

# AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE OBTENÇÃO DE MICRO-ESFERAS DE PARAFINA ATRAVÉS DE METODOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA (MSR)

H. R. TESTAI<sup>1</sup>, K. L. RESENDE<sup>1</sup>, T. J. LOPES<sup>2</sup>, G. A. FERNANDES<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Itajubá - UNIFEI, Instituto de Engenharia Mecânica

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Escola de Química e Alimentos

E-mail para contato: gersonfernandes@unifei.edu.br

**RESUMO** – Micro-esferas de parafina podem ser usadas para a produção de biomateriais ou arcabouços porosos. Alguns estudos mostram que o tamanho ideal de poros para o crescimento de células, deve ficar entre 50 e 150  $\mu\text{m}$ . Neste trabalho, micro-esferas de parafina foram produzidas por suspensão, a qual foi mantida em constante agitação (500 e 600 rpm). Foram testadas diferentes concentrações de sulfato de sódio (1,5 e 4,5 g/L) e também foram testadas duas concentrações diferentes de PVA, 2 e 6 g/L, que estabilizam as micro-partículas, evitando sua coalescência. A distribuição de tamanho de partículas obtidas foi determinada por meio de peneiramento. Foram calculados os valores do Diâmetro Linear Médio ( $d_{10}$ ), a Média Superficial dos Diâmetros ( $d_{32}$ ) e a Média Volumétrica dos Diâmetros ( $d_{43}$ ). Os resultados deste trabalho mostraram que o aumento da agitação do sistema diminui o diâmetro médio das partículas, sendo o efeito mais significativo do processo.

## 1. INTRODUÇÃO

A parafina é um material que vem sendo utilizado como agente porogênico para produção de biomateriais porosos. Sua importância está relacionada ao fato de ser um material bioinerte, muito acessível, de baixo custo e com baixo ponto de fusão (esta propriedade facilita a formação dos poros, justificando daí o seu uso como material porogênico). O uso de biomateriais porosos está relacionado à substituição ou reconstrução de órgãos ou tecidos danificados por doença ou acidente físico. Para tal finalidade, o agente porogênico deve ser inserido em um suporte, ao qual Ma e Langer (1995) atribuíram o nome de arcabouço ou *scaffold*. De acordo com Ítala (2001), para uso em tecidos ósseos o agente porogênico deve possuir diâmetro entre 50 e 125  $\mu\text{m}$ .

São diversos os fatores que interferem no tamanho das microesferas porogênicas, sendo os principais a frequência da agitação, o tipo de reator, formato da hélice, temperatura e a concentração de estabilizantes. A agitação deve ser suficiente para reduzir as partículas em gotículas menores e, simultaneamente, evitar a coalescência das gotas. Maiores velocidades de agitação tendem a produzir partículas com diâmetros menores. Segundo Machado *et al.* (2007), o estabilizante é responsável por dar a forma esférica às micro-partículas produzidas e por evitar a aglutinação das mesmas.

O PVA ou poli(álcool vinílico) é um agente estabilizante hidrossolúvel que é adsorvido pela gota de monômero, formando uma fina camada ao seu redor (Schlischting, 2003), como mostra a Figura 1. A parte hidrofóbica do PVA fica voltada para o interior da gota, enquanto a hidrofílica, para o meio aquoso. Logo, quando duas gotas revestidas pelo estabilizante se encontram, as cargas presentes na fina camada, por serem semelhantes, irão se repelir, impedindo a coalescência das gotas (estabilização estérica).

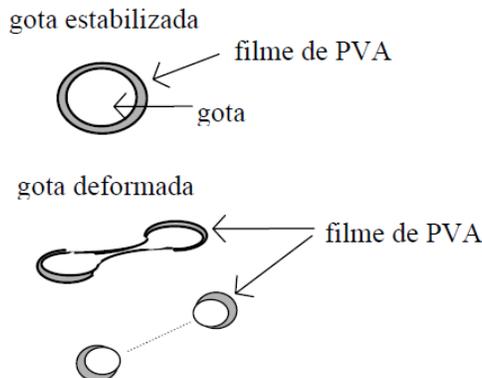


Figura 1- Representação esquemática do estabilizante adsorvido na superfície da gota.

No processo de fabricação das esferas de parafina, o monômero (parafina) é fundido e transformado em pequenas gotas ou pérolas, as quais se encontram na fase líquida. São mantidas sob agitação constante e estabilizadas pelo agente estabilizante e pelo surfactante. A agitação irá contribuir para a diminuição do diâmetro das gotas, pois cria uma zona de cisalhamento próxima à hélice do agitador, quebrando as pérolas em gotículas ainda menores. Depois de formadas as gotas, o sistema é resfriado para que as gotículas se solidifiquem e se tornem micro-partículas de parafina. Esse processo está representado na Figura 2.

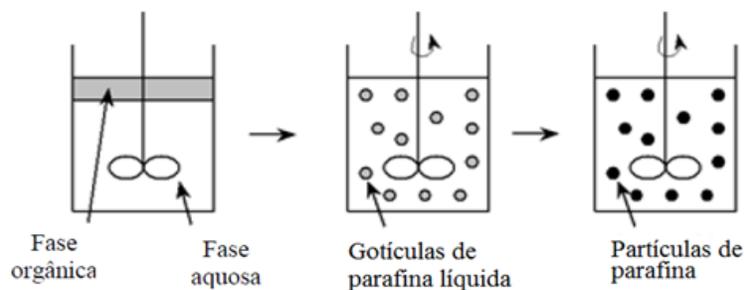


Figura 2 – Etapas da produção das micro-partículas de parafina.

As micro-partículas produzidas passaram por uma análise estatística para determinar seu tamanho e distribuição de diâmetro. Existem vários métodos de análise para determinar o tamanho e a distribuição de tamanho de um sólido particulado. Neste trabalho foram utilizados para a análise de resultados os métodos do Diâmetro Linear Médio ( $d_{10}$ ), Média Superficial dos Diâmetros ( $d_{32}$ ) e da Média Volumétrica dos Diâmetros ( $d_{43}$ ), (Rawle, 2013).

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

## 2.1. Obtenção das micro-esferas de parafina

Na obtenção de parafina na forma de micro-esferas utilizou-se um béquer de vidro (V=1 L) contendo 500 mL de água deionizada, onde foi adicionado diferentes concentrações do estabilizante poli (álcool vinílico) PVA da marca Vetec (4,0 e 12,0 g/L), e adições do coagulante sulfato de sódio (3,0 e 9,0 g/L), marca Vetec. Esta solução foi aquecida a 60°C e foi adicionada a parafina comercial (Vetec) e aguardada sua total fusão. Colocou-se o sistema sob agitação mecânica durante 3 min., e então foi realizado um resfriamento rápido. As esferas foram então lavadas com água destilada e filtradas a vácuo.

Depois de secas a temperatura ambiente as micro-esferas foram separadas por meio de peneiramento em diferentes faixas granulométricas. Foram calculados o diâmetro médio e a dispersão para cada ensaio.

## 2.2. Planejamento experimental para o PVA

O planejamento experimental é uma ferramenta utilizada em muitos processos de análise, formulações de novos sistemas de operações e aprimoramento de sistemas de operações usuais. Na obtenção da parafina foi avaliada a influência das seguintes variáveis: A) Concentração de Sulfato, B) Concentração de Estabilizante (PVA) e C) Agitação do sistema; com seus respectivos níveis de variação mostrados na Tabela 1. Foi adotado um planejamento experimental fatorial completo  $2^3$ .

Tabela 1 - Fatores e níveis estudados no planejamento experimental.

	Níveis codificados	
	-1	+1
Conc. de Sulfato de Sódio (g/L)	3	9
Conc. de Estabilizante (g/L)	4	12
Agitação (rpm)	400	600

Com os resultados obtidos durante a etapa de utilização da matriz experimental  $2^3$ , foi obtido um modelo estatístico empírico, para ser utilizado na previsão do valor da variável resposta no processo estudado ( $d_{10}$ ,  $d_{32}$ ,  $d_{43}$ ), sendo considerada uma variável aleatória  $y$ , que se distribui em torno de uma média populacional  $\eta(x_1, x_2)$ , com uma variância populacional  $\sigma^2(x_1, x_2)$  (Equação 1):

$$y(x_1, x_2) = \eta(x_1, x_2) + \varepsilon(x_1, x_2) \quad (1)$$

onde  $\varepsilon$  é o desvio aleatório com que as observações flutuam em torno da média.

Para este teste estatístico, foi escolhido o modelo com apenas os efeitos principais. Também, foi suposto que os desvios variam segundo uma distribuição normal, sendo que, para o planejamento fatorial completo a média populacional  $\eta(x_1, x_2)$  pode ser representada por uma combinação linear

das variáveis  $x_1$  e  $x_2$  (Equação 2).

$$\eta(x_1, x_2) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \quad (2)$$

onde  $\beta_0$  é o valor da média global das respostas e  $\beta_1$  e  $\beta_2$  representam os valores populacionais dos efeitos lineares dos efeitos principais e do efeito da interação, por unidade de  $x_1$  e  $x_2$ .

Os modelos estatísticos testados no ajuste dos valores obtidos experimentalmente serão avaliados segundo análise de variância e coeficiente de determinação. Também, será realizada a localização dos níveis de  $x_1, x_2, \dots, x_k$ , que maximizam a resposta estimada (predita). Este ponto, se existir, será um conjunto de  $x_1, x_2, \dots, x_k$  para o qual as derivadas parciais são iguais a zero (Equação 3):

$$\partial \hat{y} / \partial x_1 = \partial \hat{y} / \partial x_2 = \dots = \partial \hat{y} / \partial x_k = 0. \quad (3)$$

Após a análise estatística dos coeficientes, a influência dos fatores e suas interações sobre as respostas serão analisadas através a utilização do *software* Statistica 6.0<sup>®</sup>.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um planejamento fatorial completo  $2^3$  foi utilizado para avaliar a influência das variáveis: A) Concentração de Sulfato, B) Concentração de Estabilizante (PVA) e C) Agitação do sistema, com níveis codificados predefinidos, sobre o diâmetro de corte das partículas de parafina. A Tabela 2 mostra a matriz de planejamento completo  $2^3$  e a as respostas obtidas para cada ensaio.

Tabela 2 - Matriz do planejamento experimental  $2^3$ , com suas respectivas respostas.

Ensaio	Fatores			Respostas		
	Conc. Sulfato de Sódio (g/L)	Conc. de PVA (g/L)	Agitação (rpm)	$d_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{32}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{43}$ ( $\mu\text{m}$ )
1	3(-1)	4(-1)	400(-1)	133,471	201,437	235,174
2	9(+1)	4(-1)	400(-1)	161,713	235,210	279,454
3	3(-1)	12(+1)	400(-1)	165,494	307,260	440,700
4	9(+1)	12(+1)	400(-1)	169,775	256,362	330,040
5	3(-1)	4(-1)	600(+1)	113,197	180,573	213,195
6	9(+1)	4(-1)	600(+1)	132,279	229,360	267,519
7	3(-1)	12(+1)	600(+1)	127,751	211,624	267,141
8	9(+1)	12(+1)	600(+1)	118,980	175,586	198,231

\*(-1) e (+1) são os Níveis de variação dos fatores.

As Figuras 3 e 4 mostram a distribuição de tamanho das micro-esferas com o aumento da

concentração de sulfato de sódio, utilizando diferentes concentrações de PVA e agitação de 600 rpm.

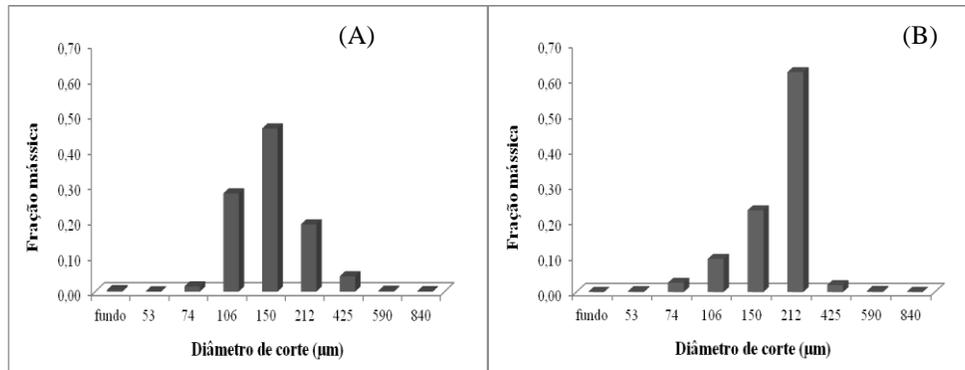


Figura 3: Distribuição de tamanho das partículas para: (A) 3,0 e (B) 9,0 g/L de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; em 4,0 g/L de PVA

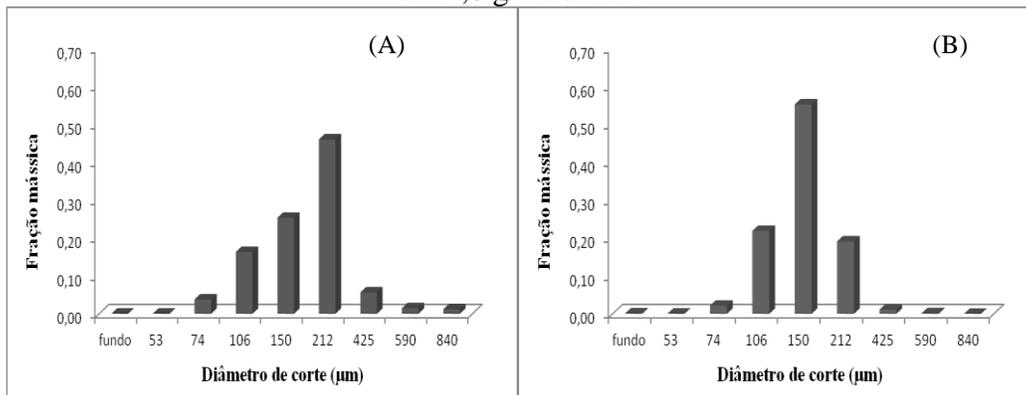


Figura 4: Distribuição de tamanho das partículas para: (A) 3,0 e (B) 9,0 g/L de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; em 12,0 g/L de PVA

As Figuras 5 e 6 mostram a distribuição de tamanho das micro-esferas com o aumento da concentração de sulfato de sódio, utilizando diferentes concentrações de PVA e agitação de 400 rpm.

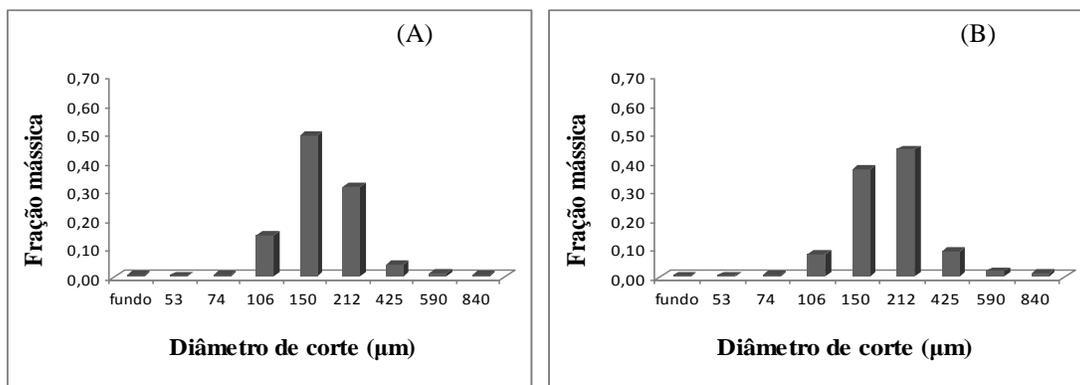


Figura 5: Distribuição de tamanho das partículas para: (A) 3,0 e (B) 9,0 g/L de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; em 4,0 g/L de PVA

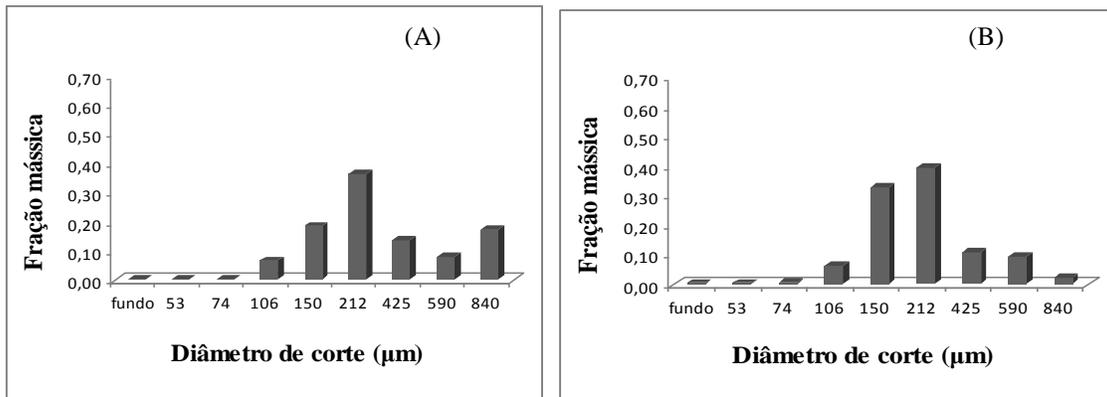
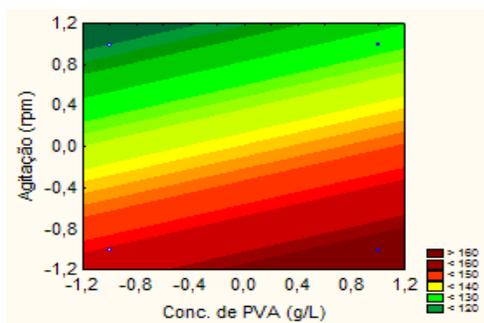


Figura 6: Distribuição de tamanho das partículas para: (A) 3,0 e (B) 9,0 g/L de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; em 12,0 g/L de PVA

Pelos resultados das Figuras 4 a 7, é possível ver que a maioria das micro-esferas ficaram entre 106 e 425  $\mu\text{m}$ . A distribuição do tamanho das partículas (DTP) tende a ser unimodal.

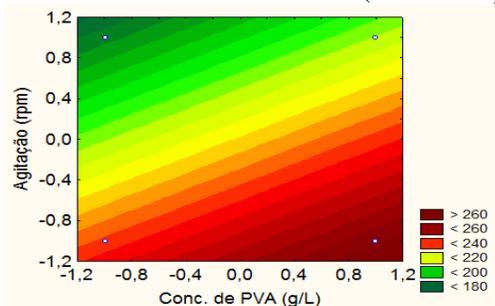
### 3.1. Análise das curvas de nível para $d_{10}$ , $d_{32}$ e $d_{43}$ .

Através da Figura 8, 9 e 10 pode-se observar as curvas de nível correspondentes à superfície de resposta gerada pelo modelo empírico para os diâmetros  $d_{10}$ ,  $d_{32}$  e  $d_{43}$ .



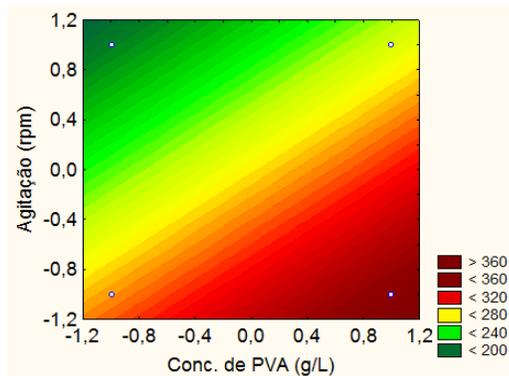
	Efeito	Desvio Padrão	-95% Limite de Confiança	+95% Limite de Confiança
Média/Interações	140,33	4,29	128,43	152,23
(A) Conc. de Sulfato (g/L)	10,71	8,57	-13,09	34,50
(B) Conc. de PVA (g/L)	10,34	8,57	-13,46	34,13
(C) Agitação (rpm)	-34,56	8,57	-58,38	-10,77

Figura 8: Curvas de nível para os fatores agitação e Concentração de PVA para o diâmetro  $d_{10}$  (Concentração de Sulfato nível 0 = 6 g/L).



	Efeito	Desvio Padrão	-95% Limite de Confiança	+95% Limite de Confiança
Média/Interações	224,68	14,26	185,09	264,26
(A) Conc. de Sulfato (g/L)	-1,09	28,51	-80,26	78,07
(B) Conc. de PVA (g/L)	26,06	28,51	-53,10	105,23
(C) Agitação (rpm)	-50,78	28,51	-129,95	28,38

Figura 9: Curvas de nível para os fatores agitação e Concentração de PVA para o diâmetro  $d_{32}$  (Concentração de Sulfato nível 0 = 6 g/L).



	Efeito	Desvio Padrão	-95% Limite de Confiança	+95% Limite de Confiança
Média/Interações	278,93	24,59	210,67	347,20
(A) Conc. de Sulfato (g/L)	-20,24	49,17	-156,77	116,29
(B) Conc. de PVA (g/L)	60,19	49,17	-76,34	196,72
(C) Agitação (rpm)	-84,82	49,17	-221,35	51,71

Figura 10: Curvas de nível para os fatores agitação e Concentração de PVA para o diâmetro  $d_{43}$  (Concentração de Sulfato nível 0 = 6 g/L).

Nas Figuras 8 a 10, observa-se que o efeito agitação (C) é estatisticamente significativo para o  $d_{10}$ , no nível de confiança adotado de 95%, pois o fato do intervalo de confiança não conter o número zero indica que o fator em análise não apresenta efeito nulo, ou seja, ser considerado significativo no nível de confiança testado. Também, foi obtido um valor para o coeficiente de determinação ( $R^2$ ) de 0,8281.

Em relação à análise do sinal algébrico dos efeitos encontrados, estes estão de acordo com o conhecimento que se tem dos fenômenos envolvidos. No que diz respeito à agitação (C) um aumento desta contribui para um menor diâmetro linear médio das partículas presentes no final do processo de obtenção das micro-esferas de parafina. Também é possível verificar, principalmente, que com o aumento da agitação do sistema, o diâmetro das partículas de parafina, após o processo para os 3 diâmetros  $d_{10}$ ,  $d_{32}$  e  $d_{43}$ , encontra-se num nível mínimo na região ótima de processo em agitação 540 a 640 rpm (níveis 0,4 a 1,2). Sendo que para obtenção de partículas maiores, o fator concentração de PVA, se mostra importante juntamente com o fator agitação. O modelo para o processo de obtenção da parafina para  $d_{10}$ ,  $d_{32}$  e  $d_{43}$  é representado pelas Equações 4, 5 e 6, respectivamente.

$$d_{10} = 140,33 + 5,35 A + 5,16 B - 17,28 C \quad (4)$$

$$d_{32} = 224,67 - 0,54 A + 13,03 B - 25,39 C \quad (5)$$

$$d_{43} = 278,93 - 10,12 A + 30,096 B - 42,41 C \quad (6)$$

onde: “A” é a concentração de sulfato de sódio (g/L); B é a concentração de PVA (g/L) e C é a agitação (rpm).

## 4. CONCLUSÕES

Os ensaios mostraram que o sulfato de sódio não interfere de forma significativamente no filme formado de PVA ao redor das partículas. O aumento do parâmetro de agitação tende a diminuir o diâmetro médio das partículas e o aumento da concentração do sulfato de sódio e de PVA pouco

afetou o valor.

Os melhores resultados obtidos para o diâmetro das partículas de parafina, para as 3 variáveis dependentes  $d_{10}$ ,  $d_{32}$  e  $d_{43}$ , foram obtidos com agitação de 540 a 640 rpm (níveis 0,4 a 1,2). Os valores obtidos para os diâmetros médios lineares ( $d_{10}$ ) e os diâmetros médio de Sauter ( $d_{32}$ ) mostraram a maior quantidade de partículas ideais para serem usadas na fabricação de arcabouços (50 a 125  $\mu\text{m}$ ) (Ítala *et al.*, 2001). Portanto, o processo estudado evidencia e credencia, a possível utilização da parafina obtida via suspensão estabilizada com PVA na produção de arcabouços.

## 5. REFERÊNCIAS

- ITALA, A. I.; YLANEN H. O.; EKHOLM C.; KARLSSON K. H.; ARO H. T.. Pore diameter of more than 100 micron is not requisite for bone ingrowth in rabbits. *J. Biomed. Mater. Res.*, 58, p. 679-683, 2001.
- MA, P. X.; LANGER, R. Degradation, structure and properties of fibrous nonwoven poly(glycolic acid) scaffolds for tissue engineering. In: *Polymers in medicine and pharmacy*. p 99–104. R. Mater. Res. Soc., PA, EUA, 1995.
- MACHADO, F.; LIMA, E. L.; PINTO, J. C. Uma revisão sobre os processos de polimerização em suspensão. *Polímeros*, v. 17, n. 2, p. 166-179, 2007.
- RAWLE, A. Basic principles of particle size analysis. Disponível em: <<http://www.rci.rutgers.edu/~moghe/PSD%20Basics.pd>>. Acesso em: 02 set. 2013.
- SCHLISCHTING, Rodrigo. *Influência da adição de poliestireno expandido no processo de polimerização do estireno em suspensão*. 2003. 105 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), UFSC, Florianópolis-SC, 2003.