

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Henrique Pereira Marto

***SCALE-UP* DE UM PROCESSO DE SÍNTESE
DO COPOLÍMERO PCL-PEG**

Dissertação no âmbito do Mestrado Integrado em Engenharia Química orientada pelo Doutor Marcos João Mota Leite Machado Mariz e pelo Doutor João Manuel Ferreira Gomes e apresentada ao Departamento de Engenharia Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Outubro de 2021

Henrique Pereira Marto

Scale-up de um Processo de Síntese do Copolímero
PCL-PEG

Dissertação de Mestrado Integrado em Engenharia Química, especialização em
Processos, Ambiente e Energia

Trabalho orientado por:
Doutor Marcos João Mota Leite Machado Mariz
Doutor João Manuel Ferreira Gomes



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Agradecimentos

O trabalho aqui exposto resulta de um trajeto longo e de muita aprendizagem da minha parte, mas apenas conseguido conjuntamente com a paciência, a dedicação e os conselhos de várias pessoas. A todos vocês eu devo um agradecimento por ter conseguido fazer um trabalho do qual me posso orgulhar. Não sou pessoa de muitas palavras, muito embora a extensão deste trabalho o contradiga, mas é importante para mim que fique aqui registado quem contribuiu para que esta jornada terminasse com sucesso. Passo a enumerar-vos, evitando, contudo, listar muitos nomes, para não incorrer na injustiça de um eventual esquecimento.

Em primeiro lugar, agradeço aos meus orientadores, Marcos e João, pelo conhecimento, ajuda e experiência que permitiram que este trabalho avançasse. Num trabalho de natureza investigativa como este, foi fulcral ter várias opiniões para que fossem alcançados os resultados desejados. O vosso apoio e disponibilidade para qualquer esclarecimento foram importantíssimos e muito apreciados.

Agradeço aos colegas dos vários laboratórios por onde fui trabalhando, que foram observando as minhas experiências e me foram aconselhando, pois sem a vossa experiência, certamente teria sido mais difícil alcançar o sucesso, e, sem a vossa companhia, o tempo passado no laboratório teria sido menos agradável. Agradeço também particularmente à Teresa, que foi praticamente uma terceira orientadora neste trabalho e que é uma ajuda enorme para todas as pessoas envolvidas neste projeto.

Aos professores do DEQ, por tudo o que providenciam para que eu e muitos outros tenham a possibilidade de realizar um bom percurso académico. Todos nós teremos os nossos favoritos, mas todos têm a sua contribuição. Agradeço também aos funcionários, sempre prestáveis para qualquer necessidade que vá surgindo.

É também importante notar o apoio do Laboratório de RMN da UC, que prestou um serviço essencial a esta investigação, através da análise das amostras, e também da Intenside, que muito simpaticamente ofereceu todo o PEG necessário para a realização das experiências.

Aos grandes amigos que fiz durante este percurso, que saibam que sem vocês não teria chegado até aqui. Daqui levo muitas histórias, gargalhadas, momentos, tardes, noites e madrugadas. E com certeza muitas mais virão.

O último agradecimento vai endereçado aos membros que compõem a minha fantástica família. Aos que continuam por cá e aos que tive de dizer um “até já”, entretanto. Aos avós, tios e primos pelo apoio. Aos melhores pais do mundo, por me carregarem até aqui. À minha irmã, por estar sempre comigo. Isto sem vocês não tinha sido possível.

Muito obrigado a todos, e convido-vos agora a ler o que se segue.

Resumo

Esta dissertação reporta um estudo de *scale-up* de um processo de produção de copolímero PCL-PEG, utilizando ϵ -caprolactona (ϵ -CL) e polietilenoglicol (PEG) como reagentes e estanho na sua forma metálica enquanto catalisador. Este processo ainda está na sua fase inicial de desenvolvimento, e a análise de *scale-up* preliminar que aqui será feita servirá como base para investigações futuras com vista à sua aplicação industrial.

O processo pode ser dividido em três fases: pré-aquecimento, iniciação e polimerização. Na primeira fase a mistura reacional é aquecida até à temperatura de 65 °C, ao mesmo tempo que o reator em que se realizará a reação é aquecido até à temperatura operatória, cujo valor ótimo foi estabelecido em 130 °C. Este procedimento tem o objetivo de fazer com que a mistura reacional chegue mais rapidamente até à temperatura para a qual começa a ocorrer a reação de iniciação, de modo minimizar a degradação do monómero que ocorre a partir dos 70 °C. Quando a temperatura desejada é atingida começa a ocorrer a iniciação através da ativação do catalisador (estanho sólido), seguindo-se a abertura do anel de ϵ -CL. À medida que os anéis vão abrindo vai ocorrendo a formação de cadeias poliméricas, e o processo continua até ao final do tempo de reação.

Neste estudo são analisados os efeitos das variáveis relevantes para o funcionamento da reação nas características do produto obtido. Foram analisadas a temperatura, velocidade de agitação e tempo de reação, bem como o modo de aplicação do catalisador, que constitui uma variável qualitativa. Foram sintetizados vários volumes de mistura reacional, começando com 100 mL até chegar ao volume final de 1 L.

Além disso, foram desenvolvidos modelos matemáticos com o objetivo de estimar a velocidade de agitação e o tempo de pré-aquecimento em função do volume. Quando testados estes modelos para o volume de 1 L, os resultados indicados pelos modelos adequaram-se razoavelmente bem ao sistema. No entanto, este é um modelo apenas baseado na hidrodinâmica do meio, descorando em parte as questões reacionais, o que para escalas superiores implica a validação do mesmo.

Após esta investigação, concluiu-se que a temperatura ideal de funcionamento é de 130°C, para um tempo de reação de 12 horas. A velocidade de agitação mais adequada foi obtida para um volume de controlo, que foi então aplicado ao modelo. Além disso, concluiu-se igualmente que a superfície do catalisador é uma variável decisiva para as características do produto obtido.

Palavras-chave:

- Scale-up
- Polimerização
- Policaprolactona
- Polietilenoglicol
- Copolímero

Abstract

This dissertation reports a scale-up study of a PCL-PEG copolymer production process, using ϵ -caprolactone (ϵ -CL) and polyethylene glycol (PEG) as reactants and tin in its metallic form as catalyst. This process is still in the early stages of development, and the preliminary scale analysis that will be done here will serve as a basis for future investigations with the objective of its industrial application.

The process can be divided into three phases: preheating, initiation and polymerization. In the first phase the reaction mixture is heated to a temperature of 65 °C, while the reactor in which the reaction will occur is heated to the operating temperature, of which the ideal value was set at 130 °C, in order to minimize the degradation of the monomer that occurs from 70 °C. When the desired temperature is reached, the initiation begins to occur by activating the catalyst (solid tin), followed by the opening of the ϵ -CL ring. As the rings open, the formation of polymer chains occurs, and the process continues until the end of the reaction time.

In this study, the effects of the variables relevant to the reaction operation on the characteristics of the product obtained are analyzed. Temperature, agitation speed and reaction time were analyzed, as well as the mode of application of the catalyst, which constitutes a qualitative variable. Several reaction mixing volumes were synthesized, starting with 100 mL until reaching the final volume of 1 L.

In addition, mathematical models were developed with the objective of estimating the agitation speed and preheating time as a function of volume. When tested these models for the volume of 1 L, the results indicated by the models fit reasonably well into the system. However, it is a model based only on the hydrodynamics of the medium, potentially undervaluing some reactional issues, which for superior scales implies the validation of said model.

After this investigation, it was concluded that the optimum operating temperature is 130°C, for a reaction time of 12 hours. The most appropriate stirring speed was obtained for a control volume, which was then applied to the model. In addition, it was also concluded that the surface area of the catalyst is a decisive variable for the characteristics of the obtained product.

Keywords:

- *Scale-up*
- *Polymerization*
- *Polycaprolactone*
- *Polyethylene glycol*
- *Copolymer*

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	vii
Índice.....	ix
Índice de Tabelas.....	xi
Índice de Figuras	xiii
Nomenclatura	xv
1. Introdução	17
1.1. <i>InEye</i> ® e o Copolímero PCL-PEG	17
1.2. Reações	18
1.2.1. Iniciação	18
1.2.2. Propagação.....	19
1.3. Objetivos.....	20
2. Estado da Arte.....	23
2.1. Processos de polimerização da Policaprolactona.....	23
2.1.1. Policondensação	23
2.1.2. Polimerização via Abertura do Anel	23
2.2. O papel do Polietilenoglicol	31
2.3. Estratégias de <i>scale-up</i>	32
2.4. Trabalho anterior	34
2.4.1. Temperatura.....	35
2.4.2. Tempo de reação	35
2.4.3. Percentagem de PEG.....	36
2.4.4. Peso Molecular de PEG	36
2.4.5. Proporção de Catalisador	37
2.5. Fundamentação do Modelo Hidrodinâmico	38
2.5.1. Tipo de agitador.....	38
2.5.2. Número de Potência	38
2.5.3. Mistura de Reações Químicas e Aplicação ao <i>Scale-up</i>	39
3. Materiais e Métodos	41
3.1. Procedimento Experimental	41
3.2. Variáveis	42
3.3. Planificação de Experiências.....	44

3.4.	Análise de Espectros RMN	45
3.5.	Construção de Modelos	49
3.5.1.	Modelo do pré-aquecimento.....	49
3.5.2.	Modelo hidrodinâmico.....	50
4.	Resultados e Discussão	53
4.1.	Análise ao efeito das condições operatórias.....	53
4.1.1.	Temperatura.....	55
4.1.2.	Velocidade de Agitação	56
4.1.3.	Formato do Catalisador	59
4.2.	Análise aos parâmetros críticos do produto final.....	65
4.2.1.	Conversão	65
4.2.2.	Peso Molecular	66
4.2.3.	Composição	67
4.3.	Aplicação dos Modelos	67
4.3.1.	Pré-aquecimento.....	67
4.3.2.	Modelo Hidrodinâmico.....	68
4.4.	<i>Scale-up</i> para 1L	70
5.	Conclusão.....	75
6.	Trabalhos Futuros	77
	Bibliografia.....	79
	Anexos	85

Índice de Tabelas

Tabela 1: Condições de reação testadas na investigação anterior, pelo Doutor Marcos Mariz.	35
Tabela 2: Condições de reação testadas em laboratório.	45
Tabela 3: Condições operatórias testadas e resultados obtidos.....	53
Tabela 4: Valores obtidos para as variáveis de saída dos produtos finais.	65
Tabela 5: Tempos de pré-aquecimento determinados em função do volume.	68
Tabela 6: Determinação do valor de potência por unidade de volume ótimo.	69

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura química da ϵ -CL (a) e da PCL (b).	17
Figura 2: Estrutura química do PEG.	17
Figura 3: Mecanismo da reação de iniciação entre a ϵ -caprolactona e o estanho.	19
Figura 4: Mecanismos das reações de polimerização de PCL, indicando as reações em que uma molécula de monómero ativo pode participar.	19
Figura 5: Reação de formação do copolímero de bloco PCL-PEG.	20
Figura 6: Mecanismo de produção de PCL via policondensação.	23
Figura 7: Mecanismo de abertura do anel de ϵ -CL por catálise aniónica.	24
Figura 8: Mecanismo de abertura do anel de ϵ -CL por catálise catiónica.	24
Figura 9: Mecanismo de abertura do anel de ϵ -CL por ativação do monómero.	24
Figura 10: Mecanismo de abertura do anel de ϵ -CL por coordenação-inserção.	25
Figura 11: Mecanismo geral da polimerização de ϵ -CL por via eROP.	25
Figura 12: Mecanismo da ROP de ϵ -CL catalisada por trietilalumínio.	29
Figura 13: Transformação de complexos A3 de isopropilóxido de alumínio na forma ativa do catalisador, que permite o início da polimerização.	29
Figura 14: Ativação do catalisador através da reação entre o octanoato de estanho e o agente nucleofílico, ficando o catalisador disponível para se ligar ao monómero e iniciar a polimerização.	30
Figura 15: Controlo da polimerização através da ação do agente nucleofílico.	31
Figura 16: Agitador do tipo marine propeller.	38
Figura 17: Representação esquemática da fase de pré-aquecimento.	41
Figura 18: Representação esquemática da instalação experimental onde decorre a reação.	42
Figura 19: Diagrama do sistema reacional de copolimerização de PCL-PEG.	44
Figura 20: Espectros RMN da ϵ -CL e da PCL. Observam-se algumas diferenças entre os dois espectros que serão relevantes para a análise, destacando-se o desvio da frequência do sinal relativo ao próton a' e o aparecimento do sinal relativo à parte terminal da cadeia em f'.	46
Figura 21: Espectros RMN da ϵ -CL, PEG e PCL-PEG.	47
Figura 22: Variação do número de potência em função do número de Reynolds e o pitch, para agitadores do tipo marine propeller.	51
Figura 23: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E6 (150 °C), E7 (110 °C) e E8 (130 °C).	55
Figura 24: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E6 (150 °C), E7 (110 °C) e E8 (130 °C)	56
Figura 25: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E11 (280 rpm) e E12 (630 rpm)	57
Figura 26: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E11 (280 rpm) e E12 (630 rpm)	57
Figura 27: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E8 (280 rpm), E16 (560 rpm) e E17 (140 rpm).	58
Figura 28: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E8 (280 rpm), E16 (560 rpm) e E17 (140 rpm).	59
Figura 29: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E8 (0,25 L) e E10 (0,5 L)	59

Figura 30: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E8 (0,25 L) e E10 (0,5 L)	60
Figura 31: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E10 (parede) e E11 (tiras).....	61
Figura 32: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E10 (parede) e E11 (tiras).....	61
Figura 33: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E8 (0,25 L) e E11 (0,5 L)	62
Figura 34: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E8 (0,25 L) e E11 (0,5 L)	62
Figura 35: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E12 (tiras) e E13 (círculo)	63
Figura 36: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E12 (tiras) e E13 (círculo)	64
Figura 37: Representação gráfica da relação entre conversão e peso molecular, com ajuste a uma regressão exponencial.	66
Figura 38: Representação gráfica do tempo de pré-aquecimento mínimo, em horas, previsto pelo modelo simplificado, em função do volume de mistura reacional.	68
Figura 39: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E18 e E19.....	70
Figura 40: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E18 e E19.	71
Figura 41: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para o ensaio E20.	72
Figura 42: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para o ensaio E20.	72

Nomenclatura

Siglas

ϵ -CL: ϵ -caprolactona

PCL: Policaprolactona

PEG: Polietilenoglicol

ROP: Polimerização de abertura de anel

eROP: Polimerização de abertura de anel por via enzimática

PDI: Índice de polidispersividade

PLA: Ácido poliláctico

PGA: Ácido poliglicólico

PLGA: Ácido poliglicoláctico

RMN: Ressonância magnética nuclear

SEC: Cromatografia de exclusão de tamanho

Análise de Espectros RMN

\overline{M}_n : Peso molecular médio

M: Massa molar

A_x : Área do pico x

Modelo do pré-aquecimento

T: Temperatura

Q: Calor transferido entre o óleo de silicone e a mistura

m: Massa da mistura

C_p : capacidade calorífica

t: Tempo

x_i : Fração volúmica do componente i na mistura

ρ_i : Massa volúmica do componente i

h: Coeficiente de transferência de calor

A_s : Área de transferência

T_{os} : Temperatura do óleo de silicone

T_{in} : Temperatura inicial da mistura

T_h : Temperatura pretendida no final do pré-aquecimento

t_h : Tempo mínimo de pré-aquecimento

Modelo hidrodinâmico

P: Potência consumida pelo agitador

V: Volume operatório

N_p : Número de potência

ρ : Massa volúmica da mistura

N: Velocidade de rotação do agitador

d: Diâmetro do agitador

g: Aceleração gravítica

Re: Número de Reynolds

μ : Viscosidade da mistura

f_{PV} : Fator corretivo do valor ótimo da potência por unidade de volume

D: Diâmetro do reator

1. Introdução

1.1. *InEye*® e o Copolímero PCL-PEG

O *InEye*® é um inserto oftálmico de libertação controlada de fármacos, que funciona como alternativa à utilização de gotas para o tratamento da glaucoma, bem como infeções e inflamações do olho. Uma vez que vai existir contacto direto entre o produto e o olho, este tem de ser constituído por um material biocompatível. Como tal, para a sua preparação são utilizados copolímeros constituídos por policaprolactona (PCL) e polietilenoglicol (PEG).

A PCL é um poliéster alifático que pode ser produzido a partir da polimerização da ϵ -caprolactona (ϵ -CL) ou da policondensação do ácido hidroxihexanóico, sendo que o processo que será aqui analisado é do primeiro tipo. O monómero ϵ -CL é um éster cíclico constituído por um anel de 6 átomos de carbono e um de oxigénio, que terá de ser aberto para que a polimerização possa ser iniciada. As estruturas químicas da ϵ -CL e da PCL são apresentadas na figura 1.

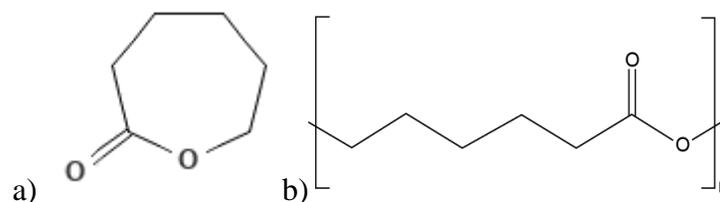


Figura 1: Estrutura química da ϵ -CL (a)^[1] e da PCL (b)^[2].

A PCL tem várias aplicações possíveis, sendo a sua mais comum utilização como aditivo para outros polímeros, uma vez que tem alta compatibilidade. No entanto, neste caso a sua aplicação será como biomaterial, devido à sua baixa toxicidade e à sua lenta biodegradação, que ocorre através da hidrólise dos ésteres, em condições fisiológicas. O polímero já é utilizado atualmente em algumas áreas da medicina, sobretudo como implante de longo prazo, o que indica que se trata de uma boa opção para o *Ineye*®.

O PEG é o poliéter formado a partir da polimerização do óxido de etileno, cuja estrutura está representada na figura 2. As suas características – gama alargada de pesos moleculares, hidrofília e baixa toxicidade, entre outras – conferem-lhe variadíssimas aplicações, em áreas como a medicina ou a indústria.

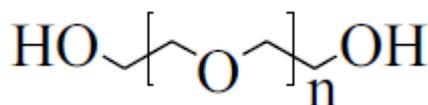


Figura 2: Estrutura química do PEG.

Existem PEGs de vários pesos moleculares disponíveis comercialmente, com uma gama que se estende desde 0,3 até 10000 kg/mol.^[3] As suas propriedades físicas também se alteram consoante o peso molecular, sendo que cada aplicação terá um peso molecular adequado. O

peso molecular de PEG mais adequado para esta aplicação já foi avaliado anteriormente, e como tal vai ser utilizado PEG600 nesta investigação, que tem um peso molecular de 600 g/mol.

O copolímero PCL-PEG possui várias características interessantes derivadas das propriedades dos polímeros que o constituem, de entre as quais se destaca a combinação da hidrofília do PEG com a hidrofobicidade da PCL. Além disso, o PEG é um plastificante e a PCL possui uma resistência mecânica muito elevada. A elevada miscibilidade entre os dois compostos significa que podemos manipular bastante a proporção, sendo que as propriedades do copolímero irão variar em função disso, o que permite escolher a proporção mais adequada para cada aplicação.

A aplicação que é pretendida para o copolímero significa que a via de produção indicada será através da metodologia de polimerização em massa, onde o sistema reacional é composto apenas pelos monómeros e pelo iniciador, evitando a utilização de solventes, uma vez que é fundamental que a presença de impurezas seja o mais reduzida possível. Como tal, foi desenvolvido um processo de produção com estas características, que se encontra na escala piloto, tendo sido sintetizados 20 mL de polímero. O objetivo é aumentar essa escala, até ao volume de 2 litros.

Neste processo irá ser utilizada uma mistura reacional, de volumes progressivamente superiores, constituída por ϵ -caprolactona e polietilenoglicol, tendo o objetivo de obter um copolímero de bloco, PCL-PEG-PCL, através da abertura do anel da ϵ -caprolactona e da sua ligação ao PEG.

1.2. Reações

O processo aqui estudado visa a produção de polímeros e copolímeros de policaprolactona (PCL) a partir da síntese do monómero ϵ -caprolactona. Existem dois passos reacionais, começando pela fase de iniciação, onde o monómero é catalisado para se tornar reativo, seguido da fase de propagação, onde o monómero vai polimerizando para formar o produto final.

A reação será realizada pelo método de polimerização em massa em fase homogénea, ao invés da utilização de um solvente, o que significa que o processo é muito mais simples e não será necessário recorrer a processos de separação após a reação. Este método também é mais adequado para produtos que terão aplicações biomédicas, como é o caso, uma vez que o produto final obtido terá um grau de pureza mais elevado por se terem utilizado menos compostos. No entanto, esta metodologia tem a desvantagem de levar a um controlo mais difícil da transferência de calor e de proporcionar a ocorrência do efeito de Trommsdorff-Norrish (também conhecido como efeito gel) ^[4], pelo que é necessário ter cuidados redobrados com a agitação e temperatura, de modo a tornar a mistura reacional o mais uniforme possível.

1.2.1. Iniciação

A síntese segue o mecanismo ROP (*Ring Opening Polymerization*), e é iniciada pela abertura do anel de ϵ -caprolactona, utilizando um catalisador metálico. Para esta reação podem ser utilizados vários catalisadores, a maioria deles de base metálica. De entre todos os catalisadores possíveis optou-se por utilizar o estanho. O modo mais adequado de aplicação do catalisador irá ser testado experimentalmente.

O processo dá-se a temperaturas elevadas, uma vez que a reação de iniciação apenas ocorre a partir de 110 °C. No entanto a ϵ -caprolactona sofre degradação a partir de 70 °C, pelo que o aquecimento deverá ser o mais rápido possível, de modo a que ocorra o mínimo de degradação possível.

Os grupos hidroxilo presentes na superfície do estanho reagem com o grupo carboxilo do monómero, provocando, num primeiro passo, a quebra da ligação dupla. De seguida a ligação dupla é reposta sacrificando o anel, que passa a estar aberto. O mecanismo está representado na figura 3.

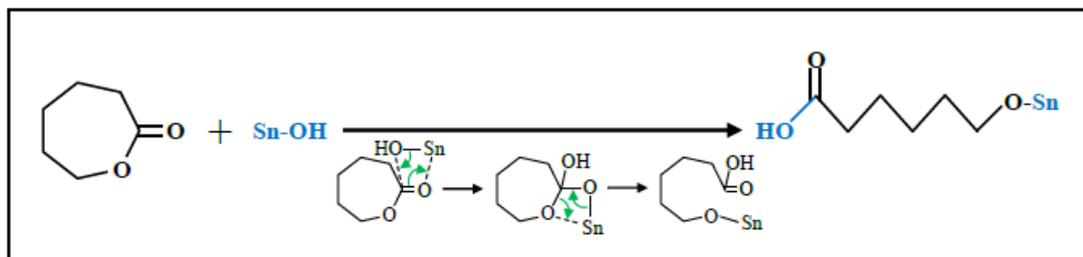


Figura 3: Mecanismo da reação de iniciação entre a ϵ -caprolactona e o estanho. ^[5]

1.2.2. Propagação

PCL

A fase de propagação segue os três esquemas representados na figura 4, com os monómeros de ϵ -CL provenientes do passo inicial a polimerizarem. Estes monómeros são muito reativos, porque ainda possuem o catalisador agregado, e podem reagir com um anel de ϵ -CL (esquema A), com outro monómero (esquema B) ou com um polímero (esquema C). Segundo estes mecanismos as cadeias poliméricas vão aumentando de tamanho, através da adição de monómeros sucessivos.

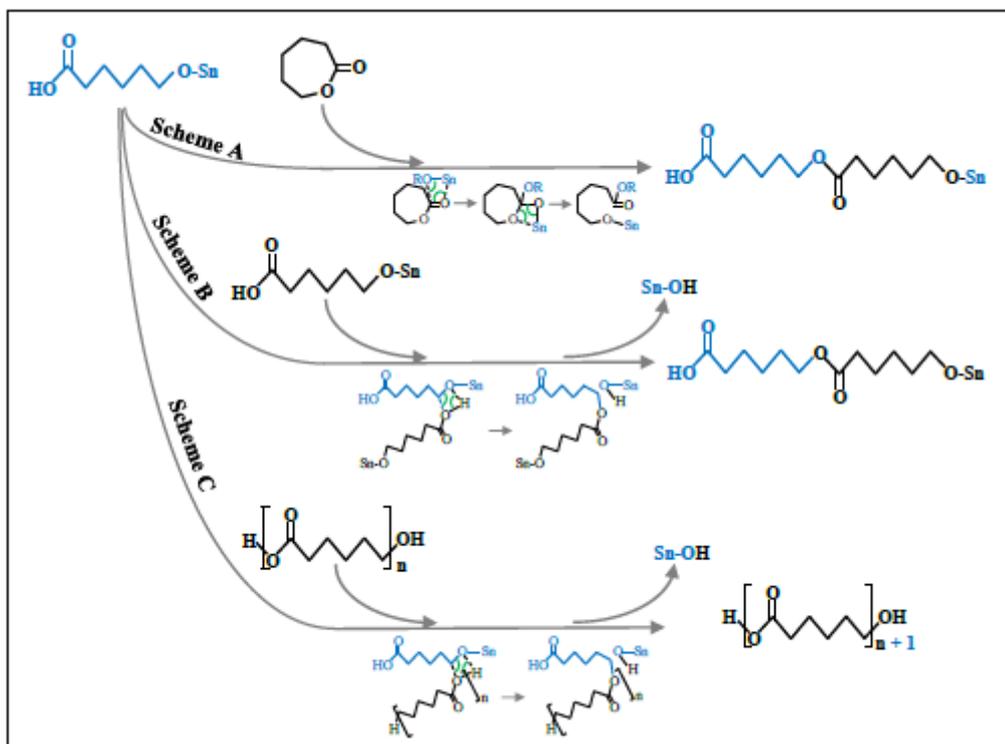


Figura 4: Mecanismos das reações de polimerização de PCL, indicando as reações em que uma molécula de monómero ativo pode participar. ^[5]

Esquema A: reação com o monômero de ϵ -CL inativo, provocando a abertura do anel;

Esquema B: reação com o monômero ativo;

Esquema C: reação com uma cadeia de PCL em crescimento.

PCL-PEG

O processo desenvolvido permite também a síntese do copolímero PCL-PEG, se for adicionado polietilenoglicol à mistura reacional. Será utilizado PEG com massa molecular de 600 g/mol, que foi selecionado por originar o copolímero PCL/PEG com as características mais adequadas para a sua utilização como inserto ocular.

Ao juntar PEG à mistura reacional obtém-se um copolímero. As reações de formação de PCL mantêm-se, bem como as condições em que a reação ocorre. No entanto, o PEG funciona como um macroiniciador que ajuda a fase de polimerização a desenrolar-se, ligando-se a blocos de PCL através da formação de ligações covalentes entre os grupos hidroxilo. Estas ligações provocam a libertação de água, tratando-se de uma policondensação, como se observa na figura 5. O produto final é um copolímero de bloco do tipo PCL-PEG-PCL.

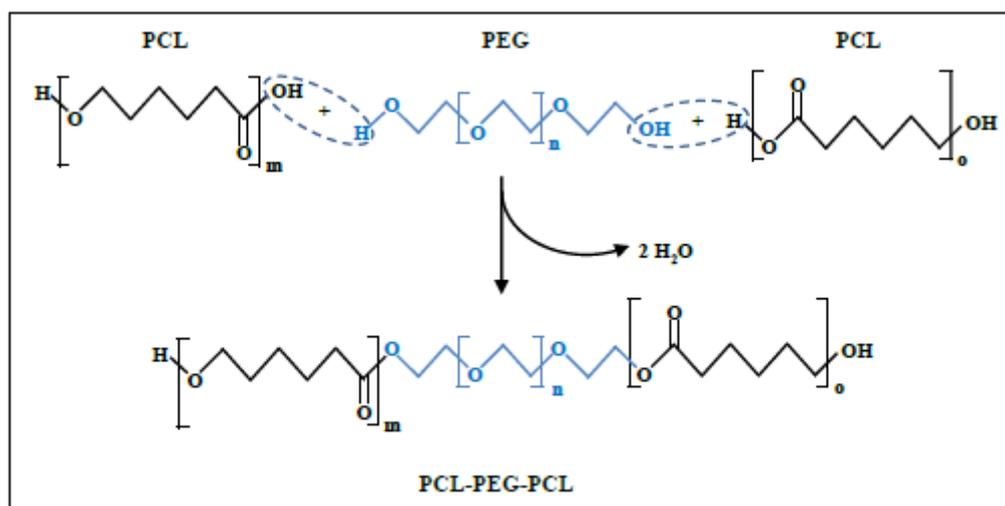


Figura 5: Reação de formação do copolímero de bloco PCL-PEG. ^[4]

1.3. Objetivos

Atualmente a necessidade de reduzir o consumo de matérias-primas e a formação de resíduos, obriga a indústria da síntese química a reformular muitos dos seus processos produtivos. Este trabalho é consequência de um processo desenvolvido pelo Dr. Marcos Mariz ^[5] que visa a síntese de PCL e PCL-PEG, no âmbito do projeto *InEye*®. É um processo simples, barato, não utiliza compostos de elevada toxicidade e não são produzidos resíduos assinaláveis. No entanto este processo ainda só foi aplicado a uma escala laboratorial, e a quantidade de produto produzido ainda não ultrapassou as 20 g. De modo a tentar desenvolver este processo para ter uma aplicação prática é necessário atingir níveis de produção superiores, é necessário a realização de estudos de aumento de escala, que serão o foco desta investigação, tendo sido identificados os seguintes objetivos:

- Sintetizar maiores quantidades de produto, começando por sintetizar quantidades mais pequenas e aumentando progressivamente;
- Montar uma instalação adequada aos vários ensaios experimentais, para os vários volumes testados de mistura reacional;
- Avaliar a evolução da reação ao longo do tempo;

- Caracterizar o produto obtido, através da determinação de parâmetros críticos de qualidade;
- Estudar a influência das condições de reação, como agitação ou aplicação do catalisador, nos copolímeros obtidos;
- Verificar qual o melhor método de aplicação do catalisador;
- Descrever a influência de condições relevantes ao processo através da construção de um modelo matemático que indique a relação entre as variáveis e a quantidade a sintetizar;
- Testar a adequabilidade do modelo através da síntese de uma quantidade superior;

2. Estado da Arte

2.1. Processos de polimerização da Policaprolactona

Para entender melhor como um *scale-up* de um processo deste género poderá funcionar a uma escala superior é conveniente analisar o processo de produção de policaprolactona e perceber como funciona.

A produção de PCL dá-se por duas vias principais, através do mecanismo ROP, que será utilizado neste estudo, e através da reação de policondensação. Existe também uma grande variedade de catalisadores que podem ser utilizados nestas reações, e na escolha do catalisador a utilizar dever-se-á ter em conta a aplicação a que o polímero se destina e as condições de reação que são pretendidas. [6]

2.1.1. Policondensação

Vários poliésteres alifáticos podem ser produzidos por condensação de ácidos carboxílicos [6]. No caso da PCL, várias patentes [7-11] indicam que é possível sintetizá-lo a partir de ácido hidroxicapróico, removendo um grupo hidroxilo para formar o monómero, que depois irá formar os oligómeros de PCL. Esta reação é normalmente realizada sob vácuo, para que a água libertada durante a condensação seja removida, o que faz aumentar o rendimento da reação de polimerização. Este método tem a vantagem de não ser necessário utilizar um catalisador, sendo a reação completada em 6 h para uma temperatura inicial de 80 °C, que aumenta gradualmente até 150 °C. [12]

Geralmente o mecanismo de policondensação é pouco utilizado, uma vez que os polímeros produzidos têm por norma uma polidispersividade mais elevada que os produzidos por ROP, e é necessário obter uma conversão muito elevada para que sejam formados polímeros com pesos moleculares satisfatórios [5]. O mecanismo pode ser observado na figura 6.

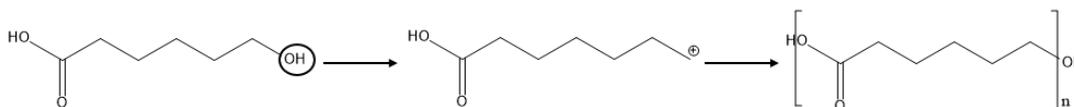


Figura 6: Mecanismo de produção de PCL via policondensação.

2.1.2. Polimerização via Abertura do Anel

ROP significa *Ring Opening Polymerization* (polimerização via abertura do anel, em português), e é o tipo de polimerização em que se dá a abertura do anel de um monómero cíclico. O mecanismo ROP é mais utilizado, e é composto pelo passo inicial de abertura do anel antes da polimerização. Esta iniciação é feita com recurso a um catalisador que irá provocar a reação de iniciação, sendo possíveis vários tipos de catálise, existindo catálise aniónica, catiónica, de coordenação-inserção ou por ativação do monómero. O tipo de catálise irá depender do catalisador utilizado. Existem muitos catalisadores adequados para estas reações, sendo

possível a utilização de catalisadores alcalinos, alcalinoterrosos, metais pobres, metais de transição e metais raros.

2.1.2.1. Tipos de catálise

A **catálise aniónica** baseia-se na formação de uma espécie de carga eletrónica negativa que ataca o carbono pertencente ao grupo carbonilo do monómero e provoca a abertura do anel, como se observa na figura 7. Desta reação forma-se um alcóxido que se irá propagar durante a polimerização. A catálise aniónica de ϵ -CL pode ser feita utilizando aminas ou alcóxidos baseados em metais alcalinos.

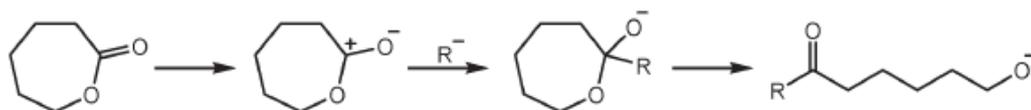


Figura 7: Mecanismo de abertura do anel de ϵ -CL por catálise aniónica. ^[6]

Na **catálise catiónica** ocorre a formação de uma espécie com carga positiva, que é atacada pelo oxigénio do grupo carbonilo, ocorrendo uma substituição nucleofílica, como está representado na figura 8. Para iniciar este tipo de catálise podem ser utilizados ácidos próticos, ácidos de Lewis e agentes de acilação ou alquilação.

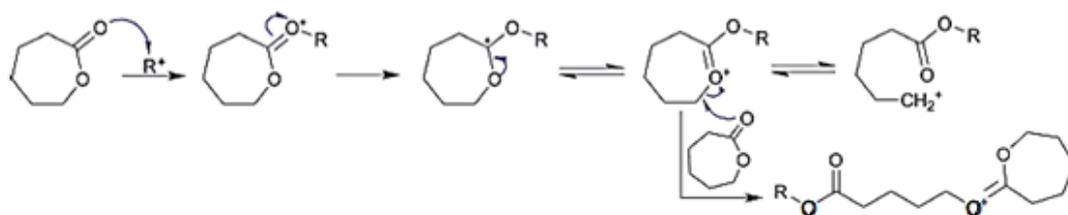


Figura 8: Mecanismo de abertura do anel de ϵ -CL por catálise catiónica. ^[6]

A **catálise por ativação do monómero** ocorre, como o nome indica, a partir de uma reação entre as moléculas de monómero e o catalisador, tal como se observa na figura 9. Isto ativa o monómero, que depois se irá ligar ao extremo da cadeia polimérica.

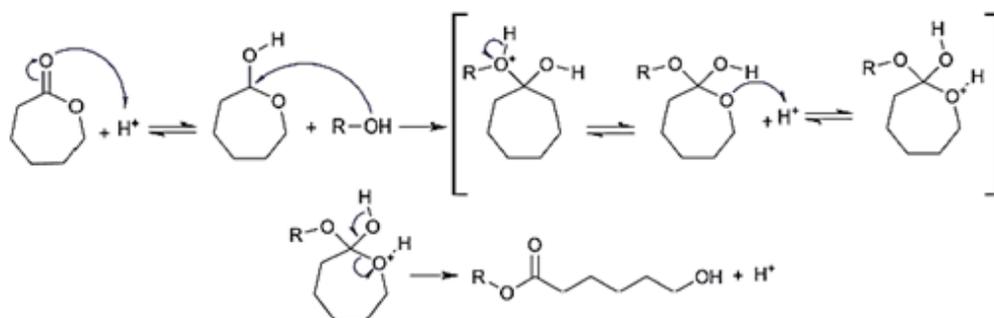


Figura 9: Mecanismo de abertura do anel de ϵ -CL por ativação do monómero. ^[6]

O tipo mais comum de reação ROP é por **coordenação-inserção**, que pode ser considerada uma ROP pseudo-aniónica. O passo de propagação baseia-se na coordenação entre o catalisador e o monómero e na inserção do monómero numa ligação entre o átomo metálico e o oxigénio presentes no catalisador, que está acoplado à cadeia polimérica que se está a desenvolver. Após a inserção o anel é quebrado, como se verifica na figura 10

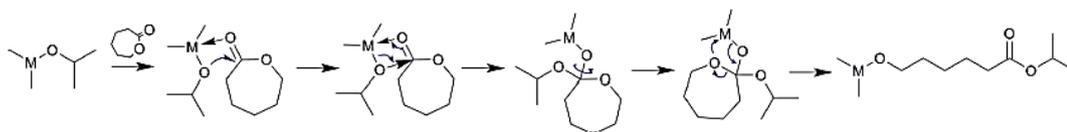


Figura 10: Mecanismo de abertura do anel de ϵ -CL por coordenação-inserção [6].

Durante estes processos podem ocorrer reações de transesterificação intramoleculares, um fenómeno normalmente designado *back-biting*, em que o catalisador se desagrega da cadeia polimérica, provocando a terminação dessa cadeia e consequentemente origina-se um polímero com peso molecular mais baixo que o pretendido. Também podem ocorrer reações de transesterificação intermoleculares, em que duas cadeias trocam unidades de repetição entre si. Estas reações dificultam o controlo da polimerização, e tendem a acontecer nos instantes finais da reação, quando a polimerização já se encontra algo avançada, sendo também mais comuns quando a temperatura a que o processo ocorre é elevada. O efeito destas reações traduz-se num aumento da polidispersividade no produto final. Estas reações são mais comuns sobretudo para polimerizações que utilizam o mecanismo de catálise aniónica.

2.1.2.2. Via enzimática

A polimerização de abertura do anel também se pode dar por via enzimática, denominando-se comumente eROP (*enzymatic Ring Opening Polymerization*). Também é possível obter PCL a partir de mecanismos deste tipo. A catálise é feita com recurso a lípases, que reagem com a ϵ -caprolactona para formar um complexo ativado. Esse complexo terá depois que reagir com um grupo hidroxilo para que ocorra a polimerização. As reações de polimerização e degradação e a desativação da enzima ocorrem simultaneamente. Existem vários testes de eROP da ϵ -CL, tendo sido utilizadas várias lípases diferentes.

No geral este tipo de reação é mais eficaz quando se utilizam solventes, em particular hidrocarbonetos, mas é possível obter bons resultados a partir da metodologia de polimerização em massa. O processo enzimático é mais lento, com o tempo de reação a variar entre 24 horas e 10 dias. A temperatura do meio reacional não se revelou como um parâmetro particularmente importante na fase de polimerização, sendo obviamente importante que se situe numa gama para a qual a enzima esteja ativa. Os mecanismos gerais destas reações estão descritos na figura 11.

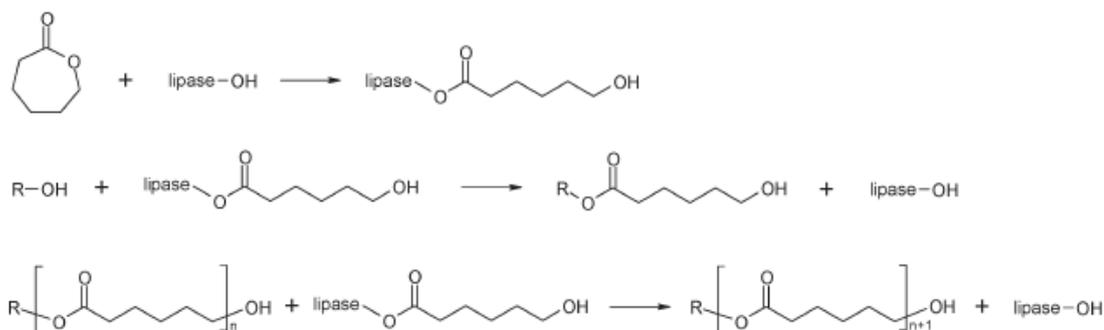


Figura 11: Mecanismo geral da polimerização de ϵ -CL por via eROP. [6]

Testes realizados com a lípase PSL (*Pseudomonas sp.*)^[13] revelaram que para obter polímeros com peso molecular elevado e polidispersividade reduzida é importante controlar a

quantidade de água na mistura, que não deve ser nem muito reduzida nem muito elevada. Uma maneira de efetuar este controlo é realizar a condensação após a fase inicial de polimerização, retirando a água em excesso do sistema reacional. O pH também é um parâmetro importante, e deve idealmente ser mantido numa zona neutra. Isto deve ser mantido sob controlo, uma vez que a ação de algumas enzimas provoca a libertação de aminoácidos.

Para a polimerização em massa, as enzimas que apresentaram melhores resultados foram as lípases CALB (Lipase B de *C. antarctica*) e PC (*P. cepacia*)^[14,15], tendo ocorrido mais rápido que utilizando as outras enzimas. Num outro teste, com lípases pancreáticas suínas^[16], a polimerização em massa tem como condições ótimas um tempo de 96 h e uma temperatura de reação de 65 °C.

Também é possível realizar a reação de policondensação por via enzimática, tendo sido testadas lípases das bactérias *Pseudomonas sp.*^[17] e *Candida antarctica*^[18]. No teste com a bactéria *Pseudomonas sp.* foram obtidos polímeros com um peso molecular médio de 5400 g/mol com uma polidispersividade de 2,26. A reação teve um tempo de 20 dias, com uma temperatura de 45 °C e uma conversão de 82%, ocorrendo ainda produção de etanol como subproduto, que influenciou negativamente a polimerização. No teste com *Candida antarctica* a reação teve um tempo de 2 dias, sendo obtidos polímeros com um peso molecular médio de 9000 g/mol e um índice de polidispersividade de 1,5.

2.1.2.3. Catalisadores

a) Metais alcalinos

Testes realizados com catalisadores baseados em metais alcalinos revelaram a existência de alguma atividade. Estes catalisadores encontram-se na forma iónica e favorecem o mecanismo de catálise aniónica. Como já foi visto anteriormente este tipo de catálise potencia as reações de transesterificação, o que dificulta o controlo da polimerização. Além disso, os compostos alcalinos têm tendência para se agregar, dificultando a sua solubilidade e a sua interação com a mistura reacional.

Nas experiências efetuadas foram utilizados catalisadores com base de lítio e sódio. Na primeira investigação reportada (diisopropilamida de lítio)^[19] a reação decorreu apenas durante alguns minutos e à temperatura de 25 °C, tendo sido obtido um polímero de peso molecular de 5700 g/mol. No teste com fenil e lítio^[20] o peso molecular obtido foi superior, tendo a reação durado poucas horas a uma temperatura de 170 °C. O ciclopentanodiol em base de sódio também foi utilizado^[21], tendo sido testadas condições *bulk* e com solventes polares, com um peso molecular médio de 130000 g/mol. Foram testados também solventes apolares, no entanto apenas foram obtidos oligómeros. Vários catalisadores deste tipo foram também testados em dióxido de carbono supercrítico^[22], no entanto os resultados obtidos não melhoraram, indicando que esse meio não será adequado, e que possivelmente o dióxido de carbono terá interagido com os catalisadores.

b) Alcalinoterrosos

Os catalisadores baseados em catalisadores alcalinoterrosos são uma hipótese interessante devido à sua baixa toxicidade e atividade catalítica elevada, sendo mais utilizados o magnésio e o cálcio devido à sua maior abundância [6].

Em testes realizados com complexos de magnésio foram obtidos polímeros com alto peso molecular, e a sua polidispersividade varia de baixa a moderada [23]. A diferença nos resultados para os vários complexos é atribuída aos efeitos estéricos que ocorreram nos testes com complexos mais pesados, que inibem as reações secundárias, favorecendo por isso a reação de polimerização [24].

O cálcio também foi testado [25], tendo sido obtidos polímeros com uma distribuição de pesos moleculares muito alargada. No entanto, na presença de um álcool este parâmetro é controlado de maneira mais eficaz. A iniciação do processo dá-se a partir da rotura da ligação dupla do monómero ao oxigénio e inserção do cálcio a partir do óxido, quebrado assim o anel.

Além destes dois metais, também foram realizados testes com catalisadores baseados em estrôncio [26], tendo sido obtidos polímeros com peso molecular médio elevado, mas com uma polidispersividade elevada, o que indica a ocorrência de reações de transesterificação.

c) Metais de Transição

O metal de transição mais utilizado para a catálise de caprolactonas é o titânio [6]. Em geral, a preferência recai sobre a utilização de metais de toxicidade baixa.

Foram realizados testes com alcóxidos [27] e complexos [28] de zinco, que indicam que este metal pode funcionar como um bom catalisador para esta reação. Tal como em outros mecanismos vistos anteriormente, a iniciação é feita a partir da clivagem da ligação do grupo acilo. A utilização de alcóxido de zinco levou à obtenção de um polímero com grau de polimerização 100 e polidispersividade baixa (entre 1,05 e 1,1). Já para o caso dos complexos, o melhor resultado obtido foi um polímero de peso molecular elevado (55000 g/mol), mas com um PDI de 2,3. Também foi testado óxido de zinco na presença de um líquido iónico e micro-ondas [29]. A combinação destas duas condições aparentou acelerar a reação, tendo sido obtidos polímeros com um bom peso molecular médio (entre 2260 e 11060 g/mol), com um PDI entre 1,3 e 2,5.

Complexos de ferro também foram testados [30] e levaram a pesos moleculares elevados, no entanto a polidispersividade depende do tipo de complexo que se utilizou, sendo melhor para os complexos di-Fe que para os mono-Fe.

Outros testes relevantes foram realizados com complexos de titânio baseados em ligandos de catecol [31], e também complexos de titânio e zircónio com ligandos de amino(bisfenolato) [32, 33]. Para o primeiro caso, os polímeros obtidos têm uma polidispersividade reduzida, o que sugere um bom controlo da reação. No segundo caso, os complexos com maior atividade catalítica parecem ser os mais pesados de titânio e os mais leves de zircónio. No entanto, apenas os complexos de zircónio exibiram um bom controlo da reação. É teorizado que a reação de polimerização ocorre a partir dos isopropóxidos presentes nos complexos.

d) Metais Raros

Os compostos baseados em metais raros são boas opções para catalisar este processo devido à sua acidez moderada e baixa toxicidade. Foram testados triflatos de escândio, ítrio, lantânio, cério, európio, neodímio, gadolínio, itérbio e lutécio, em combinação com vários solventes e iniciadores [6]. No geral, o mecanismo da reação envolve a coordenação entre o monómero e o catalisador, seguido do ataque do álcool ao composto coordenado para que ocorra a abertura do anel, e consequente formação do éster reativo, que vai atacar outros pares monómero-catalisador.

Dos resultados obtidos com solventes orgânicos [34] destaca-se o processo catalisado por triflato de escândio em tolueno, tendo sido obtido o polímero de maior peso molecular, 3500 g/mol, e polidispersividade menor, 1,13, com conversão total em 2 h. Entre os vários iniciadores testados, o mais interessante foi o p-xileno glicol, que possui 2 grupos hidroxilo terminais, o que permite o crescimento de duas cadeias poliméricas por cada molécula de iniciador.

Os catalisadores mais estudados deste género são baseados em ítrio e lantânio, sendo que o ítrio em particular apresenta uma grande variedade de catalisadores que podem ser aplicados de várias maneiras. Testes acerca aplicação de catalisadores com base nestes catalisadores utilizando a metodologia de polimerização na massa foi reportado por *Mingotaud et. al* [22]. Utilizaram-se isopropóxidos de lantânio e ítrio, mas o controlo da polimerização foi difícil devido ao catalisador ser insolúvel no monómero, originando um sistema heterogéneo.

e) Compostos orgânicos e ácidos inorgânicos

Foram já testados também alguns compostos orgânicos como catalisadores de caprolactonas, tendo sido utilizados TBD (triazabicyclodeceno), MTBD (metiltriazabicyclodeceno) e DBU (diazabicycloundeceno) [35, 36]. Estes compostos pertencem ao grupo dos compostos aza, e como na maioria dos outros casos necessitam também que seja utilizado um álcool como agente nucleofílico.

Um grupo de catalisadores muito utilizados na síntese orgânica são os compostos organofosforados designados por foszenos. Quando testados para esta reação [37], observou-se que a polimerização estava bem controlada, com um índice de polidispersividade baixo, no entanto a velocidade de reação era demasiado lenta.

Testes realizados com ácidos carboxílicos e aminoácidos [38, 39] revelaram que utilizando ácidos fracos como catalisador consegue-se produzir o polímero com resultados satisfatórios. O ácido com melhor atividade catalítica é o ácido tártao.

Alguns ácidos inorgânicos também foram reportados como possíveis catalisadores, tendo sido realizadas experiências com os ácidos hidrolórico [40], metansulfónico (MAS) e trifluorometanosulfónico (HOTf) [41].

f) Alumínio

O alumínio revela menor atividade catalítica que outros catalisadores para este processo, no entanto permite um controlo mais eficaz da reação. Vários catalisadores derivados de alumínio podem apresentar mecanismos diferentes para a reação. As experiências realizadas por *Dubois et. al* [42] sugerem que a polimerização pode ser iniciada por vários grupos

funcionais, dependendo do catalisador que foi utilizado, tendo sido utilizados sistemas de dietilalumínio-alcóxido e trietilalumínio-amina neste estudo.

No teste realizado com o dietilalumínio o processo aparenta poder ser iniciado pelo grupo amida ou pelo alcóxido. O mecanismo proposto para o trietilalumínio está representado na figura 12 e sugere que a iniciação é feita a partir do ataque nucleofílico ao grupo carbonilo do monómero, pelo grupo amina do catalisador. A abertura do anel dá-se através da clivagem da ligação ao grupo acilo, e a propagação ocorre a partir da inserção de monómeros na ligação oxigénio-alumínio, na unidade terminal da cadeia. A terminação dá-se através de hidrólise, retirando o alumínio do final da cadeia, que passa a terminar com um hidroxilo.

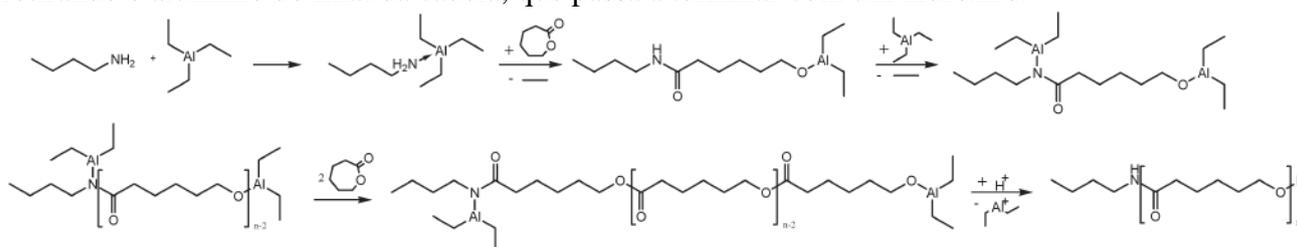


Figura 12: Mecanismo da ROP de ϵ -CL catalisada por trietilalumínio. [6]

Foram também estudados vários alcóxidos derivados de alumínio, por *Duda et. al* [43]. É reportado que neste caso, uma molécula ativa apenas um monómero, o que sugere que apenas os grupos alcóxido são ativos nesta iniciação, sendo os grupos alquilo inativos. A propagação e terminação funcionam de forma idêntica ao que foi teorizado por Dubois [42].

Um dos mais conhecidos catalisadores deste grupo é o isopropóxido de alumínio. Em alguns solventes, este composto tem tendência para formar aglomerados de várias moléculas, o que modifica a sua reatividade. Normalmente formam-se complexos de 3 ou 4 moléculas, que existem em equilíbrio e com interconversão entre as duas espécies. O tetrâmero (espécie A4) é mais estável que o trímero (espécie A3), que é mais reativo. Estes complexos formam uma espécie A6, que representa o catalisador na sua forma ativa, e que irá ligar-se ao monómero para proceder à iniciação da reação, como se observa pela figura 13. A velocidade de reação da polimerização de ϵ -CL com a espécie A1 (proveniente principalmente de A3) é superior à velocidade de interconversão entre A3 e A4, o que significa que a espécie A3 leva a uma polimerização mais rápida e com melhor controlo do que A4, devido também à sua menor estabilidade [6].

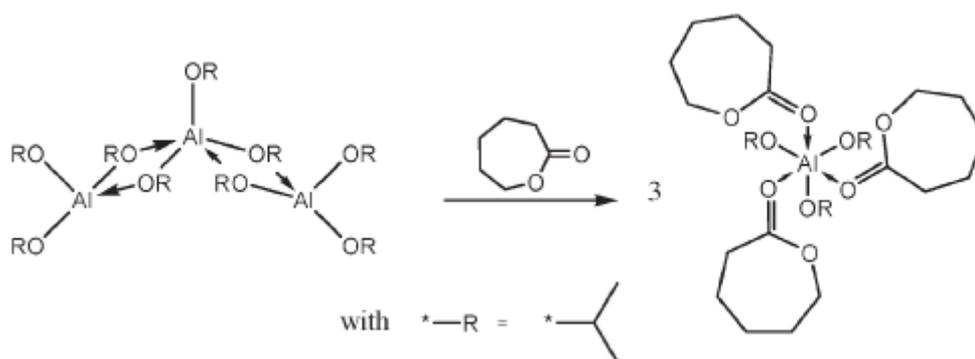


Figura 13: Transformação de complexos A3 de isopropilóxido de alumínio na forma ativa do catalisador, que permite o início da polimerização. [6]

No sistema reacional com isopropilóxido de alumínio, a adição de álcool tem duas consequências distintas [44]. Podem agir como agentes nucleofílicos e de transferência de cadeia,

da mesma maneira que nos outros sistemas aqui referidos, mas também têm influência na velocidade de reação, inibindo a catálise através da espécie A3 (normalmente mais rápida) e acelerando a catálise via A4 (normalmente mais lenta). Como tal, a presença de álcool não tem grande influência na velocidade de polimerização global, sendo o fator mais determinante o rácio entre as espécies A3 e A4.

Outra característica importante no isopropilóxido de alumínio é a de, ao contrário de outros catalisadores pertencentes ao grupo dos alcóxidos, não induzir a transesterificação da PCL, quer por via intramolecular ou por *back-biting* [45]. Além disso, este sistema exibiu melhor controlo da reação a temperaturas mais baixas (entre 0 e 25 °C) ao invés das temperaturas acima de 100 °C que normalmente são necessárias para reações do tipo ROP.

g) Estanho

Os catalisadores à base de estanho são os mais utilizados para a polimerização de caprolactona a partir da abertura do anel, destacando-se o octanoato de estanho como o catalisador mais comum [6]. O octanoato de estanho (conhecido como 2-etil-hexanoato de estanho (II) na terminologia IUPAC) é um composto bastante fácil de encontrar comercialmente e é solúvel nos solventes orgânicos mais utilizados e em ésteres cíclicos, o que o torna num catalisador versátil, podendo também ser utilizado na produção de PLGA, por exemplo [46]. Este catalisador requer altas temperaturas, que tendem a favorecer as reações de transesterificação e levar a um aumento da polidispersividade. Para combater este efeito indesejado, o catalisador é por norma utilizado em conjunto com um agente nucleofílico, que facilita o controlo da reação. A polimerização ocorre também sem um composto deste género, mas torna-se descontrolada [6]. Os agentes nucleofílicos mais eficientes pertencem ao grupo dos álcoois, pois possuem grupos hidroxilo reativos que favorecem a ativação dos monómeros, levando a uma velocidade de reação mais rápida.

O mecanismo de ROP proporcionado por este catalisador é o de coordenação-inserção. O primeiro passo do processo é a ativação do catalisador, que é feita através da interação com o álcool, originando um composto ativo que se pode descrever como um alcóxido de estanho. De seguida segue-se a coordenação entre o monómero e o catalisador ativo, ativando a ligação carbono-hidroxilo do monómero e permitindo a inserção do alcóxido, e levando à abertura do anel e à formação do complexo monómero-catalisador que permite a propagação da cadeia polimérica [47]. Esta reação está representada na figura 14.

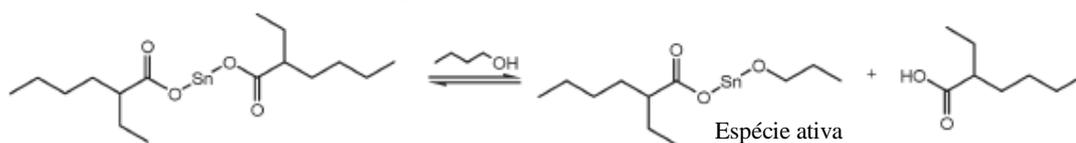


Figura 14: Ativação do catalisador através da reação entre o octanoato de estanho e o agente nucleofílico, ficando o catalisador disponível para se ligar ao monómero e iniciar a polimerização [6].

A propagação pode ser impedida através da protonação do alcóxido por outra molécula de álcool [47] ou por um ácido carboxílico [6], originando uma espécie dormente. Funcionalmente, esta espécie comporta-se como um álcool, podendo participar na ativação de uma molécula de catalisador ou na terminação de outra cadeia. Após a ocorrência de uma destas interações a cadeia volta a estar ativa e pode crescer mais. As moléculas de álcool que se encontrarem em excesso no sistema reacional não irão participar na reação de ativação, funcionando como agente de transferência de cadeia, tal como se observa a figura 15.

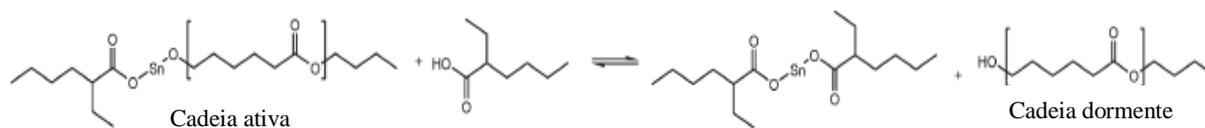


Figura 15: Controlo da polimerização através da ação do agente nucleofílico ^[6].

A ativação dos monómeros provoca um aumento na velocidade de polimerização, e a formação de espécies dormentes provoca o seu decréscimo. Por essa razão, a quantidade de agente nucleofílico presente na mistura reacional é importante para o controlo da reação.

A reação também pode ocorrer sem a presença de um agente nucleofílico. Nesse caso, segundo *Kowalski et. al* ^[48] as impurezas presentes no octanoato de estanho poderão funcionar como iniciadores. No entanto a reação não é controlada e deverá ocorrer mais lentamente, devido á pequena quantidade de agentes nucleofílicos.

No caso do nosso processo é o PEG que funciona como agente nucleofílico, uma vez que tem dois grupos hidroxilo terminais. É por essa razão quando produzimos o copolímero PCL-PEG a reação ocorre mais facilmente do que produzindo apenas PCL. Desta forma não é necessário utilizar álcool e podemos realizar polimerização na massa.

A escolha do catalisador a utilizar recaiu sobre o estanho metálico porque o octanoato de estanho é o catalisador mais utilizado na ROP de caprolactonas. No entanto, devido à toxicidade elevada deste composto, que o torna incompatível com a aplicação a que o produto está destinado, surgiu a ideia de utilizar apenas o metal, que se encontra amplamente disponível e não tem toxicidade elevada ^[5]. Verificou-se depois que o estanho metálico apresenta uma boa atividade catalítica, sendo assim adequado a este processo.

2.2. O papel do Polietilenoglicol

Anteriormente debruçámo-nos sobre a PCL e a sua formação a partir da polimerização da ϵ -caprolactona, sendo esta a grande métrica de qualidade da reação. No entanto o produto que se vai formar é um copolímero de bloco PCL-PEG-PCL, sendo adicionado PEG à ϵ -CL no início do processo. Devido à sua estrutura e propriedades, a adição de PEG ao processo tem várias consequências, quer no modo como se processa a reação, quer nas propriedades do produto.

Como já foi dito anteriormente, o PEG é o produto da polimerização do óxido de etileno e apresenta na sua estrutura química dois grupos hidroxilo terminais. Estes hidroxilos são uma das principais razões que tornam o PEG num composto com uma reatividade muito interessante. O seu peso molecular, estabilidade térmica, capacidade de formar complexos, entre outras, são razões que tornam o PEG num composto interessante para ser utilizado como catalisador. O facto de ser facilmente acessível, barato e biodegradável são também características que o tornam atrativo para utilizações deste tipo. A baixa toxicidade e volatilidade e boa biodegradabilidade são características benígnas do ponto de vista ambiental ^[49].

O PEG pode ser utilizado na síntese de vários compostos, tendo uma atividade catalítica especialmente elevada quando se trata da formação de compostos orgânicos ^[49]. É de notar que a grande maioria destas reações é feita sem a presença de solventes, tal como é o caso da reação aqui estudada.

Como se percebeu pela secção anterior, além de um catalisador a reação de polimerização de PCL necessita por norma da presença de um agente nucleofílico, normalmente

um álcool, para que se dê a iniciação da reação e para que esta seja controlada. No nosso processo isto é feito a partir das interações com os hidroxilos terminais do PEG.

O passo inicial envolve a abertura do anel de ϵ -CL através da ação de um grupo hidroxilo presente na estrutura do catalisador ativo. O catalisador utilizado no processo é estanho na sua forma metálica, no entanto o catalisador ativo tem a forma Sn-OH. A ativação do catalisador pode ser feita por impurezas, pelo que a reação pode iniciar-se apenas com a presença de PCL e estanho. No entanto, quando se utiliza o PEG este funciona como um iniciador macromolecular. Os hidroxilos terminais do PEG reagem com o estanho, ligando-se a este para provocar a transformação do catalisador para a sua forma ativa, e é por isso que a reação ocorre mais facilmente quando se produz o copolímero. O PEG assume o papel do agente nucleofílico para ser o iniciador do processo, que na maioria dos sistemas descritos anteriormente é um álcool. A estrutura molecular do PEG também permite a abertura de dois anéis de caprolactona por cada molécula de PEG, formando assim o copolímero em tribloco PCL-PEG-PCL. A ϵ -CL interage com os grupos -OH terminais, o anel abre e começa a crescer uma cadeia de PCL em cada ponta.

Outra função importante que o PEG assume no processo é no controlo da reação, podendo induzir a terminação de uma cadeia de PCL e diminuindo assim a ocorrência de transesterificação e *back-biting*. Estas ações ajudam a que o índice de polidispersividade do polímero obtido seja menor. Tal como na iniciação, o PEG desempenha uma função normalmente atribuída a um álcool na maioria dos processos de polimerização de PCL.

A presença de PEG na mistura reacional provoca a diminuição do peso molecular do polímero final ^[5]. Isto deve-se ao facto do PEG utilizado ser de um peso molecular baixo (nas experiências realizadas neste estudo utilizou-se apenas PEG com peso molecular de 600 g/mol), bastante mais baixo do que se obteria para o homopolímero de PCL.

Além das funções desempenhadas pelo PEG na reação em si, este componente tem também influência nas propriedades do produto final. O PEG tem uma influência elevada no que toca a algumas características biorrelevantes do produto, que são importantes para a aplicação pretendida (inserto ocular). Em particular, o produto tem de ser compatível com o fluido lacrimal, sendo que características como a tensão superficial e a capacidade de absorção de água podem ser modificadas de acordo com a quantidade ou o peso molecular do PEG utilizado no fabrico do copolímero ^[50]. Isto deve-se à diferença entre a PCL e o PEG no que toca à sua afinidade com a água, sendo o PEG hidrofílico e a PCL hidrofóbica. Um polímero com maior quantidade de PEG também irá ter maior capacidade de absorver água.

2.3. Estratégias de *scale-up*

A transição de um processo da escala laboratorial para uma escala superior apresenta por norma vários obstáculos que têm de ser ultrapassados para que este seja possível de se concretizar. Com o aumento do volume do sistema torna-se mais difícil garantir que as condições a que este está sujeito sejam uniformes para todos os pontos do sistema. Geralmente, o aumento de escala faz-se de forma gradual, começando por volumes mais pequenos até atingir o volume desejado. Outra opção é a otimização do processo a uma escala menor, e a consequente transposição dessas condições para um teste a uma escala maior.

Para o desenvolvimento do processo a uma escala superior é necessário ter boas noções acerca das suas características, como geometria, cinética, termodinâmica, hidrodinâmica e

propriedades dos compostos envolvidos ^[51]. Neste caso está-se a trabalhar no *scale-up* de um processo que envolve uma polimerização na massa em regime descontínuo. É preciso ter em conta estes fatores na abordagem ao aumento da escala, já que existem dificuldades inerentes a eles. Devem ser definidas claramente quais as variáveis de entrada, variáveis de saída e variáveis de estado relativas ao processo que se está a estudar. Para processos de polimerização, a abordagem de *scale-up* mais comum consiste em manter constante (num valor ótimo) a capacidade de remoção de energia ^[51].

Além de se tratar de uma polimerização, o processo aqui estudado também funciona em descontínuo, o que representa também um desafio diferente, devido à natureza dinâmica destes processos. O estado no início do processo é drasticamente diferente do final, e o sistema tem que ser capaz de funcionar durante a totalidade do tempo em que o processo decorre. Ao contrário dos processos contínuos, em que o aumento da escala é feito tendo em conta um único ponto de operação, o ponto de operação mais adequado para um processo descontínuo é dinâmico ^[52]. As condições a que o sistema está sujeito mudam com o tempo, sendo necessário perceber bem estas variações para saber o que é determinante para que o processo funcione num dado momento ^[51]. Parâmetros como a cinética de reação e coeficientes de transferência de massa e calor também não são sempre constantes, e é preciso entender o que é que domina nas várias fases do processo.

É de notar que as variações que ocorrem no sistema podem ser não lineares, e o estudo de *scale-up* deve também ter isso em conta. Aliás, a não-linearidade é ainda mais comum quando se trabalha em regime descontínuo, como o sistema vai mudando tão drasticamente com o tempo. Esta natureza dinâmica significa que o processo normalmente tem perturbações internas, e que, portanto, as limitações a que o processo está sujeito também podem variar com o tempo.

Um dos principais problemas é uma característica da polimerização na massa, e prende-se com a grande variação de viscosidade observada, que irá aumentar à medida que a polimerização se desenrola e o peso molecular aumenta. A mistura reacional começa com uma viscosidade semelhante à da água, tornando-se mais denso quando as cadeias poliméricas crescem. Este aumento tem influência em várias condições críticas do processo, particularmente na velocidade de transferência de massa e de calor. Como tal, dois aspetos em que é necessário ter maior atenção são o sistema de mistura e a remoção de calor, dado que se trata de uma reação exotérmica.

É necessário ter atenção ao controlo térmico do sistema, uma vez que volumes maiores implicam maiores quantidades de calor envolvidas no processo. Juntando a isso o facto de a polimerização se dar em *bulk*, torna-se mais difícil remover o calor devido ao aumento da viscosidade da mistura reacional, e é provável que a temperatura do sistema se vá tornando menos homogénea à medida que a reação se desenrola, sendo possível que ocorram problemas relacionados com pontos quentes.

Isto também se relaciona com a agitação, sendo imperativo que um aumento de volume seja acompanhado de uma agitação adequada a esse volume, o que pode ser feito alterando a velocidade de agitação, o agitador utilizado ou modificando o próprio sistema para que a mistura seja melhor. Neste aspeto entra ainda a hidrodinâmica do meio reacional, sendo que no nosso caso existe não só uma mistura reacional que aumenta de viscosidade, como também um catalisador na fase sólida que pode tornar-se um obstáculo à agitação. A própria forma do reator

utilizado também pode ter influência, podendo um reator de uma dada forma ser mais propenso à existência de espaços mortos.

Existem três tipos de abordagens a problemas de *scale-up* [52]. A abordagem física assenta no uso de números adimensionais, variáveis e relações matemáticas para explicar o funcionamento do processo. Os números adimensionais e as variáveis formam a base para a mudança de escala. Este tipo de abordagem pode basear-se em critérios de semelhança geométricos, mecânicos, térmicos ou químicos, ou então utilizam-se métodos de análise dimensional como o teorema π de Buckingham [51]. Esta abordagem é por vezes muito abstrata, e pode tornar-se bastante complexa.

Outra via possível pode ser designada como abordagem fundamental, e consiste numa modelação mais rigorosa do processo, construindo o modelo com base no que acontece no sistema, desenvolvendo os balanços mássicos e energéticos para descrever a dinâmica do sistema. Este exercício ajuda bastante na compreensão dos fenómenos presentes no sistema em estudo, e a aplicação do modelo permite fazer o *scale-up* para qualquer escala. O modelo pode ser aplicado numa simulação com variação de parâmetros, ou, alternativamente, utilizando uma matriz de Henkel [52].

Finalmente, a terceira abordagem possível para modificar a escala é a partir da via experimental, utilizando o nosso conhecimento sobre o processo para ir aumentando a escala sequencialmente e utilizando os resultados das experiências anteriores para planificar a experiência seguinte. Pode utilizar-se apenas tentativa e erro nesta abordagem ou, se necessário, considerar um parâmetro operativo constante e realizar o estudo tendo essa constante como regra geral. Com os dados experimentais constroem-se relações empíricas que explicam o sistema. A maior condicionante deste método é a necessidade de realizar um grande número de experiências para obter resultados fiáveis, uma vez que o aumento da escala tem de ser feito lentamente, e cada vez que se muda a escala podem ser necessárias várias tentativas até atingir uma configuração aceitável.

Neste estudo serão utilizadas várias abordagens, com maior incidência na abordagem experimental. Devido a limitações quanto ao número de experiências que foi possível realizar irá haver uma tentativa de suportar os dados experimentais com um modelo semifísico.

2.4. Trabalho anterior

Como já foi dito anteriormente, o processo aqui estudado foi primeiramente desenvolvido pelo Doutor Marcos Mariz, no âmbito do seu doutoramento [5]. Parte desse desenvolvimento concerne a investigação das variáveis críticas do processo, como as condições de reação mais adequadas e proporções entre os vários componentes. Inicialmente foram definidas as condições standard e de seguida foram-se variando essas condições para perceber a sua influência no produto. A caracterização do produto final foi feita por análise RMN e SEC. As condições testadas to decorrer desta investigação estão descritas na tabela 1.

Tabela 1: Condições de reação testadas na investigação anterior, pelo Doutor Marcos Mariz ^[5].

Variáveis	Variação Testada	Condições Ideais
Temperatura (°C)	110 – 150	130
Tempo de Reação (h)	6 – 18	12
% PEG	0 – 40	22,5
Peso Molecular do PEG (g/mol)	600 – 36000	600
Proporção de Catalisador (m_{cat}/m_{reag})	0 - 4/5	2/5

2.4.1. Temperatura

Antes de estudar a variação da temperatura da reação, foram feitos testes à estabilidade térmica da ϵ -caprolactona e do PEG. Foi observado que a ϵ -CL começa a sua degradação a partir dos 70 °C. É esta a razão do aquecimento ter de se dar rapidamente, para minimizar a perda de monómero até chegar à temperatura a que pode ocorrer a reação. O PEG começa a degradar-se já acima de 200 °C, o que por si só não é problemático. No entanto, a partir de 100 °C o PEG pode reagir com o oxigénio do ar e acabar por formar ésteres de pequenas dimensões ^[5], mas não se prevê que esta reação seja tão significativa como a da caprolactona pois a polimerização começa a dar-se a partir dos 110 °C.

Quanto às características do produto final, a temperatura de reação tem influência não só na estabilidade térmica deste, como também no seu peso molecular, que tem influência em várias propriedades.

Neste trabalho inicial foi observado que, para o homopolímero de PCL os resultados mostraram que o comprimento das cadeias poliméricas obtidas aumenta, e, conseqüentemente o peso molecular aumenta quando a temperatura é maior. No entanto é de notar que os valores obtidos diferiram consideravelmente consoante a técnica utilizada. Quanto à polidispersividade, o valor obtido é aceitável para a temperatura de 120 °C, mas bastante mais elevado para os outros, indicando que talvez a melhor opção para a temperatura de reação seja um compromisso entre o peso molecular e o índice de polidispersividade.

Para o copolímero de tribloco PCL-PEG-PCL, foram testadas apenas as temperaturas de 130 °C e 140 °C, com 22,5% de composição de PEG. O cromatograma da análise SEC para a temperatura de 130 °C revelou uma monodispersão do peso molecular, levando a uma polidispersividade baixa. Já o cromatograma do copolímero sintetizado a 140 °C revelou uma amostra mais heterogénea, com alguns pesos moleculares mais elevados que parecem indicar a existência do efeito de Trommsdorf-Norrish ^[5]. Além disso, as reações de transesterificação e *back-biting*, que tendem a ser favorecidas com o aumento da temperatura, também contribuem para a maior variação no tamanho das cadeias presentes na amostra.

2.4.2. Tempo de reação

Foram testados diferentes tempos de duração da reação para o homopolímero PCL e para o copolímero PCL-PEG. A polimerização da PCL apenas passou a ser significativa após 12 horas, tendo sido testados tempos de reação de 6, 9 e 10 horas para os quais a amostra não atingiu o estado sólido (revelando que pouca polimerização terá ocorrido) Já no caso do copolímero PCL-PEG a amostra já solidificou após 10 horas, o que ilustra bem a função do

PEG enquanto iniciador. Na análise SEC foram utilizadas as amostras de 12 e 18 horas para a PCL e 10 e 12 horas para o PCL-PEG.

Analisando os resultados obtidos para a PCL observou-se que para a amostra que reagiu durante 18 horas foram detetados dois picos relativos a pesos moleculares, com um pico maior que revela o peso molecular da maioria das moléculas e um pico de menor dimensão a um peso molecular mais baixo. Este pico menor, que não está presente na amostra com tempo de reação de 12 horas, indica a existência de degradação de polímeros maiores para formar oligómeros mais pequenos, que pode ser consequência de reações de *back-biting*. O tempo de reação mais elevado também proporciona a ocorrência do efeito de Tromsdorff-Norrish, levando a um aumento do peso molecular médio e da polidispersividade.

No caso do copolímero, o efeito do PEG no controlo da reação é aparente, levando a índices de polidispersividade menores. Também os pesos moleculares obtidos são menores, devido ao efeito do peso molecular do PEG. O efeito do tempo de reação parece afetar também a composição final do polímero, tendo existido uma diminuição na percentagem de PEG no produto final para o caso das 10 horas, e um aumento no caso das 12 horas. Estas diferenças devem-se possivelmente à degradação dos compostos.

2.4.3. Percentagem de PEG

Nos testes relativos a este parâmetro foram utilizadas percentagens de PEG600 de 11 e 20% na mistura reacional inicial, e também os 22,5% utilizados nos testes anteriores, sendo a restante porção da mistura reacional constituída por ϵ -caprolactona. O objetivo aqui foi observar a influência da composição da mistura no peso molecular e na polidispersividade do produto final.

A presença de uma maior quantidade de PEG provoca a diminuição do peso molecular das cadeias poliméricas. Este efeito deve-se ao facto de o PEG funcionar como iniciador macromolecular, competindo com o catalisador para a ativação dos monómeros e controlando o crescimento das cadeias. A PCL forma-se a partir das extremidades do PEG, após a reação com os hidroxilos terminais, formando um tribloco PCL-PEG-PCL. Na nossa reação, o peso molecular das moléculas de PEG (600 g/mol) é bastante mais baixo que os pesos moleculares que se obtêm quando se forma o homopolímero. Também o peso molecular da unidade de repetição do PEG (44 g/mol) é significativamente menor que o da unidade de repetição da PCL (144 g/mol). Portanto, tendo em conta a estrutura tribloco, quanto maior for a percentagem de PEG na mistura mais moléculas de PEG existem, e serão formadas mais cadeias de copolímero com pesos moleculares menores.

Quanto à polidispersividade não se registaram grandes diferenças, sendo apenas relevante notar que a presença de PEG na mistura faz com que a polidispersividade assumia um valor muito mais aceitável devido à sua capacidade para controlar a reação.

2.4.4. Peso Molecular de PEG

Para a avaliação desta variável foram utilizadas duas formulações com 11% de PEG600 e PEG6000 e outras duas formulações com 22,5% de PEG600 e PEG1000.

Como seria expectável, o peso molecular do copolímero obtido aumenta quanto maior for o peso molecular do PEG que for utilizado. Um PEG de peso molecular mais elevado tem cadeias mais compridas, o que faz com que as cadeias de copolímero também sejam mais

compridas, pois os monómeros de caprolactona ligam-se às extremidades do PEG. Além disso, tendo em conta que estas formulações foram preparadas tendo em conta frações mássicas, existem 10 vezes mais moléculas de PEG numa determinada massa de PEG600 que na mesma massa de PEG6000. Como tal, existem mais moléculas de PEG600 para reagir com a caprolactona, formando mais moléculas de copolímero com peso molecular menor.

2.4.5. Proporção de Catalisador

Para este processo, quando se decide o rácio mais adequado entre catalisador e reagentes é necessário ter em conta não só o seu efeito no peso molecular, mas também a toxicidade associada ao estanho residual que possa ficar no polímero. Este último ponto é especialmente relevante tendo em conta a aplicação a que o produto se destina.

Na sua forma metálica o estanho não apresenta níveis de toxicidade significativos [5]. No entanto pode existir a presença, enquanto impureza, de derivados orgânicos que podem ser tóxicos. Os testes realizados sugerem que a toxicidade não deverá ser um problema, sendo detetada uma quantidade inferior a 1% do critério de aceitação.

Para avaliar o efeito da quantidade de estanho no valor do peso molecular do produto, utilizaram-se rácios de 1/5, 2/4 e 4/5 gramas de estanho por gramas de mistura reacional, tanto para formar PCL como PCL-PEG. Em nenhum caso foi detetada a presença de ϵ -caprolactona no produto final, o que significa que mesmo para a menor proporção todo o monómero foi consumido.

Nos espectros do homopolímero detetou-se um aumento do sinal relativo ao protão do hidroxilo terminal quando a proporção de catalisador é maior. Isto indica que uma concentração maior de catalisador leva à formação de polímeros com menor peso molecular. Isto deve-se ao facto de com maiores quantidades de catalisador existirem mais moléculas de ϵ -caprolactona a serem ativadas, levando à formação de mais cadeias poliméricas e distribuído os monómeros por mais moléculas, originando assim mais molecular de pesos moleculares menores. A mesma tendência se verifica para o copolímero PCL-PEG, no entanto é importante ter em conta que o próprio PEG já leva à diminuição do peso molecular.

Além destes testes, também se experimentou não adicionar estanho à mistura reacional, para verificar se este é ou não necessário. Observou-se que sem estanho não ocorreu polimerização.

Após a realização de vários testes, foram definidas as condições standard mais adequadas para a produção de um produto de boa qualidade. Estas condições servirão de base para as experiências futuras. A formulação mais adequada está ainda dependente de alguns parâmetros bio-relevantes, que têm de ser considerados devido à utilização que o produto irá ter. Estes parâmetros são a energia de superfície, absorção de água, pH e algumas propriedades mecânicas. Para o âmbito deste estudo estes parâmetros não serão aqui abordados em detalhe, já que esta investigação se insere no âmbito da síntese. No entanto ao abordar o design do produto para a sua aplicação específica é essencial que a biocompatibilidade seja tida em conta.

2.5. Fundamentação do Modelo Hidrodinâmico

A capacidade de misturar corretamente os componentes da reação e o resultado desta estão muitas vezes associados, podendo a mistura ter um impacto decisivo no produto final. Uma mistura correta garante que as condições são iguais em todos os pontos do reator. No entanto, devido à existência de pontos mortos e zonas de estagnação é difícil garantir que a mistura funciona de forma ideal. Portanto, quando se estuda variações na escala de uma reação que necessita de agitação convém entender como é que esta deve ser adaptada às diferentes escalas, e como tal é importante perceber alguns aspetos relativos à agitação de reatores.

2.5.1. Tipo de agitador

A configuração mais comum para um tanque agitado consiste num cilindro vertical com um *impeller* rotativo [53]. Existem vários tipos de *impellers*, que podem ser categorizados consoante a sua geometria, aplicação e características do fluxo. Neste estudo será utilizado um *impeller* de fluxo axial do tipo *marine propeller*, semelhante ao representado na figura 16.



Figura 16: Agitador do tipo *marine propeller* [53].

Este agitador pode utilizado em tanques de várias dimensões, sendo introduzido no topo em tanques com menos de 1,5 m de diâmetro. Estes agitadores são feitos através da fundição de metal, pelo que se tornam bastante pesados quando atingem dimensões superiores. Por essa razão a sua introdução é feita lateralmente para tanques maiores [53].

Os *impellers* podem ser caracterizados por parâmetros como o número de potência, número de bombagem, nível de cisalhamento e padrões de fluxo, sendo que o que será mais relevante para a modelação será o primeiro, uma vez que apresenta uma relação direta com a potência, cujo valor ótimo irá ser a variável de saída do modelo de *scale-up*.

2.5.2. Número de Potência

A potência consumida por um agitador é dada pelo produto entre a bombagem e a velocidade de ponta, sendo dada por:

$$P = \frac{N_p \rho N^3 d^5}{g} \quad (1)$$

Em que N é a velocidade de rotação, ρ é a massa volúmica da mistura, g é a aceleração gravítica, d é o diâmetro do agitador e N_p é o número de potência. O número de potência funciona de maneira semelhante ao coeficiente de atrito, variando com a geometria do agitador que é utilizado da mesma maneira que o coeficiente de atrito varia com a geometria de um tubo [53]. Cada tipo de agitador tem a sua curva característica para determinar os valores de N_p consoante o número de Reynolds. A forma como N_p evolui varia consoante o tipo de regime em que o sistema se encontra [53]:

- Para regime laminar ($Re < 100$), o valor de N_p é proporcional a Re^{-1} e a viscosidade da mistura reacional tem uma grande influência sobre o seu valor.
- Para o regime de transição ($100 < Re < 10\ 000$), N_p apresenta uma variação relativamente ligeira.
- Para o regime turbulento ($Re > 10\ 000$), N_p é constante independentemente da viscosidade da mistura.

2.5.3. Mistura de Reações Químicas e Aplicação ao *Scale-up*

Quando não é possível assumir agitação perfeita é importante considerar o efeito das condições de agitação no *scale-up* de uma reação.

Como foi referido anteriormente, no *scale-up* de polimerizações é comum manter constante um valor ótimo de capacidade de remoção de energia ^[51]. Por norma, para reatores semelhantes geometricamente, a capacidade de dissipação de energia por unidade de massa é proporcional à potência consumida por unidade de volume. Como tal, a abordagem mais simples é a manutenção dessa razão entre potência e volume constante quando se modifica a escala ^[53]. Portanto o objetivo aqui será encontrar um valor adequado.

Existem vários pontos chave que podem ser abordados relativamente à interação entre mistura e *scale-up* de reações químicas, sendo o mais relevante a existência de gradientes de velocidade de mistura ao longo do espaço, que leva a que esta não seja uniforme em todos os pontos do reator, podendo originar zonas mortas e de estagnação.

Um outro ponto interessante, tendo em conta que se trata de uma reação exotérmica é a maior probabilidade de formação de pontos quentes num reator de maiores dimensões, isto se a mistura não for eficaz. Um reator maior tem por norma menor capacidade de dissipação de calor através da mistura, uma vez que a razão entre área de transferência e volume é menor, e esta dissipação mais lenta faz com que pontos quentes se formem mais facilmente.

Apesar de a utilização de um rácio P/V ótimo ser geralmente adequada, a existência dos chamados *mixing effects* no sistema pode significar que essa metodologia não é adequada. Estes fenómenos traduzem-se num gradiente significativo de concentração dos vários componentes envolvidos na reação, ao longo do volume do reator, e a sua relevância no sistema é avaliada pelo número de Damköhler de mistura ^[53], Da_M , que é a razão entre o tempo de mistura e o tempo de reação:

$$Da_M = \frac{\tau_M}{\tau_R} \quad (2)$$

Quanto mais alto for o valor de Da_M , maior é a importância de *mixing effects* no sistema. Do mesmo modo, um valor baixo significa que estes fenómenos não são relevantes. Por essa razão, no sistema aqui considerado pode descartar-se a existência de *mixing effects* com alguma certeza, dado que o processo funciona em regime de operação descontínuo ^[53]. A reação é tão demorada (12 horas) que o tempo de adição dos componentes e, conseqüentemente, o tempo que demoram a misturar-se, é desprezável comparativamente ao tempo de reação, o que faz com que o valor de Da_M seja baixo. Assim, não existem quaisquer contraindicações que invalidem a utilização de um rácio P/V ótimo como métrica no *scale-up*.

3. Materiais e Métodos

3.1. Procedimento Experimental

O passo inicial corresponde à preparação da mistura reacional, que será composta por ϵ -CL e PEG, ou exclusivamente por ϵ -CL. Quando é utilizado PEG, este constitui 22,5% (v/v) da mistura. O volume a utilizar vai sendo aumentado à medida que a investigação prossegue, começando com 0,1 L até chegar a 1 L. As quantidades são medidas com o auxílio de uma proveta e, se necessário, de uma pipeta volumétrica. Também se coloca o estanho no reator, sendo que a quantidade e o modo de aplicação deste varia de acordo com o ensaio.

De seguida realiza-se o passo de pré-aquecimento, quer da mistura reacional, quer do reator (apenas com estanho), que são aquecidos em 2 placas de aquecimento diferentes. É utilizado um banho termostático de óleo de silicone e a temperatura é controlada por um termopar. A mistura reacional é aquecida até aos 65 °C e o reator até à temperatura que foi escolhida para o ensaio. Estes aquecimentos são feitos de modo a que a mistura reacional possa atingir a temperatura mínima de reação (> 110 °C) o mais rápido possível, minimizando a degradação da ϵ -CL, que ocorre a partir dos 70 °C. Este processo está esquematizado na figura 17.

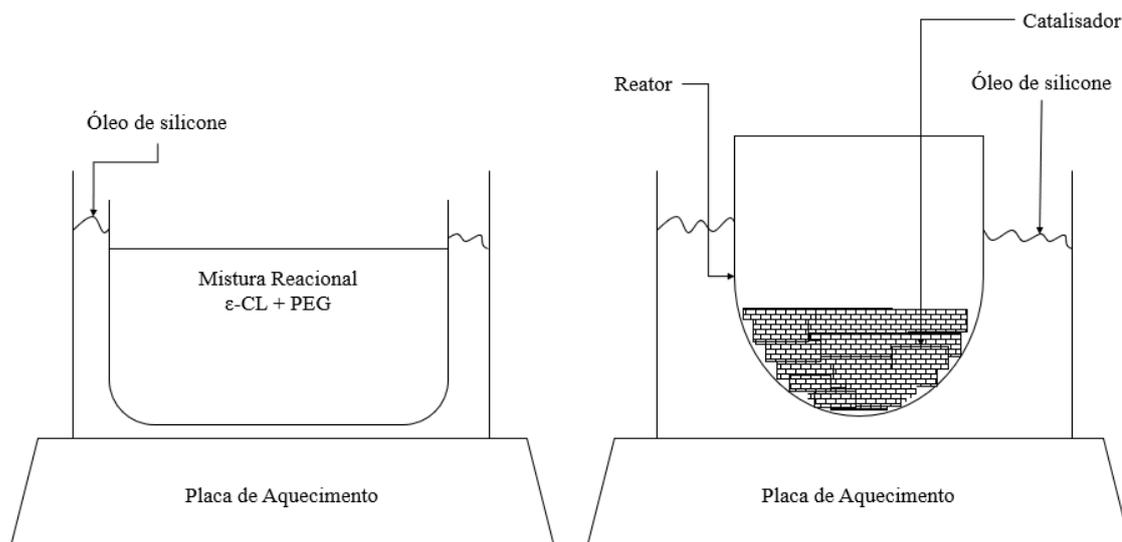


Figura 17: Representação esquemática da fase de pré-aquecimento.

Após a realização dos pré-aquecimentos transfere-se a mistura para o reator, e esta irá continuar a aquecer até chegar rapidamente (dependente do volume, tendo demorado cerca de 5 minutos para o volume de 0,25 L e cerca de 15 minutos para o volume de 1 L) à temperatura pretendida para o ensaio. De seguida coloca-se a tampa do reator e liga-se também a cabeça de agitação, que irá rodar à velocidade pretendida. O controlo da temperatura é feito com o termopar que estará no interior do reator e em contacto com a mistura, ao invés do banho de silicone, para garantir um controlo mais rigoroso da temperatura da reação. Além disso, optou-se por utilizar papel de alumínio como isolante. O sistema reacional é semelhante ao esquema da figura 18.

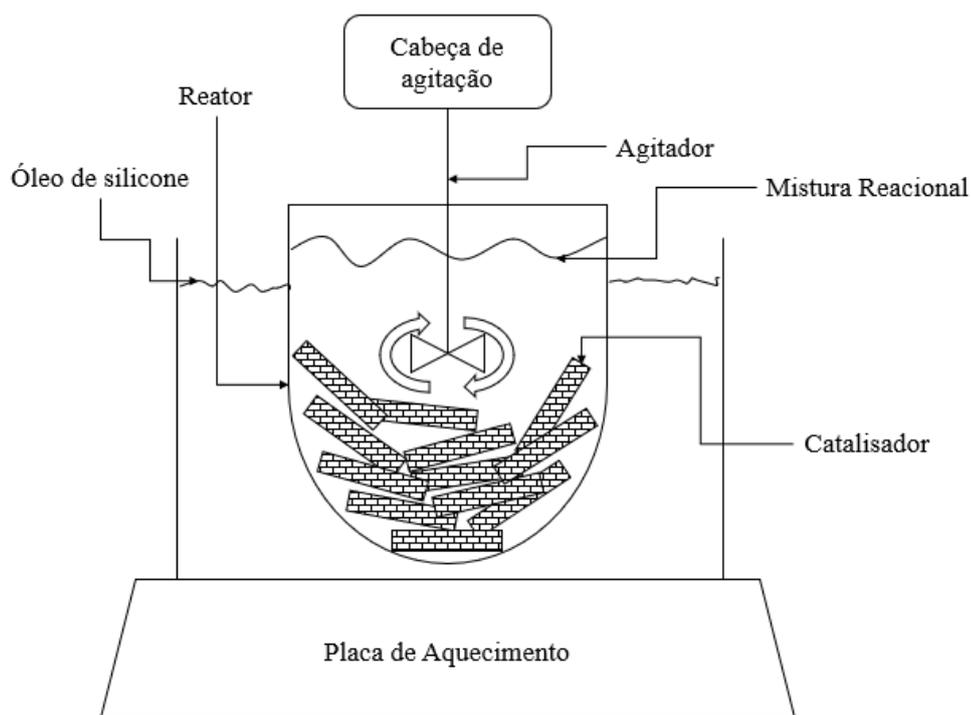


Figura 18: Representação esquemática da instalação experimental onde decorre a reação.

Após a montagem do reator e início da reação segue-se a fase de amostragem, sendo retiradas amostras da mistura reacional a vários tempos de reação, e uma amostra no final do processo, com recurso a uma pipeta de Pasteur. As amostras serão posteriormente preparadas para análise por RMN.

3.2. Variáveis

O rendimento da reação e as características do produto obtido estão dependentes de várias condições. Anteriormente foram determinadas as condições ideais à escala laboratorial, tendo-se produzido uma quantidade máxima de 20 mL de polímero, tendo-se chegado à conclusão que uma temperatura de 130 °C, 12 h de reação e uma concentração de catalisador de 20% levam aos melhores resultados. No entanto, é possível que essas condições não sejam ideais a uma escala superior, como tal estas variáveis terão de ser analisadas, bem como outras variáveis que terão influência quando se trabalha com volumes maiores.

Assim, foram testadas várias temperaturas de reação, tendo em conta que esta polimerização ocorre a partir de 110 °C, e que o valor de temperatura ótimo determinado anteriormente é de 130 °C. Foram feitos ensaios com a mistura reacional a 110, 130 e 150 °C. Uma vez que por norma o controlo da transferência de calor é difícil em polimerizações na massa, sem a presença de qualquer solvente, é importante que esta temperatura se mantenha o mais estável possível, sendo uma variável crítica que tem de ser devidamente controlada. Portanto, uma das variáveis de entrada será a temperatura de reação definida pelo *setpoint* atribuído ao termopar.

A mistura reacional estará sujeita a agitação, que é importante para o resultado da reação. A agitação provoca um aumento da entropia do sistema através do fornecimento de energia cinética, facilitando a ocorrência da reação, e também a homogeneização da mistura reacional. Como foi referido anteriormente, a desvantagem principal da polimerização em massa são a sua tendência para formar pontos quentes e a ocorrência de efeito gel, que podem ser contrariadas com um mecanismo de agitação adequado, podendo também para esse efeito adicionar-se chicanas ou realizar modificações na configuração do reator. Assim, será estudada a influência da velocidade de agitação, bem como do tipo de agitador a usar. É expectável que a velocidade de agitação adequada tenha uma relação evidente com o volume, sendo provável que um volume maior necessite de maior agitação. É importante lembrar que a agitação pode ser modificada pela alteração da velocidade de rotação e pela utilização de um agitador de dimensão ou formato diferente.

A variação da concentração de catalisador no meio reacional não será testada, uma vez que, com recurso ao que se observou na investigação anterior, assume-se que este parâmetro não terá um efeito significativo na qualidade do polímero. Desde que exista uma área de superfície de estanho suficiente o passo de iniciação deverá ocorrer, e um excesso de catalisador não deverá ser problemático. No entanto, devido à interferência física (principalmente no que concerne a resistência à transferência de massa) que o catalisador poderá causar também serão testadas várias formas de aplicação do catalisador, que implicam a existência de áreas de superfície diferentes, para perceber qual a maneira mais propícia para um produto de melhor qualidade.

Além das condições que irão variar de ensaio para ensaio, serão recolhidas amostras a vários tempos de reação, de forma a perceber a evolução temporal do processo. Procurou-se ter uma boa amostragem no tempo, por isso foram recolhidas amostras a cada 3 horas quando possível. A concentração e a temperatura da mistura reacional (a temperatura está a ser controlada, mas a reação é exotérmica e, portanto, existem variações) também se vão alterando com o tempo. Além disso, no âmbito de um *scale-up* é necessário saber como é que as variáveis se relacionam com o volume. Assim, o tempo, a concentração, a temperatura e o volume irão funcionar como variável de estado do sistema.

Além das variáveis controladas é necessário definir parâmetros críticos para analisar a qualidade do produto obtido em cada experiência, que funcionarão como variáveis de saída. Para esse efeito, serão analisados a conversão do monómero, o peso molecular e a composição do polímero.

A conversão do monómero ϵ -CL relaciona a quantidade inicial de monómero na reação com a quantidade que existe no final, indicando a percentagem deste que foi consumido. Este consumo está relacionado com a ocorrência das reações relativas ao processo de polimerização, mas também é necessário ter em conta que o ϵ -CL pode sofrer degradação térmica, e o valor da conversão engloba também este acontecimento indesejado.

O peso molecular é um fator crítico para a qualidade do produto, uma vez que as características do polímero variam consoante este parâmetro, e por consequência disso a sua performance será afetada. Polímeros com peso molecular mais reduzido degradam-se mais rápido e têm maior cristalinidade, verificando-se o contrário para polímeros com maior peso molecular.

A composição do polímero indica as percentagens de PCL e PEG que estão presentes, e caso se verifiquem desvios em relação ao previsto poderá ser possível retirar conclusões sobre a influência de alguns parâmetros na reação.

As amostras retiradas serão sujeitas a análise RMN, sendo a composição quantitativa de cada amostra estimada a partir do espectro obtido, e a partir daí serão determinados os valores das variáveis de saída.

As variáveis essenciais para esta investigação estão indicadas no diagrama do sistema, na figura 19.

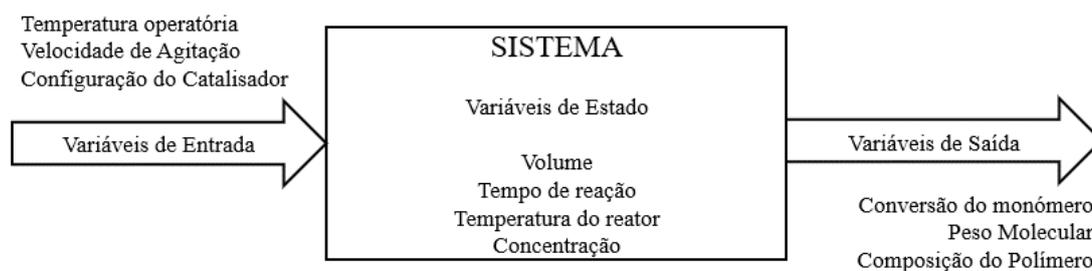


Figura 19: Diagrama do sistema reacional de copolimerização de PCL-PEG.

3.3. Planificação de Experiências

A planificação dos ensaios experimentais foi inicialmente feita de acordo com a metodologia de tentativa e erro descrita anteriormente, com os acontecimentos das experiências anteriores a influenciarem as experiências seguintes. Após a obtenção de um modelo com base nos resultados das experiências anteriores, o *scale-up* para 1 L foi feito utilizando as condições previstas pelo modelo.

Foram primeiramente realizados alguns ensaios a volumes menores para resolver algumas questões operatórias. Após a realização destes testes base decidiu-se modificar condições, começando por testar a temperatura. Utilizou-se um volume de 250 mL que permite um controlo mais apertado desta variável. Assim tem-se um ensaio com a temperatura recomendada previamente (E8) que será utilizado como referência, um ensaio a temperatura superior (E6) e um ensaio a temperatura inferior (E7).

Após a avaliação da temperatura decidiu-se fazer um novo aumento de escala, utilizando um novo reator (E10). Neste ensaio verificou-se que, no reator de maiores dimensões, o formato catalisador interferia com a agitação, não permitindo que esta se realizasse de forma eficiente. Como tal, no ensaio seguinte (E11) foi testado outro modo de aplicação do catalisador, colocado às tiras de pequenas dimensões no fundo do reator, em vez de uma só tira cilíndrica à volta da parede do reator.

Depois de ultrapassadas as dificuldades encontradas com a hidrodinâmica no volume maior, no ensaio seguinte (E12) decidiu-se avaliar o efeito de um aumento na velocidade de agitação.

No ensaio seguinte (E13) decidiu-se testar um outro método de aplicação do catalisador que não impedisse a agitação, para verificar se tem ou não influência. Substituíram-se as tiras por um círculo de estanho colocado no fundo do reator.

Posteriormente foram planejadas três experiências finais, duas com o objetivo de complementar os ensaios até aí realizados para formular o modelo hidrodinâmico (E16 e E17), bem como uma experiência a um volume superior, para testar os resultados obtidos através da modelação (E20). Os ensaios não mencionados correspondem aos primeiros testes e a experiências que não foram bem-sucedidas. As condições testadas nos ensaios relevantes estão representadas na tabela 2.

Tabela 2: Condições de reação testadas em laboratório.

Ensaio	Polímero	V (L)	T (°C)	N (rpm)	catalisador
E6	PCL-PEG	0,25	150	280	parede
E7	PCL-PEG	0,25	110	280	parede
E8	PCL-PEG	0,25	130	280	parede
E16	PCL-PEG	0.25	130	560	parede
E17	PCL-PEG	0.25	130	140	parede
E10	PCL-PEG	0,5	130	280	parede
E11	PCL-PEG	0,5	130	280	tiras
E12	PCL-PEG	0,5	130	664	tiras
E13	PCL-PEG	0,5	130	664	círculo
E20	PCL-PEG	1	130	527	tiras

3.4. Análise de Espectros RMN

As amostras recolhidas foram sujeitas a análises RMN, que foram realizadas pelo Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Centro de Química de Coimbra. Destas análises foram obtidos espectros para cada amostra, a partir dos quais foi determinada a composição da amostra, bem como o grau de polimerização e peso molecular.

A análise foi aplicada aos núcleos dos átomos de ^1H presentes nas moléculas, sendo obtido um espectro para cada amostra. Cada pico presente no espectro irá corresponder a um átomo de hidrogénio, tendo cada um deles um valor correspondente. Após determinar os picos correspondentes a cada espécie química, é possível quantificar a composição da amostra através da área dos picos. Para esta análise as amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado. A quantificação é realizada recorrendo ao *software* MestReNova[®]. Exemplos de espectros formados a partir da análise de amostras experimentais são apresentados nos anexos I, II e III. As condições em que foram feitas as análises RMN são:

- Equipamento: Bruker Avance III 400 MHz
- Sonda: Broadband BBO 5 mm, com gradientes de campo em Z
- Sequência de impulso: zg30
- Temperatura: 25°C

Comparando os espectros da ϵ -CL e da PCL da figura 20 observa-se que as alterações provocadas pela abertura do anel provocam modificações no espectro. Os picos a' e e' alteram a sua frequência e existe também um novo pico f', que se deve à existência do grupo metilo próximo do grupo hidroxilo que terminam a cadeia polimérica.

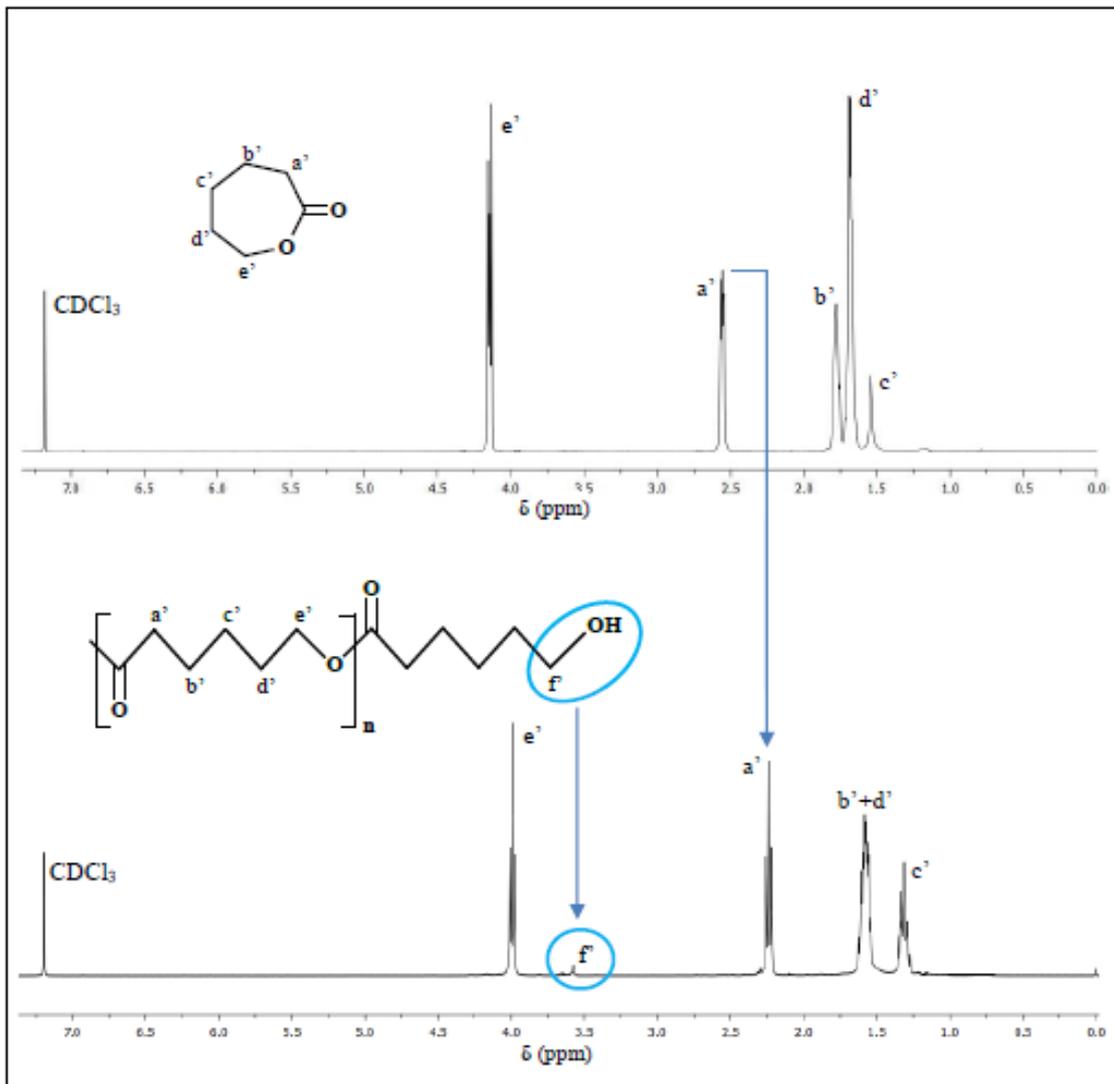


Figura 20: Espectros RMN da ϵ -CL e da PCL. Observam-se algumas diferenças entre os dois espectros que serão relevantes para a análise, destacando-se o desvio da frequência do sinal relativo ao próton a' e o aparecimento do sinal relativo à parte terminal da cadeia em f' ^[5].

Já a molécula de PEG tem dois picos associados, observáveis na figura 21, um deles deve-se aos átomos de hidrogénio presentes no monómero (h'), e o outro pico é devido às ligações terminais ao grupo hidroxilo (g'). Este último pico tem o seu valor alterado quando o PEG se liga aos oligómeros de PCL (i').

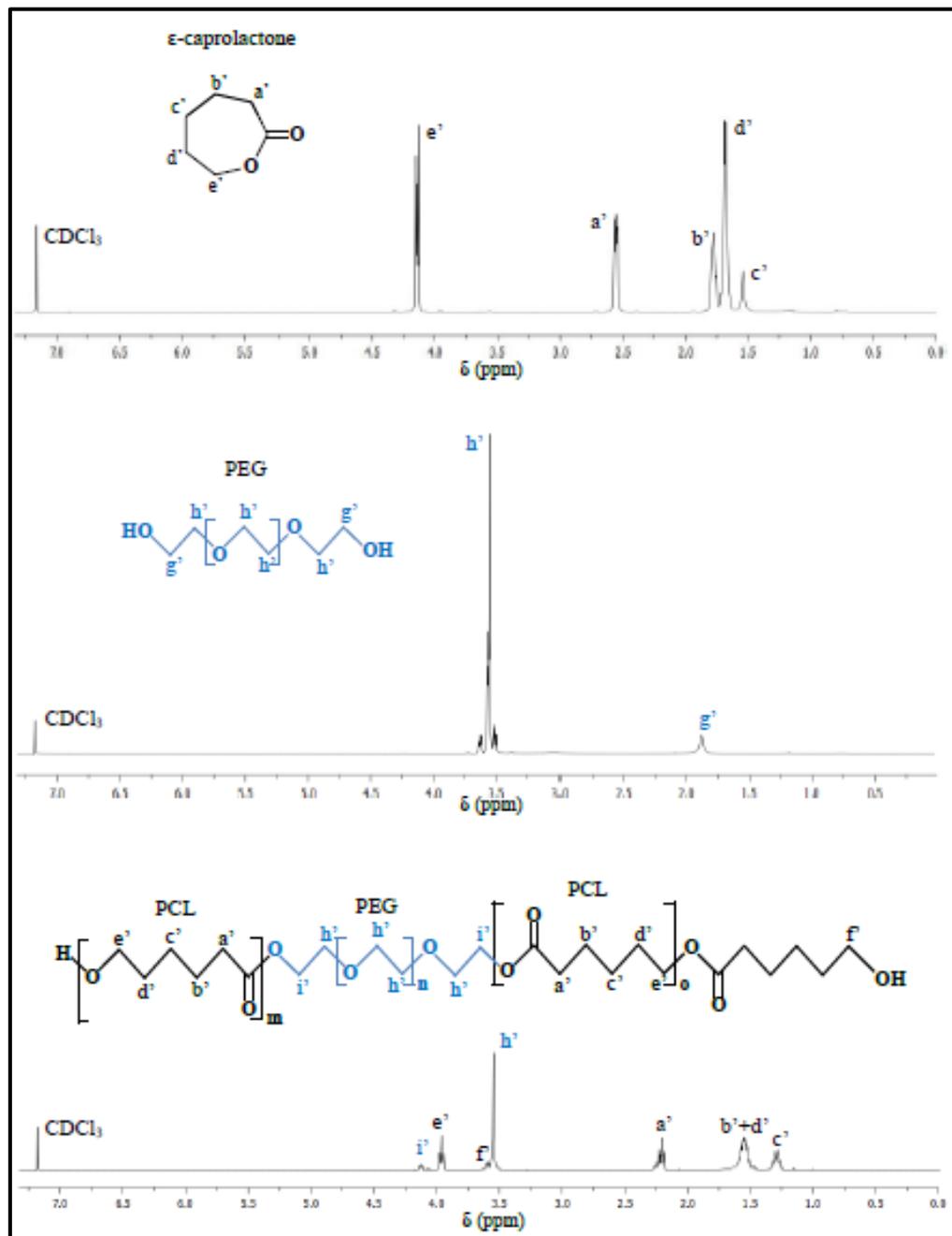


Figura 21: Espectros RMN da ϵ -CL, PEG e PCL-PEG ^[5].

A partir das áreas dos picos são determinados os valores assumidos pelas variáveis de saída. A conversão é calculada a partir do pico a', que altera a sua frequência quando ocorre polimerização, a partir do quociente entre a área do pico a' correspondente ao polímero com o somatório entre os picos do polímero e do monómero.

$$conv = \frac{A_{a'PCL}}{A_{a'PCL} + A_{a'CL}} \quad (3)$$

Para o cálculo do peso molecular do copolímero PCL-PEG considera-se que este é igual à soma do peso molecular dos polímeros presentes na amostra.

$$Mn_{PCL-PEG} = Mn_{PCL} + Mn_{PEG} \quad (4)$$

O peso molecular do PEG é conhecido, tendo sido utilizado PEG600, e é utilizado como referência para determinar o peso molecular da PCL que foi obtido. Considera-se o grau de polimerização do PEG como o quociente entre o peso molecular do PEG e a sua massa molar. Multiplicando a este o número de átomos de hidrogénio presentes numa unidade de repetição de PEG, que tem 4 átomos de H, é possível saber o número de hidrogénios presentes numa molécula de copolímero que correspondem à fração composta pelo PEG.

A partir daqui é possível obter uma razão entre os hidrogénios correspondentes à PCL e os pertencentes ao PEG, utilizando para isso a razão entre os sinais associados a cada componente (e'/h'), obtendo-se o número de hidrogénios de PCL relativamente a um hidrogénio de PEG. Assim é possível determinar o número de hidrogénios correspondentes à PCL, multiplicando os hidrogénios de PCL relativos pelo número de átomos de hidrogénio de PEG presentes na molécula. Tendo em conta que no sinal característico da PCL estão incluídos 2 átomos de hidrogénio, o número de átomos é dividido por 2 de modo a obter o número de unidades de repetição de PCL presentes na amostra. Para obter o peso molecular da fração de PCL multiplica-se o número de unidades de repetição pela massa molar de uma unidade de repetição.

$$Mn_{PCL} = 2 \times \left(\frac{Mn}{M} \right)_{PEG} \times \frac{A_{e'}}{A_{h'}} \times M_{u.r.} \quad (5)$$

Para o caso do homopolímero não é possível utilizar o PEG como referência, e, portanto, é necessário alterar o método de cálculo. O peso molecular da PCL determina-se somando o peso das cadeias terminais com o peso das unidades de repetição. Para tal utiliza-se o grau de polimerização, a conversão da ϵ -caprolactona e o peso molecular desta, que é utilizado como referência para o cálculo do peso molecular das unidades de repetição. O grau de polimerização é calculado a partir do quociente entre o sinal associado à unidade de repetição (a') e o sinal associado à terminação da cadeia (f').

$$Mn_{PCL} = \left(Mn_{\epsilon-CL} \times conv \times \frac{A_{a'PCL}}{A_{f'}} \right) + Mn_{term} \quad (6)$$

A razão PCL/PEG é obtida a partir do quociente entre os somatórios dos sinais relativos a cada espécie.

$$PCL/PEG = \frac{A_{a'} + A_{b'} + A_{c'} + A_{d'} + A_{e'}}{A_{h'} + A_{i'}} \quad (7)$$

De forma semelhante, a percentagem de cada espécie presente no copolímero pode ser obtida a partir da razão entre o somatório dos picos associados à espécie em questão com o somatório de todos os picos associados ao copolímero.

$$\%_{PCL} = \frac{A_{a'} + A_{b'} + A_{c'} + A_{d'} + A_{e'}}{A_{a'} + A_{b'} + A_{c'} + A_{d'} + A_{e'} + A_{h'} + A_{i'}} \quad (8)$$

$$\%_{PEG} = \frac{A_{h'} + A_{i'}}{A_{a'} + A_{b'} + A_{c'} + A_{d'} + A_{e'} + A_{h'} + A_{i'}} \quad (9)$$

3.5. Construção de Modelos

As condições de reação ótimas para um volume superior podem ser previstas com recurso a modelos matemáticos com base em fundamentos científicos. Estando algumas das condições operatórias como temperatura e tempo de reação já estabelecidas, falta prever valores adequados para o tempo de pré-aquecimento e a velocidade de agitação, em função do volume de mistura reacional.

3.5.1. Modelo do pré-aquecimento

O pré-aquecimento da mistura reacional é um passo importante no processo, pois tem o objetivo de minimizar a degradação de ϵ -CL. Como tal, é necessário saber qual será o tempo necessário desta operação para os vários volumes, sendo lógico que um volume maior também tenha um tempo de aquecimento superior. Este tempo pode ser estimado com base nos fenómenos de transferência de calor que ocorrer durante o pré-aquecimento.

O calor total necessário para aquecer a mistura é dado por:

$$Q = mC_p|_{mistura} \frac{dT}{dt} \quad (10)$$

Q representa o calor, T a temperatura e t o tempo. A massa (m) e a capacidade calorífica (C_p) da mistura obtidas a partir da sua composição

$$mC_p|_{mistura} = \rho V C_p|_{mistura} = \left(\sum_i x_i \rho_i C_{p_i} \right) V \quad (11)$$

Em que $i = \{\epsilon\text{-CL}, \text{PEG}\}$, ρ é a massa volúmica e V é o volume da mistura.

Desprezando a resistência à transferência de calor realizada pelo copo, o único mecanismo de transferência de calor neste sistema é a convecção. O calor transferido por unidade de tempo entre o óleo de silicone e a mistura é dado por

$$\frac{Q}{t} = hA_s(T_{os} - T) \quad (11)$$

Sendo h o coeficiente de transferência de calor, A_s a área de transferência e T_{os} a temperatura do óleo de silicone

Igualando calor necessário com o calor transferido tem-se:

$$\left(\sum_i x_i \rho_i C_{p_i} \right) V \frac{dT}{dt} = hA_s(T_{os} - T)t \quad (12)$$

Rearranjando a equação e aplicando os integrais tem-se:

$$\int_{T_{in}}^{T_h} \frac{1}{T_{os} - T} dT = \frac{hA_s}{\left(\sum_i x_i \rho_i C_{p_i} \right) V} \int_0^{t_h} t dt \quad (13)$$

Integrando e resolvendo a equação em ordem a t_h tem-se o tempo mínimo de pré-aquecimento necessário:

$$t_h = \left[\frac{2V \sum_i (x_i \rho_i C_{p_i})}{hA_s} \ln \left(\frac{T_{os} - T_{in}}{T_{os} - T_h} \right) \right]^{1/2} \quad (14)$$

Este tempo é dependente de várias variáveis, mas se considerarmos que:

- A mistura reacional tem sempre a mesma composição, o que faz com que $\sum_i (x_i \rho_i C_{p_i})$ se mantenha igual para todos os casos.
- A área de transferência não varia significativamente (sendo sempre preferível que o nível da mistura reacional no copo não seja superior ao nível de óleo de aquecimento).
- O coeficiente de transferência de calor entre o óleo e a mistura é constante.
- A temperatura do óleo está a ser controlada e não sofre grandes variações durante o processo, podendo ser considerada constante.
- A temperatura inicial (ambiente) e final (objetivo) da mistura são iguais para todos os ensaios.

A influência destas variáveis não tem grande peso no valor de t_h , que irá variar com o volume da mistura da seguinte forma:

$$t_h = f(V^{1/2}) \quad (15)$$

Assim, tendo como referência um tempo de pré-aquecimento indicado para um certo volume, é possível saber o tempo de pré-aquecimento mínimo para qualquer volume de mistura reacional. Neste caso foi utilizado como padrão um t_h de 15 min para um volume de 0,1 L, de acordo com os protocolos pré-estabelecidos.

3.5.2. Modelo hidrodinâmico

Um método comum no *scale-up* de reações químicas que necessitam de agitação, como é o caso, é encontrar um valor ótimo para a razão entre a potência consumida pelo misturador e o volume utilizado. Na maioria dos casos, este valor ótimo mantém-se para todas as escalas a utilizar.

Como já foi referido anteriormente, a potência consumida pelo agitador é dada pela equação (1), em que d é o diâmetro do agitador e N é a velocidade de agitação. N_p representa o número de potência, que é dependente do tipo de agitador utilizado e do número de Reynolds (Re), que no caso de um tanque sob agitação é dado por:

$$Re = \frac{\rho \pi N d^2}{\mu} \quad (16)$$

Sendo ρ e μ a massa volúmica e a viscosidade da mistura reacional.

Assumindo que a reação decorre em regime turbulento ($Re > 10\,000$), N_p mantém-se constante durante todo o processo. Há a possibilidade de o valor de Re descer até à zona do regime de transição, uma vez que a viscosidade da mistura reacional aumenta bastante com o decorrer da reação, mas a variação do número de potência nesta zona é relativamente ligeira, pelo que este pode ainda assim ser considerado constante.

Os valores do número de potência são também dependentes do tipo de agitador, sendo que o agitador utilizado neste processo foi um *marine propeller*. Para estes agitadores, o valor de N_p é dado pelas curvas da figura 22, em função do número de Reynolds e do *pitch*.

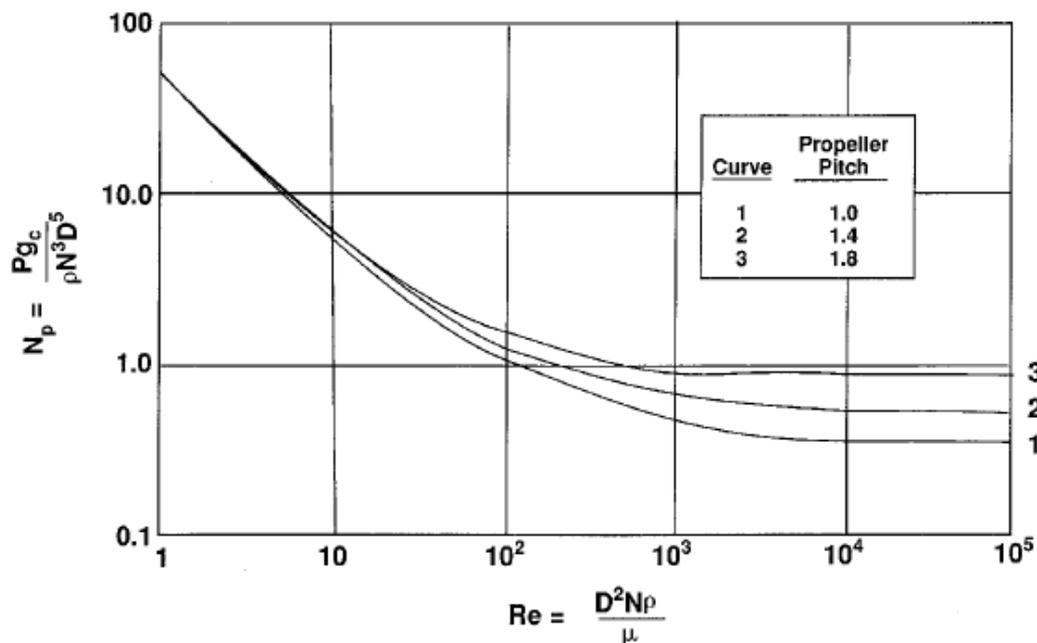


Figura 22: Variação do número de potência em função do número de Reynolds e o *pitch*, para agitadores do tipo *marine propeller* ^[53].

O *propeller pitch* é uma característica do agitador que se define como a distância percorrida pelo *propeller* em uma rotação e o seu diâmetro. O agitador utilizado tem um *pitch* estimado de 1,25, e um valor de N_p para regime turbulento de cerca de 0,48.

De seguida é necessário calcular a potência consumida pelo agitador em cada ensaio, tendo em conta a velocidade de agitação utilizada. A partir daí chega-se aos valores da razão P/V, sendo que o valor ótimo será aquele que levar a resultados mais satisfatórios de conversão e peso molecular. Essa razão P/V ótima pressupõe a manutenção da proporcionalidade geométrica do sistema com a mudança de escala, sendo que se isso não se verificar terá de ser aplicado um fator corretivo que se considere adequado, que terá de ser escolhido com base nas características que diferenciarem os reatores.

No caso desta experiência os reatores tinham ambos uma forma cilíndrica, tendo o reator de 250 mL um fundo côncavo e o reator de 1 L um fundo plano, sendo que essa diferença não foi considerada significativa comparativamente à diferença entre os diâmetros dos reatores. O efeito do fundo do reator foi, portanto, desprezado. Os reatores tinham diâmetros bastante diferentes, existindo uma diferença significativa na proporção entre o diâmetro dos reatores e o diâmetro do agitador. Esta proporção é importante porque ao existir mais espaço entre o agitador e as paredes do reator há maior potencial para a formação de zonas mortas onde a agitação não é eficiente, e isso terá de ser compensado com um aumento da potência. Como tal foi desenvolvido o fator de correção f_{PV} para compensar as diferenças de geometria, tendo-se optado por utilizar a razão entre os diâmetros (D) do reator “antigo” (R1) e do reator “novo” (R2).

$$f_{PV} = \frac{D_{R2}}{D_{R1}} \quad (17)$$

O desenvolvimento deste fator implica uma interpretação da hidrodinâmica existente no processo, e noutros casos poderiam ter sido utilizadas outras propriedades geométricas. Por exemplo, se substituíssemos o agitador utilizado anteriormente por um de diâmetro superior ter-se-ia incluído a razão entre os diâmetros no fator de correção, e se o formato do agitador fosse outro teriam sido incluídos os números de potência correspondentes a cada formato. De seguida é necessário definir se essas diferenças são benéficas ou prejudiciais ao sistema, para perceber de que forma serão aplicadas no fator corretivo. Uma diferença prejudicial terá de ser compensada com um aumento de potência, pelo que o valor maior será introduzido no numerador e o valor menor no denominador, e um conseqüente aumento no valor do fator. Já uma diferença benéfica será ajustada com uma redução de potência, tendo, portanto, a aplicação contrária.

Definido o fator de correção e encontrada a potência ótima por unidade de volume, a velocidade de agitação é obtida rearranjando a equação da potência consumida pelo agitador, colocando-a em ordem a N.

$$f_{PV} \times \frac{P}{V} \Big|_{\text{ótimo}} = \frac{1}{V} \times \frac{N_p \rho N^3 d^5}{g} \quad (18)$$

$$N = \left(\frac{f_{PV} g \times \frac{P}{V} \Big|_{\text{ótimo}}}{N_p \rho d^5} \times V \right)^{1/3} \quad (19)$$

4. Resultados e Discussão

4.1. Análise ao efeito das condições operatórias

Utilizando os métodos explicitados acima, foram obtidos os valores da conversão e do peso molecular através dos espectros RMN, sendo que aqui serão apenas analisados os ensaios considerados relevantes. Na tabela 3 são indicados o volume de mistura reacional que foi sintetizada, bem como as condições de temperatura pretendida no interior do reator, configuração do catalisador e velocidade de agitação. De seguida indicam-se os resultados das análises às amostras, que foram recolhidas para diferentes tempos de reação. A conversão indica a percentagem de ϵ -CL que já sofreu a reação de abertura do anel. O peso molecular médio \overline{M}_n refere-se à totalidade do tribloco PCL-PEG-PCL, partindo do valor inicial de 600 g/mol, correspondente ao peso molecular do PEG que foi utilizado.

Tabela 3: Condições operatórias testadas e resultados obtidos.

Ensaio	Condições operatórias				Resultados		
	Volume (L)	T (°C)	N (rpm)	catalisador	t (h)	Conversão	\overline{M}_n (g/mol)
E6	0,25	150	280	parede	3	33,33%	1133
					6	99,88%	2286
					12	93,08%	1919
E8	0,25	130	280	parede	3	12,53%	679
					6	92,30%	2147
					12	99,54%	2210
E7	0,25	110	280	parede	3	0,94%	613
					6	1,51%	623
					12	13,04%	669
E16	0,25	130	560	parede	3	20,56%	714
					6	97,52%	1824
					12	99,83%	1933
E17	0,25	130	140	parede	3	10,71%	648
					6	82,96%	1372
					12	99,31%	1859
E10	0,5	130	280	parede	3	16,20%	846
					6	56,51%	1002
					12	51,64%	1187
E11	0,5	130	280	tiras	3	73,63%	1269
					6	89,90%	1565
					12	99,82%	1660
E12	0,5	130	630	tiras	3	73,89%	734
					6	93,97%	1635
					12	99,15%	1821
E13	0,5	130	630	círculo	3	61,91%	1124
					6	97,80%	1659
					12	99,27%	1778
E18	1	130	527	parede	3	0,59%	613
					6	1,40%	614
					12	4,99%	644
					15	29,78%	958
					18	94,39%	2661
E19	1	130	527	parede	24	99,63%	2328
					3	1,02%	617
					6	2,35%	622
					12	11,19%	682
					15	26,87%	847
E20	1	130	527	tiras	18	80,46%	1622
					24	99,47%	1973
					3	24,47%	873
E20	1	130	527	tiras	6	87,48%	1812
					12	93,60%	1996

4.1.1. Temperatura

A primeira análise a fazer será acerca da influência da temperatura de reação no processo, para esse efeito vão-se comparar os ensaios E6, realizado à temperatura de 150 °C, E7, realizado a 110°C e E8, realizado à temperatura ótima determinada previamente, que corresponde a 130 °C. Começa-se por analisar a evolução da conversão, representada na figura 23.

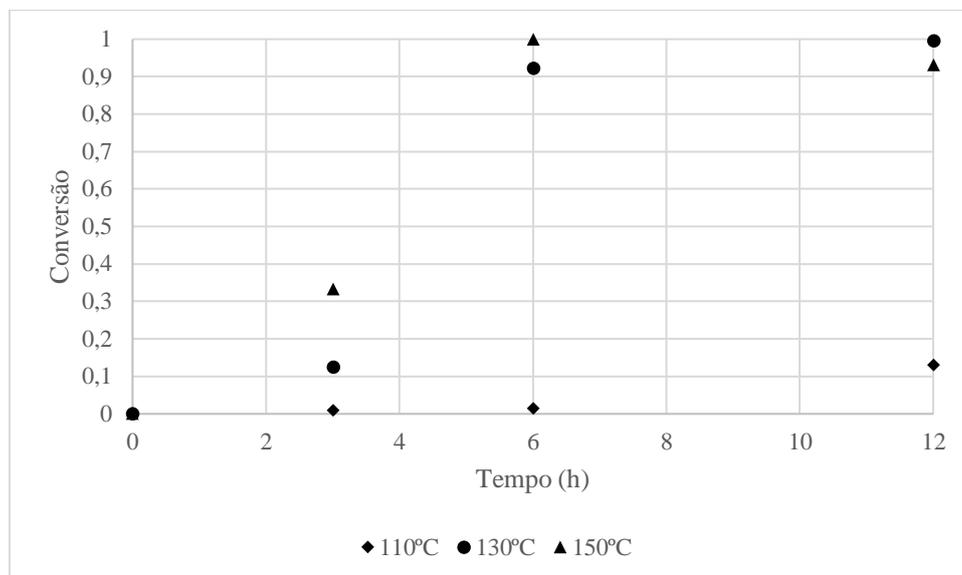


Figura 23: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E6 (150 °C), E7 (110 °C) e E8 (130 °C)

A reação praticamente não ocorre a 110 °C, sendo que a conversão não ultrapassou os 20%. A reação parece ocorrer a uma velocidade muito reduzida, pelo que estas condições não parecem ser viáveis.

À temperatura de 150 °C a reação aparenta começar a uma velocidade mais elevada, atingindo-se uma conversão bastante mais elevada com 3 horas de reação do que a 130°C. A velocidade de reação é favorecida por temperaturas elevadas. No entanto, no gráfico dos 150 °C observa-se um decréscimo na conversão entre as 6 h e as 12 h. Isto indica que pode ter ocorrido degradação do produto, sendo possível que tenha ocorrido formação de outros compostos cíclicos durante a reação que possam ser confundidos com a PCL no espectro RMN.

De seguida parte-se para a análise ao peso molecular, cuja evolução é ilustrada na figura 24.

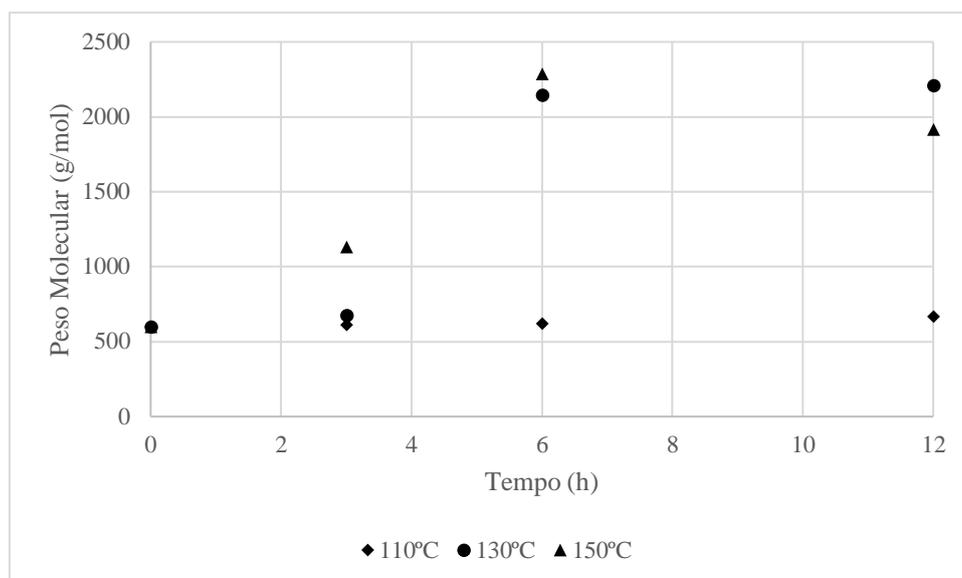


Figura 24: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E6 (150 °C), E7 (110 °C) e E8 (130 °C)

Os resultados obtidos para os pesos moleculares são semelhantes aos da conversão. A 110 °C observa-se muito pouca evolução do peso molecular do copolímero, o que significa que apenas se formou uma cadeia polimérica muito curta. Ocorreu degradação do polímero formado a 150 °C, com o peso molecular a diminuir. Ao fim de 6 horas o polímero formado a 150 °C aparenta um peso molecular superior ao produto final da reação a 130 °C.

Este resultado indica que uma polimerização a temperaturas superiores com um tempo de reação menor pode ser uma alternativa viável, mas para isso têm de ser avaliados outros parâmetros para perceber qual a qualidade do produto que se obtém. No entanto, é necessário ter em conta que existe uma variabilidade inerente à síntese e sobretudo à análise de peso molecular por RMN, sendo possível que os resultados aqui apresentados sejam enganadores.

Uma possível explicação para o que se observa é que a 150 °C ocorre polimerização a uma velocidade elevada, mas ao mesmo tempo ocorre degradação do polímero por transesterificação, sendo que a ocorrência destes fenómenos é favorecida pela temperatura. Quando a velocidade de polimerização diminui, devido ao facto de se ter atingido conversões elevadas, a degradação continua, o que provoca a diminuição do peso molecular.

Após a avaliação da influência da temperatura decidiu-se que a temperatura ótima se mantém nos 130 °C, sendo os ensaios seguintes realizados a essa temperatura.

4.1.2. Velocidade de Agitação

Quando inicialmente se aumentou o volume, pensou-se que a diferença observada pudesse ser colmatada com uma maior velocidade de agitação, uma vez que é provável que um volume maior necessite de mais agitação. Como tal, decidiu-se aumentar a agitação para 630 rpm no ensaio E12 e comparar com o ensaio anterior, o que é observável na figura 25.

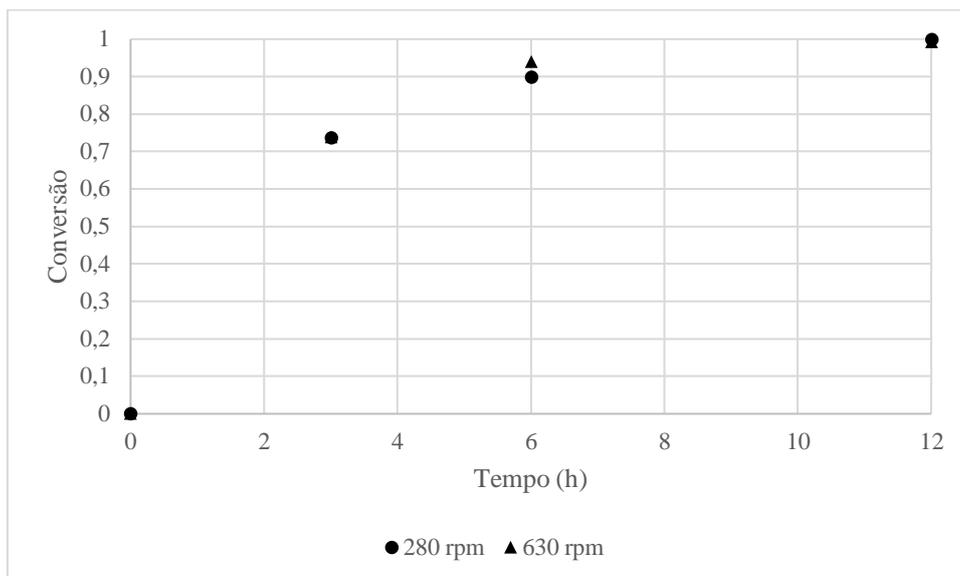


Figura 25: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E11 (280 rpm) e E12 (630 rpm)

A conversão do monómero evolui de forma quase idêntica, acabando por se atingir conversão quase total nos dois casos. Não era esperado que a alteração tivesse grande influência no resultado final, visto que com menor agitação já tinha sido atingida a conversão praticamente total do reagente. Resta verificar se esta evolução é igual para o peso molecular, representado na figura 26.

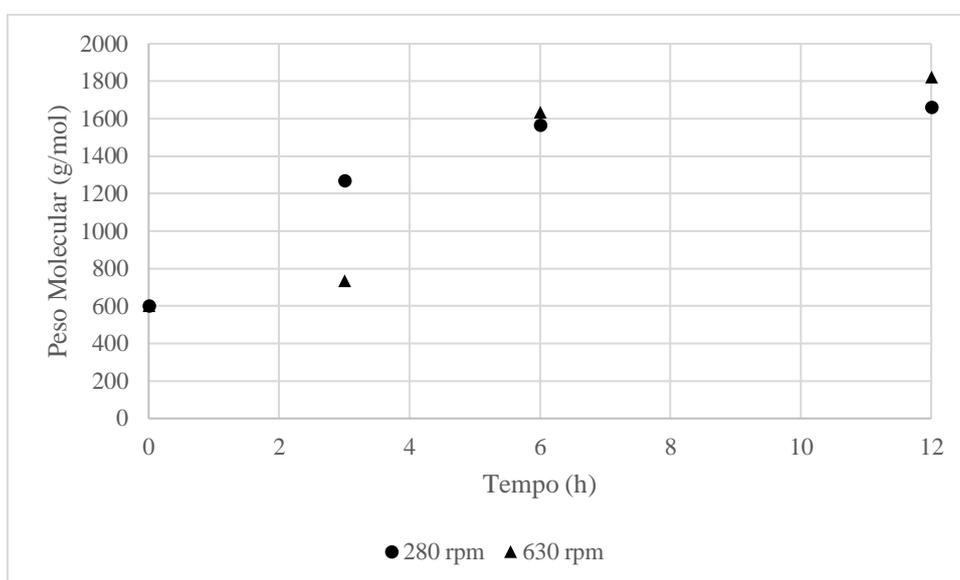


Figura 26: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E11 (280 rpm) e E12 (630 rpm)

A cadeia polimérica cresce mais rapidamente para a velocidade de agitação menor, no entanto este crescimento acaba por se dar mais lentamente após as 6 horas, não se verificando uma grande evolução a partir daí. Não se encontrou uma justificação

aparente para esta diferença inicial, mas é provável que se tenha retirado uma amostragem pouco representativa ou que os desvios experimentais no início da reação sejam acentuados.

Para a velocidade de agitação superior a evolução do peso molecular é semelhante ao que se verificou para os ensaios realizados com o volume menor, dando a entender que a cadeia cresce mais lentamente numa fase inicial e aumentando mais entre as 3 e 6 horas. No final do processo o peso molecular é maior para a velocidade de rotação de 630 rpm. No entanto este valor ainda é um pouco menor que o conseguido para o volume de 0,25 L, não sendo ultrapassados os 2000 g/mol.

Seguindo a metodologia do modelo hidrodinâmico foram realizados dois ensaios extra para determinar a razão P/V ótima. Esta otimização foi feita para o volume de 0,25 L, tendo sido utilizado o ensaio padrão E8, e dois ensaios com 50% e 200% da velocidade de agitação do padrão. Os resultados destes ensaios estão ilustrados nos gráficos das figuras 27 e 28.

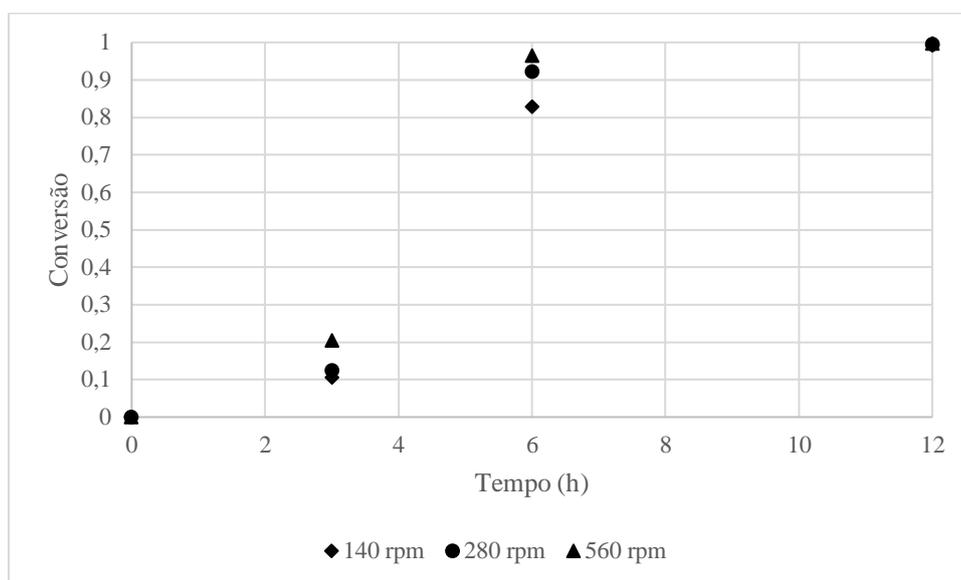


Figura 27: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E8 (280 rpm), E16 (560 rpm) e E17 (140 rpm).

Ao analisar o gráfico verifica-se que a conversão evolui de forma mais rápida quando a velocidade de agitação é superior, e de forma mais lenta quando esta é inferior. Ainda assim, a conversão após as 12 horas é muito semelhante para os três casos, sendo próxima da totalidade.

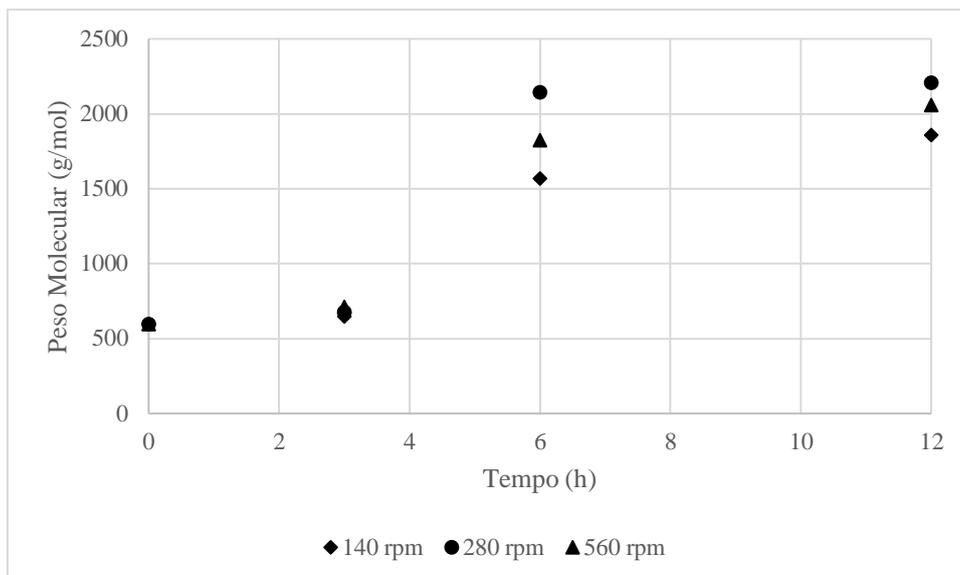


Figura 28: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E8 (280 rpm), E16 (560 rpm) e E17 (140 rpm).

Ao contrário da conversão, o peso molecular dos polímeros finais obtidos já exibe diferenças significativas, tendo sido obtido o maior peso molecular no ensaio em que se utilizaram 280 rpm.

4.1.3. Formato do Catalisador

A comparação seguinte diz respeito ao ensaio E10, que representa uma alteração do volume da mistura reacional, elevado de 0,25 L para 0,5 L, mantendo as condições de temperatura e agitação do ensaio E8. Os resultados são apresentados nas figuras 29 e 30.

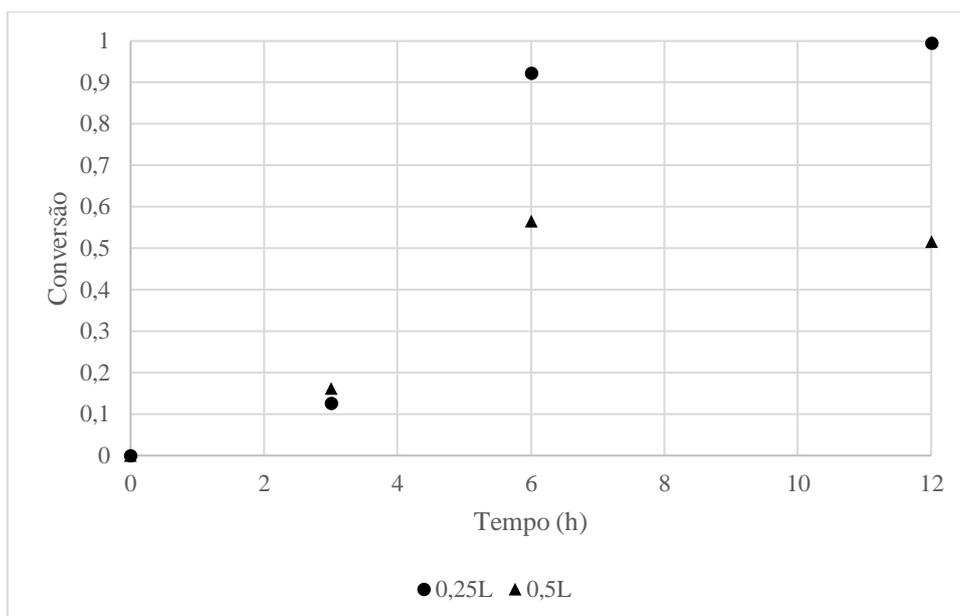


Figura 29: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E8 (0,25 L) e E10 (0,5 L)

É de notar que no ensaio E10 o catalisador acabou por condicionar a agitação, podendo a diferença nos resultados dever-se em parte a isso. É atingida uma conversão mais baixa para o volume maior, sendo que o polímero formado no final do processo não conseguiu solidificar. No entanto, até às 3 horas a evolução da conversão é semelhante para os dois casos. Verifica-se uma evolução semelhante ao analisar o peso molecular, representado na figura 26.

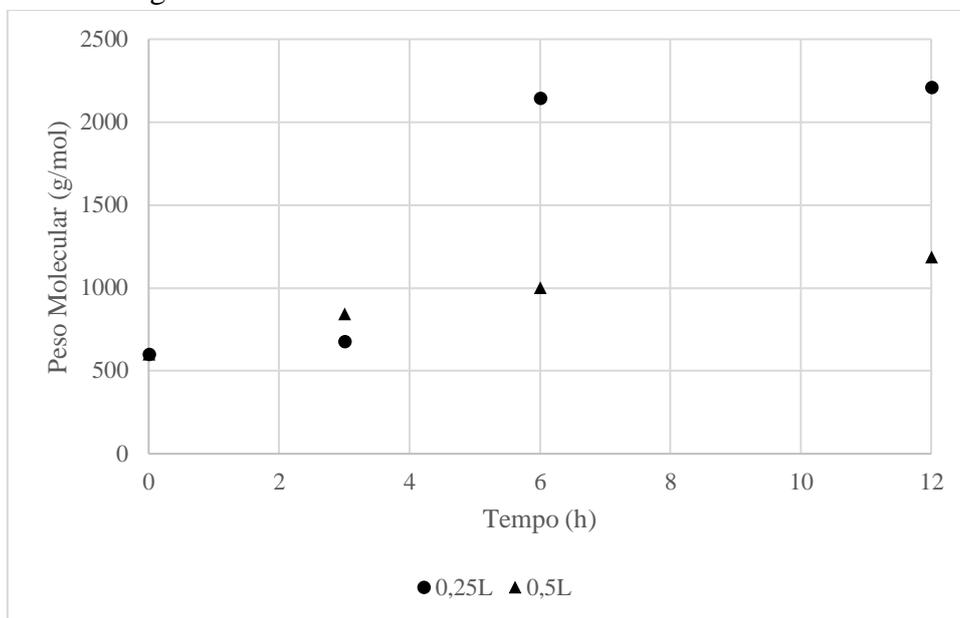


Figura 30: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E8 (0,25 L) e E10 (0,5 L)

Para o volume maior não se formaram cadeias poliméricas longas, tendo-se atingido um peso molecular de aproximadamente metade do ensaio equivalente realizado com 0,25 L. A velocidade da reação de polimerização aparenta ter-se mantido praticamente constante durante o processo, o que pode dever-se ao facto de a agitação ter sido dificultada pelo catalisador, que causou um impedimento devido à sua dimensão mais elevada.

Uma vez que o formato de catalisador utilizado até aqui aparenta não ser adequado para volumes maiores, no ensaio E11 decidiu colocar-se o catalisador às tiras no fundo do reator, para que este não atrapalhe a agitação da mistura. Este formato também faz com que a área de superfície do catalisador aumente. Para estudar o efeito desta alteração foram mantidos todos os outros parâmetros do ensaio E10, e os resultados obtidos são particularmente importantes, começando pela conversão na figura 31.

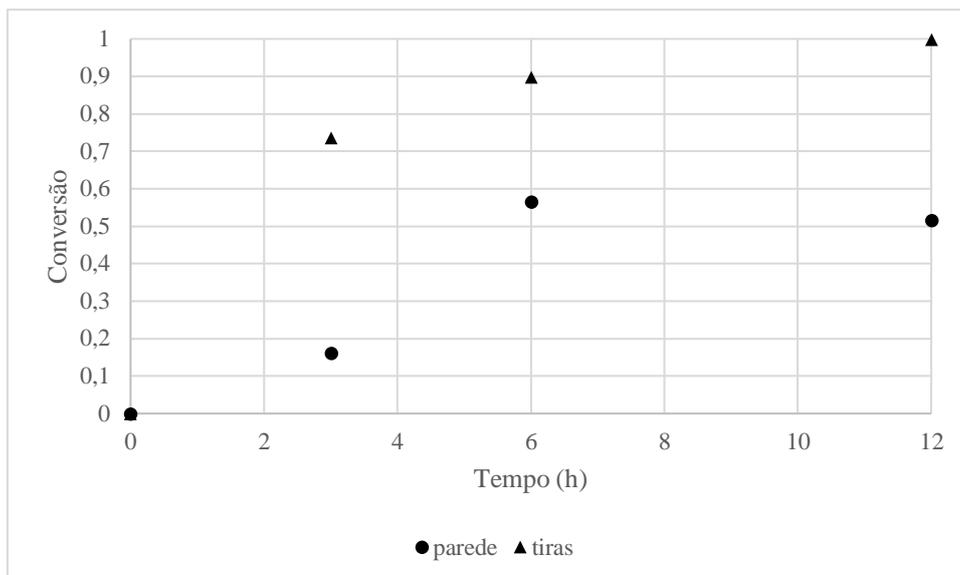


Figura 31: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E10 (parede) e E11 (tiras)

Com este formato catalisador tem uma área disponível para a realização da transferência de massa superior, e também deixou de dificultar a agitação da mistura reacional, tendo sido atingidos melhores resultados, que deverão representar melhor os efeitos da alteração de volume. A conversão aumenta mais rapidamente que o que se verificou nos ensaios anteriores, tendo sido atingidos os 73% ao fim de 3 horas. Pensa-se que esta diferença pode dever-se à alteração na área de superfície, que é bastante superior quando se utiliza o catalisador às tiras. Sendo o ensaio E11 bem-sucedido quanto à conversão, não foi uma surpresa verificar que a evolução do peso molecular se realizou de acordo com o que seria expectável, como se encontra indicado na figura 32.

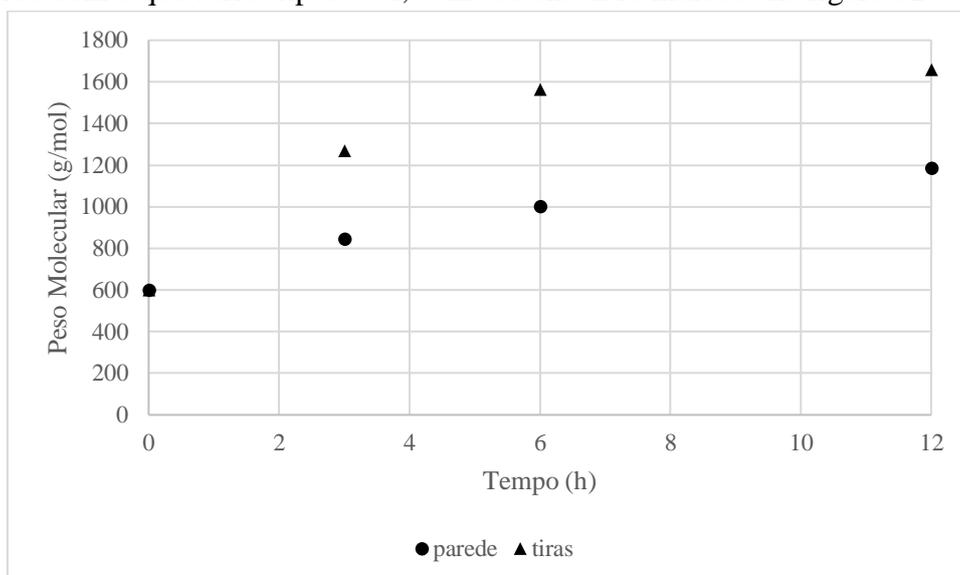


Figura 32: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E10 (parede) e E11 (tiras)

O peso molecular apresenta o mesmo tipo de evolução para os dois ensaios, sendo mais pronunciada para o catalisador às tiras uma vez que este é mais adequado.

Como o ensaio E11 parece ser uma representação mais fiável do que acontece com o aumento de volume, é útil comparar este ensaio com E8, que considerámos ser o padrão para o volume de 0.25 L. Esta comparação é feita recorrendo às figuras 33 e 34.

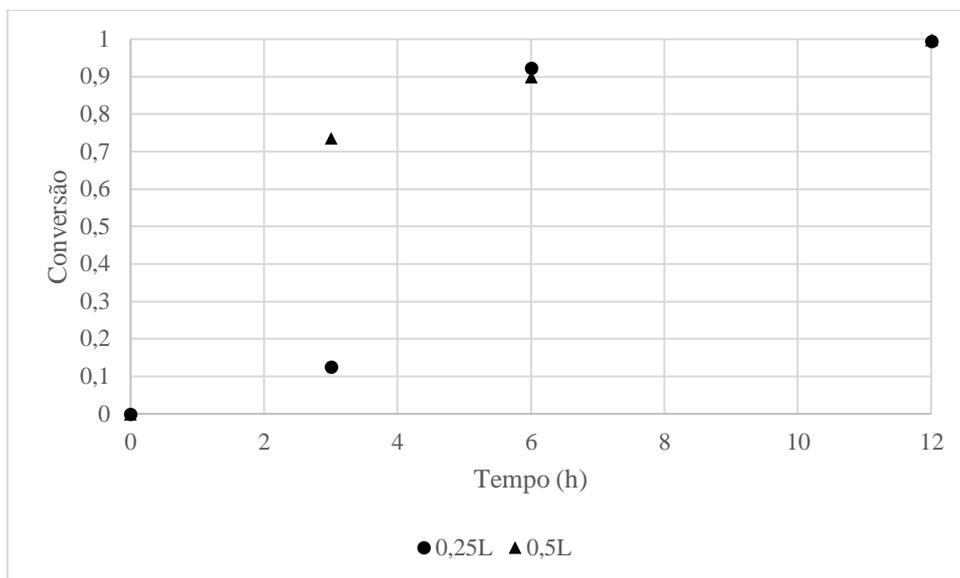


Figura 33: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E8 (0,25 L) e E11 (0,5 L)

A evolução da conversão no volume superior apresenta uma dinâmica diferente, o que já se verificava, ainda que com menos intensidade, no ensaio E10.

Para o volume de 0,5 L a conversão do reagente evolui mais rapidamente no início do processo e mais lentamente no fim. Esta diferença parece dever-se ao formato de catalisador utilizado, uma vez que a maior área de superfície proporcionada pelas tiras leva a uma iniciação mais rápida.

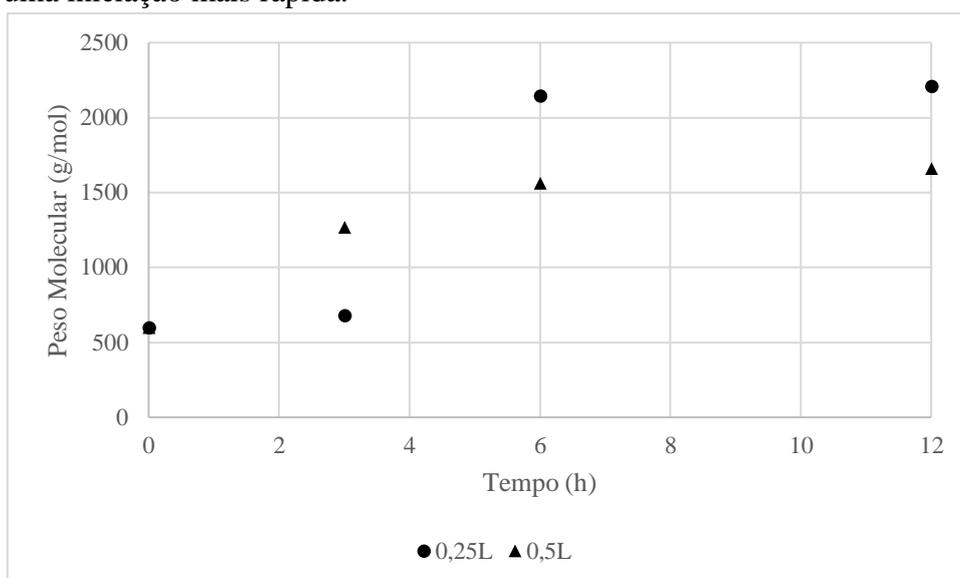


Figura 34: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E8 (0,25 L) e E11 (0,5 L)

É de notar que, ao contrário do que foi verificado nos ensaios a 0,25 L, onde o crescimento se dá entre as 3 e 6 h, a cadeia polimérica cresce mais no início do processo. No entanto esta evolução acaba por estagnar mais cedo, não se conseguindo atingir um peso molecular tão elevado como no caso anterior. A justificação encontrada para isto prende-se com o facto de existirem mais monómeros ativados no início do processo, logo existem mais cadeias poliméricas a crescer relativo ao número de moléculas de monómero, o que leva à formação de cadeias mais curtas e pesos moleculares mais baixos.

Foi testado mais um formato de catalisador no ensaio E13, colocando-se um círculo de diâmetro idêntico ao reator no fundo, ao invés das tiras. A massa de estanho utilizada foi sensivelmente a mesma. As restantes condições são iguais às do ensaio E12. Os resultados desta alteração são observados nas figuras 35 e 36.

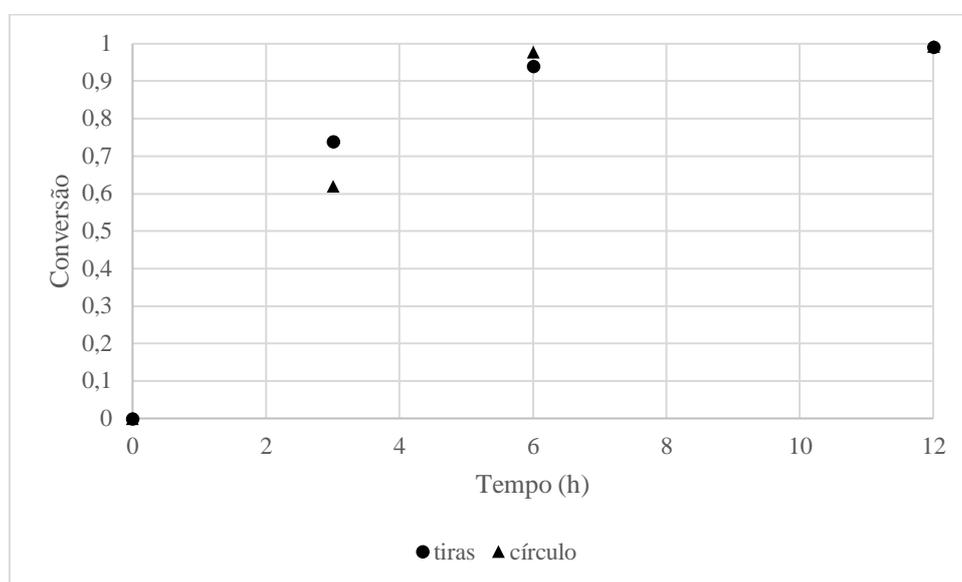


Figura 35: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E12 (tiras) e E13 (círculo)

A evolução da conversão é semelhante para os dois casos, existindo uma evolução inicial um pouco mais rápida para o catalisador às tiras, que pode dever-se à diferença de área de superfície. Nos dois casos é atingida uma conversão quase total do reagente.

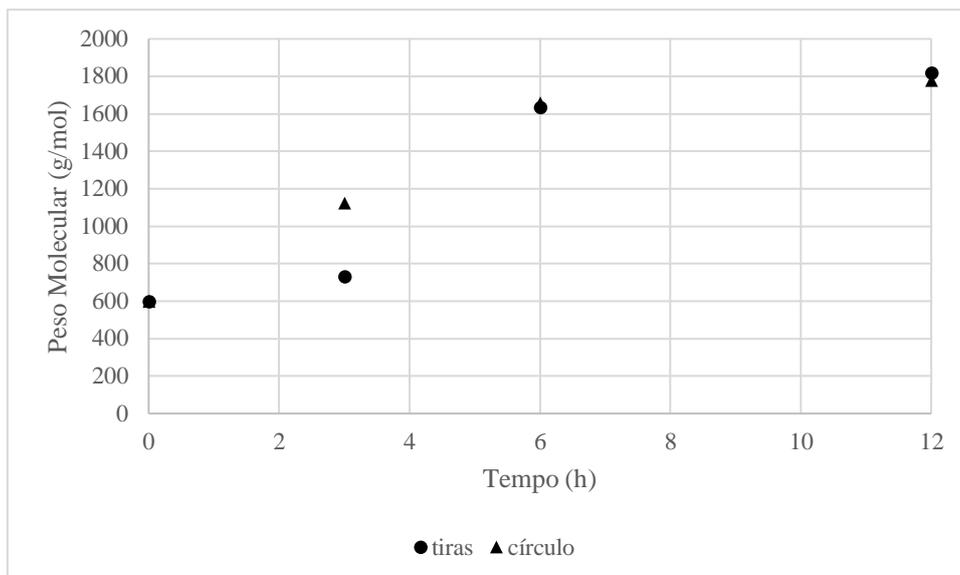


Figura 36: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E12 (tiras) e E13 (círculo)

O peso molecular aumenta mais rapidamente para o catalisador em círculo, havendo algum crescimento do polímero nas primeiras 3 horas, que depois continua até às 6 horas. Para o catalisador às tiras o aumento no peso molecular foi mais brusco, dando-se principalmente entre as 3 e 6 horas. O catalisador às tiras acaba por formar um produto de peso molecular ligeiramente mais elevado, mas esta diferença não é muito significativa.

Entre as tiras e o círculo as diferenças registadas nos parâmetros observados registaram-se apenas na fase inicial do processo, o que não significa que estes formatos de catalisador não tenham influência nas características finais do produto. Outros parâmetros relevantes que não foram aqui testados podem ter sofrido alterações.

Destes ensaios podem retirar-se as seguintes conclusões:

- A temperatura acelera o processo.
- A temperatura de 130 °C é a mais adequada para um período de 12 h, podendo talvez utilizar-se temperaturas maiores para um tempo menor, dependendo da degradação.
- A ϵ -caprolactona converte-se mais rápido para o volume maior.
- O rácio entre volume e velocidade de agitação mais adequado faz com que os passos iniciais do processo ocorram mais lentamente, ocorrendo um crescimento maior entre as 3 e 6 horas, e chegando a um peso molecular superior.
- Para a mesma quantidade de reagentes, quanto mais reações de iniciação ocorrem, mais cadeias poliméricas diferentes se formam. Isto pode levar a que o peso molecular médio das cadeias seja menor, pois o número de monómeros e moléculas de PEG disponível é o mesmo, ficando distribuídos por mais cadeias.

- É importante que a agitação ocorra sem impedimentos, porque com agitação defeituosa o processo ocorre muito mais lentamente, devido à existência de mais zonas de estagnação.
- A velocidade de agitação mais adequada para o volume de 250 mL é de 280 rpm, pois produziu o polímero com melhores características.
- A influência do formato do catalisador no processo parece estar relacionada com a área de superfície que se encontra disponível para a realização da transferência de massa. Uma área superior acelera os passos iniciais e leva geralmente a resultados mais satisfatórios. É também importante que seja utilizado um formato que permita que a agitação seja feita corretamente, de preferência reduzindo a quantidade de pontos mortos existentes no sistema.

4.2. Análise às variáveis de saída do produto final

Tabela 4: Valores obtidos para as variáveis de saída dos produtos finais.

Ensaio	V (L)	T(°C)	N(rpm)	Catalisador	Conversão (%)	\overline{M}_n (g/mol)	% PCL	% PEG
E6	0,25	150	280	Parede	93,08	1919	75,02	24,98
E7	0,25	110	280	Parede	13,04	669	22,49	77,51
E8	0,25	130	280	Parede	99,54	2210	77,87	22,13
E10	0,5	130	280	Parede	51,64	1187	59,54	40,46
E11	0,5	130	280	Tiras	99,82	1660	69,05	30,95
E12	0,5	130	630	Tiras	99,15	1821	73,85	26,15
E13	0,5	130	630	Círculo	99,27	1778	70,85	29,15

4.2.1. Conversão

Nos ensaios realizados foram observadas algumas diferenças quanto à evolução temporal da conversão, que provavelmente são indicativas de tendências que estão relacionadas com as condições de casa ensaio. Verificou-se por exemplo que nos volumes mais baixos a conversão tem uma evolução inicial mais lenta. Os resultados obtidos indicam que uma evolução inicial mais rápida pode ser potenciada por temperaturas superiores ou por uma velocidade de agitação maior, o que pode significar que estas condições provocam um aumento da velocidade das reações de iniciação. Também se verificou uma tendência para uma evolução mais rápida nos volumes maiores.

Para as experiências que apresentaram resultados satisfatórios, a conversão atingiu sempre valores elevados no final do processo, próximos dos 100%. De um modo geral, desde que a reação se realize nas condições adequadas, isto é, numa gama de temperatura adequada e com a agitação da mistura a decorrer de forma funcional, a conversão de ϵ -CL deverá ser quase completa. Os casos onde a conversão ficou aquém do esperado revelam isso mesmo, tendo sido obtidas conversões mais baixas no caso em que a temperatura de reação foi apenas 110 °C e no caso em que existiram obstáculos à agitação.

4.2.2. Peso Molecular

Os valores de peso molecular médio obtidos estão sujeitos a uma grande variabilidade, que provém não só da síntese em si, como do processo de amostragem e análise que foi utilizado. Ainda assim, é possível retirar algumas conclusões a partir dos valores obtidos.

No geral, as condições que favorecem uma conversão alta favorecem também um peso molecular mais alto, sendo que o valor obtido nesses casos se situa relativamente próximo dos 2000 g/mol. Com este valor, o polímero é sólido à temperatura ambiente, de cor branca (ainda que por vezes com um tom mais amarelado) e aspeto ceroso.

É também importante analisar a relação entre conversão e peso molecular, dois parâmetros que por norma têm uma associação forte, sendo até comum realizar estimativas teóricas de pesos moleculares com base em conversões. Logicamente, uma conversão maior leva a pesos moleculares mais elevados, e essa tendência é aparente ao observar a evolução temporal nos gráficos apresentados acima, verificando-se para a maioria dos casos. No entanto, para os copolímeros no seu estado final, nos casos em que a reação se desenrolou de acordo com o esperado, existe uma grande variabilidade nos pesos moleculares obtidos, apesar de as conversões serem semelhantes. O peso molecular do PEG (600 g/mol) também tem algum impacto, correspondendo a uma percentagem significativa do valor final. A variabilidade de resultados obtida pode ser indicativa não só do efeito das condições operatórias no processo, mas também da variabilidade inerente à síntese e ao método de amostragem, podendo existir cadeias poliméricas com pesos moleculares muito distintos no mesmo reator.

Para analisar a relação entre a conversão e o peso molecular foram selecionados alguns ensaios (E8, E10, E11, E12, E13, E16 e E17) e foi feita uma regressão com os resultados obtidos para a conversão e peso molecular, representada a figura 37. Os pontos foram ajustados a uma equação exponencial, que é a relação mais comum entre estas duas variáveis.

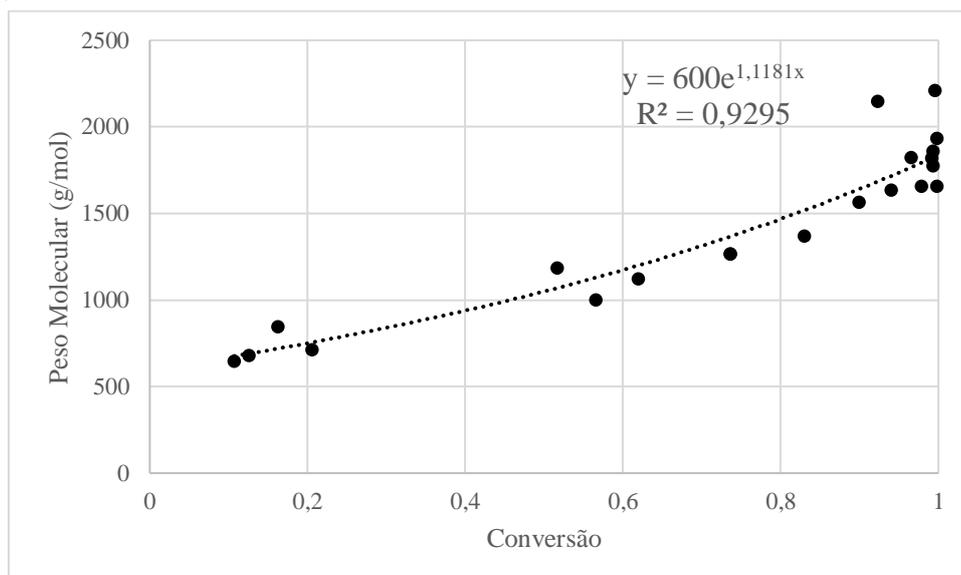


Figura 37: Representação gráfica da relação entre conversão e peso molecular, com ajuste a uma regressão exponencial.

4.2.3. Composição

Nos ensaios onde o objetivo foi produzir o copolímero PCL-PEG, foi preparada uma mistura reacional com 22,5% de PEG e 77,5% de ϵ -CL. Num caso ideal iria formar-se um copolímero com percentagens de PEG e PCL equivalentes à mistura. Como já foi abordado anteriormente, as cadeias PCL crescem a partir dos hidroxilos terminais das moléculas PEG, que já estão formadas no início da reação, formando um tribloco PCL-PEG-PCL.

Ao analisar este parâmetro a principal conclusão prende-se com o facto de a percentagem de PEG no produto ter aumentado com o aumento de volume. Esta diferença na composição tem influência no peso molecular, devido à diferença de peso molecular dos dois compostos. Como o PEG tem um peso molecular menor, polímeros com uma maior percentagem de PEG na sua composição têm menores pesos moleculares.

Para os casos em que a reação não se desenrola de acordo com o esperado, ou seja, quando a conversão é baixa, a percentagem de PEG será sempre maior dado que não se formaram tantas cadeias de PCL como seriam de esperar, ficando muita ϵ -CL por reagir.

A principal justificação encontrada para as diferenças observadas após o aumento de volume prende-se com a degradação da ϵ -CL, que ocorre a partir de 70 °C. Um volume maior vai demorar mais tempo a chegar até à temperatura em que se dá a reação de polimerização, e durante esse tempo superior irá ocorrer mais degradação do que anteriormente.

4.3. Aplicação dos Modelos

Os modelos construídos anteriormente serão agora aplicados, recorrendo aos dados experimentais que foram obtidos, de modo a testar a sua validade a um volume superior. Serão então determinadas as condições ótimas previstas para um volume de 1 litro.

4.3.1. Pré-aquecimento

Seguindo o modelo simplificado desenvolvido anteriormente, em que se prevê o tempo de pré-aquecimento mínimo em função apenas no volume, considerando como ponto de partida os 15 minutos necessários para o volume de 0,1 L. tem-se:

$$\frac{t_h}{15} = \frac{V^{1/2}}{0,1^{1/2}} \quad (20)$$

Rearranjando a equação 20 em função a t_h , tem-se:

$$t_h = 47,434 \times V^{1/2} \quad (21)$$

Com esta equação é possível determinar o tempo de pré-aquecimento mínimo para qualquer volume, sendo que os tempos para os volumes que foram utilizados neste estudo estão indicados na tabela abaixo.

Tabela 5: Tempos de pré-aquecimento determinados em função do volume.

V (L)	t_h (min)
0,1	15
0,25	24
0,5	34
1	48

Com a mesma equação foi construído o gráfico da figura 38, que indica o tempo de pré-aquecimento necessário para a produção de lotes de polímero a uma escala industrial.

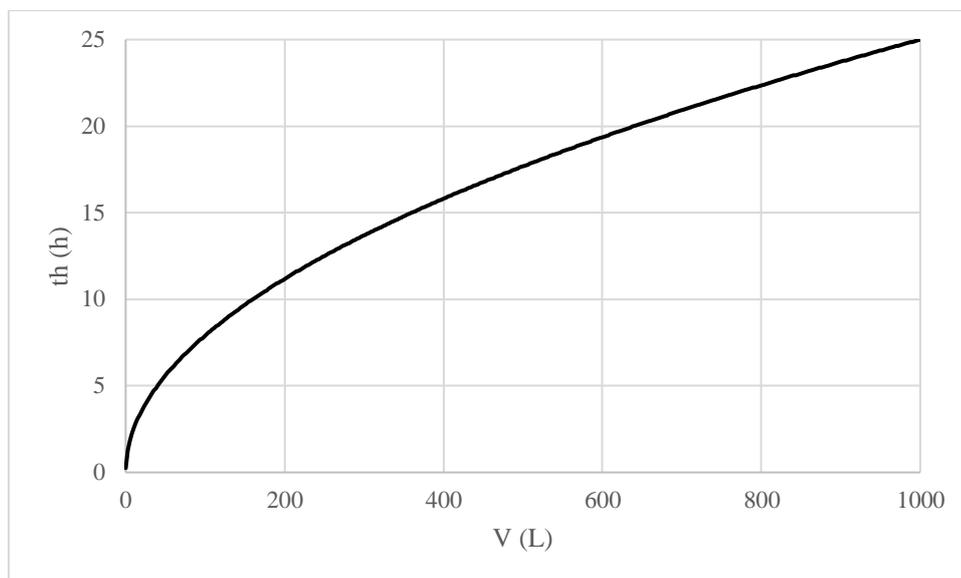


Figura 38: Representação gráfica do tempo de pré-aquecimento mínimo, em horas, previsto pelo modelo simplificado, em função do volume de mistura reacional.

Este modelo poderá eventualmente funcionar como uma heurística para a aplicação do processo a escalas superiores. Ainda que seja expectável que existam desvios consideráveis, o tempo mínimo de pré-aquecimento obtido pode ser tomado como um valor de referência

4.3.2. Modelo Hidrodinâmico

Como foi explicado anteriormente, esta metodologia procura um valor de P/V ótimo, que será mantido constante durante todo o processo de *scale-up*. Para esta análise, aos ensaios realizados como objetivo de otimizar a velocidade de agitação (E8, E16 e E17) foram acrescentados E11 e E12, que representam razões P/V diferentes das utilizadas no volume de 0,5 L. Estes ensaios serão agora comparados com recurso à tabela 6, de modo a escolher o valor mais adequado.

Tabela 6: Determinação do valor de potência por unidade de volume ótimo.

Ensaio	t (h)	Conversão	\bar{M}_n (g/mol)	V (L)	N (rps)	$P \times 10^3$ (W)	P/V (W/m ³)
E8	3	0,1252	679	0,25	4,67	1,696	6,782
	6	0,9230	2147				
	12	0,9954	2210				
E11	3	0,7363	1269	0,50	4,67	1,696	3,391
	6	0,8990	1565				
	12	0,9982	1660				
E12	3	0,7389	1269	0,50	11,07	22,612	45,224
	6	0,9397	1635				
	12	0,9915	1821				
E16	3	0,2056	714	0,25	9,33	13,564	54,258
	6	0,9652	1824				
	12	0,9983	1933				
E17	3	0,1071	648	0,25	2,33	0,212	0,848
	6	0,8296	1372				
	12	0,9931	1859				

Para a escolha do valor de P/V mais adequado pode-se considerar a conversão ou o peso molecular como critério de seleção. Como os valores de conversão acabaram por ser semelhantes para todos os casos em que se obtiveram os resultados esperados, optou-se por utilizar o peso molecular como critério. Obteve-se um polímero de peso molecular mais elevado no ensaio E8, o que indica que o rácio P/V correspondente a esse ensaio será o mais indicado. Assim, a potência ótima por unidade de volume é 6,78 W/m³. A este valor será aplicado o fator de correção f_{PV} que foi desenvolvido, que, convém lembrar, é específico para reator de 1 L que foi utilizado. O fator é calculado pela equação abaixo, em que D_{R1} é o diâmetro do reator utilizado no ensaio que corresponde ao valor de P/V ótimo, e D_{R2} é o diâmetro do reator onde se vai realizar a reação à escala superior.

$$f_{PV} = \frac{D_{R2}}{D_{R1}} = \frac{10 \text{ cm}}{6 \text{ cm}} = 1,667 \quad (22)$$

A aplicação do fator corretivo faz com que a razão P/V ótima aumente para 11,30 W/m³, que corresponde a uma velocidade de agitação de 527 rpm.

4.4. *Scale-up* para 1L

No aumento de escala foi mantida a temperatura de reação de 130 °C e a carga de catalisador foi aumentada proporcionalmente ao volume, sendo utilizadas 100 g de catalisador. A velocidade de agitação foi determinada recorrendo à relação P/V ótima prevista pelo modelo hidrodinâmico, e o tempo de pré-aquecimento foi determinado através do modelo de transferência de calor. O tempo de pré-aquecimento foi assim de 47 minutos e a velocidade de agitação foi de 527 rpm.

No entanto, ao realizar o ensaio verificou-se que a mistura reacional não solidificou após as 12 horas de reação, o que indica que a polimerização não decorreu como o esperado. Decidiu-se então continuar essa reação por mais 12 horas, após as quais a mistura final já atingiu o estado sólido. É de salientar que os polímeros obtidos após o total de 24 horas de reação apresentaram um aspeto amarelado, que pode indicar a existência de maior degradação. Foi feito um segundo ensaio, com condições idênticas para confirmar estes resultados, e ambos estão representados nas figuras 39 e 40.

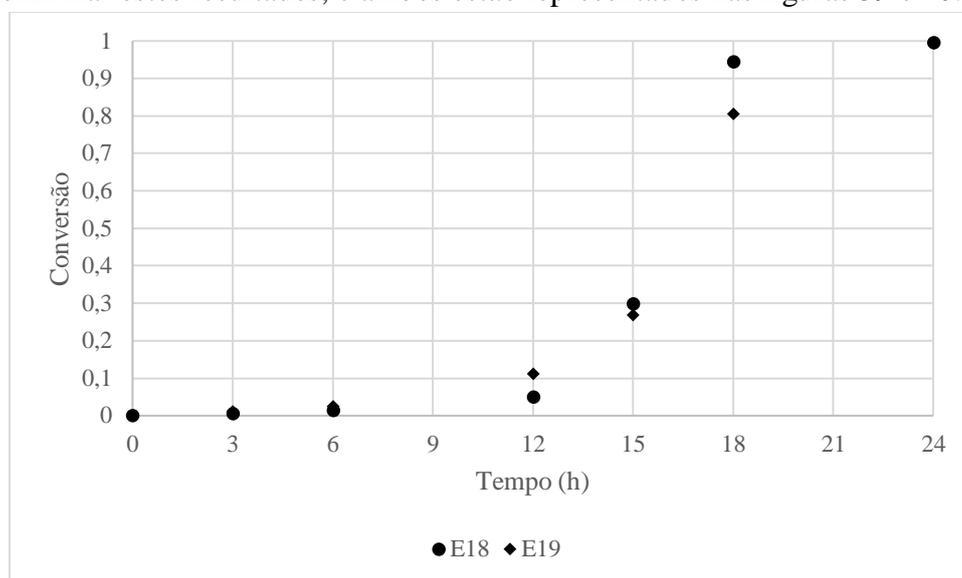


Figura 39: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para os ensaios E18 e E19

Ao observar a figura 39, verificou-se que a conversão evolui de uma forma extremamente lenta na fase inicial do processo, sendo que a maior parte dos anéis de ϵ -caprolactona são abertos após as 12 horas. É interessante verificar que ao excluir as primeiras 12 horas, a evolução é semelhante aos ensaios anteriores, com a maior parte da abertura dos anéis a ocorrer num só intervalo de 3 horas o que indica que não devem existir grandes diferenças em relação à cinética da reação para um volume superior.

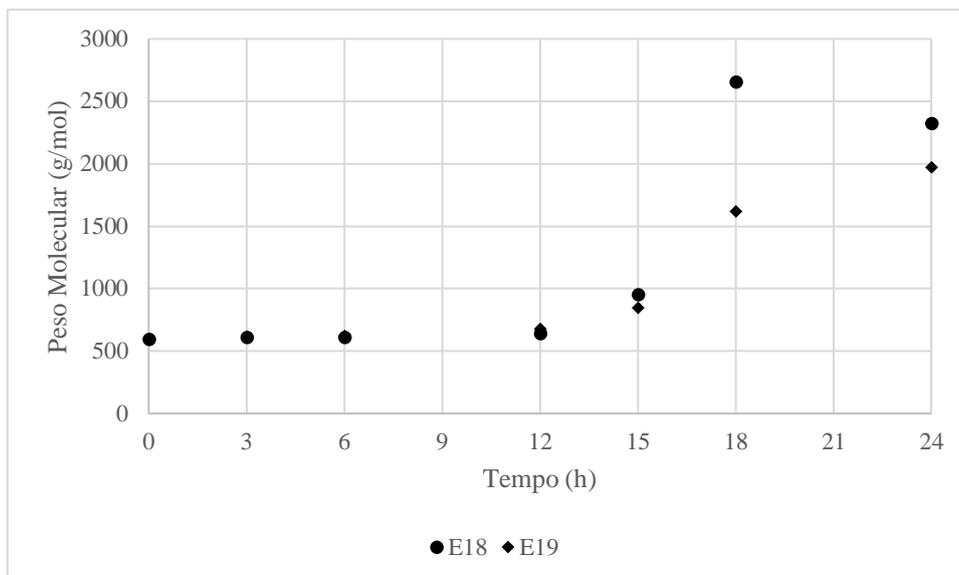


Figura 40: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para os ensaios E18 e E19.

A evolução do peso molecular é semelhante ao que se verificou para a conversão. As diferenças verificadas na segunda metade do processo são apenas indicativas da variabilidade cinética da reação, ou até da análise RMN em si.

Concluiu-se que a dificuldade em gerar polímero no tempo especificado estaria relacionada com a evolução lenta da conversão. A razão mais provável para uma iniciação lenta é a redução da área de superfície do catalisador em relação ao volume de mistura reacional, que se deve também à utilização de um reator diferente, não tendo sido possível manter a semelhança geométrica. Decidiu-se então modificar o modo de aplicação do catalisador de modo a utilizar uma configuração que possa proporcionar uma maior área de superfície, tendo-se optado por utilizar tiras de pequenas dimensões, o que significaria um aumento da área de superfície, e conseqüentemente uma menor resistência à transferência de massa.

A placa de estanho à volta da parede utilizada anteriormente pode tornar-se um entrave a uma agitação adequada, sendo que a zona entre o estanho e a parede é especialmente propícia a tornar-se numa zona morta, devido à dificuldade acrescida em garantir uma circulação eficaz de fluido. Utilizado o catalisador às tiras diminui a quantidade de pontos mortos presentes no reator, melhorando a circulação do fluido e tornando a agitação mais eficiente. O objetivo seria que estas tiras se movessem com a agitação da mistura, mas isso acabou por não acontecer. Ainda assim, a diferença no resultado foi aparente, sendo facilmente observável nas figuras 41 e 42.

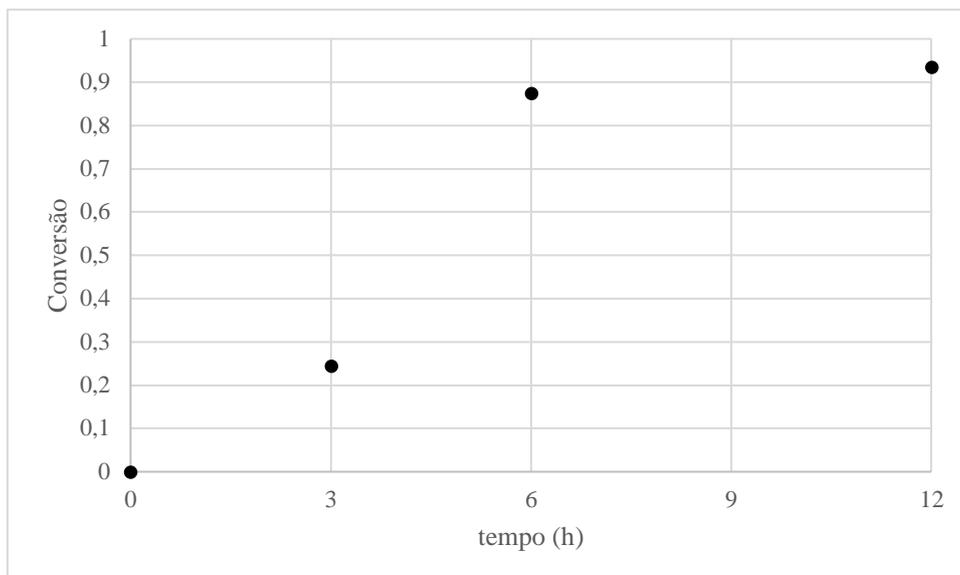


Figura 41: Representação gráfica da evolução da conversão da ϵ -CL em PCL para o ensaio E20.

O aumento da área de contacto entre o catalisador e a mistura resulta numa evolução da conversão mais concordante com o que se verificou anteriormente, tendo sido atingida uma conversão elevada (93,6%) após 12 horas. Isto vem confirmar a hipótese de que a área de superfície do catalisador se torna um fator mais importante para a qualidade do produto quando se aumenta o volume. Este valor está ainda assim um pouco distante do que se verificou noutros ensaios, em que a conversão foi superior a 99%, o que indica que talvez a carga de catalisador utilizada, que havia sido adequada nos ensaios anterior, não seja suficiente para a obtenção de uma conversão próxima da totalidade para esta dimensão. Fica assim em aberto a possibilidade de existir mais uma variação não linear. Pode também ser possível que tiras de catalisador ainda mais pequenas a velocidade de transferência de massa seja ainda mais maximizada. No entanto, é de notar que a menor conversão final pode ser apenas consequência de a amostra analisada ter sido retirada de um ponto com maior percentagem de monómero residual.

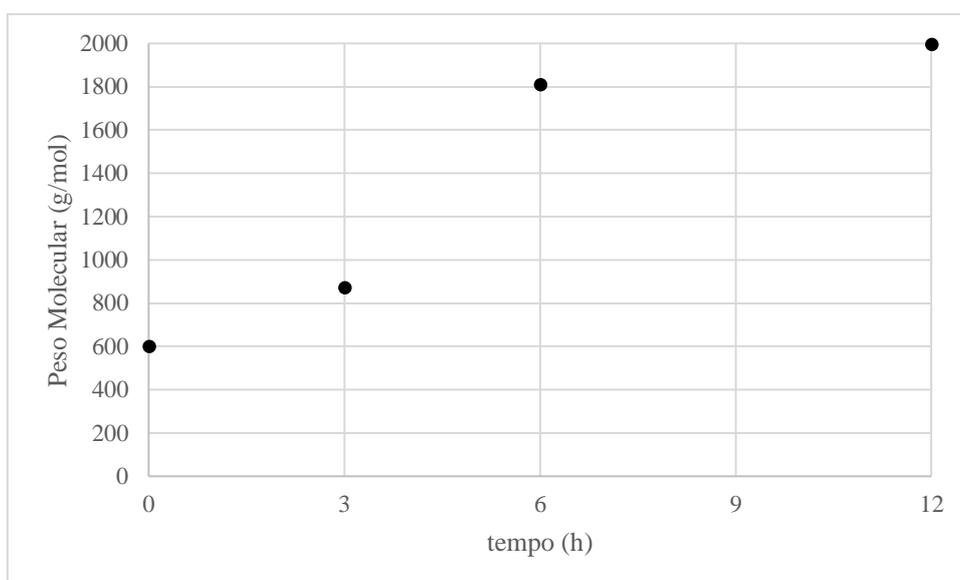


Figura 42: Representação gráfica da evolução do peso molecular do copolímero PCL-PEG para o ensaio E20.

O peso molecular também evolui de acordo com o previsto, sendo atingido um valor na ordem dos ensaios com volume mais baixo. É de notar que este valor ainda poderá aumentar ligeiramente, devido à conversão final ter sido um pouco mais baixa que noutros casos.

Os resultados obtidos neste ensaio não são muito distantes do que se obteve nos ensaios com volume mais pequeno, o que significa que os modelos desenvolvidos se adequam relativamente bem ao processo.

Ainda assim o resultado obtido, em especial no que diz respeito à conversão, fica um pouco aquém dos anteriores, sendo, no entanto, um resultado aceitável para um modelo de *scale-up*. É possível que uma modificação dos modelos leve a resultados melhores, caso o sistema tenha sido demasiado simplificado. Não há, no entanto, certezas acerca da inadequabilidade do grau de complexidade dos modelos matemáticos, sendo possível também que o desvio verificado se deva a uma amostragem não representativa do produto na sua totalidade, ou eventualmente uma questão de *performance* que só se revelou relevante nesta dimensão superior.

5. Conclusão

No âmbito desta investigação foram sintetizadas várias quantidades de copolímero PCL-PEG muito superiores às que se tinham conseguido sintetizar anteriormente, tendo-se chegado até ao volume de 1 L.

Com base nos resultados obtidos, o tempo de reação mais adequado são as 12 h. Existiram casos em que o polímero obtido ao final de 6 h de reação apresentava já características aceitáveis, mas quando se aumentou o volume as amostras retiradas com 6 h de reação passaram a exibir valores inferiores ao que era pretendido. Tempos superiores não foram amplamente testados, mas podem levar à ocorrência de reações indesejadas e degradação do produto.

A análise ao efeito da temperatura revelou que a temperatura ótima se mantém nos 130 °C. Aos 110 °C ocorre polimerização apenas a um nível residual, talvez fruto da existência de gradientes térmicos ao longo do sistema. Aos 150 °C a reação evolui mais rapidamente e chega-se a pesos moleculares elevados, mas corre-se o risco de existir mais degradação do produto. Tendo em vista a produção à escala industrial também é necessário ter em conta que a temperatura superior pode levar a um aumento significativo dos gastos energéticos.

A velocidade de agitação adequada parece ser prevista razoavelmente bem pelo modelo hidrodinâmico, sendo necessário ter sempre em atenção a geometria e as dimensões do agitador em relação ao volume de amostra. Uma agitação eficaz é importante para que a reação se desenvolva de forma adequada, sendo por isso fulcral a diminuição de zonas mortas no reator.

A importância do formato de catalisador utilizado altera-se consoante o volume de mistura reacional. Para os volumes mais baixos, um só pedaço de estanho metálico à volta da parede era suficiente. Mas quanto maior for o volume maior é a área de superfície necessária para que a reação se realize de acordo com o esperado. Assim, quando o volume aumenta torna-se necessário aproveitar o máximo de área possível. Também é importante que o formato de catalisador escolhido não condicione a agitação, para existirem menos zonas mortas. O formato mais adequado para volumes maiores parece ser tiras de pequenas dimensões, pois maximizam a área de superfície disponível.

Os modelos matemáticos propostos parecem adequar-se bem ao processo, ainda que o representem de forma bastante simplificada. Se com volumes superiores se verificarem resultados mais distantes do previsto, os modelos terão de ser retificados.

6. Trabalhos Futuros

Após as conclusões retiradas desta investigação e o desenvolvimento do primeiro modelo de *scale-up*, há ainda vários tópicos a abordar no desenvolvimento deste processo:

- Averiguação da possibilidade de reutilização do catalisador.
- Aumentar o grau de complexidade dos modelos matemáticos desenvolvidos, e verificar se os desvios nos valores ótimos são relevantes. Caso sejam, verificar se os novos valores levam de facto a resultados melhores.
- Realização de estudos cinéticos para perceber de forma detalhada a evolução das reações de iniciação, propagação e terminação.
- Considerando o efeito da temperatura mais elevada na evolução mais acelerada da conversão, verificar se é adequado realizar o passo inicial a uma temperatura superior, tendo sempre em conta que uma temperatura mais elevada leva à maior probabilidade de reações indesejadas.
- Estudar o efeito de um aumento da velocidade de agitação ao longo do decorrer do processo, de modo a contrariar o aumento da viscosidade da mistura reacional.
- Testar mais formatos de catalisador e mais modos de aplicação.
- Estabelecer qual é a razão mínima necessária entre área de superfície do catalisador e volume de mistura reacional para a qual a reação produz resultados satisfatórios.
- Modificar o protocolo experimental com vista à realização da síntese em 3 fases, se possível, adicionando um segundo reator sem estanho onde a mistura, que já sofreu iniciação, possa polimerizar.
- Numa fase de planeamento mais adiantada, estudar a viabilidade do processo para um sistema contínuo ou semi-contínuo, partindo do princípio que o modo de operação descontínuo seja o mais aconselhável devido às alterações significativas na mistura reacional.
- Ainda na perspetiva do processo em contínuo, realizar o processo numa bateria de reatores, para averiguar se o tempo de reação ideal se altera.

Bibliografia

- [1] National Center for Biotechnology Information (2012). PubChem Compound Summary for CID 10401, Caprolactone. Retirado a 1 de outubro de 2020 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Caprolactone>.
- [2] Song, R., Murphy, M., Li, C., Ting, K., Soo, C., & Zheng, Z. (2018). Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. *Drug Design, Development and Therapy, Volume 12*, 3117–3145. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S165440>
- [3] French, A. C., Thompson, A. L., & Davis, B. G. (2009). High-Purity Discrete PEG-Oligomer Crystals Allow Structural Insight. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(7), 1248–1252. <https://doi.org/10.1002/anie.200804623>
- [4] Youssef, A. M. A. (2019). *Solution and Bulk Polymerization. April*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16472.96001/2>
- [5] Mariz, M. J. M. L. M. (2018) *Ocular Drug Delivery Insert Technology* (Tese de doutoramento não-publicada). Universidade de Coimbra
- [6] Labet, M., & Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: A review. *Chemical Society Reviews*, 38(12), 3484–3504. <https://doi.org/10.1039/b820162p>
- [7] Buchholz, B. (1991). *Verfahren zur Herstellung von Polyestern auf der Basis von Hydroxycarbonsäuren* (EP0443542A2). European Patent Office. <https://patents.google.com/patent/EP0443542A2/de>
- [8] Enomoto, K., Ajioka, M. & Yamaguchi, A. (1993). *Acide polyhydroxy carboxylique et son procede de production* (WO1993012160A1). WIPO (PCT).
- [9] Filachione, E. M. & Fisher, C.H. (1946). *Condensation products of hydroxy carboxylic acids* (US2396994A). United States Patent Office.
- [10] Filachione, E. M. & Fisher, C.H. (1948). *Process for the manufacture of esters of hydroxy carboxylic acids*. (US2447693A). United States Patent Office.
- [11] Yoshida, Y., Miyamoto, M., Obuchi, S., Ikeda, K. & Ohta, M. (1996). Preparation process of polyhydroxycarboxylic acid. (EP0710684A2). European Patent Office.

- [12] Braud, C., Devarieux, R., Atlan, A., Ducos, C., & Vert, M. (1998). Capillary zone electrophoresis in normal or reverse polarity separation modes for the analysis of hydroxy acid oligomers in neutral phosphate buffer. *Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications*, 706(1), 73–82. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(97\)00468-4](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(97)00468-4)
- [13] Dong, H., Cao, S.-G., Li, Z.-Q., Han, S.-P., You, D.-L. and Shen, J.-C. (1999), Study on the enzymatic polymerization mechanism of lactone and the strategy for improving the degree of polymerization. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry.*, 37: 1265-1275. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(19990501\)37:9<1265::AID-POLA6>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(19990501)37:9<1265::AID-POLA6>3.0.CO;2-I)
- [14] Córdova, A., Iversen, T., Hult, K., & Martinelle, M. (1998). Lipase-catalysed formation of macrocycles by ring-opening polymerisation of ϵ -caprolactone. *Polymer*, 39, 6519–6524. [https://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861\(98\)00068-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861(98)00068-8)
- [15] Córdova, A., Iversen, T., & Hult, K. (1998). Lipase-Catalyzed Synthesis of Methyl 6-O-Poly(ϵ -caprolactone)glycopyranosides. *Macromolecules*, 31(4), 1040–1045. <https://doi.org/10.1021/ma971297x>
- [16] MacDonald, R. T., Pulapura, S. K., Svirkin, Y. Y., Gross, R. A., Kaplan, D. L., Akkara, J., Swift, G., & Wolk, S. (1995). Enzyme-Catalyzed ϵ -Caprolactone Ring-Opening Polymerization. *Macromolecules*, 28(1), 73–78. <https://doi.org/10.1021/ma00105a008>
- [17] Dong, H., Wang, H., Cao, S., & Shen, J. (1998). Lipase-catalyzed polymerization of lactones and linear hydroxyesters. *Biotechnology Letters*, 20(10), 905–908. <https://doi.org/10.1023/A:1005441707356>
- [18] Mahapatro, A., Kumar, A., & Gross, R. A. (2004). Mild, Solvent-Free ω -Hydroxy Acid Polycondensations Catalyzed by *Candida antarctica* Lipase B. *Biomacromolecules*, 5(1), 62–68. <https://doi.org/10.1021/bm0342382>
- [19] Bhaw-Luximon, A., Jhurry, D., Motala-Timol, S., & Lochee, Y. (2005). Polymerization of ϵ -Caprolactone and its Copolymerization with γ -Butyrolactone using Metal Complexes. *Macromolecular Symposia*, 231(1), 60–68. <https://doi.org/10.1002/masy.200590025>
- [20] Deng, X.M., Yuan, M.L., Xiong, C.D. and Li, X.H. (1999), Polymerization of lactides and lactones. II. Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone and DL-lactide by organoacid rare earth compounds. *Journal of Applied Polymer Science*, 71, 1941-1948. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19990321\)71:12<1941::AID-APP2>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19990321)71:12<1941::AID-APP2>3.0.CO;2-E)
- [21] Yuan, M., Xiong, C., & Deng, X. (1998). Ring opening polymerization of epsilon-caprolactone initiated by cyclopentadienyl sodium. *Journal of Applied Polymer Science*, 67, 1273–1276. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4628\(19980214\)67:7%3C1273::aid-app17%3E3.3.co;2-4](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-4628(19980214)67:7%3C1273::aid-app17%3E3.3.co;2-4)

- [22] Mingotaud, A.-F., Dargelas, F. and Cansell, F. (2000), Cationic and anionic ring-opening polymerization in supercritical CO₂. *Macromolecular Symposia*, 153: 77-86. [https://doi.org/10.1002/1521-3900\(200003\)153:1<77::AID-MASY77>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-3900(200003)153:1<77::AID-MASY77>3.0.CO;2-D)
- [23] Browning, E. (1969). Toxicity of industrial metals. *London: Butterworths*.
- [24] Ko, B.-T., & Lin, C.-C. (2001). Synthesis, Characterization, and Catalysis of Mixed-Ligand Lithium Aggregates, Excellent Initiators for the Ring-Opening Polymerization of L-Lactide. *Journal of the American Chemical Society*, 123(33), 7973–7977. <https://doi.org/10.1021/ja010604i>
- [25] Zhong, Z., Dijkstra, P. J., Birg, C., Westerhausen, M., & Feijen, J. (2001). A novel and versatile calcium-based initiator system for the ring-opening polymerization of cyclic esters. *Macromolecules*, 34, 3863-3868.
- [26] Tang, Z., Chen, X., Liang, Q., Bian, X., Yang, L., Piao, L., & Jing, X. (2003). Strontium-based initiator system for ring-opening polymerization of cyclic esters. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 41(13), 1934–1941. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pola.10740>
- [27] Barakat, I., Dubois, P., Jerome, R., & Teyssie, P. (1991). Living polymerization and selective end functionalization of ϵ -caprolactone using zinc alkoxides as initiators. *Macromolecules*, 24(24), 6542–6545. <https://doi.org/10.1021/ma00024a029>
- [28] Sarazin, Y., Schormann, M., & Bochmann, M. (2004). Novel Zinc and Magnesium Alkyl and Amido Cations for Ring-Opening Polymerization Reactions. *Organometallics*, 23(13), 3296–3302. <https://doi.org/10.1021/om0497691>
- [29] Liao, L., Liu, L., Zhang, C., & Gong, S. (2006). Microwave-assisted ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone in the presence of ionic liquid. *Macromolecular Rapid Communications*, 27(24), 2060–2064. <https://doi.org/10.1002/marc.200600591>
- [30] O’Keefe, B. J., Hillmyer, M. A., & Tolman, W. B. (2001). Polymerization of lactide and related cyclic esters by discrete metal complexes. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 15, 2215–2224. <https://doi.org/10.1039/B104197P>
- [31] Davidson, M. G., Jones, M. D., Lunn, M. D., & Mahon, M. F. (2006). Synthesis and X-ray Structures of New Titanium(IV) Aryloxides and Their Exploitation for the Ring Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone. *Inorganic Chemistry*, 45(5), 2282–2287. <https://doi.org/10.1021/ic051708n>
- [32] Chmura, A. J., Davidson, M. G., Jones, M. D., Lunn, M. D., & Mahon, M. F. (2006). Group 4 complexes of amine bis(phenolate)s and their application for the ring opening polymerisation of cyclic esters. *Dalton Transactions*, 7, 887–889. <https://doi.org/10.1039/B513345A>
- [33] Chmura, A. J., Davidson, M. G., Jones, M. D., Lunn, M. D., Mahon, M. F., Johnson, A. F., Khunkamchoo, P., Roberts, S. L., & Wong, S. S. F. (2006). Group 4 Complexes with Aminebisphenolate Ligands and Their Application for the Ring Opening

Polymerization of Cyclic Esters. *Macromolecules*, 39(21), 7250–7257. <https://doi.org/10.1021/ma061028j>

[34] Nomura, N., Taira, A., Nakase, A., Tomioka, T., & Okada, M. (2007). Ring-opening polymerization of lactones by rare-earth metal triflates and by their reusable system in ionic liquids. *Tetrahedron*, 63(35), 8478–8484. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.05.073>

[35] Lohmeijer, B. G. G., Pratt, R. C., Leibfarth, F., Logan, J. W., Long, D. A., Dove, A. P., Nederberg, F., Choi, J., Wade, C., Waymouth, R. M., & Hedrick, J. L. (2006). Guanidine and Amidine Organocatalysts for Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters. *Macromolecules*, 39(25), 8574–8583. <https://doi.org/10.1021/ma0619381>

[36] Pratt, R. C., Lohmeijer, B. G. G., Long, D. A., Waymouth, R. M., & Hedrick, J. L. (2006). Triazabicyclodecene: A Simple Bifunctional Organocatalyst for Acyl Transfer and Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters. *Journal of the American Chemical Society*, 128(14), 4556–4557. <https://doi.org/10.1021/ja060662+>

[37] Zhang, L., Nederberg, F., Pratt, R. C., Waymouth, R. M., Hedrick, J. L., & Wade, C. G. (2007). Phosphazene Bases: A New Category of Organocatalysts for the Living Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters. *Macromolecules*, 40(12), 4154–4158. <https://doi.org/10.1021/ma070316s>

[38] Casas, J., Persson, P. V., Iversen, T., & Córdova, A. (2004). Direct Organocatalytic Ring-Opening Polymerizations of Lactones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 346(9–10), 1087–1089. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adsc.200404082>

[39] Persson, P. V., Schröder, J., Wickholm, K., Hedenström, E., & Iversen, T. (2004). Selective Organocatalytic Ring-Opening Polymerization: A Versatile Route to Carbohydrate-Functionalized Poly(ϵ -caprolactones). *Macromolecules*, 37(16), 5889–5893. <https://doi.org/10.1021/ma049562j>

[40] Shibasaki, Y., Sanada, H., Yokoi, M., Sanda, F., & Endo, T. (2000). Activated Monomer Cationic Polymerization of Lactones and the Application to Well-Defined Block Copolymer Synthesis with Seven-Membered Cyclic Carbonate. *Macromolecules*, 33(12), 4316–4320. <https://doi.org/10.1021/ma992138b>

[41] Gazeau-Bureau, S., Delcroix, D., Martín-Vaca, B., Bourissou, D., Navarro, C., & Magnet, S. (2008). Organo-Catalyzed ROP of ϵ -Caprolactone: Methanesulfonic Acid Competes with Trifluoromethanesulfonic Acid. *Macromolecules*, 41(11), 3782–3784. <https://doi.org/10.1021/ma800626q>

[42] Dubois, P., Degee, P., Jerome, R., & Teyssie, P. (1992). Macromolecular engineering of polylactones and polylactides. 8. Ring-opening polymerization of $i\epsilon$ -caprolactone initiated by primary amines and trialkylaluminum. *Macromolecules*, 25(10), 2614–2618. <https://doi.org/10.1021/ma00036a009>

[43] Duda, A., Florjanczyk, Z., Hofman, A., Słomkowski, S., & Penczek, S. (1990). Living pseudoanionic polymerization of $i\epsilon$ -caprolactone. Poly($i\epsilon$ -caprolactone) free of

cyclics and with controlled end groups. *Macromolecules*, 23(6), 1640–1646. <https://doi.org/10.1021/ma00208a013>

[44] Duda, A. (1996). Polymerization of ϵ -Caprolactone Initiated by Aluminum Isopropoxide Carried Out in the Presence of Alcohols and Diols. Kinetics and Mechanism. *Macromolecules*, 29(5), 1399–1406. <https://doi.org/10.1021/ma951442b>

[45] Kricheldorf, H. R., Kreiser-Saunders, I., & Stricker, A. (2000). Polylactones 48. SnOct₂-initiated polymerizations of lactide: a mechanistic study. *Macromolecules*, 33(3), 702–709. <https://doi.org/10.1021/ma991181w>

[46] Jem, K. J., & Tan, B. (2020). The development and challenges of poly (lactic acid) and poly (glycolic acid). *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, 3(2), 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.aiepr.2020.01.002>

[47] Möller, M., Kånge, R., & Hedrick, J. L. (2000). Sn(OTf)₂ and Sc(OTf)₃: Efficient and versatile catalysts for the controlled polymerization of lactones. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 38(11), 2067–2074. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(20000601\)38:11<2067::AID-POLA150>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(20000601)38:11<2067::AID-POLA150>3.0.CO;2-1)

[48] Kowalski, A., Duda, A., & Penczek, S. (1998). Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin(II) octoate, 1 Polymerization of epsilon-caprolactone. *Macromolecular Rapid Communications*, 19(11), 567–572. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3927\(19981101\)19:11<567::AID-MARC567>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3927(19981101)19:11<567::AID-MARC567>3.0.CO;2-T)

[49] Soni, J., Sahiba, N., Sethiya, A., & Agarwal, S. (2020). Polyethylene glycol: A promising approach for sustainable organic synthesis. *Journal of Molecular Liquids*, 315, 113766. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113766>

[50] Etminanfar, M. R., Sheykholeslami, S. O. R., Khalili, V., & Mahdavi, S. (2020). Biocompatibility and drug delivery efficiency of PEG-b-PCL/hydroxyapatite bilayer coatings on Nitinol superelastic alloy. *Ceramics International*, 46(8), 12711–12717. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.02.038>

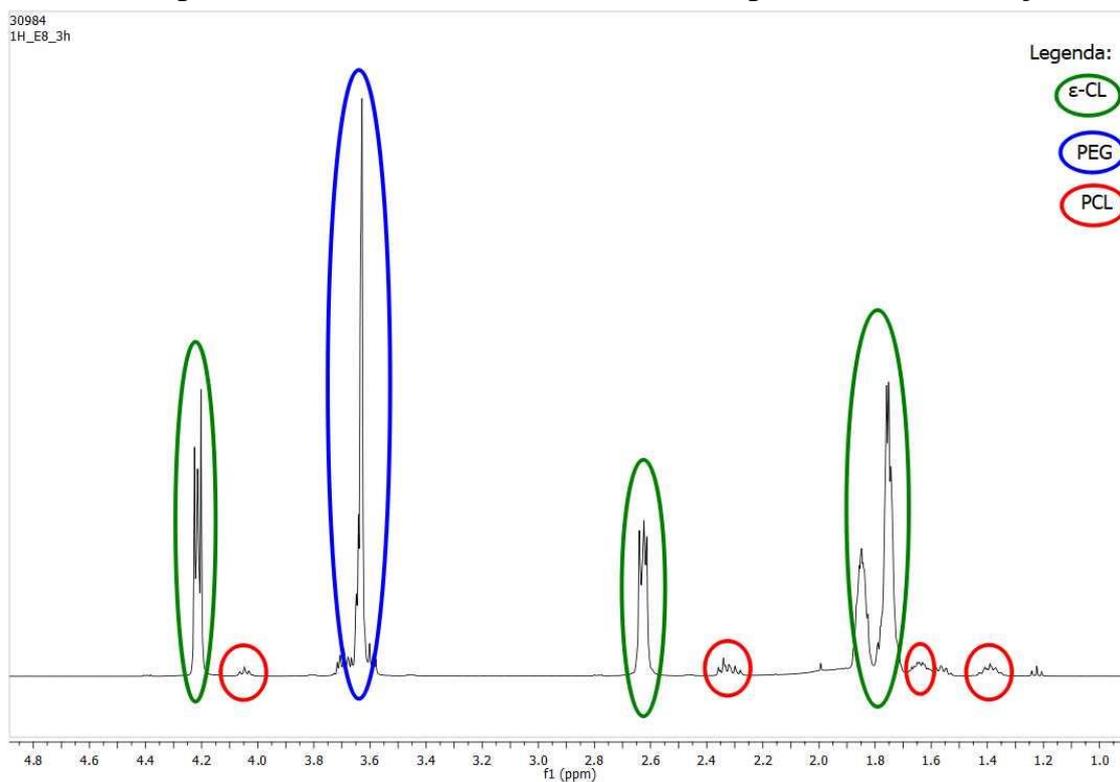
[51] Meyer, T. (2003). Scale-up of polymerization process: A practical example. *Organic Process Research and Development*, 7(3), 297–302. <https://doi.org/10.1021/op025605p>

[52] Monsalve-Bravo, G. M., Moscoso-Vasquez, H. M., & Alvarez, H. (2014). Scaleup of batch reactors using phenomenological-based models. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 53(22), 9439–9453. <https://doi.org/10.1021/ie500587r>

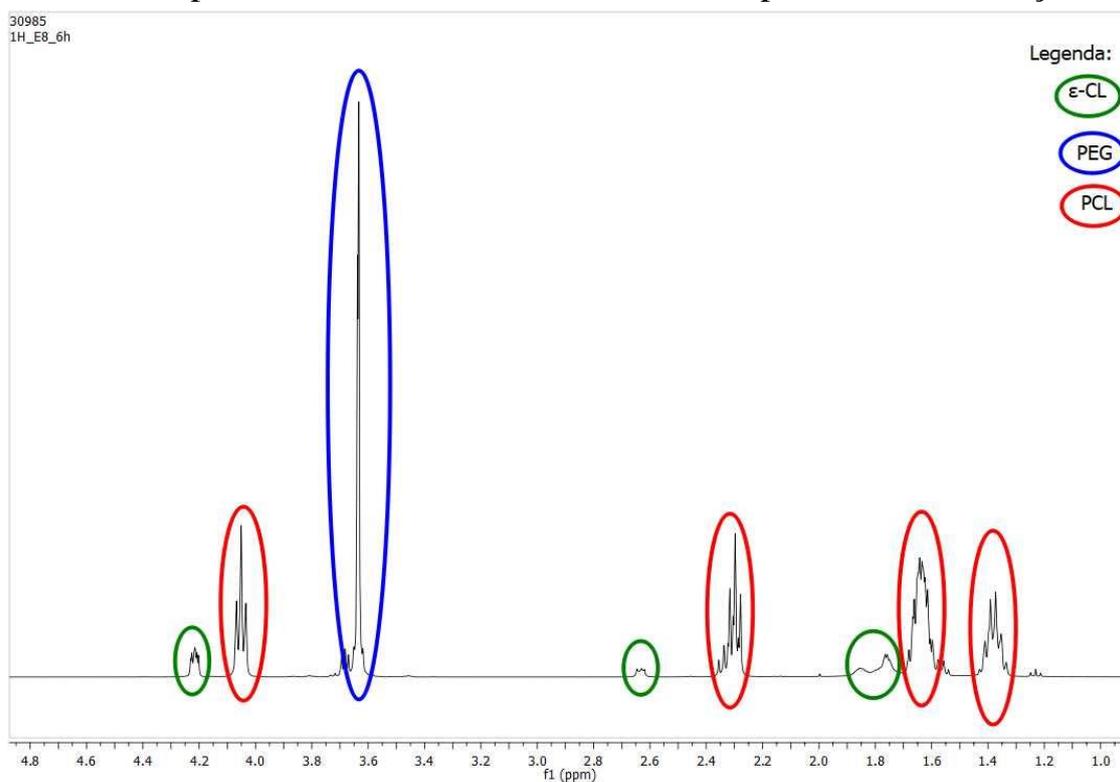
[53] Paul, E. L., Atiemo-Obeng, V. A., & Kresta, S. M. (2015). HANDBOOK OF INDUSTRIAL MIXING. *Teknik Mesin* (Vol. 1, Issue 1).

Anexos

Anexo I. Espectro RMN da amostra relativa a E8 após 3 horas de reação



Anexo II. Espectro RMN da amostra relativa a E8 após 6 horas de reação



Anexo III. Espectro RMN da amostra relativa a E8 após 12 horas de reação

