthesis and Applications in Regenerative Medicine. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 14, n. 1, p. 3–17, 2008.

GUELCHER, S. A.; GALLAGHER, K. M.; DIDIER, J. E.; KLINEDINST, D. B.; DOCTOR, J. S.; GOLDSTEIN, A. S.; WILKES, G. L.; BECKMAN, E. J.; HOLLINGER, J. O. Synthesis of biocompatible segmented polyurethanes from aliphatic diisocyanates and diurea diol chain extenders. **Acta Biomaterialia**, v. 1, n. 4, p. 471–484, 2005.

GÜNEY, A.; HASIRCI, N. Properties and phase segregation of crosslinked PCL-based polyurethanes. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 131, n. 1, p. 1–13, 2014.

KLOSS, J. R. **Síntese e Caracterização de Poliuretanos Biodegradáveis à Base de Poli(e-Caprolactona) Diol**. 2007. Universidade Federal do Paraná, 2007.

KONWAR, D. B.; SETHY, S.; SATAPATHY, B. K.; JACOB, J. Effect of poly(L-lactide) chain length on microstructural and thermo-mechanical properties of poly(L-lactide)- b - poly(butylene carbonate)- b -poly(L-lactide) triblock copolymers. **Polymer**, v. 123, p. 87–99, 2017.

KRÓL, P. Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionomers. **Progress in Materials Science**, v. 52, n. 6, p. 915–1015, 2007.

LAW, J. X.; LIAU, L. L.; AMINUDDIN, B. S.; RUSZYMAH, B. H. I. Tissue-engineered trachea: A review. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 91, p. 55–63, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.10.012>>.

LI, G.; LI, D.; NIU, Y.; HE, T.; CHEN, K. C.; XU, K. Alternating block polyurethanes based on PCL and PEG as potential nerve regeneration materials. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 102, n. 3, p. 685–697, 2014.

LI, P.; ZHANG, W.; YU, H.; ZHENG, L.; YANG, L.; LIU, G.; SHENG, C.; GUI, H.; NI, S.; LI, P.; SHI, F. Applying Electrospun Gelatin/Poly(lactic acid-co-glycolic acid) Bilayered Nanofibers to Fabrication of Meniscal Tissue Engineering Scaffold. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 16, n. 5, p. 4718–4726, 2016.

LIANG, Y.; LI, L.; SCOTT, R. A.; KIICK, K. L. 50th Anniversary Perspective: Polymeric Biomaterials: Diverse Functions Enabled by Advances in Macromolecular Chemistry. **Macromolecules**, v. 50, n. 2, p. 483–502, 2017.

LORANDI, N. P.; CIOFFI, M. O. H.; JR, H. O. Análise Dinâmico-Mecânica de Materiais Compósitos Poliméricos Dynamic Mechanical Analysis ( DMA ) of Polymeric Composite Materials. **Scientia cum industria**, v. 4, n. 13, p. 48–60, 2016.

MA, Z.; HONG, Y.; NELSON, D. M.; PICHAMUTHU, J. E.; LEESON, C. E.; WAGNER, W. R. Biodegradable polyurethane ureas with variable polyester or polycarbonate soft segments: effects of crystallinity, molecular weight and composition on mechanical properties. **Biomacromolecules**, v. 86, n. 12, p. 3279–3288, 2011.

MAKRIS, E. A.; HADIDI, P.; ATHANASIOU, K. A. The knee meniscus: Structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. **Biomaterials**, v. 32, n. 30, p. 7411–7431, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.037>>.

MERCADO-PAGÁN, Á. E.; KANG, Y.; FEI, D.; KER, E.; PARK, S.; YAO, J.; BISHOP, J.;

YANG, Y. P. Synthesis and characterization of novel elastomeric poly(D,L-lactide urethane) maleate composites for bone tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 49, p. 3337–3349, 2013.

MONTEIRO, A. C. M. de M. **Síntese e caracterização de dispositivos de poli (L-co- D, L ácido láctico). Estudo da degradação in vitro e in vivo.** 2007. 2007.

MOTTA, A. C.; DUEK, E. A. R. Síntese e Caracterização do Copolímero Poli (L-co-D,L Ácido Láctico). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 17, n. 2, p. 123–129, 2007.

NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 32, n. 8–9, p. 762–798, 2007.

NAVARRO-BAENA, I.; KENNY, J. M.; PEPONI, L. Crystallization and thermal characterization of biodegradable tri-block copolymers and poly(ester-urethane)s based on PCL and PLLA. **Polymer Degradation and Stability**, v. 108, p. 140–150, 2014.

NG, W. S.; LEE, C. S.; CHUAH, C. H.; CHENG, S.-F. Preparation and modification of water-blown porous biodegradable polyurethane foams with palm oil-based polyester polyol. **Industrial Crops and Products**, 2017.

PEPONI, L.; NAVARRO-BAENA, I.; SONSECA, A.; GIMENEZ, E.; MARCOS-FERNANDEZ, A.; KENNY, J. M. Synthesis and characterization of PCL-PLLA polyurethane with shape memory behavior. **European Polymer Journal**, 2013.

PINA, S.; OLIVEIRA, J. M.; REIS, R. L. Natural-based nanocomposites for bone tissue engineering and regenerative medicine: A review. **Advanced Materials**, v. 27, n. 7, p. 1143–1169, 2015.

RAMAKRISHNA, S.; MAYER, J.; WINTERMANTEL, E.; LEONG, K. W. Biomedical applications of polymer-composite materials: a review. **Composites Science and Technology**, v. 61, n. 9, p. 1189–1224, 2001.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMONS, J. E. Introduction - Biomaterials Science: A Multidisciplinary Endeavor. In: RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMONS, J. E. (Ed.). **Biomaterials science: An Introduction to Materials in Medicine**. 2. ed. San Diego: Elsevier Ltd, 2004. p. 1–10.

ROGULSKA, M.; KULTYS, A.; PODKOŚCIELNY, W. Studies on thermoplastic polyurethanes based on new diphenylethane-derivative diols. II. Synthesis and

characterization of segmented polyurethanes from HDI and MDI. **European Polymer Journal**, v. 43, n. 4, p. 1402–1414, 2007.

SEVERN, C. E.; MACEDO, H.; EAGLE, M. J.; ROONEY, P.; MANTALARIS, A.; TOYE, A. M. Polyurethane scaffolds seeded with CD34 + cells maintain early stem cells whilst also facilitating prolonged egress of haematopoietic progenitors. **Scientific Reports**, v. 6, n. August, p. 1–12, 2016.

ŠPÍRKOVÁ, M.; SERKIS, M.; POREBA, R.; MACHOVÁ, L.; HODAN, J.; KREDATUSOVÁ, J.; KUBIES, D.; ZHIGUNOV, A. Experimental study of the simulated process of degradation of polycarbonate- and d,l-lactide-based polyurethane elastomers under conditions mimicking the physiological environment. **Polymer Degradation and Stability**, v. 125, p. 115–128, 2016.

TANZI, M. C.; PETRINI, P.; TANINI, A.; PISCITELLI, E.; BRANDI, M. L. Cytocompatibility of polyurethane foams as biointegrable matrices for the preparation of scaffolds for bone reconstruction. **Applied Biomaterials e Biomechanics**, n. 1, p. 58–66, 2003. Disponível em: <[http://www.academia.edu/30421673/Cytocompatibility\\_of\\_polyurethane\\_foams\\_as\\_biointegrable\\_matrices\\_for\\_the\\_preparation\\_of\\_scaffolds\\_for\\_bone\\_reconstruction](http://www.academia.edu/30421673/Cytocompatibility_of_polyurethane_foams_as_biointegrable_matrices_for_the_preparation_of_scaffolds_for_bone_reconstruction)>.

TEMENOFF, J. S.; MIKOS, A. G. **Biomaterials. The Intersection of Biology and Materials Science**. 1. ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2008.

TOMAZ, M. D.; MOTTA, A. C.; DUEK, E. A. de R. Mechanical Properties of Membranes of Poly ( L-co-DL-lactic acid ) with Poly ( caprolactone triol ) and Study In Vivo. v. 2014, 2014.

TOUCHET, T. .; CROSGRIFF-HERNANDEZ, E. M. Hierarchical structure-property relationships of segmented polyurethane. In: COOPER, S. L.; GUAN, J. (Ed.). **Advances in Polyurethane Biomaterials**. 1. ed. Cambridge: Elsevier Ltd, 2016. p. 1–50.

TRINCA, R. B. **Poliuretanas segmentadas multicomponentes**. 2015. Universidade Estadual de Campinas, 2015.

TROVATI, G.; SANCHES, E. A.; CLARO NETO, S.; MASCARENHAS, Y. P.; CHIERICE, G. O. Characterization of Polyurethane Resins by FTIR, TGA and XRD. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 115, p. 263–268, 2010.

TSCHAN, M. J.-L.; BRULÉ, E.; HAQUETTE, P.; THOMAS, C. M. Synthesis of biodegradable polymers from renewable resources. **Polymer Chemistry**, v. 3, n. 4, p. 836–852, 2012. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2012/py/c2py00452f>>.

VERT, M.; LI, S. M.; SPENLEHAUER, G.; GUERIN, P. Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 3, n. 6, p. 432–446, 1992.

WILLIAMS, D.F. *The Williams Dictionary of Biomaterials*. Liverpool: Liverpool University Press, 1999.

WILLIAMS, D. F. On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**, v. 29, n. 20, p. 2941–2953, 2008.

WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. The return of a forgotten polymer - Polycaprolactone in the 21st century. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 35, n. 10, p. 1217–1256, 2010.

WU, L.; DING, J. In vitro degradation of three-dimensional porous poly(D,L-lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering. **Biomaterials**, v. 25, n. 27, p. 5821–5830, 2004.

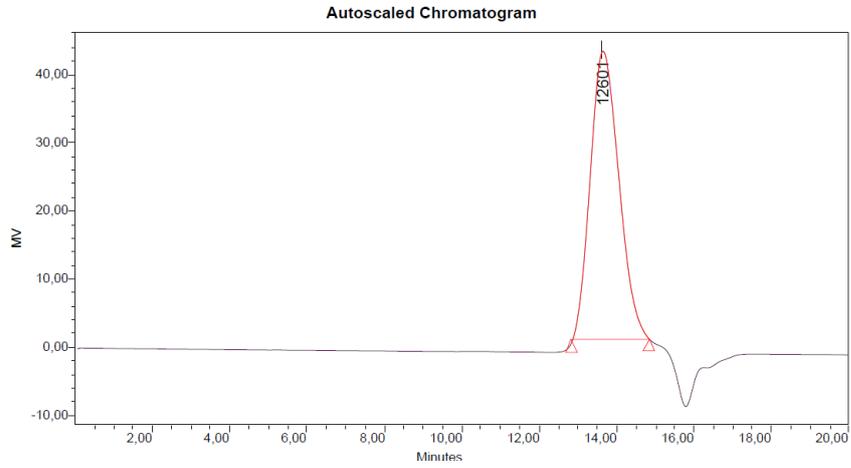
WU, Y.; WANG, L.; HU, T.; MA, P. X.; GUO, B. Conductive micropatterned polyurethane films as tissue engineering scaffolds for Schwann cells and PC12 cells. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 518, p. 252–262, 2018. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002197971830184X>>.

YANG, M.; KING, M. W.; GUIDOIN, R.; ZHANG, Z.; HAHN, C. Totally Implantable Artificial Hearts and Left Ventricular Assist Devices : Selecting Impermeable Polycarbonate Urethane to Manufacture Ventricles. **Biomed Mater Res (Appl Biomater)**, v. 48, p. 13–23, 1999.

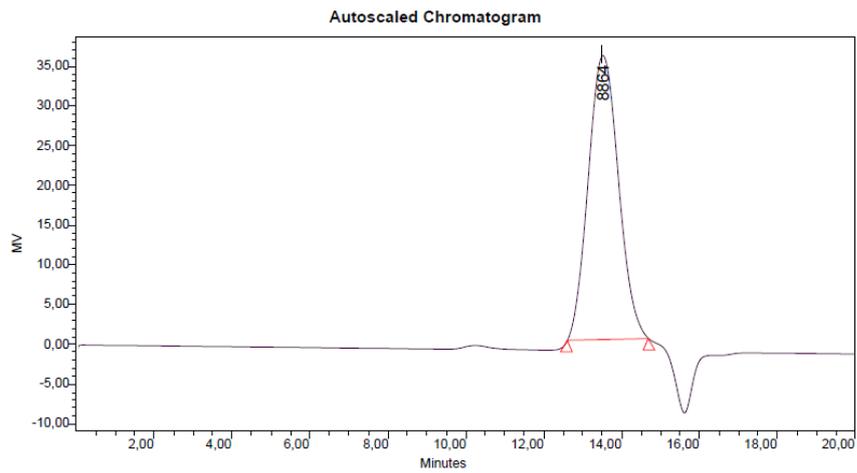
ZHU, Q.; FENG, S.; ZHANG, C. Synthesis and Thermal Properties of Polyurethane – Polysiloxane Crosslinked Polymer Networks. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 90, n. September 2002, p. 310–315, 2003.

## APÊNDICE

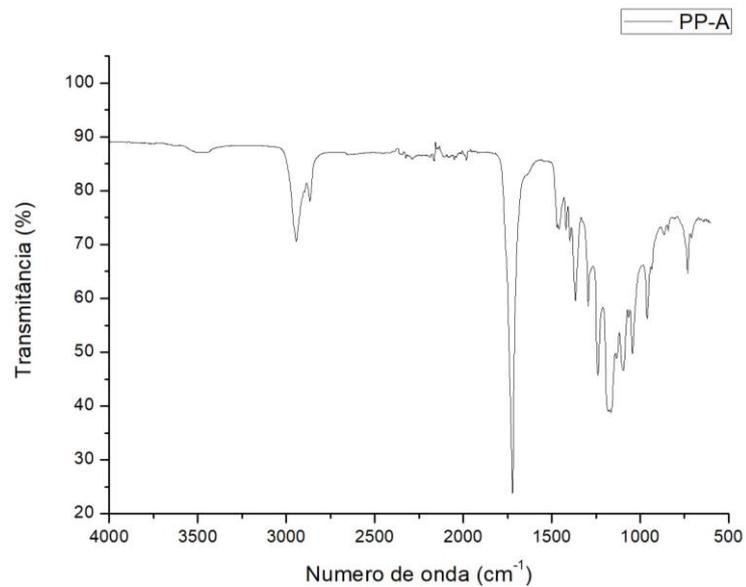
### Apêndice A- Cromatograma de GPC do pré-polímero PP-B.

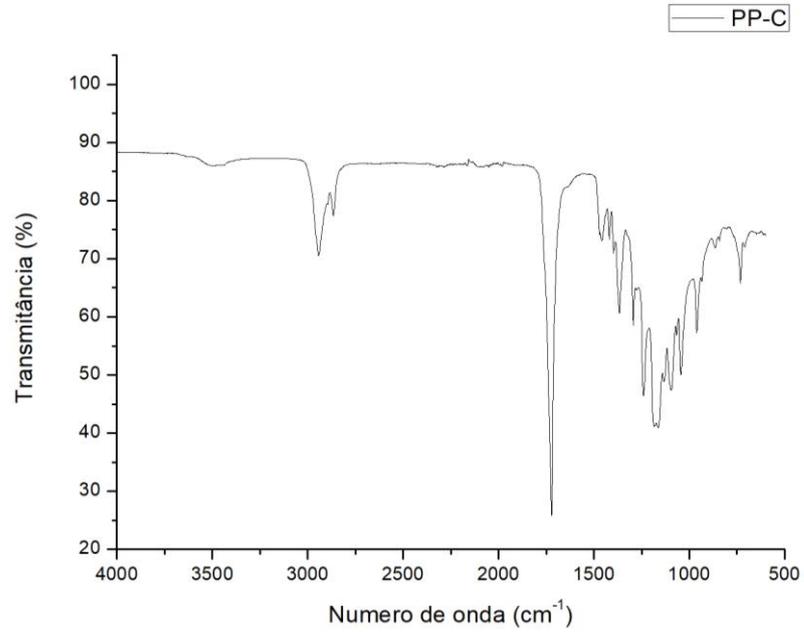
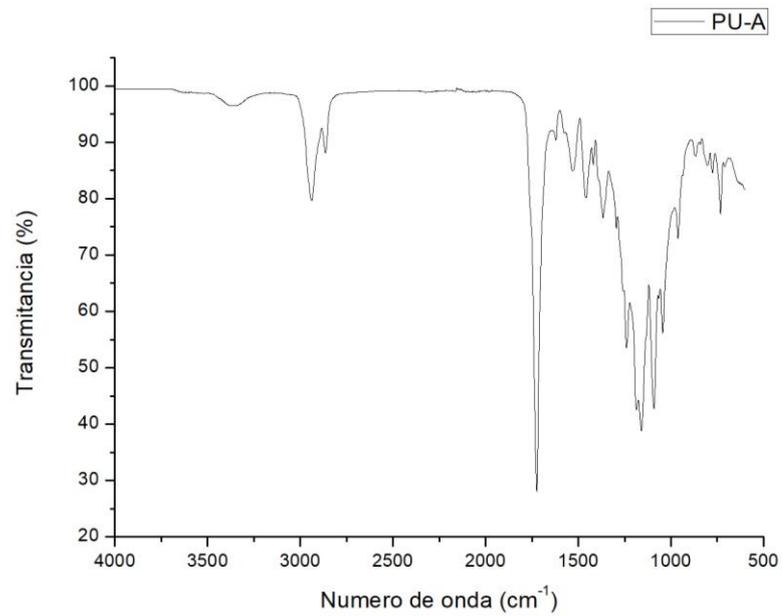


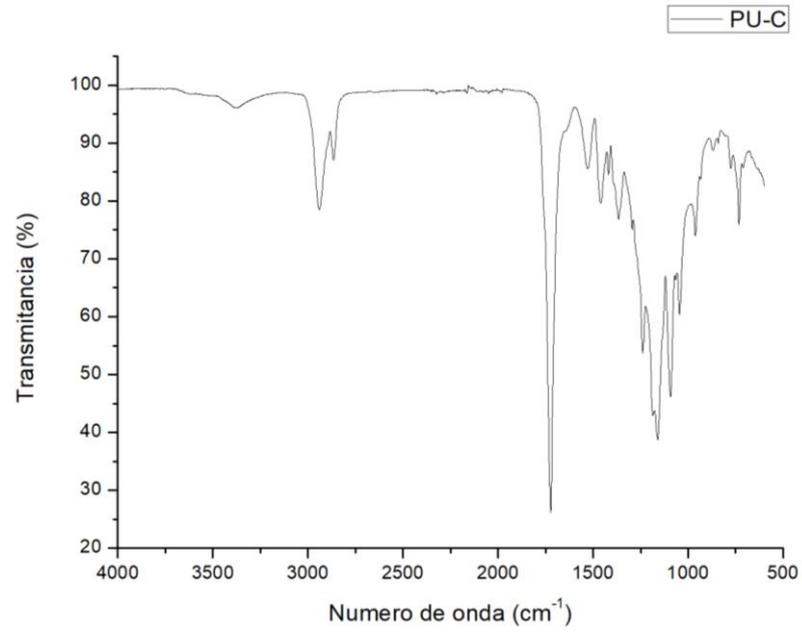
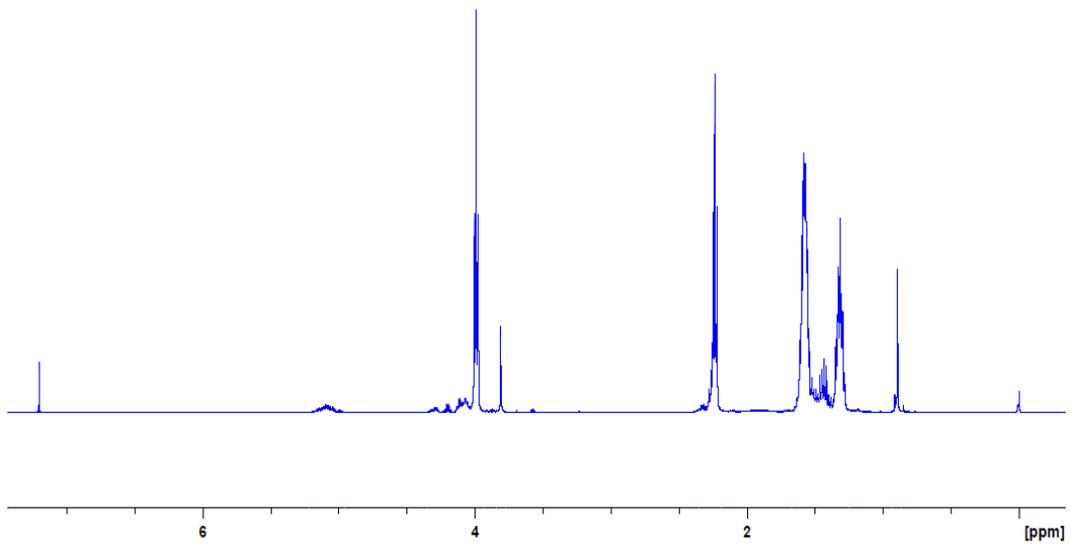
### Apêndice B- Cromatograma de GPC do pré-polímero PP-C.



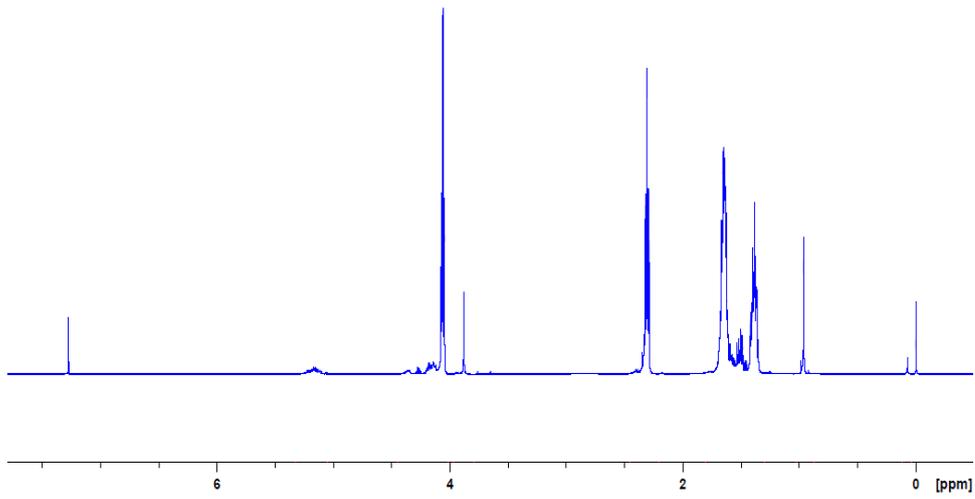
### Apêndice C- Espectro de FTIR do pré-polímero PP-A.



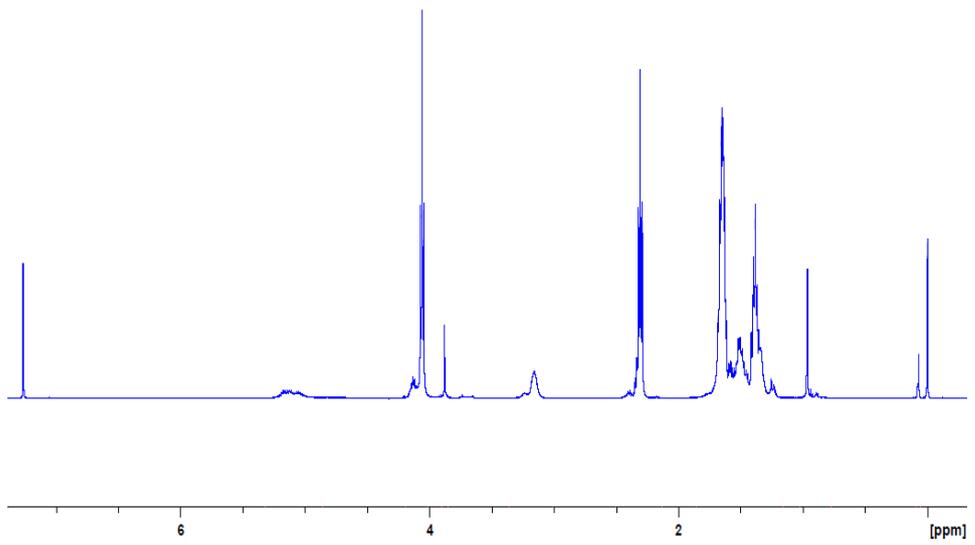
**Apêndice D-** Espectro de FTIR do pré-polímero PP-C.**Apêndice E-** Espectro de FTIR da poliuretana PU-A.

**Apêndice F-** Espectro de FTIR da poliuretana PU-C.**Apêndice G-** Espectro de RMN H<sup>1</sup> do pré-polímero PP-B.

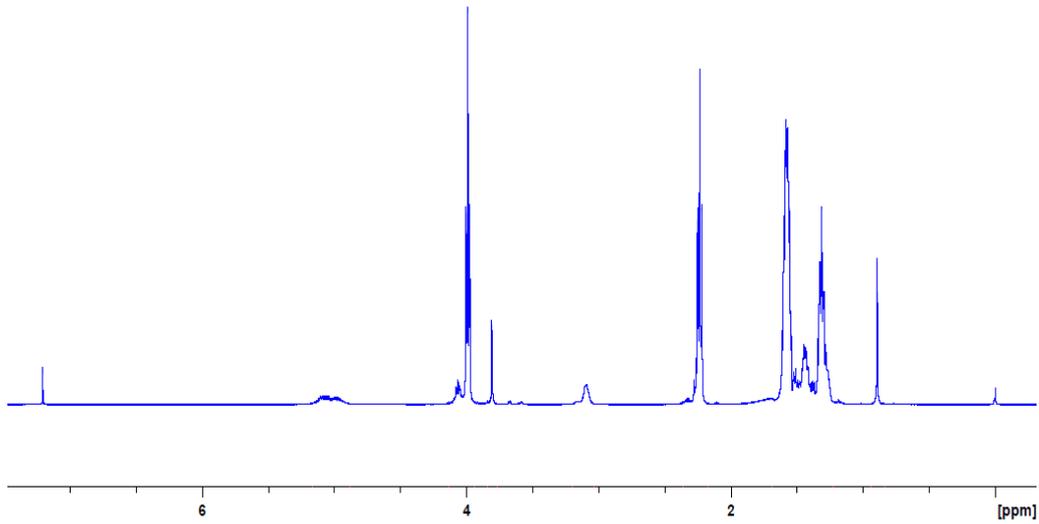
**Apêndice H-** Espectro de RMN  $H^1$  do pré-polímero PP-C.



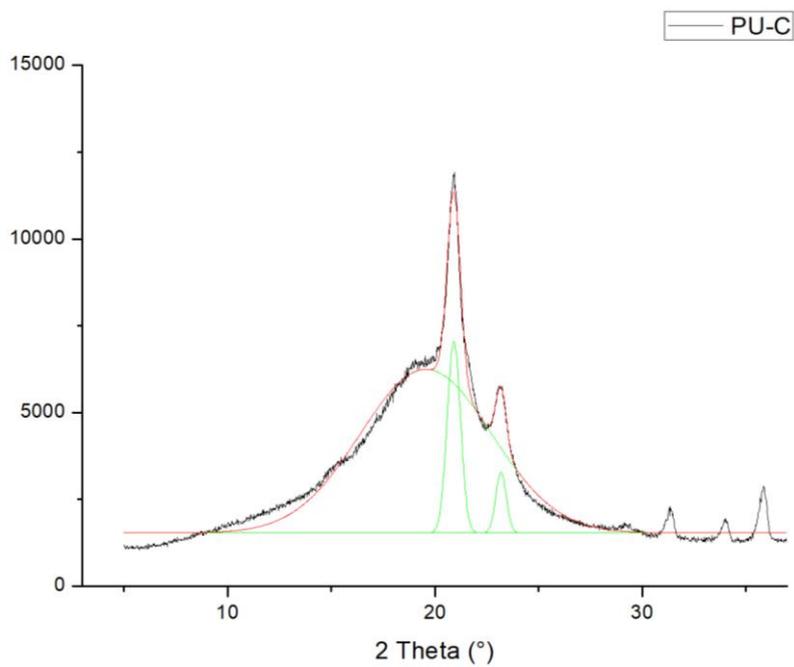
**Apêndice I-** Espectro de RMN  $H^1$  da poliuretana PU-B.

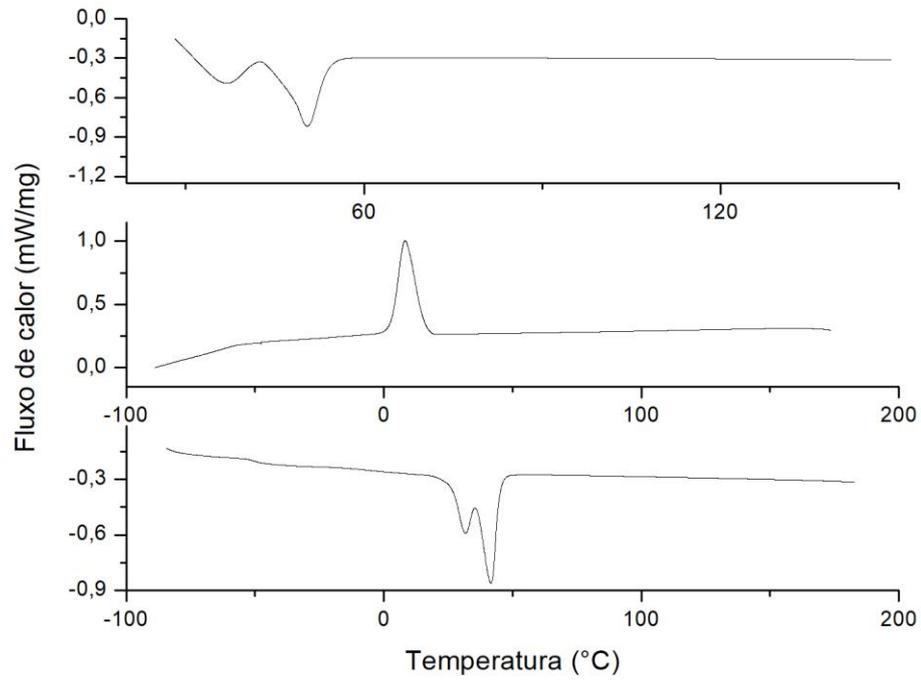


**Apêndice J-** Espectro de RMN  $H^1$  da poliuretana PU-C.



**Apêndice K-** Difractograma da poliuretana PU-C demonstrando a convolução realizada para o cálculo de índice de cristalinidade.



**Apêndice L – Curva de DSC do PP-B****Apêndice M- Curva DSC do PP-C.**