



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS
ESCOLA DE QUÍMICA



EFEITO DAS CONDIÇÕES OPERACIONAIS SOBRE AS
PROPRIEDADES DE MICROPARTÍCULAS DE
P(VAC-CO-MMA) USADAS PARA EMBOLIZAÇÃO
VASCULAR

Ana Carolina Couto de Oliveira

Orientadores

Márcio Nele de Souza

José Carlos Costa da Silva Pinto

EFEITO DAS CONDIÇÕES OPERACIONAIS SOBRE AS PROPRIEDADES DE
MICROPARTÍCULAS DE P(VAC-CO-MMA) USADAS PARA EMBOLIZAÇÃO
VASCULAR

Ana Carolina Couto de Oliveira

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS DA ESCOLA DE QUÍMICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS.

Examinada por:

Prof. Márcio Nele de Souza, D.Sc.

Prof. José Carlos Costa da Silva Pinto, D.Sc.

Prof. Verônica Maria de Araújo Calado, D.Sc.

Prof. Marcos Lopes Dias, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

OUTUBRO DE 2019

Couto de Oliveira, Ana Carolina

Efeito das condições operacionais sobre as propriedades de micropartículas de P(VAc-co-MMA) usadas para embolização vascular/Ana Carolina Couto de Oliveira. – Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2019.

XVI, 91 p. 29, 7cm.

Orientadores: Márcio Nele de Souza

José Carlos Costa da Silva Pinto

Dissertação (mestrado) – UFRJ/EQ/Programa de Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos, 2019.

Referências Bibliográficas: p. 86 – 91.

1. Embolização Vascular. 2. Copolimerização em Suspensão. 3. Aumento de escala. 4. Acetato de Vinila. 5. Metacrilato de Metila. I. de Souza, Márcio Nele *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos. III. Título.

*“Talvez não tenha conseguido
fazer o melhor, mas lutei para que
o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas
Graças a Deus, não sou o que era
antes”.*

Martin Luther King

Agradecimentos

A meus pais e minha irmã, por estarem sempre a meu lado, independentemente de qualquer coisa, e por terem me incentivado todos os dias dessa jornada. Apesar de longe estão presentes em todos os momentos.

A meu noivo, Mateus, por tudo. Pelo apoio na comemoração de pequenas vitórias e nos choros, pelas infindáveis conversas e discussões, pela ajuda na escrita e na reflexão dos resultados e por sempre acreditar em mim. Teria sido impossível sem você.

A meus orientadores, Márcio e Zé, pela confiança, conselhos, oportunidades e por tentarem me fazer vestir o capacete de engenheira em todas as reuniões.

Aos amigos do laboratório, em especial a Thamiris, Luciana e Nathany pelas dicas, discussões, opiniões e ajuda em todas as análises. A Gustavo e Tahyná, pela experiência, paciência e apoio sem os quais esse trabalho teria sido impossível.

Aos amigos do Responde Aí, que escutaram minhas infinitas lamúrias e reclamações e me apoiaram sempre com palavras de conforto. Acredito que já teria ficado louca se o dia-a-dia com vocês não fosse tão sensacional.

A Vanessa, Larissa, Nathalie, Natasha e Camila, por todo o suporte no laboratório e na planta. Ao Roberto pelas longas horas de reações na planta e pelo papos alegres que as tornaram leves.

Ao professor Fabrício, meu orientador durante a graduação e maior incentivador dessa experiência. Obrigado pelas dicas, pelas palavras de apoio, pela orientação de tantos anos e pela inspiração de profissional.

Ao CNPq e à CAPES, pelo apoio financeiro desde a graduação até a execução deste trabalho.

Resumo da Dissertação apresentada à EQ/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

EFEITO DAS CONDIÇÕES OPERACIONAIS SOBRE AS PROPRIEDADES DE
MICROPARTÍCULAS DE P(VAC-CO-MMA) USADAS PARA EMBOLIZAÇÃO
VASCULAR

Ana Carolina Couto de Oliveira

Outubro/2019

Orientadores: Márcio Nele de Souza

José Carlos Costa da Silva Pinto

Programa: Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos

A busca por intervenções médicas menos invasivas vem crescendo e, com ela, o desenvolvimento dos procedimentos de embolização vascular e a aplicação de polímeros nesses procedimentos. Diante desse fato, o objetivo do presente trabalho foi obter um material com boas propriedades para aplicação em embolização e estudar o efeito de diferentes condições operacionais em escala de bancada e piloto sobre as propriedades finais do produto, especialmente em relação às distribuições de tamanho de partícula, as massas molares e a tendência de aglomeração. Para isso, foram produzidos materiais de PVAc e estudadas diferentes condições de hidrólise, variando o tempo reacional e a concentração alcalina do meio. Ainda, foi estudada a adição de 10% em massa de MMA ao polímero, com o objetivo de obter um material com temperatura de transição vítrea próxima a 42 °C. Foram produzidas micropartículas com morfologia e tamanho apropriados para a aplicação desejada. Os resultados obtidos indicam que o volume do sistema operacional e a carga de monômero utilizada são os fatores que mais contribuem para mudanças nas massas molares e nas distribuições de tamanho de partícula dos

polímeros produzidos sendo estes os principais fatores que interferem no aumento de escala desses sistemas de polimerização.

Abstract of Dissertation presented to EQ/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

EFFECTS OF OPERATION CONDITIONS ON THE PRODUCTION OF
P(VAC-CO-MMA) MICROPARTICLES FOR VASCULAR EMBOLIZATION

Ana Carolina Couto de Oliveira

October/2019

Advisors: Márcio Nele de Souza

José Carlos Costa da Silva Pinto

Department: Chemical and Biochemical Process Engineering

The search for less invasive medical interventions has been increasing, encouraging the development of vascular embolization procedures and the application of polymers in these procedures. Given this fact, the main objective of the present work was to obtain a material with good properties for embolization applications and to study the effect of different bench and pilot scale operating conditions on the final properties of the product, especially in respect to particle size distributions, the molar mass distribution and the tendency for particle agglomeration. PVAc materials were produced and different hydrolysis conditions were studied, by varying the reaction time and the alkaline concentration. Besides, the addition of 10% MMA to the polymer was performed in order to obtain a material with glass transition temperature close to 42 °C. Microparticles of appropriate morphology and size for the desired application were then produced. The results indicate that the system volume and the monomer load used are the factors that most contribute to changes in molar masses and particle size distributions of the produced polymers, constituting the main factors that affect in the scaling up of these polymerization systems.

Sumário

Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xv
1 Introdução	1
1.1 Motivação	1
1.1.1 Objetivos	5
1.1.2 Estrutura da dissertação	6
2 Revisão Bibliográfica	7
2.1 Embolização	7
2.1.1 Agentes Embólicos	8
2.2 Processos de Polimerização	16
2.2.1 Processos Homogêneos	16
2.2.1.1 Polimerização em Massa	16
2.2.1.2 Polimerização em Solução	17
2.2.2 Processos Heterogêneos	18
2.2.3 Polimerização em Suspensão	19
2.2.3.1 Processos de Polimerização em Suspensão	20
2.2.3.2 Distribuição de Tamanhos de Partícula	22
2.2.3.3 Distribuição de Massas Molares	24
2.2.4 Efeitos gel e vítreo	25
2.2.5 Temperatura de Transição Vítreo	26

2.3	Liofilização	27
2.4	Escalonamento	28
2.5	Considerações finais	32
3	Materiais e Métodos	34
3.1	Reagentes	34
3.2	Equipamentos e acessórios	35
3.3	Homopolimerização em Suspensão	36
3.4	Reações de Hidrólise	37
3.5	Copolimerizações em Massa	38
3.6	Copolimerizações em Suspensão	39
3.6.1	Processo em escala de bancada	40
3.6.2	Processo em escala piloto	41
3.6.3	Características geométricas dos reatores utilizados	42
3.6.4	Caracterizações	43
3.6.4.1	Infravermelho por Transformada de Fourier - FTIR	43
3.6.4.2	Ressonância Magnética Nuclear - RMN	44
3.6.4.3	Determinação da Temperatura de Transição Vítreia	45
3.6.4.4	Distribuição de Massas Molares	45
3.6.4.5	Distribuição de Tamanhos de Partícula	46
3.6.4.6	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	46
4	Resultados e Discussão	47
4.1	Polimerização do Acetato de Vinila	47
4.1.1	Hidrólise	50
4.2	Incorporação do Metacrilato de Metila	54
4.2.1	Composição	54
4.3	Planejamento Experimental	62
5	Conclusão e Sugestões para Trabalhos Futuros	83
5.1	Conclusão	83

5.2 Sugestões para trabalhos futuros	85
Referências Bibliográficas	86

Lista de Figuras

1.1	Representação do procedimento de embolização vascular. Adaptado de NETO (2019)	2
1.2	Publicações sobre embolização vascular desde a década de 1940. Busca na base Web of Science com as palavras chave "vascular embolization" em 20 de julho de 2019.	2
2.1	Bobina comercial utilizada em procedimentos de embolização vascular Ruby® (Penumbra, Inc., Alameda, CA). Adaptado de GOLZARIAN (2014).	9
2.2	Tautomeria aldo-enólica do álcool vinílico	10
2.3	Etapas do processo de obtenção do PVA	11
2.4	Micrografia Óptica de PVA comercial - Ivalon PEIXOTO <i>et al.</i> (2006). . .	12
2.5	Esquema ilustrativo de um sistema de polimerização em suspensão: 1- Fase aquosa; 2- Fase orgânica; 3- Gota monomérica; 4- Agente de suspensão.	19
2.6	Variação da resistência mecânica com o aumento da massa molar média. Adaptado de ODIAN (2004).	25
2.7	Relação entre a suspensão e dispersão das gotas. Adaptado de PAUL <i>et al.</i> (2004). As curvas podem ser deslocadas com a mudança das condições de operação.	29
3.1	Reator utilizado para conduzir as reações em escala bancada e esquema de pás do agitador.	41

3.2	Reator utilizado para conduzir as reações em escala piloto e esquema das pás do agitador.	42
3.3	Esboço esquemático dos reatores utilizados.	43
4.1	Distribuição de massas molares da amostra de homopolímero de PVAc produzido no reator piloto.	48
4.2	Distribuição de tamanhos de partícula do homopolímero de PVAc produzido no reator piloto.	48
4.3	Micrografias de aglomerados de PVAc produzidos na planta piloto.	49
4.4	Espectros de FTIR de amostras de PVAc e PVAc hidrolisado em diferentes condições.	51
4.5	Espectros de correlação de FTIR das amostras de PVAc puro e PVAc hidrolisado em diferentes condições	51
4.6	Aspecto das amostras de PVAc hidrolisadas após a filtração e secagem.	53
4.7	Espectros de $^1H - RMN$ dos homopolímeros de PVAc e PMMA	55
4.8	Temperaturas de transição vítrea de P(VAc-co-MMA) produzido em massa na condição R4.	56
4.9	Temperatura de transição vítrea das amostras obtidas como função da composição média dos copolímeros produzidos.	58
4.10	Espectro de $^1H - RMN$ do copolímero produzido por polimerização em suspensão na planta piloto.	60
4.11	Temperaturas de transição vítrea de amostras de PVAc, P(VAc-co-MMA) produzido em massa no laboratório e P(VAc-co-MMA) produzido em suspensão na planta piloto.	61
4.12	Amostra de PVAc filtrada e seca, P(VAc-co-MMA) filtrada e seca e de P(VAc-co-MMA) liofilizada.	61
4.13	Perfis de temperatura de reação nos experimentos conduzidos nos reatores em escala bancada e piloto.	64
4.14	Micrografias de MEV de amostras produzidas em diferentes experimentos do plano experimental.	65

4.15	Distribuições de massas molares de amostras produzidas nos reatores de 1L e 10L, respectivamente.	66
4.16	Distribuições de tamanhos de partícula de amostras de polímero produzidas nos reatores de 1L e 10L.	69
4.17	Efeitos da agitação sobre os diâmetros médios e massas molares médias dos produtos de reação nas diferentes escalas.	73
4.18	Efeitos da carga de monômeros sobre os diâmetros médios e massas molares médias dos produtos de reação nas diferentes escalas.	74
4.19	Representação tridimensional do modelo e valores preditos versus valores observados de D_p do reator de 1 litro.	76
4.20	Representação tridimensional do modelo e valores preditos versus valores observados de D_p do reator de 10 litros.	77
4.21	Representação tridimensional do modelo e valores preditos versus valores observados de M_w do reator de 1 litro.	78
4.22	Representação tridimensional do modelo e valores preditos versus valores observados de M_w do reator de 10 litros.	79
4.23	Variação do número de potência com os diferentes grupos adimensionais .	81

Lista de Tabelas

2.1	Agentes embólicos particulados comerciais mais comuns. Adaptado de POURS Aid <i>et al.</i> (2016).	14
2.2	Agentes embólicos particulados comerciais mais comuns. Adaptado de POURS Aid <i>et al.</i> (2016).	15
2.3	Vantagens e desvantagens dos principais processos de polimerização . . .	21
2.4	Regras de similaridade para tanques agitados. Adaptado de JUNIOR <i>et al.</i> (2007).	31
3.1	Reagentes utilizados na homopolimerização do PVAc.	37
3.2	Planejamento experimental utilizado para as reações de hidrólise do PVAc.	38
3.3	Quantidades de reagentes utilizadas nas copolimerizações em massa. . . .	39
3.4	Planejamento experimental utilizado nas reações de copolimerização em suspensão.	40
3.5	Quantidades utilizadas nas reações de copolimerização em escala de bancada.	41
3.6	Quantidades utilizadas nas reações de copolimerização em escala piloto. .	42
3.7	Dimensões características dos reatores utilizados.	44
4.1	Reações de hidrólise, coeficientes de correlação entre o espectro de PVAc puro e as amostras hidrolisadas e Tg's apresentados pelas amostras. . . .	52
4.2	Composições e Tg's dos produtos finais das polimerizações em massa de VAc e MMA.	56
4.3	$T_{g,1}$, $T_{g,2}$, ξ_1 , ξ_2 , w_1 , ϕ_1 e ϕ_2 das reações de copolimerização conduzidas. .	59

4.4	Condições operacionais utilizadas nas reações de copolimerização conduzidas em diferentes escalas.	62
4.5	Massas molares médias obtidas no reator em escala de bancada.	67
4.6	Massas Molares médias obtidas no reator em escala piloto.	68
4.7	Tamanhos médios de partícula de amostras dos polímeros obtido nos experimentos de copolimerização em suspensão.	70
4.8	Matriz de correlações das medidas experimentais nos experimentos conduzidos nas duas escalas.	71
4.9	Análise de variância do planejamento para o reator de 1L.	75
4.10	Análise de variância do planejamento para o reator de 1L.	77
4.11	Análise de variância do planejamento para o reator de 1L.	78
4.12	Análise de variância do planejamento para o reator de 1L.	79

Capítulo 1

Introdução

1.1 Motivação

Técnicas endovasculares menos invasivas vêm sendo extensamente estudadas nos últimos anos. A embolização vascular é um procedimento minimamente invasivo que consiste na injeção de um material, denominado agente embólico, em um vaso sanguíneo, de forma a promover a obstrução e provocar a isquemia e morte do tecido local. O procedimento é baseado na liberação do agente embólico de forma assistida através de um cateter no vaso sanguíneo alvo, podendo ser utilizado para interrupção de hemorragias, tratamento de aneurismas e outras malformações arteriovenosas, tratamento de tumores e miomas uterinos, e como procedimentos pré operatórios (BRASSEL e MEILA, 2015; SISKIN *et al.*, 2000). A Figura 1.1 ilustra o um procedimento de embolização vascular com microesferas.

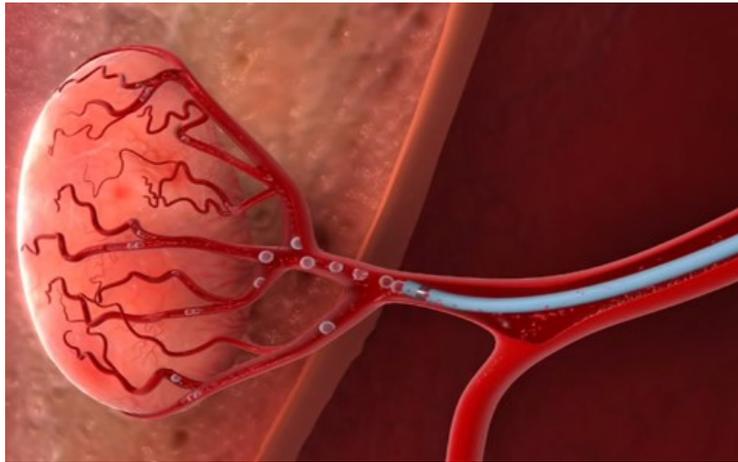


Figura 1.1: Representação do procedimento de embolização vascular. Adaptado de NETO (2019)

A Figura 1.2 mostra o avanço no número de publicações na área de embolização vascular desde a década de 1940, quando esse tipo de procedimento começou a ser estudado. Os dados foram obtido por meio de uma busca usando a base Web of Science com as palavras-chave "vascular embolization" em 20 de julho de 2019. É possível perceber que estudos na área de embolização vêm crescendo de forma bastante intensa, quadruplicando o número de publicações a partir dos anos 2000, o que mostra a relevância do desenvolvimento de estudos relacionados a esse tipo de procedimentos.

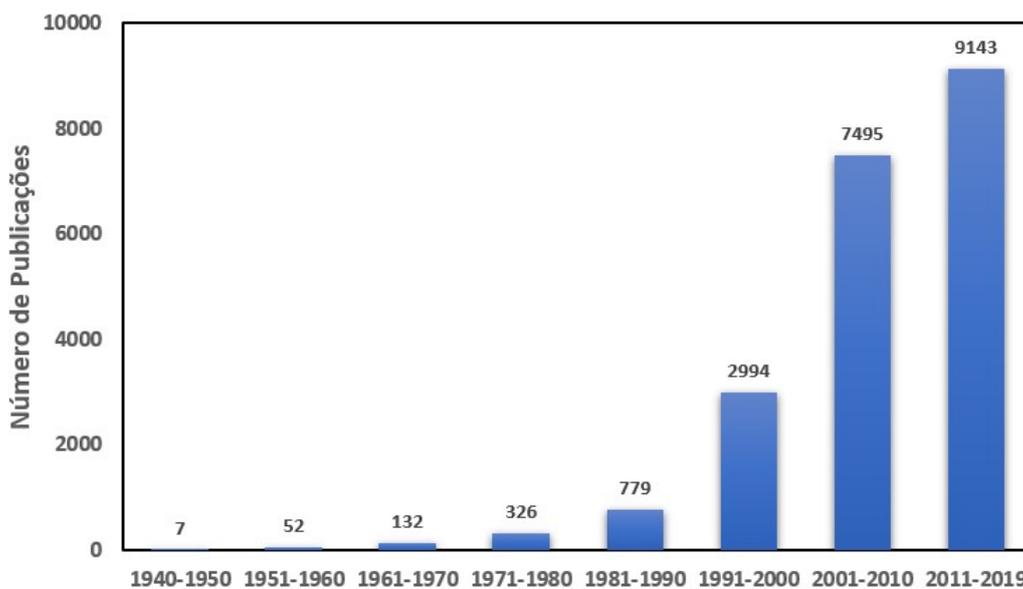


Figura 1.2: Publicações sobre embolização vascular desde a década de 1940. Busca na base Web of Science com as palavras chave "vascular embolization" em 20 de julho de 2019.

Diferentes materiais, como bobinas, balões, espumas, gelatinas e polímeros, podem ser utilizados como agentes embólicos (LEYON *et al.*, 2014).

Embora não exista material perfeito para embolização, podem ser citadas algumas propriedades gerais de um material embólico ideal como biocompatibilidade; facilidade de entrega; resistência à migração; visibilidade e rastreabilidade em modalidades comuns de imagem, como fluoroscopia, ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou ultrassom; capacidade de servir como um veículo de entrega terapêutico (por exemplo, medicamento anticâncer) e em determinadas aplicações biodegradabilidade (HU *et al.*, 2019).

Em particular, polímeros são materiais de extrema versatilidade que podem ser produzidos por uma série de diferentes processos, levando a produtos com diversas composições e grande variedade de propriedades. No caso de aplicações biomédicas, os polímeros vêm sendo utilizados para encapsulamento de fármacos, resinas dentárias, suportes enzimáticos, cimentos ósseos e partículas para embolização vascular (BERHARDT, 2019).

O poli(álcool vinílico) (PVA) é um dos polímeros com maior número de casos relatados de sucesso em procedimentos de embolização, especialmente para o caso de miomas uterinos (SISKIN *et al.*, 2000), devido a sua boa biocompatibilidade e elasticidade, alta compressibilidade, boa resistência química a ácidos, bases e detergentes, entre outras propriedades (PEIXOTO *et al.*, 2006). Entretanto, o processo de produção comercial desse polímero leva à formação de materiais com morfologia irregular, causando aglomeração no cateter e nos vasos, dificultando a aplicação, já que o PVA não pode ser produzido por simples polimerização de seu monômero, devido à tautomeria aldo-enólica do monômero, mas sim por hidrólise ou saponificação do poli(acetato de vinila) (PVAc). Uma possível alternativa seria produzir micropartículas esféricas de PVAc por polimerização em suspensão e promover sua hidrólise, de forma a criar uma camada de PVA externa (PEIXOTO *et al.*, 2006).

Embora as partículas de PVAc/PVA sejam boas candidatas a agentes embólicos, existem limitações relacionadas à temperatura de transição vítrea (T_g) do PVAc, que é

próxima a 30 °C(MARK, 2007). A Tg dos polímeros está relacionada à mobilidade das cadeias e, durante a produção das micropartículas, se a temperatura excede a Tg do material, podem ocorrer problemas de aglomeração. Além disso, um produto com temperatura de transição vítrea inferior à do corpo humano pode não ser completamente estável para uma aplicação permanente (BERHARDT, 2019).

De forma a contornar essas propriedades, outros monômeros podem ser adicionados à composição do material com o objetivo de aumentar a Tg do copolímero final. O metacrilato de metila(MMA) pode ser uma boa alternativa, dado que a Tg do PMMA é próxima a 100 °C (MARK, 2007). PEIXOTO *et al.* (2011) estudaram a incorporação de MMA na polimerização de acetato de vinila e obtiveram micropartículas com maiores temperaturas de transição vítrea menos sujeitas a aglomeração.

Outras propriedades, além das características térmicas das partículas, afetam o desempenho dos polímeros para aplicações em procedimentos de embolização vascular. Uma vez que os agentes embólicos são aplicados em vasos de tamanho definido, é importante que se conheça precisamente o tamanho das micropartículas produzidas. Fatores como agitação do sistema de reação, geometria do impelidor e do reator utilizado e a quantidade de agente de suspensão utilizado alteram o tamanho das gotas monoméricas, interferindo no tamanho final das partículas (MACHADO *et al.*, 2007). Nesse contexto, o estudo do aumento de escala em sistemas de polimerização em suspensão ainda precisa ser mais extensamente explorado, já que os processos de agitação envolvem diferentes fenômenos simultâneos e interdependentes, como a dispersão, coalescência, suspensão, transferência de calor e massa e reação química nas partículas de polímero (PAUL *et al.*, 2004).

Fazer com que o aumento de escala seja bem sucedido pode envolver uma série de etapas em escala laboratorial que são complicadas de traduzir para escalas industriais. Nos casos de aumento de escala em sistemas que envolvem misturas heterogêneas, os experimentos feitos em laboratório podem não ser suficientes para permitir a observação de limitações nas escalas maiores, uma vez que o tempo de mistura e a micromistura nesses sistemas de pequeno porte podem mascarar problemas observados nas escalas

maiores (PAUL *et al.*, 2004).

No caso do aumento de escala em sistemas de polimerização em suspensão, devem ser mantidos, em tese, a massa molar média, a distribuição de massas molares, o tamanho médio das partículas e a distribuição de tamanho das partículas do produto final. Se a formulação do polímero for mantida constante, o aumento de escala é limitado apenas pelo tamanho das gotas de monômero no sistema, que depende da tensão interfacial entre as fases aquosa e orgânica, das forças de adesão das gotas, da viscosidade do meio e da geometria e turbulência do sistema (YUAN *et al.*, 1991). Por isso, as regras clássicas de escalonamento, que envolvem manter constantes certos números adimensionais do sistema, podem não ser possíveis nesses processos.

Diante da importância dos procedimentos de embolização e da possibilidade de aplicação de polímeros à base de PVA, PVAc e PMMA como agentes embólicos, é importante que sejam feitos estudos com o objetivo de atingir propriedades térmicas adequadas e de definir condições operacionais adequadas para produção dessas micropartículas em diferentes escalas. Assim, dados os diferentes fatores que influenciam o escalonamento de processos de polimerização em suspensão, é importante que sejam estudadas as características do escalonamento desses processos.

1.1.1 Objetivos

O objetivo principal dessa dissertação foi definir um produto com características térmicas adequadas para procedimentos de embolização vascular e estudar o efeito das condições operacionais do processo de produção de partículas esféricas à base de poli(acetato de vinila-co-metacrilato de metila)(PVAc-co-PMMA) por polimerização em suspensão em diferentes escalas, buscando manter as distribuições de tamanhos de partícula estreitas e os diâmetros médios de partícula dentro da faixa de interesse da aplicação, entre 50 μm e 500 μm .

1.1.2 Estrutura da dissertação

Esta dissertação está estruturada em cinco capítulos. O Capítulo 1 apresentou uma breve introdução sobre o tema e os objetivos propostos para esse estudo. O Capítulo 2 apresenta uma revisão bibliográfica que descreve alguns dos agentes embólicos mais comuns, bem como os processos de polimerização estudados. No Capítulo 3 é abordada a metodologia experimental adotada para os procedimentos de polimerização, bem como as técnicas de caracterização empregadas para análise das distribuições de tamanhos das partículas, distribuições de massas molares, morfologia e propriedades térmicas. O Capítulo 4 apresenta e discute os resultados obtidos. No Capítulo 5 são apresentadas as principais conclusões e algumas sugestões para trabalhos futuros. Por fim, são apresentadas as referências bibliográficas utilizadas ao longo do trabalho.

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Engenharia de Polímeros (Engepol) e no Laboratório de Modelagem, Simulação e Controle de Processos (LMSCP) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). As análises de infravermelho por transformada de Fourier foram realizadas no Núcleo de Desenvolvimento de Processos e Análises Químicas em Tempo Real (NQTR) do Instituto de Química da UFRJ. As análises de ressonância magnética nuclear foram realizadas no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear em Solução do Instituto de Química da UFRJ. As análises de calorimetria exploratória diferencial foram realizadas no Laboratório de Apoio Instrumental (LAPIN/UFRJ) no Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano. As análises de cromatografia de permeação em gel foram realizadas no Laboratório de Engenharia de Polímero. As análises de Microscopia Eletrônica de varredura foram realizadas no Laboratório de Microscopia da UFRJ (MetalMat/UFRJ).

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

Este capítulo apresenta uma revisão bibliográfica sobre os temas de interesse do presente trabalho. São abordados aspectos técnicos de embolização vascular, os agentes embólicos mais comuns, as técnicas de polimerização que foram utilizadas ao longo do estudo e as propriedades importantes de polímeros e partículas poliméricas, como distribuições de tamanhos de partícula, distribuições de massas molares e temperaturas de transição vítrea. Faz-se também uma breve discussão sobre os métodos de escalonamento mais utilizados.

2.1 Embolização

A embolização consiste na aplicação de um material, frequentemente chamado de agente embólico, na circulação sanguínea, com o objetivo de causar oclusão, seja para evitar ou conter hemorragias, debilitar um tecido, tumor ou órgão por meio da obstrução do suprimento de sangue, ou para reduzir o fluxo sanguíneo de uma malformação arteriovenosa (SARALIDZE *et al.*, 2010).

Os procedimentos de embolização são utilizados mais comumente para tratamentos de tumores, de hemorragias, como no caso de rupturas de adenomas hepáticos (VAN ROSMALEN *et al.*, 2017), e de anomalias vasculares, como malformações venosas, linfáticas ou arteriovenosas. Outra aplicação de partículas embólicas é o tratamento da hemoptise; ou seja, sangramento grave por causa de trauma ou de infecções nos

pulmões. Por exemplo, a pneumonia pode causar sangramento. A embolização em tais casos é usada para interromper a perda letal de sangue do paciente (POURSAID *et al.*, 2016). A embolização pode também ser aplicada no tratamento de miomas uterinos, em que o tratamento por embolização pode evitar a necessidade de um procedimento de histerectomia, constituindo uma alternativa à cirurgia (SISKIN *et al.*, 2000).

De acordo com GLASS LEWIS e EKÚNDAYÒ (2017), nos Estados Unidos entre 30 e 50% das mulheres em idade reprodutiva são suscetíveis ao desenvolvimento de miomas uterinos que requerem tratamento médico. A presença de um mioma pode causar sangramentos intensos, dor na região pélvica e aumento da região abdominal. Além de ser um procedimento caro, histerectomias realizadas nos Estados Unidos para tratar miomas uterinos no período de 1998 a 2000 foram responsáveis pelo gasto de 1,5 bilhões em custos hospitalares anuais. Além disso, a perda do útero pode levar a desequilíbrios hormonais e alterações de humor, entre outros efeitos colaterais (SISKIN *et al.*, 2000).

Existem ainda procedimentos de quimioembolização, em que o material utilizado é dopado com um ou mais fármacos quimioterápicos, de forma a promover o bloqueio de suprimento de sangue e a simultânea liberação de drogas citotóxicas localmente. Dado que o agente embólico tem um contato mais próximo com as células tumorais, a liberação do fármaco pode ser feita diretamente no alvo, evitando sua concentração na corrente sanguínea e diminuindo os efeitos colaterais associados (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

2.1.1 Agentes Embólicos

O crescimento do número de estudos e do número de tratamentos à base de embolização resultou no desenvolvimento de diferentes agentes embólicos. A seleção do agente embólico mais adequado depende de vários fatores, como o diâmetro do vaso, a duração da oclusão desejada e as condições clínicas do paciente, bem como do procedimento escolhido (BRASSEL e MEILA, 2015). Agentes embólicos podem ser classificados com base no estado físico (sólido ou líquido), mecanismo de ação (mecânico ou químico), na origem (autólogo, sintético ou bio-sintético) ou ainda pela duração do tratamento (temporário ou permanente) (MEDSINGE *et al.*, 2014).

Os balões foram uns dos primeiros tipos de agentes embólicos utilizados. Embora o uso desse materiais em procedimentos de embolização venha sendo descontinuado, ainda são utilizados juntamente com agentes embólicos líquidos ou particulados, com o objetivo de prevenir o refluxo desses materiais ou em casos de embolização temporária, para contenção de hemorragias. A principal vantagem dos balões, que normalmente são feitos de látex ou silicone, é que podem ser removidos e mudados, se a posição ou o tamanho forem inadequados. Podem ainda ser inflados para ocluir vasos com maiores diâmetros. No entanto, esses materiais têm a desvantagem de desinflar ao longo do tempo, possibilitando recanalização dos vasos (BRASSEL e MEILA, 2015; LEYON *et al.*, 2014).

Um dos tipos de agentes embólicos permanentes mais utilizados são as bobinas (Figura 2.1). Esses agentes são geralmente feitos de aço inoxidável ou platina e podem apresentar diferentes conformações, como formas retas, helicoidais, espirais, entre outras. As bobinas tornam-se mais trombogênicas, se revestidas com fibras de poliéster, náilon ou seda. A vantagem desses materiais é que são de baixo custo e facilmente disponíveis. Entretanto, foi observada uma taxa de 3% de migração desse materiais em procedimentos de embolização, o que pode levar à embolia pulmonar e a infartos. Danos aos vasos também podem ser observados, quando são utilizadas bobinas sem revestimento (BRASSEL e MEILA, 2015; LEYON *et al.*, 2014).



Figura 2.1: Bobina comercial utilizada em procedimentos de embolização vascular Ruby® (Penumbra, Inc., Alameda, CA). Adaptado de GOLZARIAN (2014).

O Gelfoam, produzido por Pharmacia & Upjohn Company LLC Pfizer, é um material produzido a partir de gelatina de pele purificada e é frequentemente utilizado como agente

embólico biodegradável. É comercializado na forma de pó, contendo partículas com diâmetros variando entre 40 a 60 μm ou na forma de folha, a partir da qual seções de vários tamanhos podem ser cortados. O Gelfoam também tem a vantagem de apresentar baixo custo e ser amplamente utilizado, embora deva ser usado com cautela, de forma a evitar refluxo ou embolização de áreas que não são alvo. Há ainda registros de infecção pela presença de bolhas de ar presas no material (SISKIN *et al.*, 2000).

Outro agente embólico bastante conhecido e empregado é o cianoacrilato de n-butila (NBCA), mais conhecido como cola. O NBCA polimeriza quase imediatamente após o contato com soluções salinas, como sangue ou soro. Assim, quando esse produto é utilizado em procedimentos de embolização, é necessário que o cateter seja pré-lavado com uma solução não salina, de forma a evitar que a polimerização ocorra ainda dentro do cateter. A cola ainda pode ser misturada com Lipiodol, proporcionando um maior grau de obstrução e prolongamento do tempo de embolização. Esses materiais têm a desvantagem de requerer a preparação prévia do cateter e exigir a manipulação cuidadosa, devido à alta velocidade de polimerização (MEDSINGE *et al.*, 2014).

O poli(alcóol vinílico) (PVA) é um dos agentes embólicos mais comuns. GRINDLAY e CLAGETT (1949) foram os primeiros a utilizar o PVA para aplicações médicas, como material de preenchimento após pneumonectomia (procedimento cirúrgico para remover todo o pulmão). TADAVARTHY *et al.* (1974) utilizaram pela primeira vez o PVA como agente embólico, para evitar ressangramento após outro procedimento cirúrgico. Desde então, esse material vem sendo utilizado com sucesso para embolizar vasos em pacientes com malformações e tumores arteriovenosos de cabeça e pescoço, sangramento gastrointestinal inferior e neoplasias hepáticas (SISKIN *et al.*, 2000).

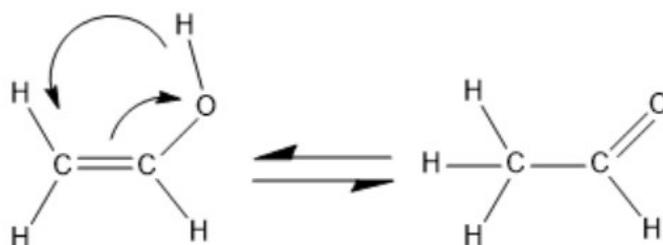


Figura 2.2: Tautomeria aldol-enólica do álcool vinílico

Ao contrário da maior parte dos polímeros, o PVA não pode ser produzido a partir de seu monômero, o álcool vinílico, devido à possibilidade de tautomeria aldo-enólica (Figura 2.2). O PVA é geralmente obtido pela saponificação ou hidrólise alcalina de um poli(vinil éster), como poli(acetato de vinila), como mostrado na Figura 2.3.

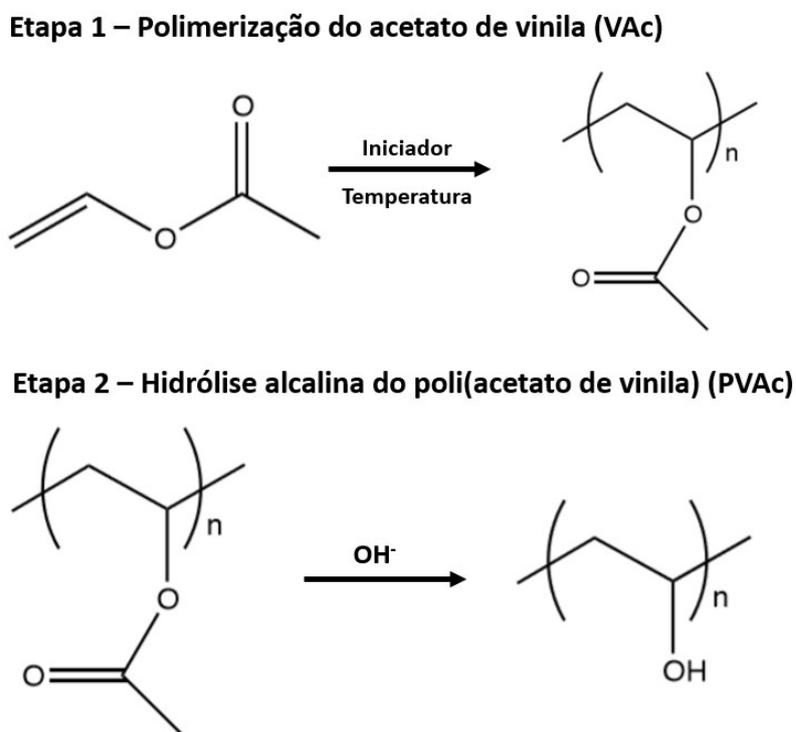


Figura 2.3: Etapas do processo de obtenção do PVA

Tradicionalmente, o PVA usado para embolização é preparado por meio de conversão do polímero em uma espuma comprimida. As partículas são preparadas por raspagem do bloco e então peneiradas para separação nas faixas de tamanho adequadas (HU *et al.*, 2019). O maior problema desse método de preparação é que as partículas apresentam uma ampla variação de tamanhos e forma irregular, como pode ser visto na Figura 2.4 (PEIXOTO *et al.*, 2006; SISKIN *et al.*, 2000).

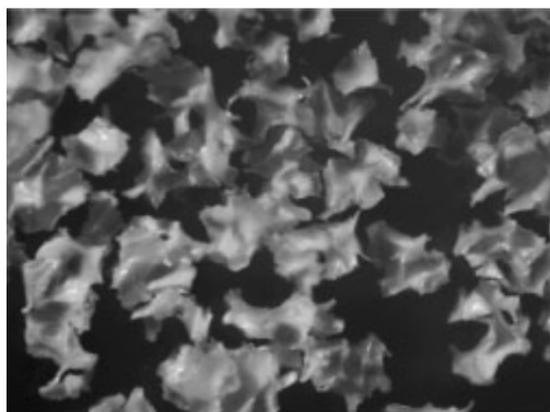


Figura 2.4: Micrografia Óptica de PVA comercial - Ivalon PEIXOTO *et al.* (2006).

No caso de aplicações em embolização, o tamanho das partículas é de suma importância, o que levou à busca de métodos que permitissem o controle rígido sobre a forma e a dimensão das partículas produzidas. Além disso, a presença de partículas não esféricas suspensas num fluido, meio no qual esses materiais são transportados, leva à agregação, dificultando a injeção do material (HU *et al.*, 2019).

As limitações resultantes de partículas de formas irregulares levaram ao desenvolvimento de microesferas de tamanho especificado. De acordo com a aplicação específica, tamanhos específicos de microesferas são adequadas. Por exemplo, a embolização tumoral, em geral requer micropartículas pequenas de tamanho na faixa entre 45 e 150 μm . Enquanto embolizações de miomas uterinos normalmente utilizam partículas com tamanhos maiores, podendo chegar a 900 μm . Existem ainda, estratégias que envolvem a embolização de vasos proximais com partículas menores (45-150 μm) e distais com microesferas maiores (150-250 μm), permitindo uma estratégia de embolização personalizada (HU *et al.*, 2019).

Alguns modelos de microesferas de PVA de morfologia regular e tamanho determinado foram desenvolvidas como é o caso das microesferas Contour® (Boston Scientific), PVA particles from Biodyne (El Cajon, Calif); 200- to 300-, 300- to 500-, 500- to 700-, and 700- to 1000- μm Ivalon from iValon (San Diego, Calif); 150- to 250-, 500- to 710-, and 710- to 1000- μm Contour from Interventional Therapeutics Corporation (Fremont, Calif);

De forma a evitar as limitações do PVA comercial, PEIXOTO *et al.* (2006) produziram

micropartículas esféricas com estrutura casca-núcleo de PVA/PVAc, utilizando a técnica de polimerização em suspensão e conseguindo obter partículas esféricas com morfologia regular. A estrutura casca-núcleo possibilitou a produção de um material com menores taxas de absorção de água, quando comparado a partículas constituídas apenas de PVA, possibilitando uma maior estabilidade do volume final. Essas partículas foram usadas em procedimentos de embolização *in vivo* e levaram a resultados consideravelmente melhores que os obtidos com PVA convencional. OLIVEIRA *et al.* (2015) estudaram diferentes condições de hidrólise desse material com o objetivo de estudar os efeitos da reação de hidrólise na morfologia e nas características moleculares das partículas.

Entretanto, as partículas com estrutura casca-núcleo de PVA/PVAc podem formar agregados durante o processo de pós-produção e possuem alta densidade, sedimentando rapidamente quando suspensas, o que pode levar a problemas operacionais durante o procedimento na sala cirúrgica. Por isso, PEIXOTO *et al.* (2009) estudaram o uso de solventes para a expansão das micropartículas, possibilitando diminuir a densidade e melhorar o desempenho do produto final. Apesar de ser um bom candidato a agente embólico, o material apresentou baixa temperatura de transição vítrea, próxima a 40 °C, e problemas de aglomeração durante a estocagem.

Com o objetivo de aumentar a Tg do polímero final, PEIXOTO *et al.* (2011) estudaram a adição de metacrilato de metila (MMA) como comonômero, uma vez que o PMMA apresenta temperatura de transição vítrea em torno de 100 °C, além de ser biocompatível e já utilizado em materiais biomédicos. AZEVEDO e PINTO (2019) produziu partículas de P(VAc-co-MMA) e estudou o efeito de diferentes técnicas de polimerização no tamanho e a distribuição de tamanhos de partículas do polímero final e concluiu que a combinação de estratégias de alimentação de monômero e de inibidor pode permitir a produção de partículas com distribuições de tamanho mais estreitas.

As Tabelas 2.1 e 2.2 apresentam alguns dos materiais comerciais mais comuns, sendo alguns apresentados na forma de esponjas, líquidos ou colas e apenas o poli(álcool vinílico) é apresentado na forma de partículas irregulares enquanto os outros são comercializados na forma de microesferas.

Tabela 2.1: Agentes embólicos particulados comerciais mais comuns. Adaptado de POURSAID *et al.* (2016).

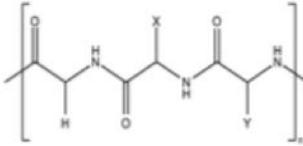
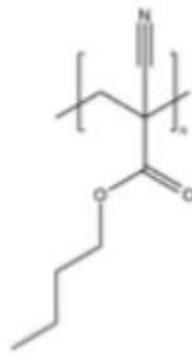
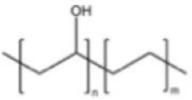
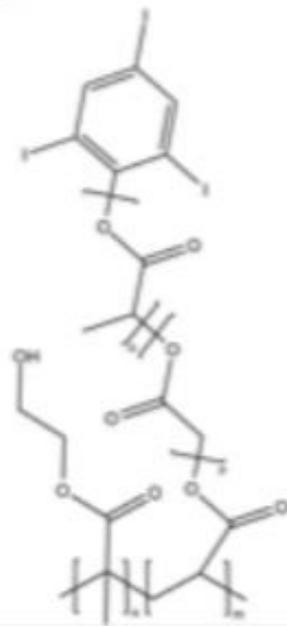
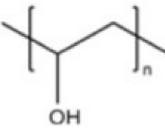
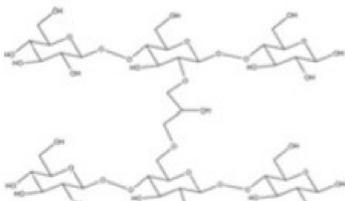
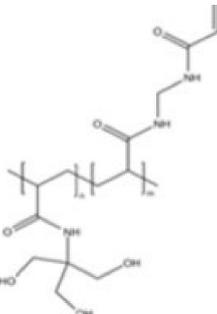
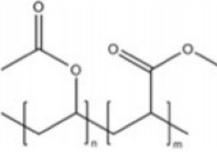
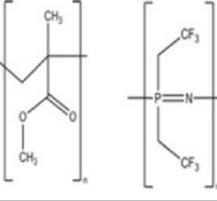
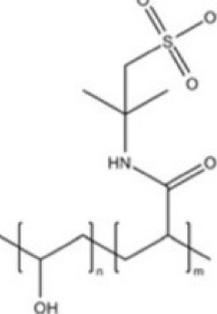
Material	Estrutura Polimérica	Nome Comercial	Formato
Colágeno Desnaturado		GelFoam® (Pfizer, Inc.)	Esponja
Poli(cianoacrilato de n-butila)		Trufill® (Cordis Neurovascular, Inc.)	Cola
Poli(álcool vinílico-co-etileno)		Onyx® (Covidien)	Líquido
Poli(metacrilato de polihidroxietilo) e poli(lactídeo-co-glicolídeo) com Triiodofenol		PHIL™ (Micro Vention, Inc.)	Líquido

Tabela 2.2: Agentes embólicos particulados comerciais mais comuns. Adaptado de POURSAID *et al.* (2016).

Material	Estrutura Polimérica	Nome Comercial
Poli(álcool vinílico)		Contour™(Boston Scientific)
Amido reticulado		Spherex®(MagLe Life Sciences) EmboCept®(Pharmacept)
Poli(N-acrilóil-2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol)-co-Poli(N-metileno-bis-acrilamida)		Embosphere®(Merit Medical Systems, Inc.)
Poli(acetato de vinila-co-metacrilato de metila)		QuadraSphere®and HepaSphere™(Merit Medical Systems, Inc.)
Poli(metacrilato de metila) e poli(bis [trifluoroetoxi] fosfazeno)		Embozene®and Oncozene™(CelNova BioSciences, Inc.)
Poli(acetato de vinila-co-(2-acrilamido-2-metilpropanosulfonato))		DC Bead®, LC Bead®, and Bead Block®(Biocompatibles, Inc.)

2.2 Processos de Polimerização

Os processos de polimerização podem ser divididos genericamente em processos homogêneos e heterogêneos. Essa divisão é baseada nas características da mistura inicial e na fase em que ocorre a polimerização. Embora a grande maioria dos monômeros possa ser polimerizada por vários tipos de processo, cada sistema de polimerização produz produtos finais com diferentes propriedades e morfologia (MANO e MENDES, 1999; ODIAN, 2004).

2.2.1 Processos Homogêneos

Nos processos de polimerização homogêneos, a reação de polimerização ocorre em apenas uma fase, com uso de um iniciador organossolúvel. As técnicas de polimerização em sistemas homogêneos mais comuns são a polimerização em massa (também chamada de polimerização *bulk*) e a polimerização em solução (MANO e MENDES, 1999). Alguns sistemas homogêneos podem se tornar heterogêneos, conforme ocorre o avanço da polimerização ocorre, como no caso em que o polímero produzido é insolúvel no meio reacional. Essas polimerizações são chamadas de polimerização em lama ou em dispersão (ODIAN, 2004).

2.2.1.1 Polimerização em Massa

A polimerização em massa é um dos processos de polimerização mais conhecidos. Nesse processo podem ser utilizados apenas os monômeros, sem adição de qualquer tipo de solvente, e a reação ocorre no meio homogêneo, sem formação de subprodutos. A reação pode ocorrer em repouso ou sob agitação. A etapa de iniciação pode ser induzida por agentes físicos, como calor ou radiações eletromagnéticas, ou induzida pela adição de um agente químico solúvel nos monômeros, utilizado para iniciar a polimerização (ODIAN, 2004).

A vantagem dessa técnica de polimerização é que permite obter produtos moldados sem necessidade de pressão ou temperaturas elevadas e permite a obtenção de um produto

com baixa contaminação. No entanto, a polimerização em massa tem desvantagens relacionadas ao aumento da viscosidade do meio reacional com o aumento da conversão. Com o avanço do tempo reacional, a viscosidade do meio aumenta rapidamente, restringindo a difusão do monômero e a reação com os sítios ativos das cadeias, causando a formação de distribuições heterogêneas de tamanho de cadeia e dificultando o controle de temperatura (MANO e MENDES, 1999).

Com o aumento da viscosidade, podem ser formados pontos quentes no interior do reator, resultando na degradação e descoloração do produto, além de distribuições de massas molares mais largas. Uma forma de contornar os problemas de dissipação de calor e viscosidade do meio é realizar reações a baixas conversões, fazendo-se a separação e reciclo do monômero não reagido. Contudo, essas ações aumentam o custo de operação. Apesar das limitações, a polimerização em massa é frequentemente utilizada com monômeros como propeno, estireno e metacrilato de metila (ODIAN, 2004).

2.2.1.2 Polimerização em Solução

A polimerização em solução é realizada com a presença de um solvente no qual são solúveis tanto os monômeros quanto o polímero produzido. Nesse processo, normalmente é necessário o uso de um agente químico organossolúvel para que ocorra a etapa de iniciação. O solvente atua como diluente e auxilia na transferência de calor, além de permitir uma melhor agitação, diminuindo a viscosidade do meio reacional e facilitando o controle térmico, quando comparado ao processo de polimerização em massa (ODIAN, 2004). Apesar das vantagens dessa técnica, os processos de polimerização em solução são geralmente empregados quando o polímero final é utilizado na forma de solução, como no caso de algumas tintas e vernizes, e o solvente não apresenta toxicidade, uma vez que a remoção completa do solvente utilizado é dificultada pela viscosidade elevada do meio (MANO e MENDES, 1999). Além disso, a adição do solvente aumenta os custos de operação por conta da necessidade de separação, purificação e reúso do solvente e reduz a produtividade do reator, uma vez que o solvente ocupa um volume útil significativo do reator.

2.2.2 Processos Heterogêneos

Os processos heterogêneos de polimerização envolvem duas ou mais fases. As técnicas mais comuns de polimerização heterogênea são as polimerizações em lama, em emulsão, em suspensão, interfacial e em fase gasosa. A principal vantagem desses processos é que a dissipação de calor é facilitada pelo meio dispersante (MACHADO *et al.*, 2007). Em geral, os sistemas de polimerização heterogêneos requerem uma etapa adicional de separação e purificação do polímero obtido, o que pode aumentar os custos do processo.

A polimerização em lama ou em dispersão consiste em um processo similar ao de polimerização em solução; entretanto, nesse caso o polímero formado é insolúvel no solvente utilizado. Assim, agitação do sistema deve ser suficiente para garantir que as partículas formadas pela precipitação do polímero se mantenham dispersas no meio reacional. Embora a remoção do polímero do meio dispersante seja facilmente realizada por meio de processos de decantação, centrifugação ou filtração, a polimerização em lama pode apresentar como limitação a remoção do catalisador e do solvente utilizados do produto final (MANO e MENDES, 1999).

A busca por sistemas mais corretos ambientalmente, em que não sejam utilizados solventes orgânicos, fez com que os processos de polimerização em emulsão e suspensão se tornassem mais demandados. A polimerização em emulsão consiste na utilização de uma fase aquosa, na qual o iniciador é solúvel, com adição de um surfactante, responsável por formar micelas que estabilizam as partículas poliméricas (LENZI *et al.*, 2005). O produto final da polimerização em emulsão consiste em um látex com partículas de tamanho nanométrico e que dispensa etapas de purificação, quando o produto é vendido na forma de látex, como no caso de algumas tintas. A principal vantagem desses processos é que é possível obter simultaneamente altas taxas de reação e massas molares elevadas. Os sistemas em emulsão estão associados fortemente à produção de tintas, adesivos e revestimentos (JENSEN *et al.*, 2016).

2.2.3 Polimerização em Suspensão

A polimerização em suspensão é um processo heterogêneo de polimerização que consiste na utilização de uma fase aquosa, composta principalmente de água, em que é dispersa a fase orgânica formada por um ou mais monômeros insolúveis na fase aquosa. A agitação do sistema faz com que gotículas de monômero sejam formadas e dispersas. As gotas de monômero são estabilizadas com uso de um agente de suspensão, também chamado estabilizante, que é dissolvido na fase aquosa e impede a coalescência das gotas monoméricas, diminuindo a tensão interfacial entre as gotas e a água e promovendo a estabilização. O iniciador utilizado nesses sistemas é solúvel apenas na fase orgânica, onde a reação ocorre (MACHADO *et al.*, 2007). A Figura 2.5 apresenta um esquema de um sistema de polimerização em suspensão.

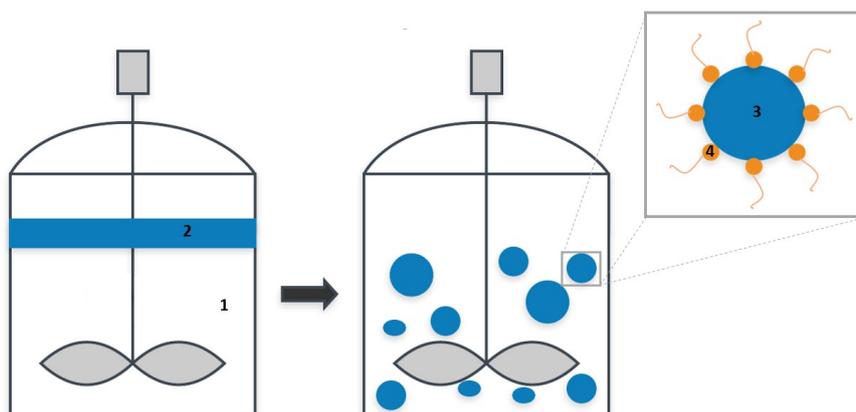


Figura 2.5: Esquema ilustrativo de um sistema de polimerização em suspensão: 1- Fase aquosa; 2- Fase orgânica; 3- Gota monomérica; 4- Agente de suspensão.

As gotas formadas inicialmente são convertidas progressivamente em esferas viscosas, que se transformam em partículas poliméricas firmes quando a conversão alcança entre 60 e 80%. A agitação e o agente de suspensão previnem que as gotas viscosas se aglomerem na fase aquosa (BROOKS, 2010b; ODIAN, 2004).

A polimerização em suspensão reúne muitos dos benefícios dos processos de polimerização em massa, solução e emulsão, enquanto reduz algumas das suas desvantagens. A viscosidade gerada nos sistemas em suspensão é menor, mesmo quando as conversões são altas, o que permite a obtenção de suspensões homogêneas, facilitando a remoção de calor e, portanto, o controle de temperatura. Além disso, as partículas

produzidas têm tamanhos na faixa de 5 a 1000 μm e a separação do produto final é feita de forma simples por sedimentação, sem necessidade de adição de outros componentes para promover coagulação final, possibilitando a obtenção de um produto final com menor nível de impurezas (BROOKS, 2010a).

É comum considerar cada gotícula de monômero da polimerização em suspensão como a miniatura de um sistema de polimerização em massa suspensas na fase aquosa, uma vez que a cinética de polimerização dentro de cada gota é similar à correspondente polimerização em massa (ODIAN, 2004). O produto final da polimerização em suspensão é constituído por partículas esféricas regulares, com tamanho e morfologia relativamente regulares, sendo assim um bom candidato para diferentes aplicações. A Tabela 2.3 reúne as vantagens e desvantagens dos sistemas de polimerização abordados.

2.2.3.1 Processos de Polimerização em Suspensão

A natureza do processo de polimerização utilizado interfere no comportamento cinético, na microestrutura e na homogeneidade do produto formado. Em particular, existem diferentes tipos de processos de polimerização em suspensão.

Na polimerização do tipo pérola, o monômero atua como solvente do polímero produzido. Conforme ocorre o avanço da polimerização, a viscosidade das gotas cresce e elas se transformam em esferas de material sólido. Nesse processo de polimerização, a distribuição de tamanhos das partículas formadas depende da distribuição de tamanhos das gotas da dispersão inicial de monômero em água e dos processos de quebra e coalescência ao longo da reação.

Na polimerização do tipo granular, o polímero não é dissolvido pelo seu monômero. Nesse caso, o polímero formado precipita ao longo da polimerização e, portanto, o aumento da viscosidade do meio ocorre de forma mais lenta, já que a fase dispersa contém monômero livre. O produto final é obtido na forma de pós ou grãos opacos e irregulares (MACHADO *et al.*, 2007).

A polimerização em semi-suspensão ou massa-suspensão é um processo que consiste em duas etapas. Inicialmente, é feita uma polimerização em massa. Uma vez atingida

Tabela 2.3: Vantagens e desvantagens dos principais processos de polimerização

Processo	Vantagens	Desvantagens
	- Formulação sem contaminantes	- Exige monômero com alta reatividade
Massa	- Moldagem simples e de baixo custo	- Difícil controle de temperatura - Formação de cadeias heterogêneas
		- Reações mais lentas
Solução	- Melhor homogeneidade do meio - Difícil remoção e recuperação de solvente	- Necessidade de soluções diluídas - Baixo rendimento
	- Menor viscosidade do meio	- Dependência do par monômero-solvente
Lama	- Facilidade de homogeneização do meio reacional - Separação simples do polímero formado	- Difícil remoção dos reagentes residuais
	- Facilidade de homogeneização do meio	- Necessidade de iniciador hidrossolúvel
Emulsão	- Uso da água como meio dispersante - Alta massa molar	- Difícil separação e purificação do polímero
	- Uso da água como meio dispersante	- Necessidade de intensa agitação
Suspensão	- Alta massa molar - Separação simples do polímero formado	- Difícil remoção dos reagentes residuais

uma conversão intermediária, a mistura reacional é levada a um reator que contém a fase contínua da polimerização em suspensão (água e o agente de suspensão) e a polimerização é continuada até a conversão final. Esse processo permite a obtenção de distribuições de tamanho de partícula mais estreitas, devido à redução da fase de aumento de viscosidade

características da polimerização em suspensão (BROOKS, 2010a; MACHADO *et al.*, 2007).

A polimerização em suspensão inversa consiste na dispersão de monômeros solúveis em água em uma matriz orgânica contínua. A etapa de iniciação pode ser iniciada pela decomposição do iniciador na fase orgânica, na fase aquosa ou em ambas as fases (BROOKS, 2010a; MACHADO *et al.*, 2007).

Existem ainda os processos de polimerização combinada em suspensão-emulsão, que possibilita a produção de polímeros com estrutura casca-núcleo ou com distribuições de massas molares bimodais. Nesses casos, pode ser feita a produção de um núcleo por polimerização em suspensão, seguida da formação da casca por polimerização em emulsão (MACHADO *et al.*, 2007).

2.2.3.2 Distribuição de Tamanhos de Partícula

A formação das partículas nos sistemas de polimerização em suspensão pode ser dividida em três etapas. Inicialmente, o monômero é disperso na fase aquosa, formando pequenas gotas que são estabilizadas pelo agente de suspensão utilizado e pela agitação do sistema. Esta etapa é chamada de nucleação. A segunda etapa depende dos fenômenos de quebra e coalescência. Ao entrar em contato com o agitador, as gotas se quebram, enquanto longe do impelidor as gotas coalescem, quando entram em contato umas com as outras. Esse balanço leva à formação de uma distribuição de tamanhos em pseudo-equilíbrio. Por último, a viscosidade atingida pelo sistema torna-se tão alta que as gotas passam a se comportar como partículas poliméricas sólidas, não mais quebrando ou coalescendo, permanecendo então com tamanho constante (JAHANZAD *et al.*, 2005).

Alguns fatores que afetam o tamanho médio e a distribuição de tamanhos das partículas são a agitação do sistema, o agente de suspensão escolhido e a respectiva quantidade utilizada, a concentração do iniciador e a temperatura de polimerização (JAHANZAD *et al.*, 2005; MANO e MENDES, 1999). As características geométricas do reator de polimerização em suspensão também afetam significativamente as distribuições de tamanhos das gotas. A quebra das gotas nas suspensões pode ser causada por forças

friccionais, por conta de cisalhamento viscoso, ou por forças de inércia, por meio de turbulência. A velocidade de agitação é bastante utilizada para controlar o tamanho de partículas na polimerização em suspensão. O aumento da agitação aumenta a taxa de quebra das gotas, gerando gotas menores, ainda que também possa colaborar com o aumento das taxas de coalescência por conta do aumento de frequência de choques entre as gotas (BROOKS, 2010a).

Os agentes de suspensão diminuem as taxas de coalescência entre as gotas ao diminuírem a tensão interfacial entre as gotas de monômero e a fase aquosa e ao se adsorverem sobre a superfície das gotas, formando uma camada protetora. Assim, o aumento da quantidade de agente de suspensão utilizado aumenta o número de partículas e diminui o tamanho das partículas formadas. Em alguns casos, faz-se adição retardada do agente de suspensão após a etapa de nucleação, para melhorar a estabilidade das partículas, sem afetar o número de partículas e a distribuição de tamanhos. Como a morfologia e o tamanho final das partículas são definidos principalmente pelo aumento de viscosidade durante as reações, a concentração do iniciador e a temperatura de reação, que atuam diretamente sobre a cinética de polimerização, são parâmetros também muito importantes nos sistemas de polimerização em suspensão (JAHANZAD *et al.*, 2005; ODIAN, 2004).

É importante ressaltar que o aumento das taxas de quebra das gotas com maiores velocidades de agitação pode elevar as taxas de transferência de massa no meio e, ao mesmo tempo, provocar a desestabilização do sistema. Em particular, o agente de suspensão pode não ser suficiente para manter a tensão superficial, devido ao menor tamanho das partículas e à maior área interfacial a ser recoberta. Assim, é possível que o aumento da agitação do sistema cause aglomeração das partículas em alguns casos devido à falta de agente de suspensão (SHINNAR, 1961). Além das variáveis mencionadas, o tipo de impelidor usado, a tensão interfacial, a viscosidade e as densidades das fases aquosa e orgânica também podem afetar o tamanho médio e a distribuição final de tamanhos das partículas (KONIJN *et al.*, 2014).

2.2.3.3 Distribuição de Massas Molares

O controle da massa molar média e da distribuição de massas molares é usualmente utilizado para obter materiais com determinadas propriedades físicas. A massa molar numérica média (\bar{M}_n) é determinada a partir do número de moléculas de polímero presentes na amostra do polímero, calculada na forma:

$$\bar{M}_n = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i} \quad (2.1)$$

em que n_i é o número de cadeias com massa molar M_i . A massa molar ponderal média depende do número e da massa das moléculas presentes na amostra, sendo representada pela expressão:

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i^2}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i} \quad (2.2)$$

O valor de \bar{M}_w/\bar{M}_n é igual a 1 no caso de polímeros monodispersos, em que todas as cadeias têm o mesmo tamanho. Na prática, o valor da massa molar ponderal média é sempre mais elevado que o da massa molar numérica média devido à heterogeneidade das amostras, que em geral apresentam cadeias de composições diferentes e tamanhos diferentes. Grande parte dos polímeros industriais têm a polidispersão (\bar{M}_w/\bar{M}_n) próxima de 2, mas pode atingir valores ainda mais altos (MANO e MENDES, 1999; ODIAN, 2004). A caracterização de polímeros com apenas uma das massas molares apresentadas é insuficiente, uma vez que propriedades como resistência mecânica e viscosidade das amostras são determinadas pelo tamanho das moléculas e sua distribuição.

Existem intervalos de massa molar para o qual determinada propriedade de um polímero é desejada em função da aplicação. Como amostras com uma mesma massa molar média podem apresentar diferentes distribuições de massas molares, as informações relativas à distribuição permitem a escolha mais adequada de um polímero para um desempenho ótimo em uma aplicação particular (MANO e MENDES, 1999).

A resistência mecânica dos materiais poliméricos aumenta consideravelmente com o aumento da massa molar média desses materiais, como pode ser visto na Figura 2.6.

Há uma massa molar média mínima, a partir da qual o material passa a apresentar uma resistência mecânica significativa. Acima desse ponto, a resistência aumenta rapidamente com a massa molar média, até que eventualmente atinge um valor limite (ODIAN, 2004).

De acordo com DOWDING e VINCENT (2000), a frequência de agitação, a concentração do agente de suspensão e a distribuição de tamanhos de partículas não afetam a cinética da reação, de maneira que as massas molares não são afetadas pelas mesmas variáveis que afetam as distribuições de tamanhos de partícula. De acordo com esses autores, isso permitiria o controle mais simples e desacoplado dessas importantes variáveis de processo. Assim, as distribuições de tamanhos de partículas podem ser controladas pela velocidade de agitação e pela adição do agente de suspensão, enquanto as massas molares podem ser controladas por compostos capazes de participar da reação e interromper o crescimento das cadeias.

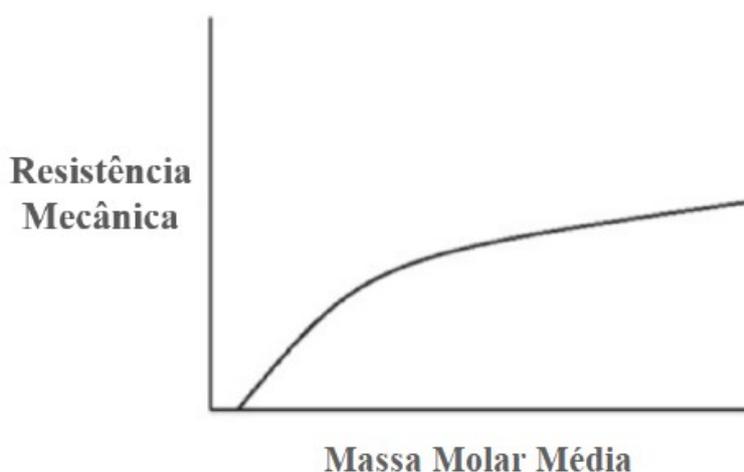


Figura 2.6: Variação da resistência mecânica com o aumento da massa molar média. Adaptado de ODIAN (2004).

2.2.4 Efeitos gel e vítreo

Nos sistemas de polimerização por radicais livres, as diferentes etapas reacionais podem ser afetadas por limitações difusionais, como os efeitos gel e vítreo. Em particular, devido à exotermicidade das reações de polimerização, a temperatura do meio reacional pode aumentar consideravelmente com o aumento da conversão. Quando as conversões

de monômero atingem a faixa de 20 a 40%, o aumento da viscosidade do meio reacional dificulta o processo de difusão das moléculas; assim, a velocidade de terminação pode cair drasticamente, levando a uma autoaceleração da polimerização e aumento descontrolado da temperatura do meio (AZEVEDO e PINTO, 2019; ODIAN, 2004).

O efeito do aumento descontrolado da temperatura e da viscosidade do meio pode influenciar as propriedades finais do polímero, especialmente os tamanhos de partícula e as distribuições de massas molares, que se tornam mais largas. Esse comportamento caracteriza o chamado efeito gel, efeito Trommsdorff ou efeito Norrish–Smith (MACHADO *et al.*, 2007; ODIAN, 2004). Além dos efeitos sobre as etapas de propagação e terminação das cadeias, o aumento da viscosidade também diminui o coeficiente de transferência de calor entre as paredes do reator e o fluido refrigerante da camisa, podendo acentuar o descontrole térmico da reação (MACHADO *et al.*, 2007; ODIAN, 2004).

O efeito vítreo é relevante em sistemas em que a temperatura reacional está abaixo da temperatura de transição vítrea do polímero formado em faixas de conversão superiores a 90%. A diminuição da mobilidade das cadeias gera eventualmente a redução de velocidade na etapa de propagação, levando à redução na velocidade de reação e das massas molares das cadeias. Assim, o efeito vítreo ocasiona o alargamento nas distribuições de massas molares e, a redução das taxas de reação e a redução das massas molares médias, afetando também as propriedades finais do polímero (MACHADO *et al.*, 2007; MANO e MENDES, 1999).

2.2.5 Temperatura de Transição Vítrea

A temperatura de transição vítrea (T_g) é característica de materiais poliméricos e representa a temperatura em que as cadeias poliméricas adquirem mobilidade segmental. Abaixo da T_g , o material não possui energia interna suficiente para permitir o deslocamento das cadeias e provocar mudanças de conformação. Fatores como rigidez da cadeia, polaridade, presença de ramificações, massa molecular, simetria molecular e copolimerizações podem alterar a T_g dos materiais poliméricos (CANEVAROLO JR,

S, 2006). No caso de polímeros policristalinos, mudanças na Tg ocorrem também com variações no grau de cristalinidade.

No caso de copolimerizações de polímeros aleatórios, em que as unidades monoméricas estão misturadas a nível molecular, a energia interna necessária para atingir a mobilidade das cadeias é afetada de forma ponderada pela contribuição de cada comonômero. Nesses casos, o valor respectivo da Tg do copolímero se situa entre os valores das Tg's apresentados pelos homopolímeros individuais (BAUR *et al.*, 2016). A Tg é uma importante propriedade de uso final dos polímeros porque o amolecimento do material acima da Tg provoca consequências nas aplicações reais desses materiais e mudanças nas características físicas do produto.

2.3 Liofilização

A liofilização é um método de secagem baseado no processo de sublimação e dessorção. Basicamente, o processo consiste na separação de água líquida de um produto sólido úmido ou de uma solução ou dispersão com determinada concentração por meio do congelamento da água presente e posterior remoção por sublimação a vácuo, deixando os solutos ou substratos na forma anidra ou quase anidra (FRANKS, 1998; TSINONTIDES *et al.*, 2004).

O processo de liofilização pode ser usualmente dividido em três etapas. Inicialmente, a temperatura é reduzida abaixo do ponto de congelamento da água e a amostra é congelada. Uma vez que a solução aquosa é completamente congelada, esta é submetida a vácuo e é fornecido calor ao sistema abaixo da pressão de vapor da água, de forma que a água é removida por sublimação. Esta fase é chamada de desidratação primária. Após essa etapa, o gelo formado no congelamento é eliminado, mas o material pode ainda se apresentar na forma de uma torta porosa, com 7 a 8% de umidade residual dissolvida no meio. É iniciada então a terceira etapa, em que a água é removida por dessorção e evaporação a vácuo (SIOW *et al.*, 2016). Durante o processo de liofilização, é importante que o sistema não exceda o ponto eutético crítico ou a temperatura de transição vítrea dos materiais cristalinos ou amorfos, respectivamente, para evitar a danificação do material

que se deseja secar.

A liofilização é muito comum nas indústrias alimentícia e farmacêutica, embora venha sendo substituída por processos mais baratos na indústria de alimentos. Ainda que seja um processo caro, devido a suas características operacionais intrínsecas, a liofilização vem se tornando comum na indústria farmacêutica, uma vez que o custo de desenvolvimento e fabricação pode ser justificado pela qualidade necessária ao produto final e pelos critérios de qualidade necessários (FRANKS, 1998; SIOW *et al.*, 2016). Além disso, produtos naturais ou complexos podem apresentar baixa resistência à temperatura, tornando a remoção de umidade por adição de calor a quente inapropriada.

2.4 Escalonamento

Os processos de agitação líquido-líquido envolvem muitos fenômenos simultâneos e interdependentes, como dispersão, coalescência, suspensão, transferência de calor e massa e reação química. Além disso, processos como os de polimerização em suspensão devem ser capazes de produzir esferas regulares de tamanhos específicos, bem como permitir a transferência de calor eficiente e a manutenção das gotas e partículas de polímero formados na suspensão (PAUL *et al.*, 2004). Por isso, fazer com que o aumento de escala seja bem sucedido pode envolver uma série de etapas em escala laboratorial que são complicadas de traduzir para as escalas industriais. Em muitos casos, o aumento direto da escala dos processos químicos pode ser simples; entretanto, em outros casos as diferenças dos processos de mistura entre diferentes escalas podem resultar em reduções de rendimento e seletividade. No caso de sistemas que envolvem mistura, os experimentos em laboratório podem não ser suficientes para permitir a observação das limitações existentes nas escalas maiores, uma vez que o tempo de mistura e a micromistura nos pequenos sistemas podem mascarar os problemas existentes nas maiores escalas (PAUL *et al.*, 2004).

Em particular, os fatores geométricos dos vasos interferem muito no processo de mistura. As relações entre diâmetro e altura podem não ser muito significativas na escala laboratorial, mas podem ser modificadas quando o sistema é escalonado, interferindo

nas relações entre fases gasosas e líquidas e modificando todo o sistema de mistura no reator. Além disso, a presença de chicanas, frequentes em reatores de maiores tamanhos, possibilita a formação de vórtices com características de mistura diferentes dos apresentados em reatores menores, modificando a homogeneidade do sistema, bem como as taxas de transferência de calor no meio.

Na polimerização em suspensão, existe um conflito entre a capacidade de manter as gotas em suspensão e a qualidade da dispersão das gotas, uma vez que grandes gotas uniformes devem ser formadas, embora a suspensão dessas gotas possa se tornar um problema por conta da diferença de densidade entre as fases. Em geral, o aumento da velocidade de agitação nesses sistemas leva a uma diminuição no tamanho das gotas. No entanto, o tamanho das gotas que podem ser suspensas aumenta com a velocidade de agitação (PAUL *et al.*, 2004).

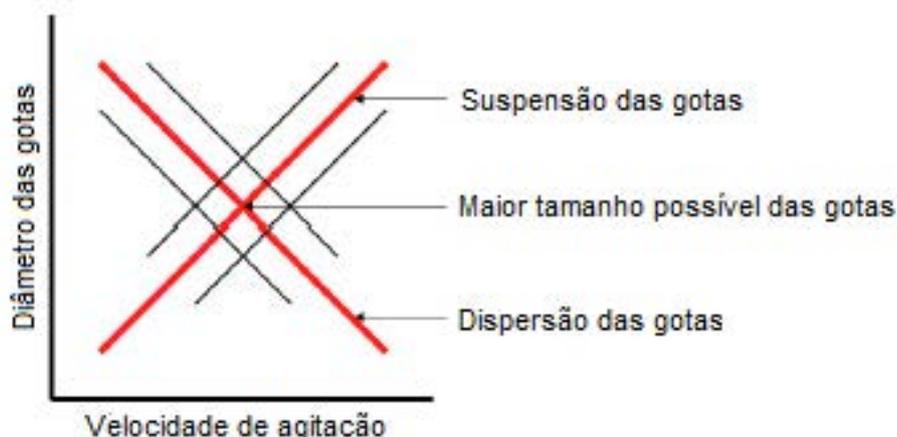


Figura 2.7: Relação entre a suspensão e dispersão das gotas. Adaptado de PAUL *et al.* (2004). As curvas podem ser deslocadas com a mudança das condições de operação.

A Figura 2.7 ilustra a interação entre os mecanismos de suspensão e a dispersão das gotas na polimerização em suspensão. Diferentes combinações entre a agitação do sistema e o agente de suspensão utilizado podem deslocar a posição das linhas de equilíbrio para atender diferentes requisitos de tamanho das microesferas de polímero formadas, como pode ser visto pelas linhas mais finas (pretas) da Figura 2.7. Em tese, a intersecção entre as curvas revela o maior tamanho possível das gotas monoméricas no meio agitado favorecendo tanto a dispersão quanto a suspensão das gotas (PAUL *et al.*, 2004).

Uma das grandes preocupações durante o escalonamento de processos químicos em reatores do tipo batelada é o controle de temperatura, no caso de reações exotérmicas, uma vez que a área de transferência de calor por unidade de volume varia entre as escalas, o que em geral, afeta o rendimento e qualidade dos produtos produzidos (LAIRD, 2010). MACHADO (2015) observou que, devido às características do processo, a operação de reatores de polimerização em suspensão em forma isotérmica parece impossível sem que sejam utilizadas estratégias de alimentação do monômero, principalmente devido ao efeito gel. Isso impõe restrições adicionais ao trabalho de escalonamento.

Diferenças de seletividade dos materiais também podem ocorrer durante o aumento de escala, devido às diferenças nas taxas de transferência de massa, especialmente relacionadas à menor agitação nas escalas maiores. Uma alternativa é a adição dos reagente em regiões de alta turbulência, como nas proximidades das pás do agitador ou em circuitos de recirculação. Outra alternativa é adicionar os reagente com viscosidade e temperatura próximas aos já presentes no vaso, facilitando a transferência de massa e calor (LAIRD, 2010). Reações envolvendo duas fases são muito sensíveis à posição do agitador no vaso, bem como ao tipo, diâmetro e forma do agitador. É recomendado que durante o escalonamento sejam mantidos constantes a razão entre a área interfacial e o volume total do reator (LAIRD, 2010).

O desempenhos dos vasos de mistura depende principalmente da geometria espacial e do tipo de agitador. Esses sistemas são influenciados por parâmetros como a velocidade de agitação e o diâmetro do agitador, o que indica que a similaridade do número de Reynolds seja adequada (ZLOKARNIK, 2002). Por isso, as principais regras de escalonamento para vasos de agitação citadas pela literatura relacionam a velocidade de agitação com características geométricas, como diâmetro de impelidor, altura e velocidade de agitação. A Tabela 2.4 apresenta as diferentes relações de similaridade que relacionam essas variáveis.

Ao realizar o aumento de escala em tanques agitados, a velocidade do agitador geralmente diminui e a velocidade da ponta aumenta, resultando em menor cisalhamento médio e maior taxa de cisalhamento máximo na ponta da lâmina. Uma das regras de

escalonamento mais comuns é manter a razão potência por volume (P/V) constante, de forma a obter uma similaridade parcial entre os sistemas. Se o aumento de escala for baseado em manter a energia constante por unidade de volume (P/V), a taxa de cisalhamento do rotor torna-se menor no vaso maior; contudo, a alteração nas distribuições de cisalhamento podem afetar significativamente o desempenho do misturador. Entretanto, não é possível esperar que as diferenças de transferência de massa e calor no aumento de cada escala sejam superados simplesmente pela razão entre potência e volume. Parece razoável imaginar que cada processo obedeça leis próprias, que apresentam similaridades específicas (ZLOKARNIK, 2002).

Tabela 2.4: Regras de similaridade para tanques agitados. Adaptado de JUNIOR *et al.* (2007).

Regra	Correlação
Similaridade Geométrica	$h/H=d/D$
Similaridade Dinâmica	$N=(d/D)^2 n$
Similaridade da relação P/V	$N=(d/D)^{0,667} n$
Similaridade da Superfície	$N=(d/D)^{1,5}$
Velocidade de borda do impelidor	$N=n d/D$

Onde as variáveis são diâmetro de impelidor d , altura h e velocidade de agitação n e D , H e N , para o sistema na nova escala. Cada regra de similaridade procura manter constantes diferentes características dos sistemas. A similaridade geométrica busca manter a proporção entre as medidas espaciais que caracterizam os vasos agitados, enquanto a similaridade dinâmica procura manter as características do escoamento constantes, descrevendo melhor os sistemas dominados pelas grandes escalas, regidos pela macromistura. A similaridade da relação P/V procura manter a taxa de dissipação de potência por unidade de volume constante e descreve bem os sistemas dominados pela micro-mistura. A similaridade da superfície procura manter as tensões sobre as gotas constantes e a velocidade de borda do impelidor é usada para manter constante a relação torque/volume, mantendo a velocidade máxima desenvolvida no impelidor constante.

Apesar do objetivo no processo de escalonamento ser manter as características

físicas e operacionais constantes nos dois sistemas, não é possível manter constantes todas as relações entre as forças desenvolvidas em um tanque agitado. Essas relações são geralmente medidas pela análise dos números adimensionais, como o número de Reynolds, que mede a relação entre as forças de inércia e as forças viscosas, o número de Fr , que mede a relação entre as forças de inércia e a força gravitacional, e o número de Weber, que mede a relação entre as forças de inércia e a tensão superficial.

Ainda que mantidas constantes as características geométricas dos sistemas, o aumento de escala pode levar ao surgimento de limitações não observadas em escala laboratorial. JUNIOR *et al.* (2007); PAUL *et al.* (2004) cita casos de aumento de escala em reatores de polimerização em suspensão em que processos bem estabelecidos em escala laboratorial, quando escalonados a reatores maiores, ainda que mantidas as semelhanças geométricas, levaram à formação de camadas separadas de fase orgânica e aquosa. A formação de camadas separadas leva à polimerização em massa do sistema. Tal fato pode ser explicado pela formação de vórtices, que levam a fase aquosa ao fundo do reator e promovem sua completa separação. É possível que as diferenças no arrasto nas paredes do vaso impeçam que o vórtice profundo se forme no reator menor; o que pode ser resolvido com adição de um segundo agitador e, conseqüentemente, perda da relação de similaridade.

Além dos fatores já mencionados, PAUL *et al.* (2004) observaram que fatores como o tempo de mistura para homogeneização do meio, o tempo de adição dos reagentes e o ponto de adição podem ser fatores que afetam muito o aumento de escala dos processos de polimerização.

2.5 Considerações finais

A técnica de embolização vascular aparece como alternativa de procedimento menos invasivo para tratamento de tumores, miomas, malformações e atividades pré-cirúrgicas. A ampliação do uso desse tipo de procedimento pode levar não só à redução de custos, como ao aumento da qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, o estudo de polímeros para aplicações biomédicas vem crescendo, devido à ampla gama de propriedades que esses materiais podem apresentar. Ainda que sistemas à base de PVA e

P(VAc-co-MMA) já venham sendo estudados, ainda existem limitações para o uso dessas partículas em aplicações de embolização.

Propriedades importantes, como o tamanho médio e distribuição de tamanhos das partículas, bem como as distribuições de massas molares dos polímeros, podem ser alterados por mudanças nas condições operacionais do sistema de polimerização em suspensão.

Por isso, é necessário compreender como as variáveis de operação afetam as características do produto final nas diferentes escalas. No entanto, o estudo do escalonamento dos processos envolve a avaliação de limitações difusionais e características geométricas dos sistemas, sendo que a realização de ensaios em escala laboratorial pode mascarar efeitos que podem ser de grande relevância em sistemas com maiores escalas.

Dessa forma, o presente trabalho busca estudar características de diferentes formulações de polímeros usados para aplicações em procedimentos de embolização vascular, estudando o efeito que diferentes condições operacionais exercem sobre as partículas poliméricas produzidas em diferentes escalas.

Capítulo 3

Materiais e Métodos

3.1 Reagentes

Os principais materiais utilizados para realização das reações de copolimerização em suspensão e caracterizações deste trabalho são listados a seguir:

- acetato de vinila (VAc) (Sigma Aldrich, EUA) com pureza mínima de 99,5%, utilizado como monômero nas reações de copolimerização;
- metacrilato de metila (MMA) (Vetec, Brasil) com pureza mínima de 99,5%, utilizado como monômero nas reações de copolimerização;
- peróxido de benzoíla (BPO) (Vetec, Brasil) com 99% de pureza mínima e 25% de umidade, utilizado como iniciador nas reações de copolimerização;
- poli(álcool vinílico) (PVA) (Vetec, Brasil) com 98% de pureza mínima, grau de hidrólise de 88% e $M_w=2,5 \times 10^4$ Da, utilizado como agente de suspensão nas reações de copolimerização;
- bicarbonato de sódio P.A. (Vetec, Brasil) com pureza mínima de 99,7%, utilizado nas reações de hidrólise;
- tetra-hidrofurano (THF) (Vetec, Brasil) com pureza mínima de 99,5%, utilizado como solvente nas análises de cromatografia de permeação em gel (GPC);

- clorofórmio deuterado (CDCl_3) (Sigma Aldrich, EUA) com pureza mínima de 99%, usado como solvente para análises de ressonância magnética nuclear.

3.2 Equipamentos e acessórios

Os equipamentos utilizados nas reações de copolimerização são listados abaixo:

- placa de agitação - IKA, modelo C-MAG HS7 (Rio de Janeiro, Brasil), utilizada para solubilização do iniciador na fase orgânica e do agente de suspensão na fase aquosa;
- balança analítica - BEL Equipamentos Analíticos (Piracicaba, Brasil), modelo U210A, com capacidade para pesar materiais de 100 mg até 210 g, utilizada para pesagem dos reagentes e produtos reacionais;
- reator de vidro com capacidade de 100 mL modelo EasyMax102 (Mettler Toledo, Ohio, EUA) encamisado, equipado com termopar, agitador e condensador;
- reator de aço INOX 304 AISI (Parr, Rio de Janeiro, Brasil), com capacidade de 1 litro, equipado com agitador mecânico com impelidores de 6 pás inclinadas em 45° ;
- reator encamisado de aço INOX 304 AISI (Implantação, Rio de Janeiro, Brasil) com capacidade de 12 litros e equipado com agitador mecânico acoplado a inversor de frequência, com dois impelidores de quatro pás inclinadas em 45° cada uma provido de 3 chicanas retas posicionadas a 120° uma da outra ao longo da circunferência do reator;
- bomba de vácuo (Quimis, modelo Q355D2, São Paulo, Brasil) e materiais auxiliares necessários para seu funcionamento (kitassato, funil de büchner), utilizada para lavagem e filtração das amostras;
- papel de filtro qualitativo (Qualy, São Paulo, Brasil), com 12,5 cm de diâmetro, 205 μm de espessura e maioria dos poros com 14 μm de diâmetro, usado na filtração das amostras;

- liofilizador (Liotop, modelo LP1040, Rio de Janeiro, Brasil) com capacidade de 40 kg de gelo e 3,00 m² de área total.

Para as análises de caracterização das amostras, foram utilizados os seguintes equipamentos:

- cromatógrafo de permeação em gel (GPC) da Viscotek (Houston, Estados Unidos), modelo GPC Max VE 2001, equipado com amostrador automático e detector refratométrico (Viscotek 3580);
- analisador termogravimétrico (TGA) da Perkin Elmer (Ohio, Estados Unidos), modelo DSC 8500;
- calorímetro diferencial de varredura (DSC) da Perkin Elmer (Ohio, Estados Unidos), modelo 8500;
- espectrômetro de ressonância magnética nuclear (RMN) da Varian Mercury (Califórnia, EUA), modelo VX300;
- espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) da Thermo Scientific (Massachusetts, Estados Unidos), modelo Nicolet 6700.

3.3 Homopolimerização em Suspensão

A reação de homopolimerização em suspensão do acetato de vinila foi feita em um reator encamisado de aço INOX 304 AISI de capacidade de 10 litros, equipado com agitador mecânico com impelidores de quatro pás inclinadas em 45°. Inicialmente, preparou-se a fase aquosa misturando as quantidades de PVA e água de forma a obter uma solução 0,9% em massa de PVA, mantendo-a sob agitação constante, de forma a atingir completa solubilização após 24 horas. A fase orgânica foi preparada misturando o monômero e o iniciador na proporção de 1,6% em massa de iniciador em relação ao monômero, até completa solubilização. As fases orgânica e aquosa foram adicionadas no reator sob agitação de 500 rpm e temperatura ambiente. Em seguida, a temperatura

foi programada para atingir o valor de 80 °C e a agitação utilizada foi de 1000 rpm. Após 3 horas de reação, a temperatura foi elevada para 90 °C, de forma a garantir a completa conversão. Ao fim de 4 horas de reação, a agitação foi reduzida para 300 rpm e a temperatura foi reduzida para 25 °C, finalizando assim o experimento. As quantidades de reagente utilizadas estão apresentadas na Tabela 3.1. Essa reação foi realizada na forma sugerida por AZEVEDO e PINTO (2019) com o objetivo de verificar a possibilidade de conduzir a reação em maior escala que a originalmente proposta por PEIXOTO *et al.* (2006).

Tabela 3.1: Reagentes utilizados na homopolimerização do PVAc.

	Quantidade (g)	
Fase Orgânica	VAc	1500
	BPO	22,5
Fase Aquosa	Água	4500
	PVA	40,5

3.4 Reações de Hidrólise

As reações de hidrólise foram realizadas seguindo um planejamento fatorial completo a dois níveis, com dois fatores e 3 réplicas no ponto central. Os experimentos foram realizados sob temperatura controlada de 30 °C e agitação de 500 rpm durante o tempo determinado pelo experimento. Foi utilizada uma solução básica de NaOH com concentração 15 M. As quantidades de solução foram adicionadas de forma a manter o meio na concentração determinada de cada nível fatorial. Em todos os experimentos foram utilizados 20 g de polímero seco. A Tabela 3.2 apresenta o planejamento utilizado. A temperatura foi mantida ao redor de 30 °C para evitar a aglomeração do PVAc durante o tratamento cáustico. Os tempos de reação e a concentração da soda foram definidos como sugerido por OLIVEIRA *et al.* (2015).

Tabela 3.2: Planejamento experimental utilizado para as reações de hidrólise do PVAc.

Experimento	Tempo de reação	Concentração de NaOH no meio
1	-	-
2	+	-
3	-	+
4	+	+
5	0	0
6	0	0
7	0	0

1:Tempo de reação: 60 min(-1), 90 min(0), 120 min(+1)
2:Concentração de NaOH no meio: 1M(-1), 3M(0), 5M(+1)

3.5 Copolimerizações em Massa

As reações de copolimerização em massa foram realizadas em tubos de ensaio tampados e submersos em um banho de silicone. Inicialmente, foram adicionadas as quantidades determinadas de monômeros e iniciador no tubos, seguindo as proporções de 5, 10, 15, 20, 30, 40 e 50% em massa de metacrilato de metila na mistura com acetato de vinila. Em seguida, o sistema foi submergido no banho na temperatura de 80 °C. Ao fim de 4 horas de reação, os tubos foram retirados, pesados e colocados em uma estufa de recirculação, para garantir a remoção dos monômeros residuais no sistema. A massa dos tubos foi medida diariamente, até que se mantivesse estável, quando se admitiu que o monômero residual havia sido removido. A Tabela 3.3 apresenta as quantidades de reagente utilizadas. Essas reações foram conduzidas com o objetivo de avaliar como os teores de MMA afetam as Tg's dos produtos finais obtidos.

Tabela 3.3: Quantidades de reagentes utilizadas nas copolimerizações em massa.

Experimento	VAc (g)	MMA (g)	%(m/m)
1	2	0	0
2	1,9	0,1	5
3	1,8	0,2	10
4	1,7	0,3	15
5	1,6	0,4	20
6	1,4	0,6	30
7	1,2	0,8	40
8	1	1	50

3.6 Copolimerizações em Suspensão

As reações de copolimerização em suspensão foram realizadas em escala de bancada (1 L) e piloto (10 L). A proporção de comonômero (MMA) empregada foi de 10% (em massa) em relação à quantidade total de monômero.

De forma a avaliar a influência da velocidade de agitação e da razão entre a fase orgânica e a fase aquosa sobre as distribuições de tamanhos de partícula, foi proposto um planejamento fatorial completo (2^2) com três réplicas no ponto central, apresentado na Tabela 3.4. Devido a limitações operacionais, nos experimentos feitos no reator de volume de 1 litro foi utilizado o valor de 900 rpm como velocidade máxima.

Para as reações em ambas as escalas, inicialmente preparou-se a fase aquosa misturando as quantidades de PVA e água, de forma a obter uma solução 0,4% em massa de PVA, mantendo-a sob agitação constante até atingir a completa solubilização após 24 horas. A fase orgânica foi preparada misturando os monômeros e o iniciador (1,6% em relação aos monômeros) até completa solubilização. As fases orgânica e aquosa foram adicionadas ao reator sob agitação de 500 rpm e na temperatura ambiente. Foram utilizadas as velocidades de agitação de 600, 800, 900 e 1000 rpm e razões entre fase orgânica e fase aquosa de 20, 30 e 40% (em massa). Em seguida, a temperatura foi programada para atingir o valor de 80 °C e a agitação foi estabelecida no valor

determinado para o experimento. Após 4 horas, a agitação foi reduzida para 300 rpm e a temperatura foi reduzida para 25 °C, finalizando assim a reação. O produto final foi armazenado em recipientes de vidro para posterior liofilização.

Tabela 3.4: Planejamento experimental utilizado nas reações de copolimerização em suspensão.

Experimento	Velocidade de Agitação	Razão Fase Orgânica/Fase Aquosa
1	-	-
2	+	-
3	-	+
4	+	+
5	0	0
6	0	0
7	0	0

1: Velocidade de agitação: 600 rpm(-1), 800 rpm(0), 1000 rpm(+1)*

2: Razão entre fase orgânica e a fase aquosa: 20% (-1), 30%(0), 40% (+1)

*No caso do reator de 1 litro, foi utilizada a velocidade de 900 rpm.

3.6.1 Processo em escala de bancada

As reações em escala bancada foram realizadas no Laboratório de Simulação e Controle de Processos (LMSCP) em um reator de aço INOX 304 AISI, com capacidade de 1 litro, equipado com agitador mecânico com impelidores de 6 pás inclinadas em 45° (Figura 3.1). O aquecimento foi realizado por meio de uma manta térmica e o resfriamento foi realizado com auxílio de um banho termostático. O sistema não conta com uso de condensadores; porém, são utilizadas válvulas de alívio de pressão para o caso de descontrole térmico. Devido a limitações operacionais, no caso deste processo a velocidade máxima utilizada foi de 900 rpm.

Tabela 3.5: Quantidades utilizadas nas reações de copolimerização em escala de bancada.

Razão da Fase Orgânica		20%	30%	40%
Fase Orgânica Quantidade (g)	VAc	106,3	159,4	212,5
	MMA	11,8	17,7	23,6
	BPO	1,9	2,9	3,8
Fase Aquosa Quantidade (g)	Água	478,1	418,3	358,6
	PVA	1,9	1,7	1,4



Figura 3.1: Reator utilizado para conduzir as reações em escala bancada e esquema de pás do agitador.

3.6.2 Processo em escala piloto

As reações em escala piloto foram realizadas no Laboratório de Engenharia de Polimerização (EngePol) em um reator encamisado de aço INOX 304 AISI com capacidade de 10 L e equipado com agitador mecânico com impelidores de quatro pás inclinadas em 45° (Figura 3.2). O sistema não conta com uso de condensadores, porém são utilizadas válvulas de alívio de pressão para o caso de descontrole térmico. As quantidades de reagentes utilizadas nas reações são apresentadas na Tabela 3.6.

Tabela 3.6: Quantidades utilizadas nas reações de copolimerização em escala piloto.

Razão de Fase Orgânica		20%	30%	40%
Fase Orgânica Quantidade (g)	VAc	1062,7	1594,1	2125,4
	MMA	118,1	177,1	236,2
	BPO	19,2	28,8	38,4
Fase Aquosa Quantidade (g)	Água	4780,8	4183,2	3585,6
	PVA	19,2	16,8	14,4



Figura 3.2: Reator utilizado para conduzir as reações em escala piloto e esquema das pás do agitador.

3.6.3 Características geométricas dos reatores utilizados

A Figura 3.3 apresenta um esboço esquemático dos reatores utilizados e a Tabela 3.7 apresenta as suas dimensões características.

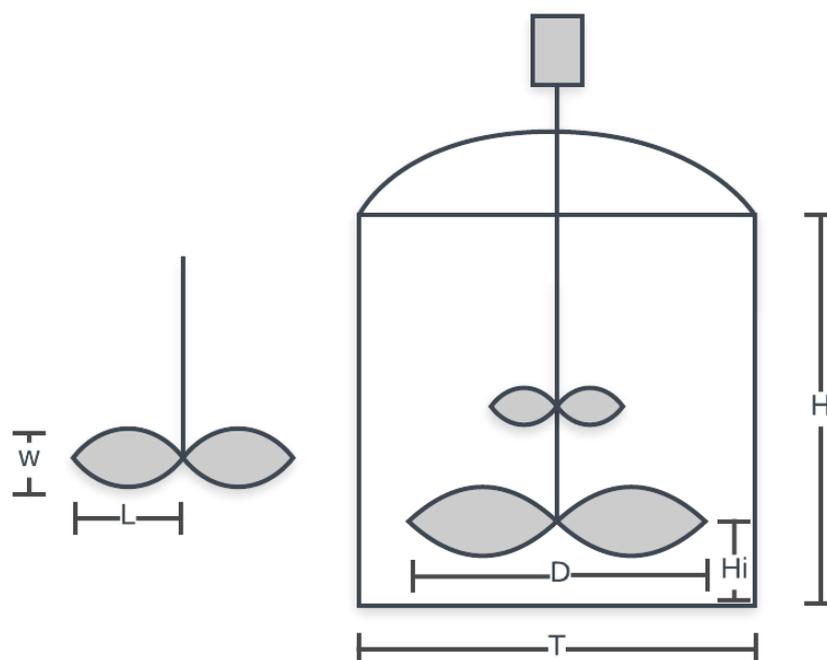


Figura 3.3: Esboço esquemático dos reatores utilizados.

É importante mencionar que, no caso do reator de maior escala, foram utilizadas chicanas para evitar a formação de vórtices durante o processo de mistura. O uso de chicanas é fundamental para prevenir a aglomeração do material no meio de reação. Já no reator em menor escala, esse recurso não foi utilizado. A forma de adição da carga monomérica foi também diferente nos dois sistemas. Devido a limitações operacionais do reator de 1 litro, toda a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa sem agitação. Nesse caso, o sistema foi fechado e só então foi iniciada a agitação do meio. Já no caso do reator em maior escala, a adição da fase orgânica foi feita com a fase aquosa presente no interior do reator e sob agitação constante.

3.6.4 Caracterizações

3.6.4.1 Infravermelho por Transformada de Fourier - FTIR

A partículas poliméricas foram analisadas por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), com o objetivo de verificar a composição química dos polímeros produzidos. Para a análise, as amostras foram compactadas em pastilhas de

Tabela 3.7: Dimensões características dos reatores utilizados.

	Reator 1L (cm)	Reator 10L (cm)
H	15,5	30,2
D	5,0	8,0
T	12,3	25,0
Hi	3,4	4,8
W	1,0	2,0
L	1,8	5,0

KBr. O equipamento utilizado foi um espectrofotômetro FT-IR (Mid-IR), modelo Nicolet 6700 (ThermoElectron Corporation, Massachusetts, USA). Foram realizados 64 scans para executar as varreduras de linha base e as varreduras das amostras foram feitas 128 vezes. Os espectros apresentados são médias das varreduras feitas. As análises de infravermelho foram realizadas na região do infravermelho médio ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) com precisão de 1 cm^{-1} .

3.6.4.2 Ressonância Magnética Nuclear - RMN

A técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica analítica por meio da qual um núcleo absorve a radiação eletromagnética de uma frequência específica, na presença de um campo magnético. A análise do espectro de RMN ^{13}C associada com a análise de espectros de RMN ^1H permite que se estude a fórmula molecular da substância, a fórmula estrutural e a disposição espacial dos átomos (PAVIA *et al.*, 2009).

As composições dos copolímeros produzidos foram analisadas por RMN em um equipamento modelo VX300 da Varian Mercury (Califórnia, EUA), para verificar a proporção entre os monômeros utilizados. As análises foram realizadas com frequência de 300 MHz para ^1H -RMN e 75 MHz para ^{13}C -RMN, em tubos de 5 mm, utilizando clorofórmio deuterado como solvente na temperatura ambiente.

3.6.4.3 Determinação da Temperatura de Transição Vítrea

A temperatura de transição vítrea foi determinada por análise de calorimetria diferencial de varredura (DSC). As análises foram realizadas em um equipamento TA Instruments (modelo Q1000, New Castle, EUA). Aproximadamente 6 mg da amostra foram pesados em cadinhos de alumínio fechados. As amostras foram submetidas a uma faixa de aquecimento de -25 a 250 °C, a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min sob atmosfera de nitrogênio. Como referência, utilizou-se um cadinho de alumínio vazio. Os termogramas foram obtidos do segundo ciclo de aquecimento e resfriamento, para eliminar a história térmica do polímero.

3.6.4.4 Distribuição de Massas Molares

A determinação da massa molar ponderal média (M_w), da massa molar numérica média (M_n), do índice de polidispersão (IP) e da distribuição de massas molares das amostras foi feita por cromatografia de permeação em gel. A Cromatografia de Permeação em Gel (GPC), ou Cromatografia por Exclusão de Tamanho (SEC), consiste em um tipo de cromatografia líquida baseada na passagem de uma solução da amostra por um gel poroso, que permite a separação de moléculas com diferentes tamanhos (LUCAS *et al.*, 2001).

Inicialmente, uma solução de polímero (fase móvel) é introduzida na coluna recheada por um gel poroso (fase fixa), que idealmente não apresenta qualquer tipo de interação com a amostra a ser analisada, dado que o interesse é que a separação seja resultante da diferença dos tamanhos das cadeias. Moléculas de tamanhos maiores atravessam a coluna mais rapidamente, não sendo retidas nos poros, enquanto moléculas de tamanhos menores penetram nos poros, levando a tempos de retenção maiores. Durante a análise, a concentração é registrada como função do volume de detecção com auxílio de um detector de índice de refração.

As análises foram realizadas com um equipamento da Viscotek (modelo GPC Max VE 2001, Worcestershire, Reino Unido) equipado com um detector refratométrico (Viscotek, modelo VE 3580, Worcestershire, Reino Unido) e um conjunto de colunas fornecidas pela

Shodex (modelo KF-804L e KF-805L, Tóquio, Japão) com tamanhos máximos de poro de $1,5 \times 10^3$ e 5×10^3 Å. Padrões de poliestireno com massas molares que variam de 5×10^2 para 1×10^6 g/mol foram utilizados para calibrar o equipamento. As análises foram realizadas com amostras de polímeros secos dissolvidos em THF em concentrações de 1,0 mg/mL na temperatura ambiente, mantido a uma vazão constante de 1,0 mL/min.

3.6.4.5 Distribuição de Tamanhos de Partícula

A técnica de espalhamento de luz é baseada na variação angular da intensidade de luz espalhada pelas partículas dispersas em uma amostra. Enquanto partículas pequenas dispersam a luz em ângulos grandes, partículas grandes dispersam a luz em pequenos ângulos. O tamanho das partículas é indicado como o diâmetro de uma esfera de volume equivalente. As distribuições de tamanho de partícula foram medidas usando um equipamento Mastersizer 2000 (Malvern, Worcestershire, Reino Unido). A fonte de luz continha um laser de hélio-neon, com comprimento de onda de 632,8 nm, permitindo a caracterização de tamanhos de partícula na faixa de 0,01 a 3000 μm . As amostras foram dispersas em água destilada e as medições foram realizadas na temperatura ambiente.

3.6.4.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para visualização da superfície das micropartículas obtidas, foram realizadas análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV). As amostras foram metalizadas com ouro em um metalizador (modelo Emitech K550, Kent, Inglaterra) e mantidas por dois minutos sob corrente de 35 mA, com taxa de deposição de 50 nm/min e partículas com tamanhos de 5 nm, com o objetivo de aumentar a condução da superfície do material e possibilitar a obtenção de imagens com melhor resolução. Para realização das análises, foi utilizado um microscópio eletrônico de varredura da marca JEOL Milestones (modelo 6460LV, Tóquio, Japão), equipado com filamento de tungstênio e resolução de 10 nm, operando com tensão máxima de 30 kV.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

Este trabalho foi estruturado em três fases. Inicialmente, foi realizada uma etapa de avaliação da produção do poli(acetato de vinila) em reator de 10L, para uso como produto para embolização. Em seguida, foi explorada a adição de MMA no sistema, de forma a melhorar as propriedades térmicas e morfológicas do material. Por fim, foram estudadas diferentes condições operacionais para produção do material desejado em diferentes escalas.

4.1 Polimerização do Acetato de Vinila

Na etapa inicial deste trabalho, foram estudadas partículas de PVAc produzidas via polimerização em suspensão, seguindo a metodologia proposta por PEIXOTO *et al.* (2006) em um reator de 1L. Uma vez que procedimento de produção desse material era conhecido pelo grupo de pesquisa, a reação foi realizada no reator em escala piloto, com volume de 10L, de forma a observar seu comportamento em um sistema em um processo de maior escala.

A Figura 4.1 mostra a distribuição de massas molares do homopolímero produzido. É possível observar que a distribuição obtida foi unimodal, apresentando M_n de 37×10^3 Da e M_w 150×10^3 Da e índice de polidispersão de 4,04 que condiz com os resultados já apresentados por PEIXOTO *et al.* (2006). Os altos valores dos índices de polidispersão (maiores que 3) são comuns em polimerizações de acetato de vinila por conta das intensas

reações de transferência de cadeia para o polímero (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

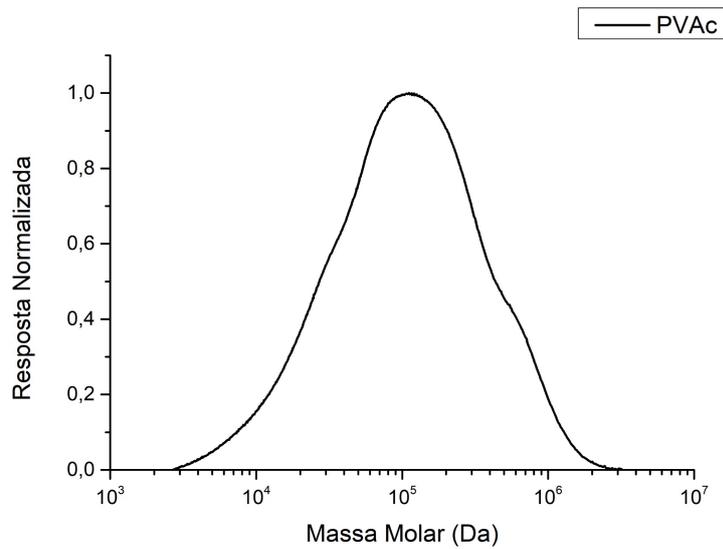


Figura 4.1: Distribuição de massas molares da amostra de homopolímero de PVAc produzido no reator piloto.

A Figura 4.2 mostra a distribuição de tamanhos de partícula da amostra produzida. A distribuição obtida foi unimodal e com faixa de tamanhos entre 10 e 1000 μm . A faixa de tamanhos das partículas, ainda que ampla, se submetida a uma etapa de separação, pode levar a tamanhos adequados para diferentes procedimentos de embolização vascular, já que se requerem partículas com diâmetros característicos entre 50 μm e 500 μm .

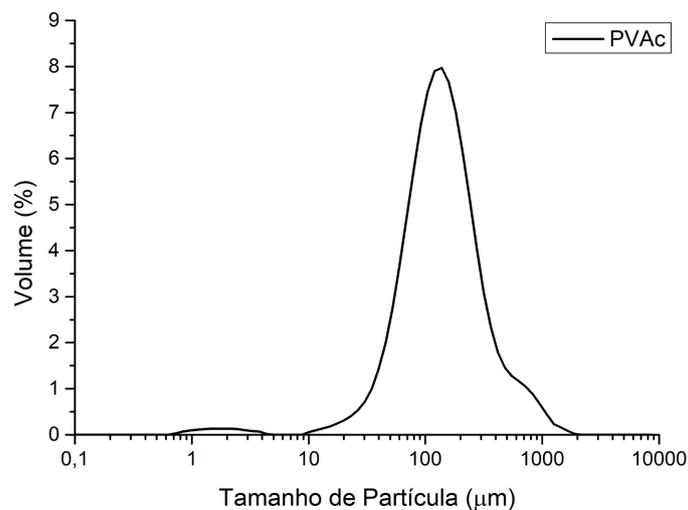


Figura 4.2: Distribuição de tamanhos de partícula do homopolímero de PVAc produzido no reator piloto.

De forma geral, as partículas produzidas apresentaram morfologia esférica e superfície lisa, adequadas boas para aplicação em procedimentos de embolização. Entretanto, durante o processo de produção, o material formou muitos aglomerados, como pode ser observado nas micrografias apresentadas na Figura 4.3. A ocorrência de aglomerados em polimerizações que utilizaram o acetato de vinila é característica, devido aos baixos valores de Tg deste material, próxima a 31 °C (MARK, 2007; ODIAN, 2004). Os aglomerados podem ser formados durante a reação ou durante o processo de filtração e secagem, prejudicando a etapa de produção e aumentando o risco de embolização, caso os agregados se desfaçam durante a aplicação ou migrem para outros vasos.

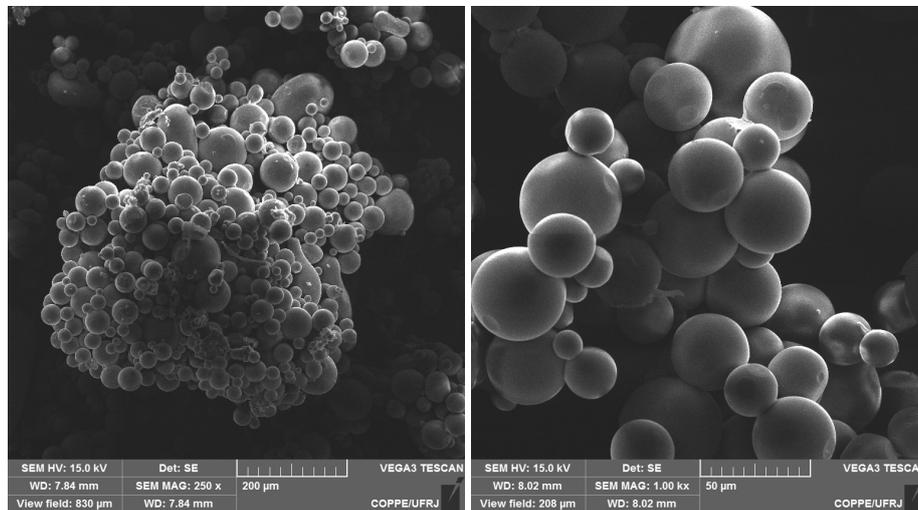


Figura 4.3: Micrografias de aglomerados de PVAc produzidos na planta piloto.

Assim, embora o material produzido tenha apresentado morfologia esférica e superfície lisa e tamanhos de partícula dentro de faixas trabalháveis para a aplicação, a formação de aglomerados impossibilita a separação do material produzido nas faixas adequadas de tamanho de partículas individualizadas, não apresentando boas características para aplicação em procedimentos de embolização. Sendo assim, a estratégia desenvolvida por PEIXOTO *et al.* (2006) não pode ser estendida de forma trivial para uma escala maior.

4.1.1 Hidrólise

Com o objetivo de aumentar a Tg do material produzido e evitar os problemas de aglomeração das partículas, foi estudada a inserção de uma etapa de hidrólise *in situ* do material. A hidrólise após a reação e antes da etapa da secagem do material tem o objetivo de criar uma camada externa de PVA nas partículas, impedindo a aglomeração, segundo a metodologia de OLIVEIRA *et al.* (2015). Além disso, a casca de PVA torna o material mais hidrofílico e melhora a propriedades do escoamento das partículas no cateter e a interação com as paredes dos vasos sanguíneos (GHIARONI *et al.*, 2013).

Seguindo o planejamento apresentado na Tabela 3.2, foi realizada então a etapa de hidrólise. A Figura 4.4 mostra os espectros de FTIR de amostras do PVAc produzido e dos produtos das reações de hidrólise. Embora não possam ser vistas muitas alterações nos espectros, principalmente na região de números de onda na faixa de $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$, que está relacionada ao grupo funcional hidroxila (OH)(PAVIA *et al.*, 2009), quando observada a transmitância em relação à transmitância do PVAc, é possível perceber que a estrutura do polímero foi modificada (Figura 4.5), o que indica que de fato tenha ocorrido a hidrólise dos materiais nas condições escolhidas. A pequena alteração na banda relacionada ao surgimento da hidroxila pode indicar que as condições de hidrólise escolhidas foram brandas, por conta da baixa temperatura, embora os tempos de hidrólise estudados tenham sido longos e as concentrações de NaOH no meio tenham sido altas, gerando um baixo percentual de PVAc superficial convertido a PVA. A pequena alteração na banca relacionada à hidroxila pode indicar também que a saponificação do material corram apenas na superfície das partículas, como discutido por (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

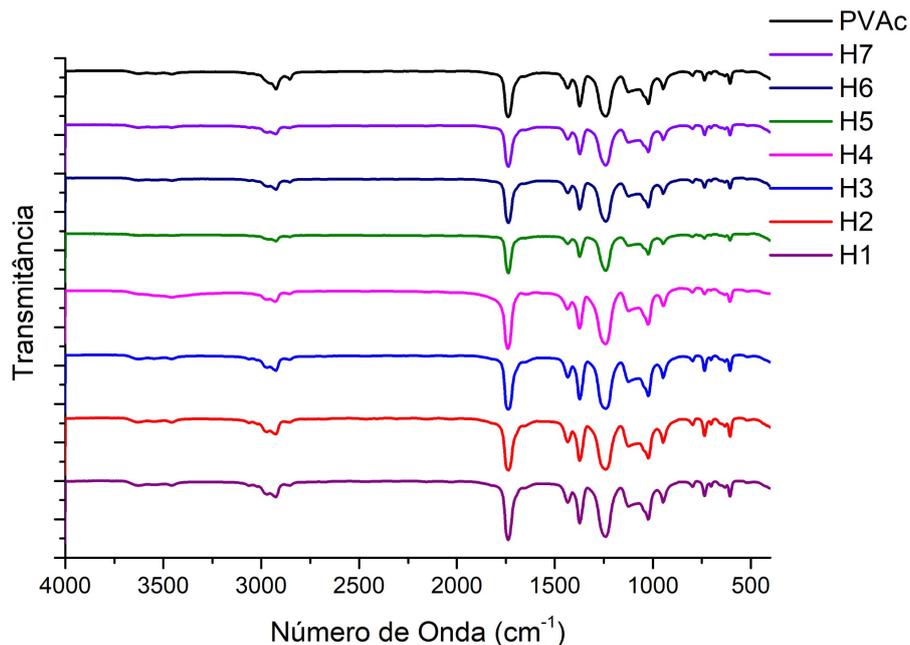


Figura 4.4: Espectros de FTIR de amostras de PVAc e PVAc hidrolisado em diferentes condições.

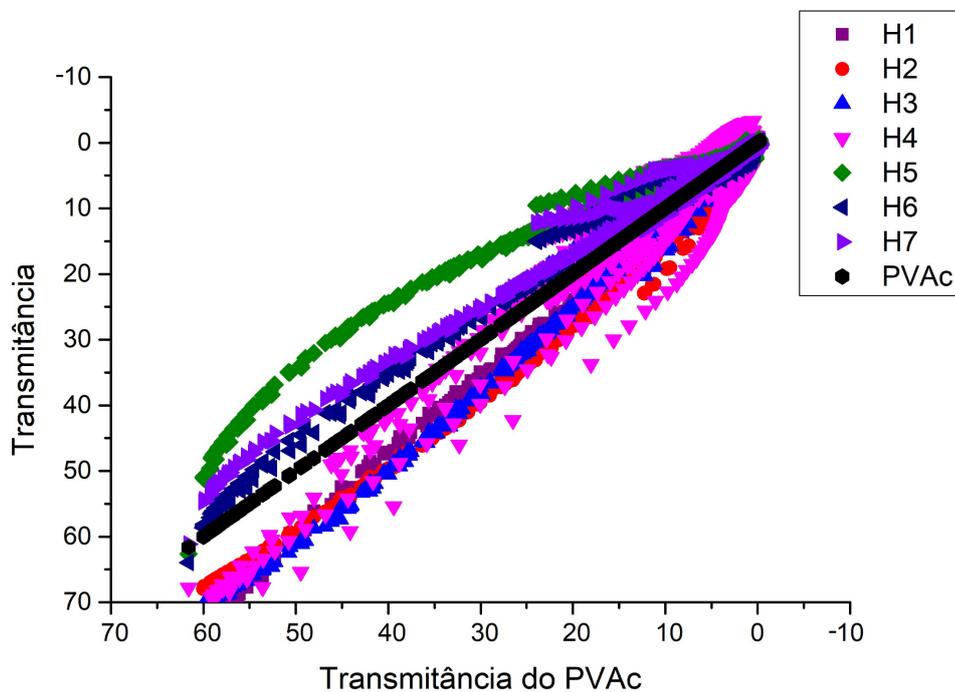


Figura 4.5: Espectros de correlação de FTIR das amostras de PVAc puro e PVAc hidrolisado em diferentes condições

A Tabela 4.1 também apresenta os coeficientes de correlação entre o espectro do PVAc

Tabela 4.1: Reações de hidrólise, coeficientes de correlação entre o espectro de PVAc puro e as amostras hidrolisadas e Tg's apresentados pelas amostras.

Experimento	Tempo (min)	NaOH (mol/L)	Coeficiente de correlação	Tg (°C)
PVAc	0	0	1	41,0
H1	60	1	0,9911	41,2
H2	120	1	0,9823	41,2
H3	60	5	0,9908	41,9
H4	120	5	0,9280	41,7
H5	90	3	0,9413	41,5
H6	90	3	0,9870	41,4
H7	90	3	0,9859	41,4

e os espectros das amostras hidrolisadas. É possível observar que todas as reações têm coeficientes próximos a 1, o que corrobora a hipótese de que as modificações tenham ocorrido apenas na superfície das partículas. Entretanto, observa-se que as reações em que a concentração de NaOH no meio foi menor, H1 e H2, apresentaram os maiores coeficientes de correlação, sendo menor no caso em que o tempo reacional foi superior, H2. Nota-se também uma grande diferença entre os coeficientes de correlação observados para as reações H3 e H4, em que as concentrações de NaOH foram as maiores dentre os experimentos realizados. Como poderia ser esperado percebe-se um efeito sinérgico dominante do tempo de reação e de concentração de soda uma vez que o coeficiente para a reação com maior duração e maior concentração de soda (H4) é consideravelmente menor. Isso pode ser associado ao fato de que tanto a concentração de soda como o tempo de reação favorecem a ocorrência da hidrólise.

A Tabela 4.1 ainda apresenta as temperaturas de transição vítrea dos materiais produzidos. A pequena variação nas temperaturas reforça a hipótese de que os materiais tenham tido baixo grau de hidrólise, como já observado, uma vez que as Tgs dos produtos de todas as reações do planejamento se aproximaram da Tg do PVAc. Era esperado que a Tg dos materiais hidrolisados fossem superiores à do PVAc puro, uma vez que a Tg do PVA é de 60 °C (MARK, 2007). Contudo, é possível notar que as pequenas

mudanças observadas são consistentes com as reações realizadas. Os experimentos com menores concentrações de NaOH (H1 e H2) apresentaram os menores valores de Tg. Da mesma forma, as reações nos pontos centrais (H5,H6 e H7) apresentaram valores de Tg intermediários, enquanto as reações com maior concentração de NaOH, experimentos H3 e H4, apresentaram os maiores valores de Tg, mostrando um efeito dominante da concentração de NaOH no meio para essa propriedade.

Os resultados observados são consistentes com os reportados no trabalho apresentado por OLIVEIRA *et al.* (2012) em que foram estudados os efeitos de diferentes condições de hidrólise sobre a temperatura de transição vítrea e a massa polar dos materiais obtidos. Entretanto, a hidrólise nas condições dos ensaios não possibilitou o aumento considerável da Tg do material. Além disso, como pode ser visto na Figura 4.6, os materiais produzidos filtrados e secos após a hidrólise continuaram formando agregados. Portanto, a realização de reação de hidrólise em baixas temperaturas não é suficiente para prevenir a aglomeração durante as etapas de pós reação. É importante salientar que os aglomerados não puderam ser desfeitos por maceração ou peneiramento, apresentando uma adesividade indesejada e que dificulta a aplicação para o uso nos procedimentos de embolização vascular. Portanto, a condução da reação de hidrólise a frio não é suficiente para resolver o problema de aglomeração do material observado durante os estudos de escalonamento.

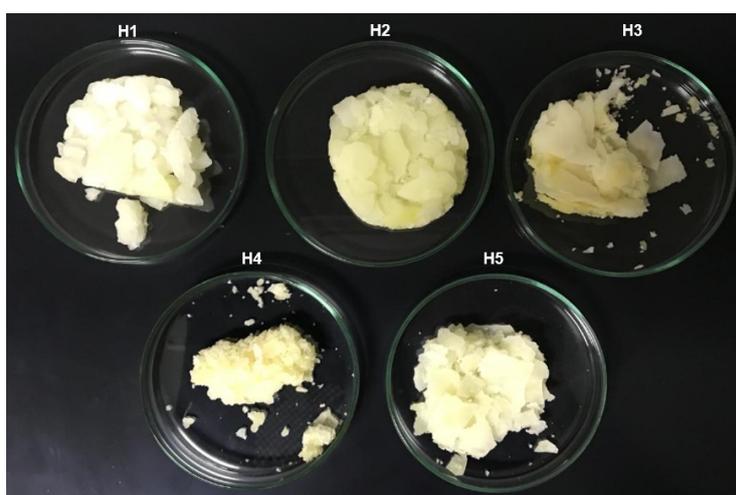


Figura 4.6: Aspecto das amostras de PVAc hidrolisadas após a filtração e secagem.

4.2 Incorporação do Metacrilato de Metila

Dadas as limitações mencionadas anteriormente, foi proposta a adição do monômero de metacrilato de metila à composição da carga inicial de monômero, como forma de aumentar a temperatura de transição vítrea do produto obtido, uma vez que o PMMA tem temperatura de transição vítrea de cerca de 100 °C (MARK, 2007), reduzindo os problemas de aglomeração do material. É importante mencionar que PEIXOTO *et al.* (2011) estudou a incorporação de MMA na copolimerização com acetato de vinila, obtendo micropartículas de P(VAc-co-MMA) com maiores temperaturas de transição vítrea e menores taxas de aglomeração.

4.2.1 Composição

De forma a escolher a composição mais adequada do copolímero a ser produzido, foram realizadas inicialmente reações de polimerização em massa, variando as proporções entre os comonômeros, como apresentado na Tabela 3.3.

As composições dos polímeros obtidos foram calculadas com auxílio da técnica de $^1H - RMN$, observando os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio dessas estruturas. A Figura 4.7 apresenta os espectros de $^1H - RMN$ dos homopolímeros de PVAc e PMMA. Como base de referência, foram utilizados os deslocamentos em 4,8 ppm para o PVAc e em 3,5 ppm para o PMMA, destacados com o número 1 nos espectros correspondentes. Deve-se observar que a composição final do copolímero não é a mesma de carga inicial porque a conversão dos monômeros não é completa e porque o MMA reage muito mais rapidamente do que o VAc (STEINMACHER *et al.*, 2010). Deve-se também observar que a técnica de RMN é uma técnica de *bulk* que não é capaz de identificar a heterogeneidade das composições das diferentes cadeias formadas.

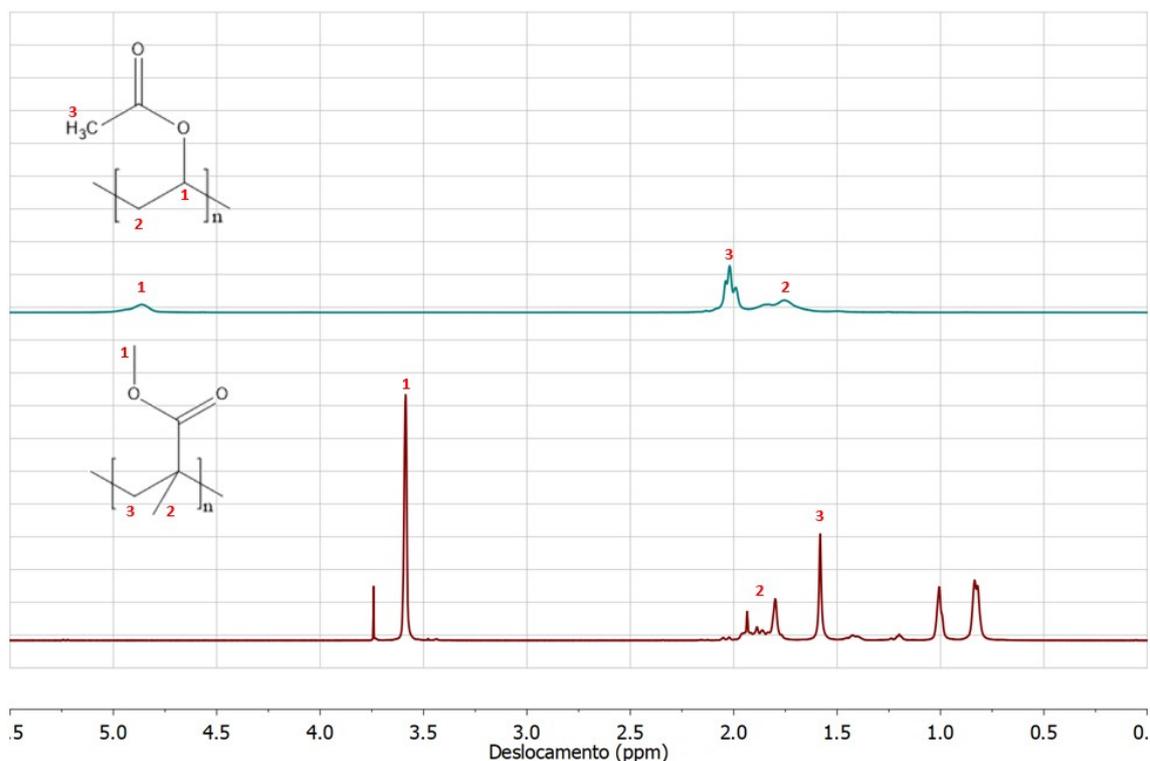


Figura 4.7: Espectros de 1H – RMN dos homopolímeros de PVAc e PMMA

A composição dos copolímeros foi calculada em base molar segundo a equação (CHÛJÔ *et al.*, 1977):

$$X_i = \frac{\frac{A_i}{n_{Hi}}}{A_{PVAc} + \frac{A_{PMMA}}{3}} \quad (4.1)$$

Em que X_i é a fração molar do homopolímero i no copolímero, A_i é a área sob o pico característico do homopolímero, n_i é o número de átomos de hidrogênio no ambiente químico considerado para o homopolímero i (1 para o PVAc e 3 para o PMMA), A_{PVAc} é área sob o pico característico do PVAc e A_{PMMA} é a área sobre o pico característico do PMMA. O valor referente à área do PMMA foi dividido por 3 devido à presença dos três átomos de hidrogênio do grupo metila que apresentam o mesmo deslocamento. As composições dos polímeros obtidos são apresentadas na Tabela 4.2.

Embora as quantidades adicionadas de VAc e MMA tenham sido desenhadas para obter composições específicas, uma vez que a reatividade desses materiais é diferente e a temperatura de reação utilizada (80 °C) foi superior à temperatura de ebulição do acetato de vinila, que é de 72 °C (STEPHENSON e MALANOWSKI, 1987) é possível que tenha

ocorrido alguma perda de material. Assim, a composição final do material produzido é diferente da originalmente adicionada ao reator.

Tabela 4.2: Composições e Tg's dos produtos finais das polimerizações em massa de VAc e MMA.

Experimento	%PVAc (mol)	%PMMA (mol)	Tg1	Tg2
R1	92,66	7,34	40,1	
R2	85,00	15,00	42,0	
R3	77,55	22,45	41,3	71,8
R4	71,07	28,93	42,4	78,0
R5	67,44	32,56	41,5	84,8
R6	54,77	46,23	41,7	92,3
R7	42,08	57,20	40,6	98,2

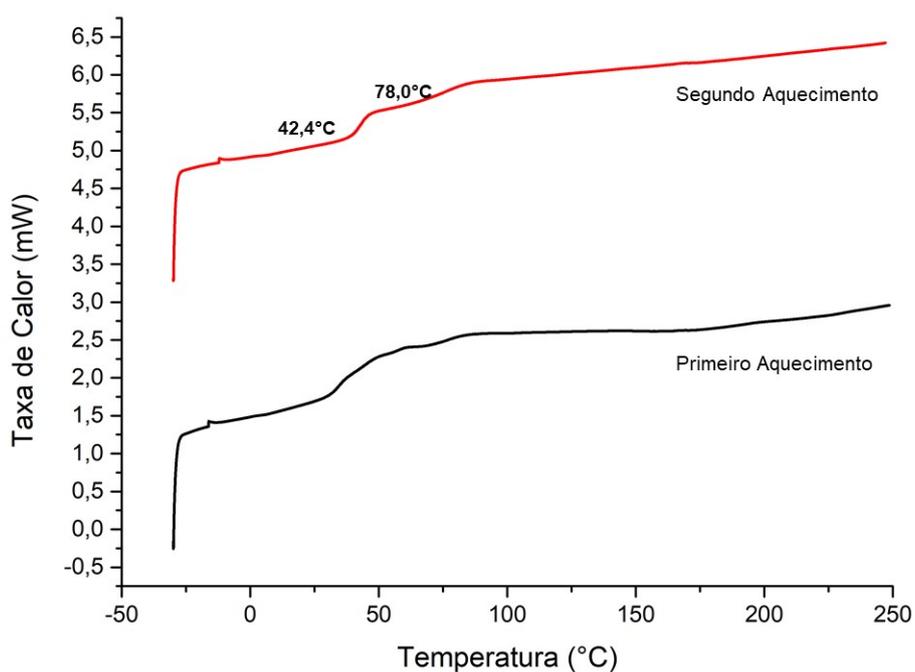


Figura 4.8: Temperaturas de transição vítrea de P(VAc-co-MMA) produzido em massa na condição R4.

Em seguida, foram analisadas as temperaturas de transição vítrea das amostras produzidas por meio de análises de técnica DSC. Os resultados obtidos também são apresentados na Tabela 4.2. É possível observar que, com o aumento da concentração de MMA, foram observadas duas temperaturas de transição vítrea distintas, o que pode ser

decorrente da formação de cadeias mais ricas em VAc, com Tgs mais baixas (próximas a 40 °C), e outras mais ricas em MMA, como pode ser visto na Figura 4.8. Aparentemente essa é a primeira vez que esse fenômeno é reportado para esses materiais, o que pode decorrer da ampla faixa de composições avaliadas.

Com o objetivo de entender as diferenças entre as temperaturas de transição vítrea observadas, foi utilizada a Equação de Fox (FOX e FLORY, 1950) para calcular as temperatura esperadas para cada composição. Os resultados são apresentados na Figura 4.9.

$$\frac{1}{T_{g,cop}} = \frac{w_1}{T_{g,1}} + \frac{1-w_1}{T_{g,2}} \quad (4.2)$$

Em que w_1 é a fração mássica do componente 1 na amostra. Nota-se que, enquanto o valor de Tg1 apresentado para as diferentes composições se manteve praticamente constante e próximo à Tg do PVAc, o valor da Tg2 aumentou, tendendo ao valor da Tg do PMMA. No entanto, os valores de Tg2 não corresponderam às composições da forma prevista pela Equação de Fox, indicando que, com o aumento da adição de MMA ao meio, foram formadas cadeias mais ricas em PVAc e outras mais ricas em PMMA. Esse comportamento pode ser facilmente explicado se é considerado que a maior parte do MMA é consumida nos instantes iniciais de reação, restando ao final apenas a reação de homopolimerização do VAc, que explica os baixos valores de Tg1, sempre próximos da Tg do PVAc. O fato dos valores de Tg2 terem sido sempre muito maiores que os valores previstos pela Equação de Fox sugerem que a composição da fração rica em MMA é muito maior que a composição média do sistema.

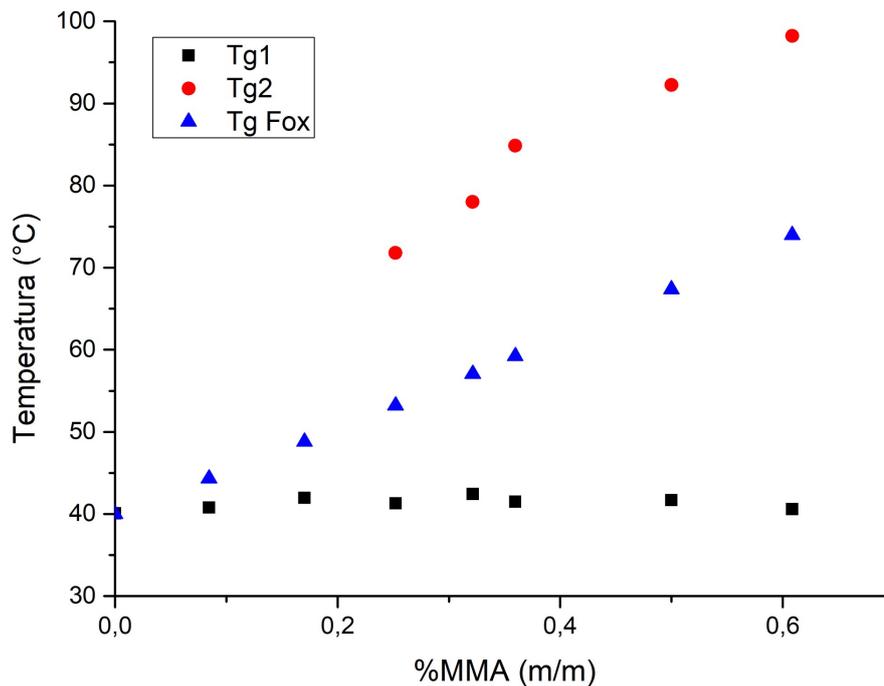


Figura 4.9: Temperatura de transição vítrea das amostras obtidas como função da composição média dos copolímeros produzidos.

Para fins de ilustração considera-se o seguinte sistema quantitativo para descrever os dados de Tg. Admitindo que ϕ_1 é a fração mássica de fração rica em VAc e que ϕ_2 é a fração mássica de fração rica em MMA. Nesse caso:

$$\phi_1 + \phi_2 = 1 \quad (4.3)$$

Admitindo ainda que a Equação de Fox seja válida para descrever as Tg's das fases ricas em VAc e MMA. Portanto:

$$\frac{1}{T_{g,1}} = \frac{\xi_1}{T_{g,PVAc}} + \frac{(1-\xi_1)}{T_{g,PMMA}} \quad (4.4)$$

$$\frac{1}{T_{g,2}} = \frac{\xi_2}{T_{g,PVAc}} + \frac{(1-\xi_2)}{T_{g,PMMA}} \quad (4.5)$$

Em que ξ_1 e ξ_2 são as frações mássicas de VAc nas frações ricas em VAc e em MMA respectivamente. Logo:

$$\xi_1 = \frac{\frac{1}{T_{g,1}} - \frac{1}{T_{g,PMMA}}}{\frac{1}{T_{g,PVAc}} - \frac{1}{T_{g,PMMA}}} \quad (4.6)$$

$$\xi_2 = \frac{\frac{1}{T_{g,2}} - \frac{1}{T_{g,PMMA}}}{\frac{1}{T_{g,PVAc}} - \frac{1}{T_{g,PMMA}}} \quad (4.7)$$

Como w_1 é a fração mássica do VAc medida por $^1H - RMN$, concluiu-se que

$$\phi_1 * \xi_1 + \phi_2 * \xi_2 = w_1 \quad (4.8)$$

$$\phi_1 = \frac{w_1 - \xi_2}{\xi_1 - \xi_2} \quad (4.9)$$

A Tabela 4.3 mostra os valores de $T_{g,1}$, $T_{g,2}$, ξ_1 , ξ_2 , w_1 , ϕ_1 e ϕ_2 para cada uma das copolimerizações conduzidas.

Tabela 4.3: $T_{g,1}$, $T_{g,2}$, ξ_1 , ξ_2 , w_1 , ϕ_1 e ϕ_2 das reações de copolimerização conduzidas.

Experimento	Tg1 (°C)	Tg2 (°C)	ξ_1 (%)	ξ_2 (%)	w_1 (%)	ϕ_1 (%)	ϕ_2 (%)
R1	40,8	-	98,5	-	91,6	93,0	7,0
R2	42,0	-	96,1	-	83,0	86,3	13,7
R3	41,3	71,8	97,4	42,7	74,8	58,7	41,3
R4	42,4	78	95,2	32,7	67,9	56,3	43,7
R5	41,5	84,8	97,1	22,1	64,0	56,0	44,0
R6	41,7	92,3	96,7	11,1	50,0	45,5	54,5
R7	40,6	98,3	98,8	2,5	39,1	38,1	61,9

Para definir a composição de MMA desejada para a aplicação em embolização vascular, foi escolhida uma temperatura de transição vítrea superior à temperatura corpórea máxima, de forma a evitar que o material possa perder a estabilidade mecânica durante o procedimento. É desejado também que o material tenha comportamento homogêneo. Assim, foi escolhida como referência a composição utilizada na reação R2, em que foram inicialmente foram adicionados 10%(em massa) de MMA e 90% (em massa) de VAc à fase orgânica.

Uma vez definida a composição de trabalho, foi realizada uma reação de polimerização em suspensão no reator da planta piloto, utilizando a composição escolhida, de forma a avaliar outras características desejadas no produto para aplicação em embolização. A Figura 4.10 apresenta o espectro de $^1H - RMN$ do copolímero produzido por polimerização em suspensão. Observa-se que os deslocamentos químicos característicos do PVAc (4,8 ppm) e do PMMA (3,5 ppm), destacados com os números 1 e 2, respectivamente, estão presentes no espectrograma. O cálculo de composição foi realizado como explicado previamente, resultando em 89,33%(mol) de PVAc e 10,67%(mol) de PMMA.

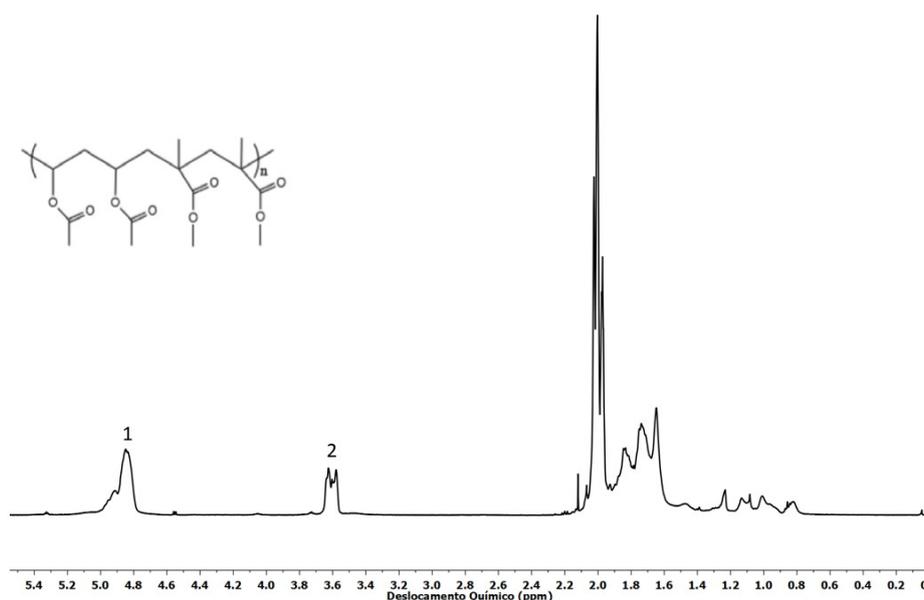


Figura 4.10: Espectro de $^1H - RMN$ do copolímero produzido por polimerização em suspensão na planta piloto.

A Figura 4.11 apresenta os termogramas das amostras de PVAc, do copolímero de P(VAc-co-MMA) com adição de 10%(m/m) de MMA produzido por polimerização em massa no laboratório e do copolímero de PVAc-co-MMA com composição de 10%(m/m) de MMA produzido por polimerização em suspensão na planta piloto. Destaca-se que a amostra produzida por polimerização em suspensão na planta piloto apresentou apenas uma única temperatura de transição vítrea, próxima a 45 °C.

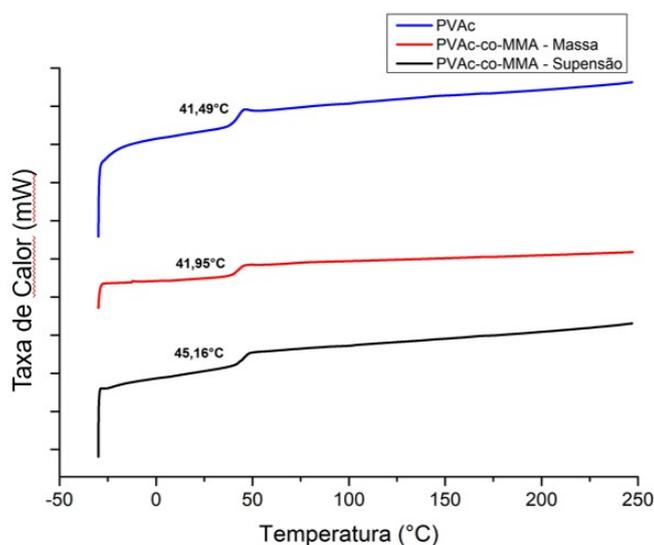


Figura 4.11: Temperaturas de transição vítrea de amostras de PVAc, P(VAc-co-MMA) produzido em massa no laboratório e P(VAc-co-MMA) produzido em suspensão na planta piloto.

Tradicionalmente, após a reação o material deve ser lavado com água destilada, filtrado por filtração a vácuo e seco. Entretanto, após a filtração, o material produzido na planta piloto apresentou problemas de aglomeração, formando placas de microesferas agregadas. As placas formadas não puderam ser desfeitas mesmo na presença do MMA, por maceração. Então, foi proposta a utilização da técnica de liofilização para a secagem do material, já que esse é um processo comum na indústria farmacêutica e não requer a formação de uma torta com o produto produzido nem o uso de calor, evitando a aglomeração. A Figura 4.12 apresenta a amostra de PVAc produzida na planta piloto, em que pode ser vista uma placa única de material; a amostra de copolímero filtrada e seca, em que se observam placas de material agregado; e o copolímero seco por liofilização, em que se nota que o material resulta em partículas soltas.



Figura 4.12: Amostra de PVAc filtrada e seca, P(VAc-co-MMA) filtrada e seca e de P(VAc-co-MMA) liofilizada.

Assim, com o objetivo de prevenir a aglomeração e produzir partículas livres na planta piloto o material deve ser produzido por polimerização em suspensão com composição de 10%(massa) de MMA e 90%(massa) de VAc, resultando em um produto com temperatura de transição vítrea ao redor de 45 °C, com secagem final feita por liofilização.

4.3 Planejamento Experimental

Uma vez definida a composição e o processo de secagem do material, foi realizado um planejamento experimental em reatores de diferentes volumes, de forma a observar a influência de algumas variáveis de processo sobre as características finais dos polímeros obtidos. As condições operacionais utilizadas são apresentadas na Tabela 4.4. As amostras das reações realizadas no planejamento experimental foram caracterizadas com o objetivo de determinar as distribuições de massas molares e tamanhos de partículas obtidas em diferentes escalas.

Tabela 4.4: Condições operacionais utilizadas nas reações de copolimerização conduzidas em diferentes escalas.

Reator 1L			Reator 10L		
Experimento	Agitação (rpm)	Carga	Experimento	Agitação (rpm)	Carga
R1-1	600	0,2	R10-1	600	0,2
R1-2	800	0,3	R10-2	800	0,3
R1-3	900	0,2	R10-3	1000	0,2
R1-4	800	0,3	R10-4	800	0,3
R1-5	900	0,4	R10-5	1000	0,4
R1-6	800	0,3	R10-6	800	0,3
R1-7	600	0,4	R10-7	600	0,4

A Figura 4.13 apresenta os perfis de temperatura obtidos nas reações conduzidas nos reatores nas duas escalas. Em nenhum dos reatores foi possível manter o sistema isotérmico todo o tempo. Uma das possíveis causas das variações de temperatura é a ocorrência do efeito gel. Os problemas associados à manutenção da temperatura

do meio já foram comentados por MACHADO (2015), que relatou ser impossível na prática o controle da temperatura nos sistemas de polimerização em suspensão devido aos problemas difusionais, que prejudicam também a troca térmica. Observa-se que, no reator de 1 litro, o pico de temperatura característico do efeito gel foi observado com tempo de reação ao redor de 100 min em todos os experimentos realizados. Já no reator de 10 litros, ocorreu maior heterogeneidade nos perfis de temperatura e nos tempos de temperatura máxima da reação, por conta do maior volume e menor área de troca térmica disponível. É importante ressaltar que o controle de temperatura em sistemas maiores torna-se mais difícil, como relatado por MACHADO (2015), o que inclusive justifica a operação em modo adiabático em vários sistemas de relevância industrial. As mudanças nos perfis de temperatura podem ser muito importantes para explicar eventuais mudanças observadas nas propriedades finais dos materiais obtidos.

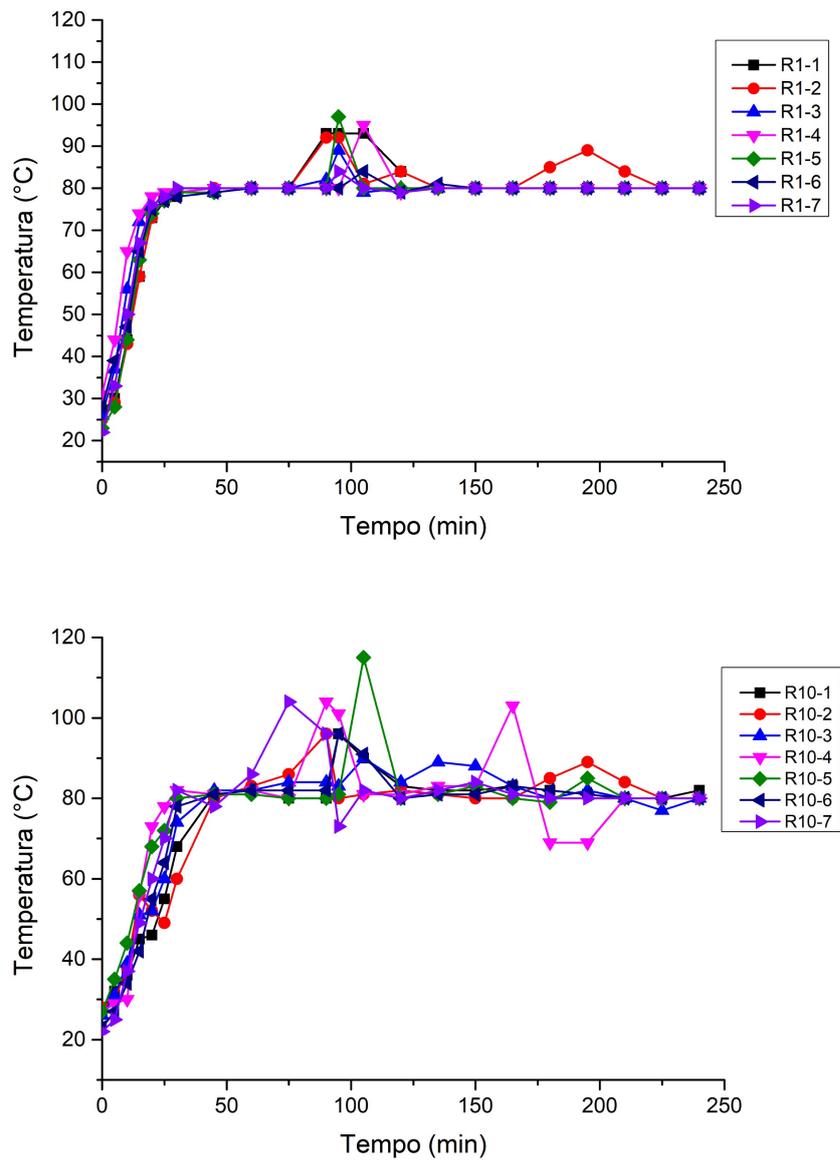
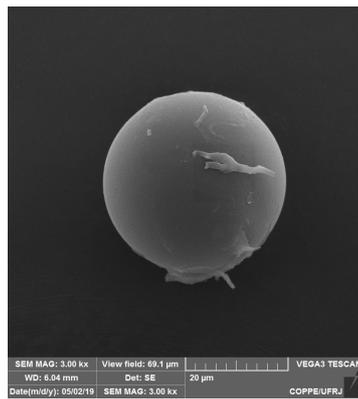
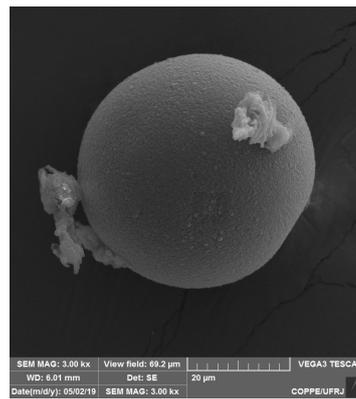


Figura 4.13: Perfis de temperatura de reação nos experimentos conduzidos nos reatores em escala bancada e piloto.

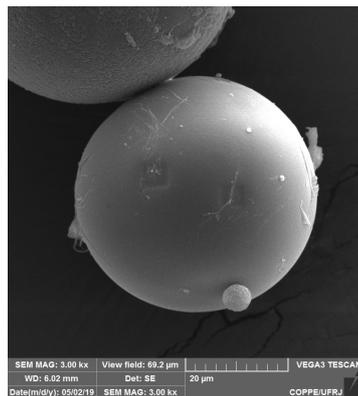
A Figura 4.13 contém as imagens de MEV das amostras produzidas nos reatores em escala piloto e em escala de bancada. Como pode ser observado, ainda que as condições operacionais tenham sido variadas, em todos os casos foram produzidas partículas de morfologia esférica, superfície lisa e sem deformações. Isso mostra a eficácia das mudanças introduzidas no processo para evitar a aglomeração.



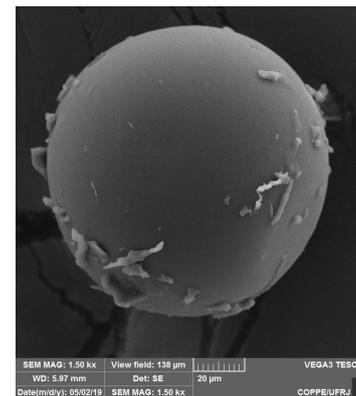
(a) R10-1



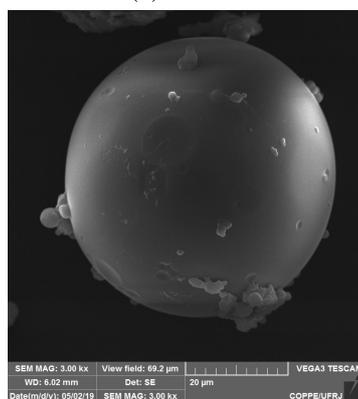
(b) R10-2



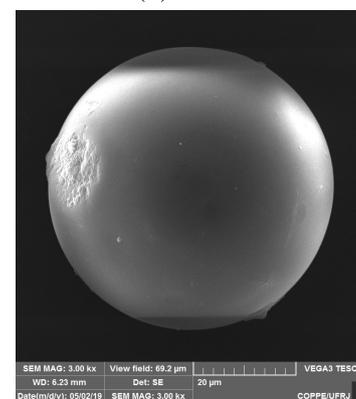
(c) R10-3



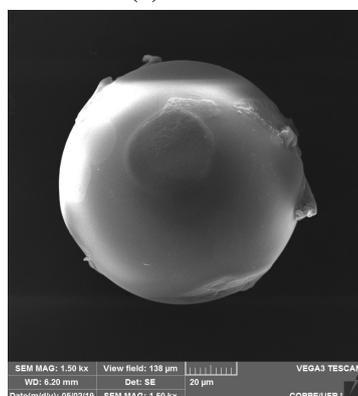
(d) R10-4



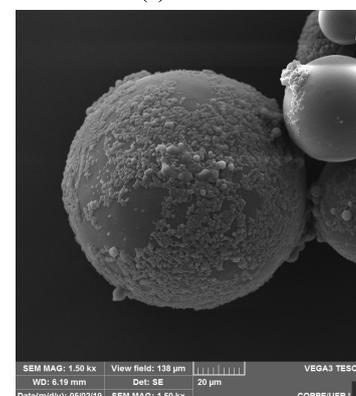
(e) R10-5



(f) R10-6



(g) R10-7



(h) R1-6

Figura 4.14: Micrografias de MEV de amostras produzidas em diferentes experimentos do plano experimental.

A Figura 4.15 mostra as distribuições de massas molares obtidas nos reatores de 1 litro e de 10 litros. Pode-se perceber que as distribuições de massas molares obtidas apresentaram perfis extremamente semelhantes para cada reator e entre os diferentes volumes trabalhados, ambas unimodais e com valores médios com ordens de grandeza similares. As Tabelas 4.5 e 4.6 mostram as massas molares numérica média (M_n), ponderal média (M_w) e o índice de polidispersão (IP) das reações conduzidas em escala bancada e piloto, respectivamente.

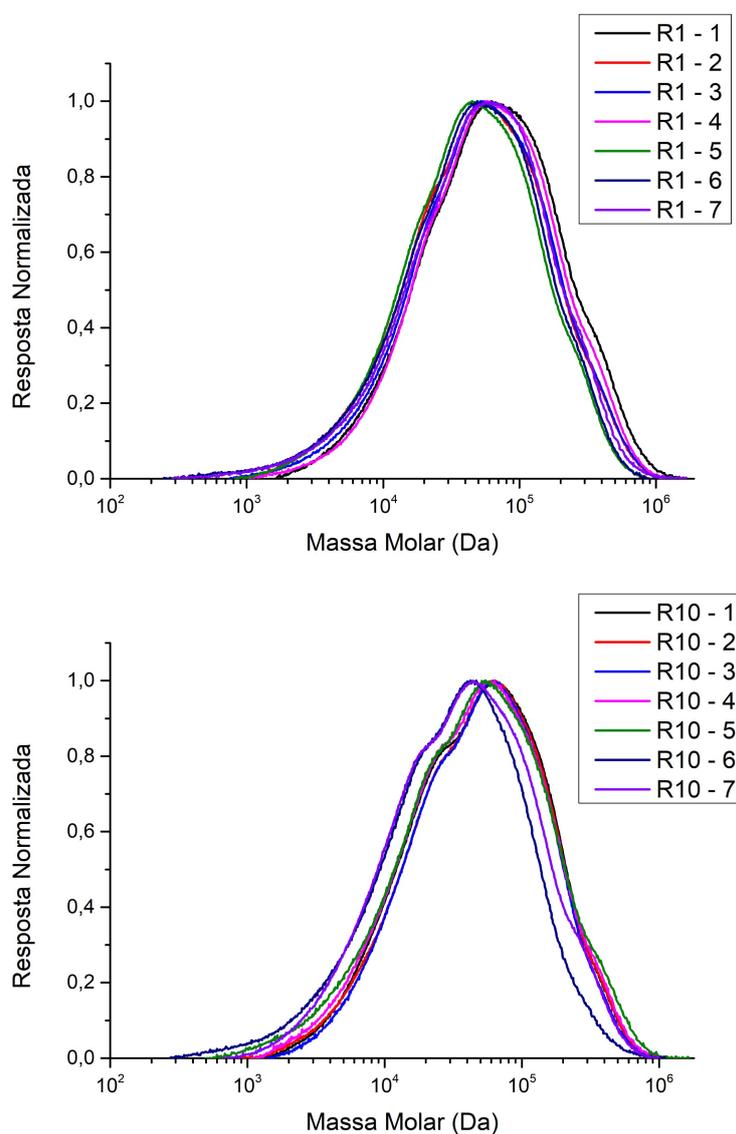


Figura 4.15: Distribuições de massas molares de amostras produzidas nos reatores de 1L e 10L, respectivamente.

Quando observados os dados obtidos para o reator de volume de 1 litro (Tabela 4.5), percebe-se que o índice de polidispersão se manteve na faixa de 3-4,1. Isso

indica mudanças apreciáveis das condições de reação. Embora esse comportamento seja característico de reações de MMA e esteja muito vinculado ao efeito gel. Apesar de os experimentos apresentarem diferenças nos valores de M_n e M_w obtidos, as massas molares alcançaram valores relativamente próximos, variando entre 19×10^3 e 27×10^3 Da e $66,5 \times 10^3$ e $92,7 \times 10^3$ Da para M_n e M_w , respectivamente. De fato, mudanças não eram esperadas na massa molar dos polímeros obtidos, dado que não foram feitas modificações nas proporções entre as quantidades de iniciador e monômeros utilizadas ou na temperatura de reação. Uma vez que as proporções dos reagentes e a temperatura reacional foram mantidas, não foram modificadas as constantes cinéticas da reação. Assim, as etapas de iniciação e propagação da polimerização, principais responsáveis pela massa molar, permaneceram inalteradas (ODIAN, 2004; YUAN *et al.*, 1991). No entanto, como já informado, a temperatura de reação varia ao longo do tempo, provocando inevitáveis mudanças no andamento das reações.

Tabela 4.5: Massas molares médias obtidas no reator em escala de bancada.

Experimento	M_n (Da)	M_w (Da)	IP
1	26936	92701	3,4
2	20038	75612	3,8
3	21826	83158	3,8
4	21511	87547	4,1
5	22221	66502	3,0
6	19597	69494	3,5
7	21004	76877	3,7

Na Tabela 4.6 são apresentados os dados obtidos nos experimentos feitos no reator de 10 litros. De forma similar aos resultados do reator de 1 litro, o índice de polidispersão sofreu pequena variação entre os experimentos (3,1 a 3,9) assim como as massas molares, que variaram de $14,6 \times 10^3$ a $24,5 \times 10^3$ Da para M_n e $52,7 \times 10^3$ a $77,0 \times 10^3$ Da para M_w . Quando comparados os resultados entre os reatores, é possível perceber que os valores de M_n e M_w são, de forma geral, maiores no reator de menor tamanho. Isso está provavelmente associado ao fato de que o aumento de temperatura tende a reduzir as

massas molares médias, já que as etapas de terminação e transferência de cadeia são mais sensíveis à temperatura que a etapa de propagação (VIEIRA e LONA, 2016).

Tabela 4.6: Massas Molares médias obtidas no reator em escala piloto.

Experimento	Mn (Da)	Mw (Da)	IP
1	23295	76779	3,3
2	22961	76994	3,4
3	24584	75781	3,1
4	18938	69807	3,7
5	19136	74955	3,9
6	14681	52652	3,6
7	18390	61899	3,4

As distribuições de tamanho de partícula são apresentadas na Figura 4.16. Neste caso, foi observada uma maior variação entre os resultados obtidos, especialmente se observadas as curvas de distribuição de tamanhos das amostras produzidas no reator de 1 litro, cujos perfis de tamanho de partícula são bastante diversos. Observando as distribuições para o reator de 10 litros, pode-se perceber que as curvas foram mais estreitas e apresentaram perfis um pouco mais semelhantes. A Tabela 4.7 mostra os diâmetros médios obtidos em cada experimento.

É preciso apontar que o diâmetro médio do produto da reação 4 no reator de 1 litro foi extremamente diferente dos outros resultados obtidos. Isso ocorreu porque devido a limitações experimentais, essa amostra foi filtrada e não foi liofilizada, como no caso dos demais 13 experimentos. Sendo assim, por motivos já mencionados ao longo deste trabalho, ocorreu aglomeração do material, não sendo possível analisar o tamanho das partículas de forma similar.

Avaliando as distribuições de tamanhos das amostras do reator de menor escala, nota-se que as curvas das reações 3 e 5, conduzidas com maiores frequências de agitação, deslocam-se para tamanhos de partícula maiores, como esperado. É possível notar, no entanto, que o diâmetro médio nos pontos centrais menores que nos demais experimentos. Esse comportamento não é usualmente esperado para reações de polimerização em

suspensão, já que o aumento da frequência de agitação deveria levar a um maior cisalhamento das gotas, favorecendo o processo de quebra e, portanto, acarretando em menores tamanhos de partícula (MACHADO *et al.*, 2007; ODIAN, 2004). No entanto, há de se considerar o efeito de carga de monômero, não havendo dúvidas de que a carga de monômero e a velocidade de agitação atuam de forma sinérgica sobre os resultados obtidos.

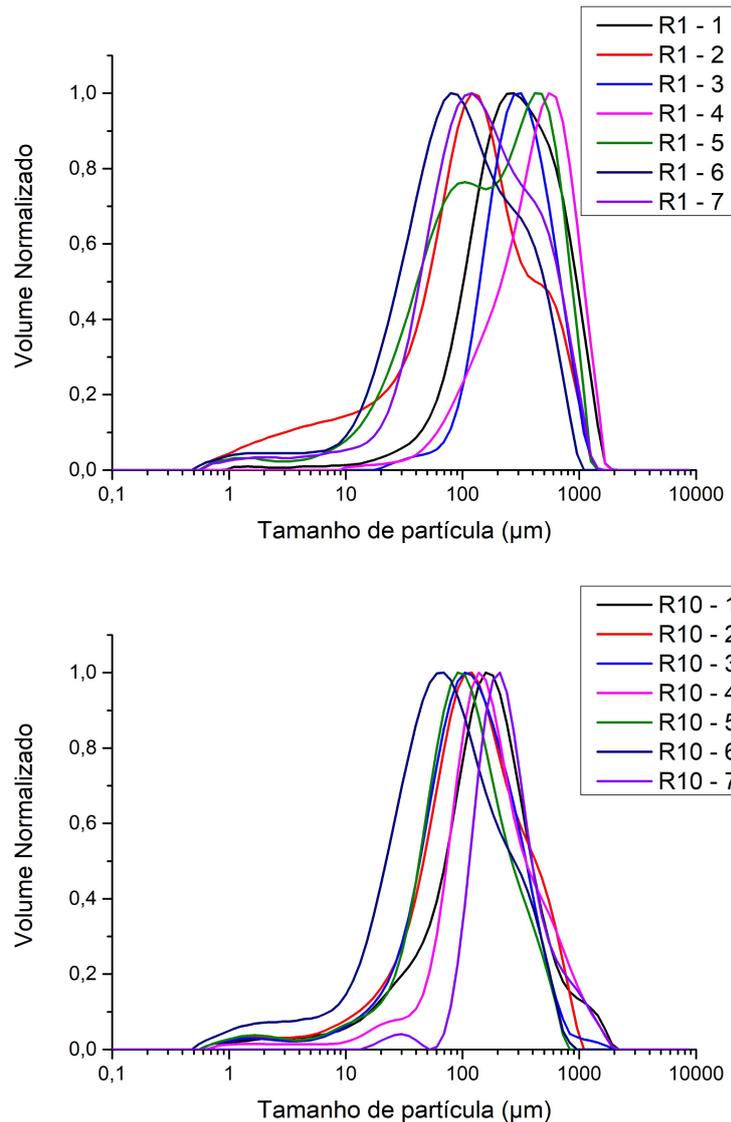


Figura 4.16: Distribuições de tamanhos de partícula de amostras de polímero produzidas nos reatores de 1L e 10L.

No caso do reator em maior escala, observa-se que as distribuições de tamanho dos produtos das reações 1 e 7 foram deslocadas para maiores tamanhos de partícula, o que era esperado, uma vez que essas reações foram conduzidas com menor agitação, permitindo

maior coalescência entre as gotas suspensas. Os diâmetros médios das amostras dessas reações (Tabela 4.7) também estão entre os maiores obtidos no planejamento. De forma análoga, as distribuições de tamanhos de amostras das reações 3 e 5 estão deslocadas para menores valores de tamanho de partícula, uma vez que foram conduzidas com maior velocidade de agitação, favorecendo o processo de quebra das gotas. Ainda, os diâmetros médios dessas reações estão entre os menores obtidos no planejamento. Portanto, vê-se uma mudança de comportamento nas duas escalas, provavelmente refletindo as mudanças dos perfis de temperatura e de aspectos geométricos dos reatores.

Além disso, na Tabela 4.7 é possível observar o tamanho da distribuição de partículas, que é chamado de Span. O Span indica a distância entre os pontos de 10% e 90%, normalizados pelo ponto médio:

$$Span = \frac{D90 - D10}{D50} \quad (4.10)$$

Tabela 4.7: Tamanhos médios de partícula de amostras dos polímeros obtido nos experimentos de copolimerização em suspensão.

Experimento	1L	1L	10L	10L
	Dm (μm)	Span	Dm (μm)	Span
1	375	2,69	226	2,83
2	196	4,48	179	3,25
3	354	1,62	160	3,18
4	495	2,00	253	3,09
5	268	3,30	140	2,77
6	168	4,32	115	3,79
7	229	3,73	308	2,13

A Figura 4.17 apresenta as relações entre Dm, Mn e Mw e as frequências de agitação utilizadas.

O efeito do aumento da frequência de agitação sobre o diâmetro médio (Dm) parece ser não linear no caso do menor reator. No caso do reator em escala piloto, o aumento da agitação leva claramente a menores valores de Dm, efeito esperado devido ao aumento

Tabela 4.8: Matriz de correlações das medidas experimentais nos experimentos conduzidos nas duas escalas.

	Carga	Agitação	Volume	Dmed	Mw
Carga	1	0	0	-0,159707	-0,46803
Agitação	0	1	0,105409	-0,292528	-0,089853
Volume	0	0,105409	1	-0,49552	-0,459553
Dmed	-0,159707	-0,292528	-0,459553	1	0,598584
Mw	-0,46803	-0,089853	-0,459553	0,598584	1

das taxas de quebra com aumento da agitação, resultando em partículas de tamanhos inferiores, como já citado anteriormente (MACHADO *et al.*, 2007). Pouco pode ser observado sobre a influência da frequência de agitação sobre as massas molares finais dos polímeros; porém, uma pequena influência dessa variável sobre a massa molar já era esperada, uma vez que não foram alteradas as proporções entre os monômeros e o iniciador ou a temperatura reacional (YUAN *et al.*, 1991).

Com o objetivo de melhor compreender a influência das diferentes variáveis sobre as propriedades dos produtos obtidos, foi construída a matriz de correlações das variáveis de resposta com as variáveis manipuladas (Tabela 4.8). Observa-se que a carga exerce um efeito inverso sobre as massas molares médias semelhante ao visto na Figura 4.18. Ainda, observa-se que Dm é inversamente influenciado pelo volume; ou seja, o diâmetro de partícula tende a ser menor no reator de maior volume, o que foi observado na Tabela 4.7. O mesmo efeito negativo é observado para a massa molar ponderal média, o que indica que sistemas com maiores volumes levam a menores valores de Mw, como também observado nas Tabelas 4.5 e 4.6. De forma geral, no entanto, os coeficientes de correlação são baixos (inferiores a 0,7), o que parece indicar que os efeitos estão sujeitos a muitas flutuações experimentais ou que as respostas dependem simultaneamente de várias variáveis, o que impõe a análise multivariada dos dados (SCHWAAB e PINTO, 2007).

A Figura 4.18 apresenta a relação entre Dm, Mn e Mw e a razão de monômero nos diferentes experimentos do plano. No caso do reator de 10 litros, não é observada uma tendência de crescimento do diâmetro médio com aumento da razão de monômero,

enquanto uma tendência não linear é observada para o reator de menor capacidade. Analisando a relação entre M_w e a Razão entre as fases, é possível observar que existe uma clara tendência de diminuição da massa molar ponderal média com o aumento da relação entre a fase orgânica e aquosa para ambos os reatores. O mesmo acontece para M_n , em que os valores de massa molar média decrescem com o crescimento da carga monomérica adicionada. Esse efeito está provavelmente associado ao descontrole térmico, já que o aumento de carga de monômero tende a aumentar a exotermicidade da reação, tornando o controle de temperatura mais críticos. Como o aumento de temperatura tende a causar redução de massa molar, o aumento de carga de monômero está provavelmente induzindo a redução de massa molar por conta do efeito térmico.

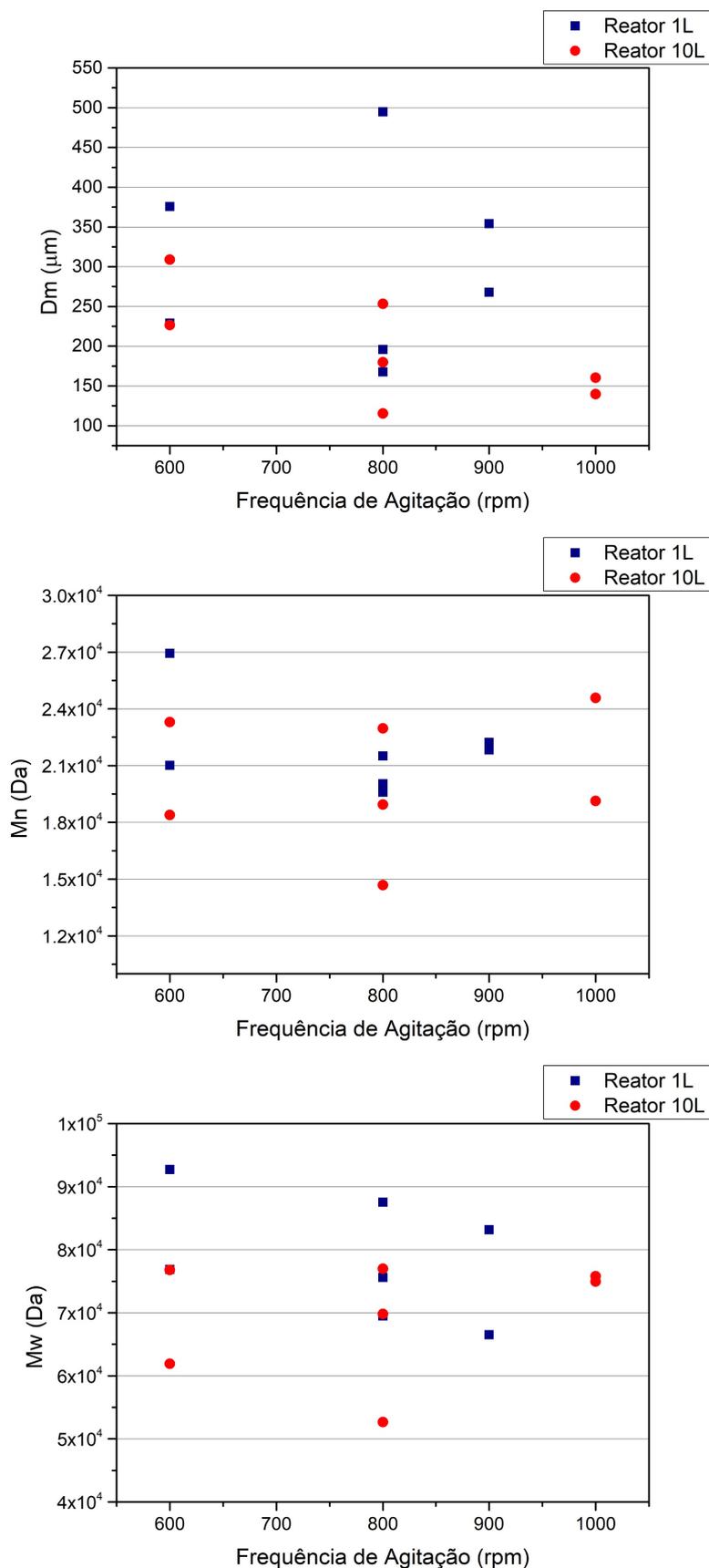


Figura 4.17: Efeitos da agitação sobre os diâmetros médios e massas molares médias dos produtos de reação nas diferentes escalas.

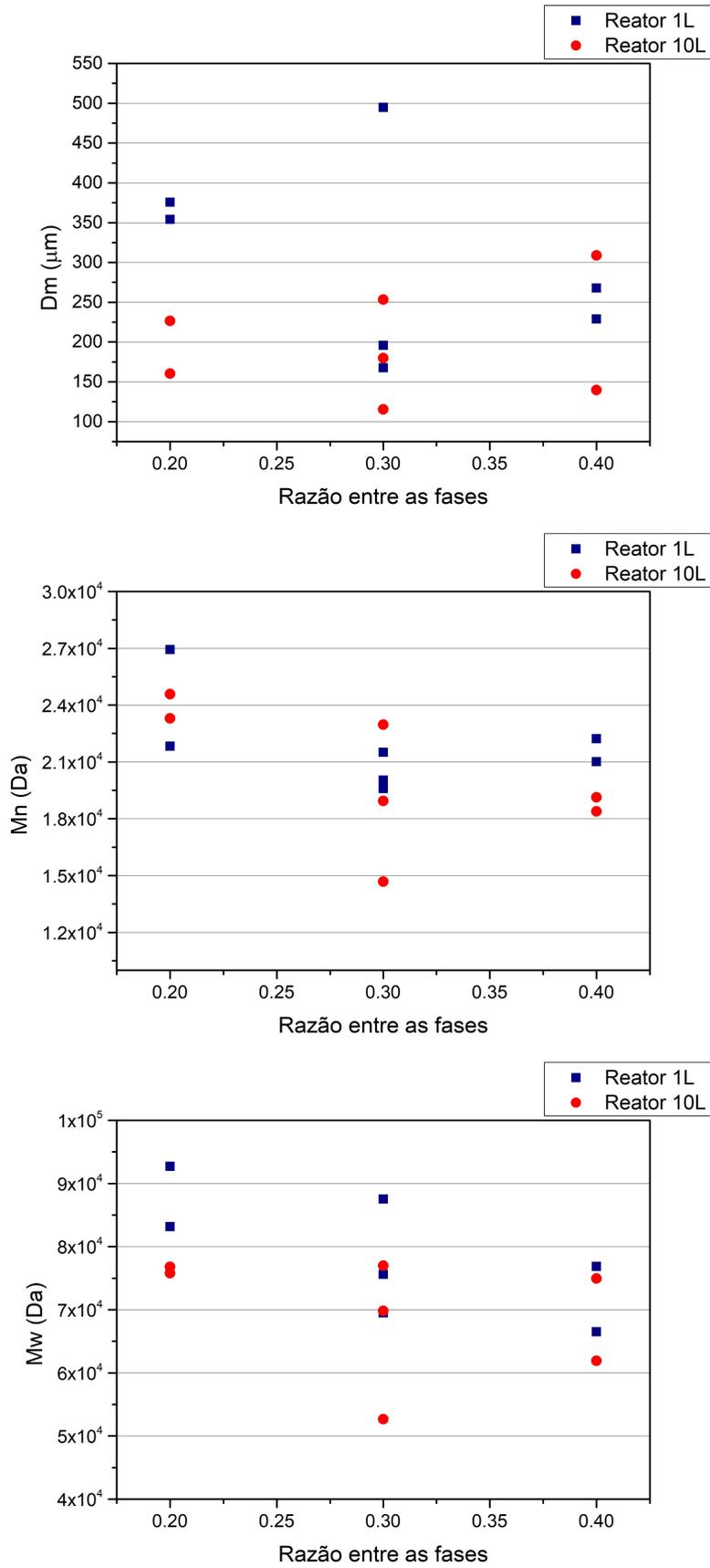


Figura 4.18: Efeitos da carga de monômeros sobre os diâmetros médios e massas molares médias dos produtos de reação nas diferentes escalas.

Para analisar os efeitos das condições operacionais sobre as propriedades finais de forma quantitativa foi feita uma modelagem empírica do planejamento experimental. Uma equação polinomial foi proposta e os parâmetros foram estimados. O modelo proposto para D_m no Reator de 1 litro é descrito pela Equação 4.11. Os parâmetros são apresentados com os respectivos intervalos de 95% de confiança. É importante salientar que o valor do diâmetro de partícula da reação de número 4 não foi considerado para construção do modelo, devido aos problemas operacionais relacionados a essa medição, como já mencionados. Observa-se que a razão entre as fases apresenta efeito linear negativo, assim na faixa de carga orgânica trabalhada (0,2-0,4), o aumento da razão entre as fases leva a menores tamanhos de partícula. No que diz respeito à agitação, notam-se efeitos linear e quadrático positivos, indicando que o aumento da frequência de agitação resulta em maiores tamanhos de partícula. Essa observação não era esperada, uma vez que maiores velocidades de agitação deveriam aumentar as taxas de quebra, levando a menores valores de D_m . Uma possível explicação é de que a influência da geometria sobre a frequência de choques no sistema em menor escala contribua com o aumento das taxas de coalescência das gotas (MACHADO *et al.*, 2007; NOGUEIRA, 2011). Além disso, foi realizado uma análise de variância do planejamento. Considerando uma probabilidade de erro de 5% (nível de significância) e um intervalo de confiança 95%, pode ser observado na Tabela 4.9 que a regressão proposta é significativa, uma vez que o valor de p é menor que o erro.

$$D_{m1L} = (181,81 \pm 18,12) + (131,93 \pm 30,79)z_1 - (58,23 \pm 12,81)z_2 + (252,49 \pm 45,19)z_1^2 \quad (4.11)$$

Tabela 4.9: Análise de variância do planejamento para o reator de 1L.

	G.L.	SQ	MQ	F	p-valor
Regressão	4	455822,3	113955,6	173,5952	0,005736
Resíduo	2	1312,9	656,4		
Total	6	457135,1			

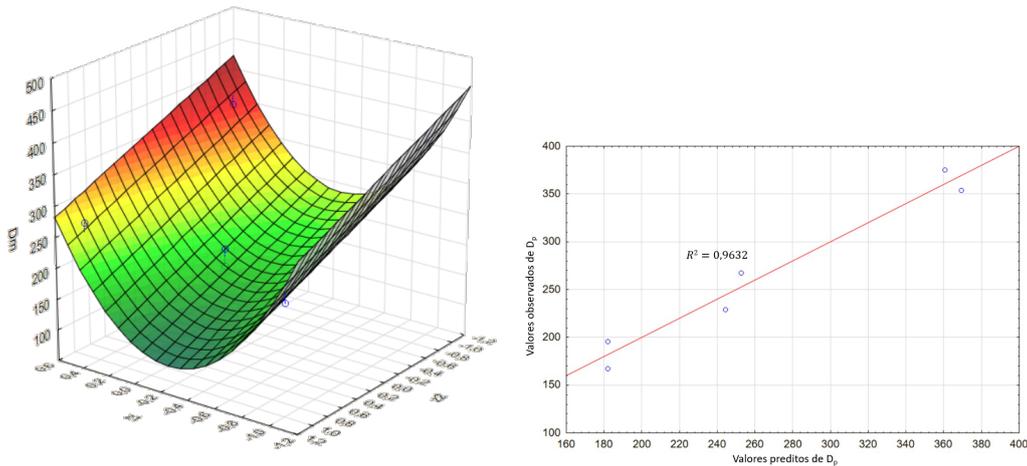


Figura 4.19: Representação tridimensional do modelo e valores preditos versus valores observados de D_p do reator de 1 litro.

De forma análoga, foi proposto um modelo para D_p no reator de 10 litros. O modelo é descrito pela Equação 4.12. Como no caso anterior, os parâmetros são apresentados com os respectivos intervalos de 95% de confiça. É importante salientar que o valor do diâmetro de partícula da reação de número 6 também não foi considerado para construção do modelo, devido aos problemas operacionais já mencionados. Diferente do resultado obtido para o reator em menor escala, são apresentados apenas um efeito primário e um secundário. Nesse modelo, a razão de monômero não apresentou nenhum efeito significativo separadamente aparecendo no modelo apenas interagindo com a frequência de agitação. Essa interação apresentou um efeito negativo, ou seja, o aumento da carga orgânica em conjunto com o aumento da frequência de agitação leva a menores valores de D_p .

Quando avaliada a influência da frequência de agitação separadamente, observa-se a presença de um efeito linear negativo, concluindo que o aumento da frequência de agitação leva a menores tamanhos de partícula, dentro da faixa trabalhada. É possível que no sistema em maior escala a agitação seja mais efetiva, levando a uma melhor mistura, superando os efeitos viscosos que apresentam grande interferência no sistema em menor escala, o que resulta em tamanhos de partícula com o comportamento esperado (MACHADO *et al.*, 2007; NOGUEIRA, 2011). Também foi realizado uma análise de variância dessa parte do planejamento e pode ser observado na Tabela 4.10 que a regressão proposta também é significativa, uma vez que o valor de p é menor que o erro.

$$Dm_{10L} = (211,38 \pm 14,35) - (58,89 \pm 17,57)z_1 - (25,72 \pm 17,5)z_1z_2 \quad (4.12)$$

Tabela 4.10: Análise de variância do planejamento para o reator de 1L.

	G.L.	SQ	MQ	F	p-valor
Regressão	3	284604,9	94868,29	76,8109	0,002464
Resíduo	3	3705,3	1235,09		
Total	6	288310,1			

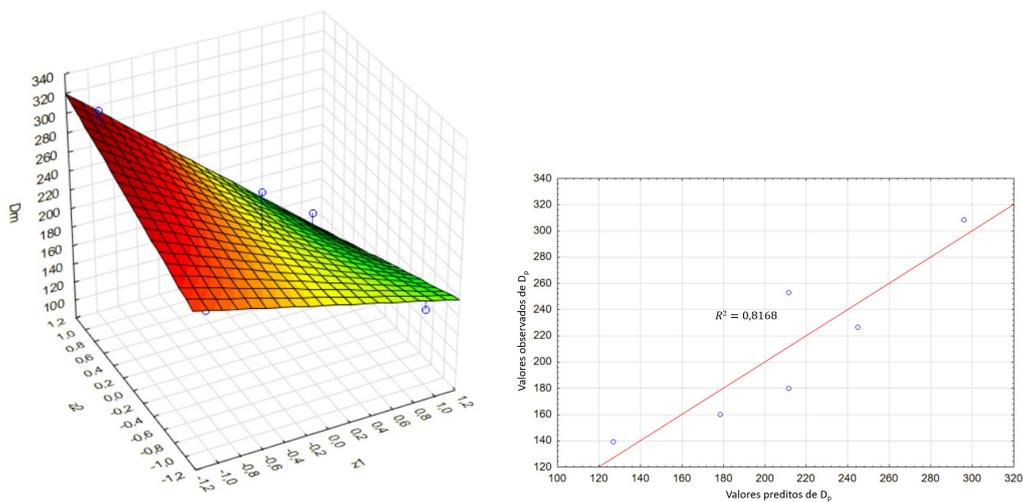


Figura 4.20: Representação tridimensional do modelo e valores preditos versus valores observados de D_p do reator de 10 litros.

Além dos modelos para diâmetro de partícula apresentados, foi proposto um modelo para M_w para cada um dos reatores. O modelo para M_w proposto para o reator em menor escala é apresentado na Equação 4.13. Como nos casos anteriores, os parâmetros são apresentados com os respectivos intervalos de 95% de confiança.

$$Mw_{1L} = ((72,19 \pm 1,46) - (8,12 \pm 1,28)z_2 + (12,48 \pm 2,46)z_1^2) \times 10^3 \quad (4.13)$$

O modelo proposto para M_w no reator de 1 litro apresenta efeito linear apenas para a razão entre as fases orgânicas e um efeito quadrático para a frequência de agitação.

Tabela 4.11: Análise de variância do planejamento para o reator de 1L.

	G.L.	SQ	MQ	F	p-valor
Regressão	3	$3,637 \times 10^{10}$	$1,212 \times 10^{10}$	1851,682	0,000021
Resíduo	3	$1,964 \times 10^7$	$6,5467 \times 10^6$		
Total	6	$3,639 \times 10^{10}$			

No modelo apresentado, observa-se um efeito negativo da carga sobre Mw já observado anteriormente, onde o aumento da razão entre as fases leva a menores massas molares finais. Além disso, nota-se que o efeito da frequência de agitação é crescente, ocasionando com que o aumento da velocidade de agitação do sistema leve a maiores valores de massa molar no reator de menor escala. Analisando a Tabela 4.11, é possível observar que a regressão proposta é significativa para a massa molar média do reator de escala de bancada.

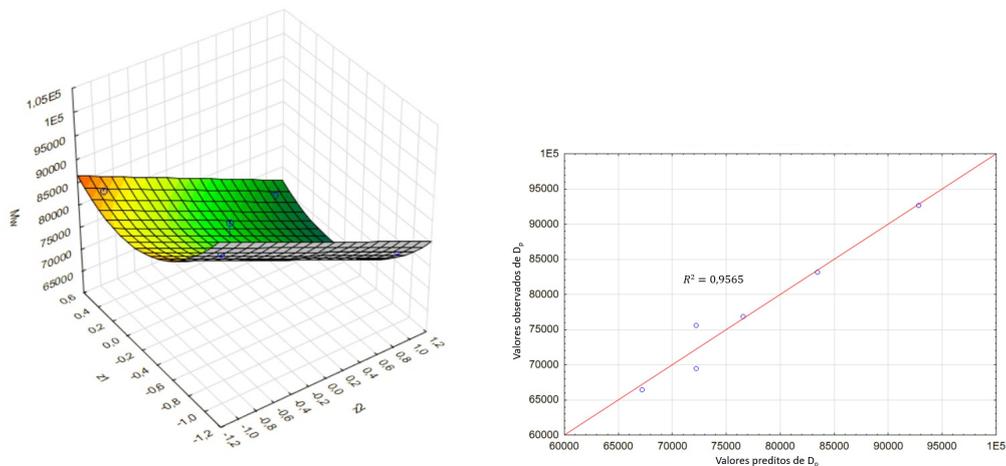


Figura 4.21: Representação tridimensional do modelo e valores preditos versus valores observados de Mw do reator de 1 litro.

A Equação 4.14 apresenta o modelo proposto para Mw no reator em escala piloto. Como nos casos anteriores, os parâmetros são apresentados com os respectivos intervalos de 95% de confiança. De forma diferente ao observado no modelo do reator de 1 litro, no caso do reator em maior escala observa-se um efeito de segunda ordem entre as variáveis. Entretanto, assim como no menor reator, o aumento da razão entre as fases leva a menores massas molares finais assim como o aumento da velocidade de agitação do sistema leva a

maiores valores de massas molares. Além disso, a regressão é também significativa, uma vez que o valor de p calculado é menor que o erro de nível de significância.

$$Mw_{10L} = ((72,70 \pm 1,51) + (3,02 \pm 1,85)z_1 - (3,93 \pm 1,85)z_2 + (3,51 \pm 1,85)z_1z_2) \times 10^3 \tag{4.14}$$

Tabela 4.12: Análise de variância do planejamento para o reator de 1L.

	G.L.	SQ	MQ	F	p-valor
Regressão	4	$3,186 \times 10^{10}$	$7,965 \times 10^9$	58,7952	0,001711
Resíduo	2	$2,729 \times 10^7$	$1,364 \times 10^7$		
Total	6	$3,189 \times 10^{10}$			

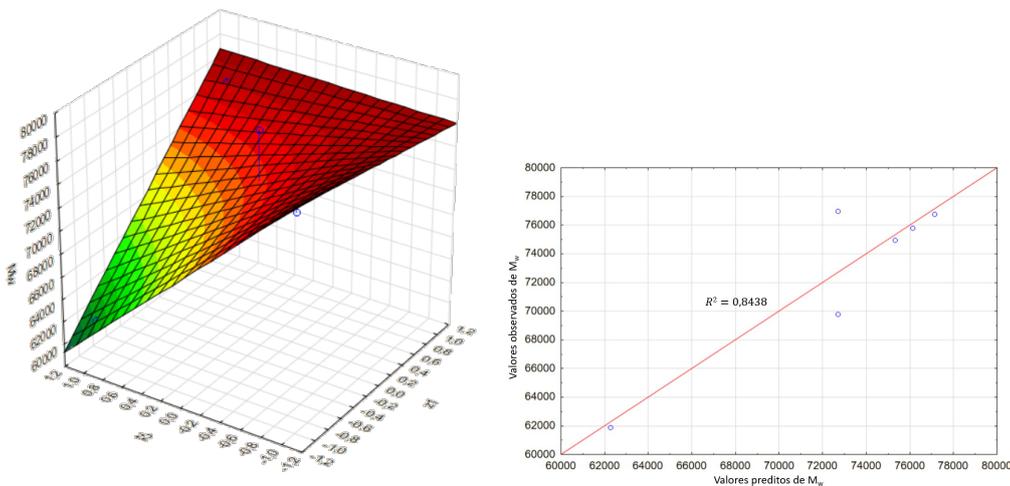


Figura 4.22: Representação tridimensional do modelo e valores preditos versus valores observados de Mw do reator de 10 litros.

Em busca de entender as diferenças observadas entre os resultados em escala bancada e piloto, foi feita uma análise baseada em números adimensionais de forma a entender se os diferentes comportamentos estão relacionados ao nível de mistura e capacidade térmica dos sistemas. Foram avaliados os números de Reynolds (Re), Froude (Fr), Weber (We) e Nusselt (Nu).

O número de Reynolds mede a relação entre as forças inerciais e as forças viscosas da mistura e é calculado em termos do diâmetro do impelidor (D) e da velocidade de

agitação (N) pela Equação 4.15. Na equação ρ e μ são a densidade e a viscosidade da mistura, respectivamente (NOGUEIRA, 2011; SPOGIS, 2002). O número de Reynolds reflete, portanto, o nível de turbilhamento imposto pelo impelidor no meio de reação.

$$Re = \frac{\rho ND^2}{\mu} \quad (4.15)$$

Em tanques de mistura, escoamentos com número de Reynolds até 10 são considerados laminares; na faixa de 10 a 10^4 são considerados como escoamentos transitórios; e acima deste valor são caracterizados como turbulentos. Em baixos valores do número de Reynolds as forças viscosas são predominantes; em altos valores do número de Reynolds, as forças de mistura são predominantes (SPOGIS, 2002).

O número de Froude é utilizado para avaliar os efeitos de compactação espontânea e sedimentação e inclui as forças gravitacionais que agem sobre o sistema. O número de Froude é definido para vasos agitados pela Equação 4.16 (NOGUEIRA, 2011; SPOGIS, 2002).

$$Fr = \frac{N^2 D}{g} \quad (4.16)$$

em que g é a constante de gravitação universal.

O número de Weber representa a relação entre as forças inerciais e a tensão interfacial em um sistema disperso (σ_{int}) sendo calculado pela Equação 4.17. O número de Weber parametriza a tendência de acúmulo de energia na interface.

$$We = \frac{\rho N^2 D^3}{\sigma_{int}} \quad (4.17)$$

O número de Nusselt correlaciona as transferências de calor por convecção e condução e é calculado como uma função do número de Reynolds e do número de Prandtl (Pr). Em geral, Nu é utilizado para determinar o coeficiente de transferência de calor por convecção (h) e é calculado pela Equação 4.18, em que T é o diâmetro do vaso e k é a condutividade térmica do reator (NOGUEIRA, 2011; SPOGIS, 2002).

$$Nu = \frac{hT}{k} = 2 + 0,6Re^{1/2}Pr^{1/3} \quad (4.18)$$

Utilizando a correlação empírica apresentada por SPOGIS (2002), definida pela Equação 4.19, foi calculado o número de potência (Np) para os sistemas em escala de bancada e piloto. Na Equação, A e B são constantes, α e f_{imp} são parâmetros geométricos relacionados ao impelidor e P é definido como um parâmetro que pondera os comportamentos do impelidor na região de transição entre o regime laminar e turbulento (NOGUEIRA, 2011).

$$Np = \frac{A}{Re} + B \left(\frac{10^3 + 0,6f_{imp}Re^\alpha}{10^3 + 1,6f_{imp}Re^\alpha} \right)^P \quad (4.19)$$

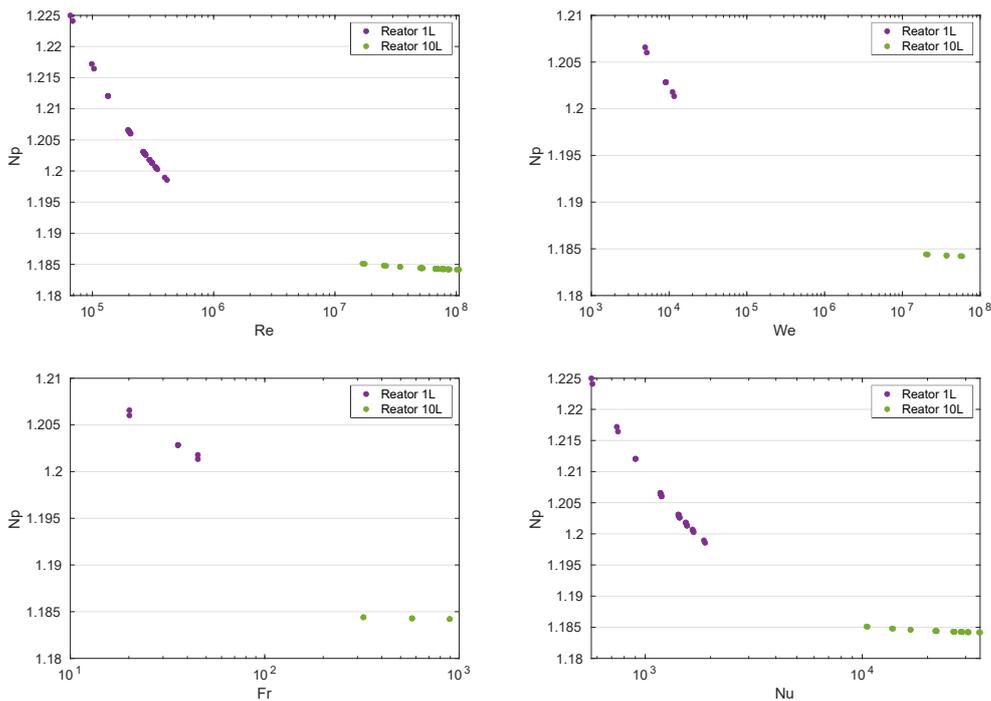


Figura 4.23: Variação do número de potência com os diferentes grupos adimensionais

A Figura 4.23 apresenta o comportamento do número de potência com os números adimensionais citados para os reatores de 1 litro e de 10 litros. Observa-se que os sistemas encontram-se em regiões diferentes para os cinco números adimensionais. Enquanto o reator de menor capacidade se encontra em uma região de menores valores de Re, We, Fr e Nu, o reator de maior capacidade se encontra em uma região de maiores

valores dos números adimensionais. As diferenças observadas indicam que no reator em escala bancada as forças turbulentas de mistura são menos significativas, podendo ser responsáveis pelas maiores tamanhos médios de partículas ou indica que também são apresentadas diferenças nas trocas térmicas em cada reator. Uma vez que a grande mistura varia bastante entre os sistemas, a dissipação de calor também pode ser prejudicada no reator em menor escala, interferindo nas propriedades finais.

Tendo em vista o observado, percebe-se que o aumento de escala no sistema estudado envolve uma série de fatores que influenciam as propriedades finais dos polímeros produzidos. Observou-se que a frequência de agitação exerce efeitos distintos no tamanho de partícula nas diferentes escalas estudadas, o que pode ser explicado pela turbulência do meio, uma vez que os reatores operam em diferentes regiões dos números adimensionais. Observou-se também que em ambas as escalas o aumento da razão de monômero levou a menores diâmetros de partícula e de massas molares. Contudo, o fator com maior influência nos resultados obtidos é o tamanho do sistema.

Entretanto, é preciso pontuar que as condições operacionais dos diferentes sistemas podem ter acentuado as diferenças observadas. Por exemplo, não foi possível obter um controle de temperatura com igual eficiência, as limitações operacionais não permitiram que o sistema de adição da fase orgânica fosse idêntico e os sistemas de agitação não foram semelhantes nas escalas estudadas. Isso mostra as dificuldades de estabelecer regras claras para o escalonamento de processos de polimerização, uma vez que uma enorme quantidade de fatores pode influenciar o comportamento desses sistemas, não possibilitando estabelecer relações diretas para as mudanças nas propriedades em diferentes escalas.

No entanto, deve ficar claro que as propriedades obtidas ao final do estudo para as micropartículas poliméricas (T_g , M_n , M_w e D_m) são adequadas para as aplicações de embolização. A T_g na faixa de 45 °C, com partículas secas por liofilização, evita a aglomeração do reato de escala piloto. O M_w na faixa de $50-90 \times 10^3$ Da é suficiente para conferir resistência mecânica e dimensional para o produto. Finalmente, a faixa de D_m entre 50 μm e 500 μm é adequada para produzir os materiais de uso comercial.

Capítulo 5

Conclusão e Sugestões para Trabalhos

Futuros

5.1 Conclusão

Ao longo deste trabalho, foram estudados diferentes materiais poliméricos, bem como o processo de secagem, para aplicação em procedimentos de embolização vascular. Foram sintetizadas micropartículas de PVAc com morfologia esférica e distribuição de tamanhos dentro das especificações adequadas para a aplicação; no entanto, o material produzido na planta piloto apresentou problemas de agregação que limitavam o uso. Por isso, foram estudadas diferentes condições de hidrólise com o objetivo de formar uma camada externa de PVA que permitisse prevenir a aglomeração do material. Nas condições de hidrólise estudadas, não foi possível resolver os problemas de aglomeração do material com as reações de hidrólise na temperatura ambiente. Então, optou-se por estudar a adição de metacrilato de metila à formulação, de maneira a produzir um material com temperatura de transição vítrea superior e assim prevenir a aglomeração. Foram estudadas diferentes composições de MMA na formulação e observou-se que o aumento da quantidade de MMA na carga de monômero formava diferentes cadeias ricas em VAc ou em MMA, levando a dois valores diferentes de Tg. Uma vez escolhida a quantidade de MMA 10% em massa, adequada para a aplicação, foram observadas limitações no processo

de secagem do material. Assim, foi proposto um processo de secagem via liofilização, sendo possível resolver os problemas de aglomeração do material. Finalizado o processo de definição do produto, foram realizados planejamentos experimentais em escala de bancada e piloto, com o objetivo de estudar os efeitos das condições operacionais, frequência de agitação e razão de monômero na carga, sobre as características do produto final produzido.

Observou-se que o volume do sistema reacional afeta de forma significativa tanto o diâmetro médio das partículas quanto as massas molares médias. Ainda, foi percebido que o aumento da carga monomérica adicionada leva a menores massas molares dos polímeros finais. No caso do reator em menor escala, um efeito contrário ao esperado foi observado, uma vez que maiores frequências de agitação levaram a maiores tamanhos de partícula. Buscando entender melhor as causas desses efeitos, foi realizada uma análise baseada em grupos adimensionais clássicos. Ao realizar esta análise, notou-se que os reatores se encontram em regiões de operação muito distintas e que o reator em menor escala apresenta uma situação de menor turbulência, o que pode levar a pior condição de mistura e efeitos distintos sobre as distribuições de tamanho das partículas. O estudo realizado permitiu mostrar que é muito complexo estabelecer regras claras para o escalonamento de processos de polimerização, uma vez que uma enorme quantidade de fatores pode influenciar o comportamento desses sistemas, não permitindo estabelecer relações diretas para as mudanças nas propriedades em diferentes escalas.

Entretanto, apesar da complexidade, as micropartículas poliméricas obtidas neste trabalho apresentaram propriedades finais (T_g , M_n , M_w e D_m) adequadas para aplicações de embolização. As partículas formadas no reator da escala piloto com temperatura de transição vítrea na faixa de 45°C evita a aglomeração das partículas quando secas por liofilização. A massa molar ponderal média por volta de 50 a 90 kDa garante resistência mecânica e dimensional para o produto e o diâmetro média de partícula na faixa de 50 a $500\ \mu\text{m}$ é apropriada para produzir os materiais para uso comercial.

5.2 Sugestões para trabalhos futuros

Sugere-se, a continuação do estudo com outros sistemas de polimerização em diferentes escalas, avaliando se as observações obtidas para os efeitos das condições operacionais estudadas são similares com outros monômeros e outras cinéticas de reação.

Sugere-se também a continuação da avaliação do material produzido para procedimentos de embolização, avaliando a entregabilidade no cateter, o tempo de permanência em suspensão e o grau de inchamento do produto final, entre outras características importantes para a aplicação.

Referências Bibliográficas

- AZEVEDO, G. D., PINTO, J. C. C. D. S., 2019, “Particle size distributions of P(VAc-co-MMA) beads produced through nonconventional suspension copolymerizations”, *Powder Technology*, v. 355, pp. 727–737. ISSN: 00325910. doi: 10.1016/j.powtec.2019.07.097. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.07.097>>.
- BAUR, E., RUHRBERG, K., WOISHNIS, W., 2016, *Chemical resistance of engineering thermoplastics*. ISBN: 9780323473606.
- BERHARDT, L. V., 2019, *Advances in Medicine and Biology*. N. 1. ISBN: 6312317269.
- BRASSEL, F., MEILA, D., 2015, “Evolution of Embolic Agents in Interventional Neuroradiology”, *Clinical Neuroradiology*, v. 25, pp. 333–339. ISSN: 18691447. doi: 10.1007/s00062-015-0419-6.
- BROOKS, B., 2010a, “Suspension polymerization processes”, *Chemical Engineering and Technology*, v. 33, n. 11, pp. 1737–1744. ISSN: 09307516. doi: 10.1002/ceat.201000210.
- BROOKS, B. W., 2010b, “Suspension Polymerization Processes”, *Chemical Engineering Technology*, v. 33, n. 11, pp. 1737–1744. doi: 10.1002/ceat.201000210.
- CANEVAROLO JR, S, V., 2006, *Ciência dos Polímeros - Um Texto Básico para Tecnólogos e Engenheiros*, v. 1. 2 ed. São Paulo, Artliber.
- CHÛJÔ, R., MATSUO, H., INOUE, Y., 1977, “Proton NMR Study of Copolymer Composition in Styrene-Methyl Methacrylate System under Magnetic Saturation-Free Condition”, *Polymer Journal*, v. 9, n. 6, pp. 569–572. ISSN: 13490540. doi: 10.1295/polymj.9.569.
- DOWDING, P. J., VINCENT, B., 2000, “Suspension polymerisation to form polymer beads”, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 161, pp. 259–269. doi: [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(99\)00375-1](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(99)00375-1).

- FOX, T. G., FLORY, P. J., 1950, “Second-Order Transition Temperatures and Related Properties of Polystyrene. I. Influence of Molecular Weight.” *Journal of Applied Physics*, v. 21, pp. 581–591.
- FRANKS, F., 1998, “Freeze-drying of bioproducts: Putting principles into practice”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 45, n. 3, pp. 221–229. ISSN: 09396411. doi: 10.1016/S0939-6411(98)00004-6.
- GHIARONI, J., LOPEZ, G. E., COUTINHO JUNIOR, A. C., et al., 2013, “Uterine artery embolization with spherical PVA-PVAc particles as preparation for surgical resection of myomas.” *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgias*, v. 40, n. 5, pp. 386–91. ISSN: 1809-4546. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573587>>.
- GLASS LEWIS, M., EKÚNDAYÒ, O., 2017, “Cost and Distribution of Hysterectomy and Uterine Artery Embolization in the United States: Regional/Rural/Urban Disparities”, *Medical Sciences*, v. 5, n. 2, pp. 10. doi: 10.3390/medsci5020010.
- GOLZARIAN, J., 2014, “Clinical Techniques Utilizing the Ruby® Embolization Coil”, *Insert To Endovascular Today*, n. April, pp. 26–29.
- GRINDLAY, J. H., CLAGETT, O. T., 1949, “A plastic sponge prosthesis for use after pneumonectomy; preliminary report of an experimental study”, *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic.*, v. 24, pp. 538.
- HU, J., ALBADAWI, H., CHONG, B. W., et al., 2019, “Advances in Biomaterials and Technologies for Vascular Embolization”, *Advanced Materials*, v. 1901071, pp. 1–52. ISSN: 15214095. doi: 10.1002/adma.201901071.
- JAHANZAD, F., SAJJADI, S., BROOKS, B. W., 2005, “Comparative study of particle size in suspension polymerization and corresponding monomer-water dispersion”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, v. 44, n. 11, pp. 4112–4119. ISSN: 08885885. doi: 10.1021/ie048827f.
- JENSEN, A. T., DE OLIVEIRA, A. C. C., GONÇALVES, S. B., GAMBETTA, R., et al., 2016, “Evaluation of the emulsion copolymerization of vinyl pivalate and methacrylated methyl oleate.” *Journal of Applied Polymer Science*, v. 133, n. 45. doi: 10.1002/app.44212.
- JUNIOR, C. F. J., CEKINSKI, E., NUNHEZ, J. R., et al., 2007, *Agitação e Mistura na indústria*.

- KONIJN, B. J., SANDERINK, O. B., KRUYT, N. P., 2014, “Experimental study of the viscosity of suspensions: Effect of solid fraction, particle size and suspending liquid”, *Powder Technology*, v. 266, pp. 61–69. ISSN: 1873328X. doi: 10.1016/j.powtec.2014.05.044. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2014.05.044>>.
- LAIRD, T., 2010, “How To Minimise Scale UP Difficulties”, *Chemical Industry Digest*, n. July, pp. 51–56.
- LENZI, M. K., LIMA, E. L., PINTO, J. C., 2005, “Modelagem da polimerização simultânea de estireno em suspensão e emulsão”, *Polímeros*, v. 14, n. 2, pp. 112–121. doi: 10.1590/s0104-14282004000200015.
- LEYON, J. J., LITTLEHALES, T., RANGARAJAN, B., et al., 2014, “Endovascular Embolization: Review of Currently Available Embolization Agents”, *Current Problems in Diagnostic Radiology*, v. 43, n. 1, pp. 35–53. ISSN: 03630188. doi: 10.1067/j.cpradiol.2013.10.003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2013.10.003>>.
- LUCAS, E. F., SOARES, B. G., MONTEIRO, E. E. C., 2001, “Caracterização de Polímeros: Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica.” In: *International Computer Music Conference, ICMC 2006*, Rio de Janeiro. E-papers Serviços Editoriais.
- MACHADO, D. S., 2015, *Controle preditivo da polimerização de metacrilato de metila em suspensão*. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- MACHADO, F., LIMA, E. L., PINTO, J. C., 2007, “Uma revisão sobre os processos de polimerização em suspensão”, *Polímeros*, v. 17, n. 2, pp. 166–179. doi: 10.1590/s0104-14282007000200016.
- MANO, E., MENDES, L. C., 1999, *Introdução a Polímeros*. 2 ed. São Paulo, Edgard Blucher.
- MARK, J. E., 2007, *Physical Properties of Polymers Handbook*. 2 ed. Cincinnati, Springer. ISBN: 978-0-387-31235-4. doi: 10.1007/978-0-387-69002-5. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-0-387-69002-5>>.
- MEDSINGE, A., ZAJKO, A., ORONS, P., et al., 2014, “A case-based approach to common embolization agents used in vascular interventional radiology”, *American Journal of Roentgenology*, v. 203, n. 4, pp. 700–708. ISSN: 15463141. doi: 10.2214/AJR.14.12480.

- NETO, D. P. S., 2019. “Dr Paulino Souza Neto”. Disponível em: <<http://www.drpaulino.com.br/emboliza{o-de-tumores.html>>.
- NOGUEIRA, E. S., 2011, *Simulações multifásicas de cfd para a distribuição espacial da taxa de dissipação da energia em reações em suspensão*. Tese de Doutorado.
- ODIAN, G., 2004, *Principles of polymerization*. 4 ed. New York, Wiley-Interscience. ISBN: 3175723993.
- OLIVEIRA, M., CIRILO, L. C. M., NELE, M., et al., 2015, “Synthesis of spherical core-shell poly(vinyl acetate)/poly(vinyl alcohol) particles for use in vascular embolization: Study of morphological and molecular modifications during shell formation”, *Polymer Engineering & Science*, v. 55, n. 10 (oct), pp. 2237–2244. ISSN: 00323888. doi: 10.1002/pen.24109. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pen.24109>>.
- OLIVEIRA, M. A. M., NELE, M., PINTO, J. C., 2013, “Polimerização RAFT em Miniemulsão”, *Polímeros*, v. 23, n. 6, pp. 784–797. ISSN: 01041428. doi: 10.4322/polimeros.2014.013.
- OLIVEIRA, M. A. M., MELO, P. A., NELE, M., et al., 2012, “Suspension Copolymerization of Vinyl Acetate and Methyl Methacrylate in the Presence of Amoxicillin”, *Macromolecular Reaction Engineering*, v. 6, n. 6-7, pp. 280–292. ISSN: 1862832X. doi: 10.1002/mren.201100083.
- PAUL, E. L., ATIEMO-OBENG, V. A., KRESTA, S. M., 2004, *HANDBOOK OF INDUSTRIAL MIXING Edited by*. New Jersey, JOHN WILEY & SONS, INC. ISBN: 3175723993. doi: 10.1002/0471451452.
- PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRLZ, G. S., 2009, *Introduction to Spectroscopy*. ISBN: 9780495114789.
- PEIXOTO, L. S., SILVA, F. M., NIEMEYER, M. A., et al., 2006, “Synthesis of poly(vinyl alcohol) and/or poly(vinyl acetate) particles with spherical morphology and core-shell structure and its use in vascular embolization”, *Macromolecular Symposia*, v. 243, pp. 190–199. ISSN: 15213900. doi: 10.1002/masy.200651118.
- PEIXOTO, L. S., MELO, P. A., NELE, M., et al., 2009, “Expanded Core/Shell Poly(vinyl acetate)/Poly(vinyl alcohol) Particles for Embolization”, *Macromolecular Materials and Engineering*, v. 294, n. 8, pp. 463–471. ISSN: 14392054. doi: 10.1002/mame.200900028.

- PEIXOTO, L. S., CORDEIRO, F. B., MELO, P. A., et al., 2011, “Synthesis of spherical core-shell PVAc-co-PMMA/PVA particles for use in vascular embolization”, *Macromolecular Symposia*, v. 299-300, n. 1, pp. 132–138. ISSN: 15213900. doi: 10.1002/masy.200900152.
- POURSAID, A., JENSEN, M. M., HUO, E., et al., 2016, “Polymeric materials for embolic and chemoembolic applications”, *Journal of Controlled Release*, v. 240, pp. 414–433. ISSN: 18734995. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.02.033. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.02.033>>.
- SARALIDZE, K., KOOLE, L. H., KNETSCH, M. L., 2010, “Polymeric microspheres for medical applications”, *Materials*, v. 3, n. 6, pp. 3537–3564. ISSN: 19961944. doi: 10.3390/ma3063537.
- SCHWAAB, M., PINTO, J. C., 2007, *Análise de Dados Experimentais I: Fundamentos de Estatística e Estimação de Parâmetros*. 1 ed. Rio de Janeiro.
- SHINNAR, R., 1961, “On the behavior of liquid dispersions in mixing vessels.” *Journal of Fluid Mechanics*, pp. 259–275. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022112061000214>.
- SIOW, C. R. S., WAN SIA HENG, P., CHAN, L. W., 2016, “Application of freeze-drying in the development of oral drug delivery systems”, *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 13, n. 11, pp. 1595–1608. ISSN: 17447593. doi: 10.1080/17425247.2016.1198767.
- SISKIN, G. P., ENGLANDER, M., STAINKEN, B. F., et al., 2000, “Embolic agents used for uterine fibroid embolization”, *American Journal of Roentgenology*, v. 175, n. 3, pp. 767–773. ISSN: 0361803X. doi: 10.2214/ajr.175.3.1750767.
- SPOGIS, N., 2002, *Metodologia para determinação de curvas de potência e fluxos característicos para impelidores axiais, radiais e tangenciais utilizando a fluidodinâmica computacional*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas.
- STEINMACHER, F. R., BERNARDY, N., MORETTO, J. B., et al., 2010, “Kinetics of MMA and VAc miniemulsion polymerizations using miglyol and castor oil as hydrophobe and liquid core”, *Chemical Engineering and Technology*, v. 33, n. 11, pp. 1877–1887. ISSN: 09307516. doi: 10.1002/ceat.201000256.
- STEPHENSON, R. M., MALANOWSKI, S., 1987, *Handbook of the Thermodynamics of Organic Compounds*. Dordrecht, Springer Netherlands. ISBN: 978-94-010-

7923-5. doi: 10.1007/978-94-009-3173-2. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-94-009-3173-2>>.

TADAVARTHY, S. M., KNIGHT, L., OVITT, T. W., et al., 1974, “Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization”, *Radiology*, v. 112, n. 1, pp. 13–16. ISSN: 0033-8419. doi: 10.1148/112.1.13. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/112.1.13>>.

TSINONTIDES, S. C., RAJNIAK, P., PHAM, D., et al., 2004, “Freeze drying - Principles and practice for successful scale-up to manufacturing”, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 280, n. 1-2, pp. 1–16. ISSN: 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.04.018.

VAN ROSMALEN, B. V., COELEN, R. J., BIEZE, M., et al., 2017, “Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas”, *British Journal of Surgery*, v. 104, n. 7, pp. 823–835. ISSN: 13652168. doi: 10.1002/bjs.10547.

VIEIRA, R. P., LONA, L. M. F., 2016, “Simulation of temperature effect on the structure control of polystyrene obtained by atom-transfer radical polymerization”, *Polimeros*, v. 26, n. 4, pp. 313–319. ISSN: 01041428. doi: 10.1590/0104-1428.2376.

YUAN, H. G., KALFAS, G., RAY, W. H., 1991, “Suspension Polymerization”, *Journal of Macromolecular Science*, v. 31, n. 2, pp. 215–299. doi: 10.1080/1350462022014540.

ZLOKARNIK, M., 2002, *Scale-up Chemical Engineering*. ISBN: 3527302662.