

## PROJETO E VALIDAÇÃO DE UM REATOR PARA A SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS COM SISTEMA DE ULTRASSOM SIMULTÂNEO ACOPLADO

L. R. MAZON<sup>1</sup>; J. C. DE CAMARGO<sup>1</sup>; T. K. CANIEL<sup>1</sup>; M. ZANETTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Área de Ciências Exatas e Ambientais.

E-mail:lais.mazon@unochapeco.edu.br

**RESUMO** – As nanocápsulas podem ser utilizadas em diversas áreas, por exemplo, farmacêutica, alimentar, agrícola e cosmética. Dentre os vários métodos para a obtenção de nanocápsulas optou-se por utilizar o método de polimerização de miniemulsão via ultrassom devido suas vantagens quando comparado com outros métodos. Os mecanismos gerais dos métodos de nanoencapsulamento baseiam-se na formação de nanocápsulas por polimerização de monômeros em reatores de polimerização. Este trabalho teve como objetivo projetar, construir e validar um reator para síntese de nanocápsulas poliméricas com sistema de ultrassom simultâneo acoplado. Os resultados obtidos para os testes de tamanho médio de partículas ( $D_p$ ) e índice de polidispersão (PDI) mostraram a obtenção de partículas em escala nanométrica com um produto homogêneo em relação aos tamanhos de partículas e sem agregação ou floculação das formulações. As nanocápsulas poliméricas sem o composto ativo, um óleo essencial, com atividade antimicrobiana, tiveram tamanho médio 80,70 nm e PDI de 0,172. As nanocápsulas poliméricas sintetizadas com um composto ativo tiveram tamanho médio de 87,86 nm e PDI de 0,163.

Palavras chave: Nanocápsulas, reator, ultrassom, miniemulsão.

### 1. INTRODUÇÃO

A nanoencapsulação é a técnica utilizada para revestir substâncias, compostos ou agentes no estado sólido, líquido e gasoso por agente encapsulante (VENKATESAN et al. 2009). As nanocápsulas possuem uma morfologia diferenciada, portanto são aplicadas em diversas áreas, por exemplo, farmacêutica, alimentar, agrícola e cosmética (FREIXO, 2013).

Existem vários métodos para a preparação de nanocápsulas poliméricas; um deles consiste em reações de polimerização (PEREIRA, 2006). Os mecanismos gerais dos métodos de nanoencapsulamento baseiam-se na formação de nanocápsulas por polimerização de monômeros em reatores de polimerização. O tipo de reator, bem como os parâmetros de reação, influenciam nas características das nanocápsulas e na viabilidade econômica do processo.

Dentre as diversas metodologias que são aplicadas para a obtenção de nanopartículas, pode-se mencionar a polimerização em miniemulsão, polimerização em emulsão sem surfactante, polimerização em microemulsão inversa, incorporação de um agente, emulsão de água-em-óleo-em-água, polimerização interfacial, polimerizações em microemulsão e em suspensão. Com exceção da polimerização em miniemulsão, os demais apresentam uma série de desvantagens tais como uso excessivo de surfactante, estabilidade coloidal insuficiente ou ainda, procedimentos de alto custo para específicas aplicações, o que impede a diversidade de sua aplicação em diversas áreas. Já a síntese de nanopartículas via polimerização em miniemulsão apresenta como vantagem a possibilidade de se obter o produto final em apenas uma única etapa de reação (STEINMACHER, 2010). Assim, optou-se por utilizar o método de polimerização de miniemulsão via ultrassom.

Com reatores convencionais de agitação não é possível obter cápsulas com dimensões nanométricas. É necessário que as operações de reações aconteçam em condições de alta taxa de agitação, para a dispersão e homogeneização adequada do sistema. Para tais condições é necessário acoplar aos projetos de reatores sistemas como, sonda de ultrassom, ultra turrax, omnimixer, homogeneizador de alta pressão, misturadores estáticos, membranas e sistemas microfluídicos. Atualmente, o ultra-som é utilizado especialmente para a homogeneização de quantidades pequenas, enquanto que os misturadores estáticos e os homogeneizadores de alta pressão são favoráveis para a emulsificação de quantidades maiores, para trabalhos em escala piloto e semi-industrial. Pelo fato de estarmos trabalhando com pequenas quantidades o ultrassom foi o escolhido para homogeneização. Uma vez que a propagação do ultrassom é muito sensível à temperatura, deve-se desenvolver um reator o qual seja encamisado, com o intuito de manter os parâmetros da reação com o mínimo de variação possível.

A técnica de miniemulsão baseia-se na utilização de dois solventes imiscíveis, sendo o polímero solúvel em um deles (fase orgânica) e insolúvel no outro geralmente (água). A miniemulsão gera duas fases, uma delas formada por pequenas gotas estáveis de monômero, as quais são nucleadas e sofrem a polimerização, resultando no látex final. Na primeira etapa do processo de polimerização em miniemulsão, gotas submicrométricas são formadas pela dispersão de um sistema contendo a fase dispersa, a fase contínua. A uma destas fases é adicionado um surfactante ou tensoativo, os quais são compostos orgânicos que têm comportamento anfifílico, isto é, possuem duas regiões coexistindo em uma única molécula, uma hidrofóbica e outra hidrofílica, e usualmente são empregados para render estabilidade a emulsões (PENTEADO et al., 2006; SAJJADI et al., 2004). Para fazer esta dispersão é necessário aplicar um mecanismo de alto cisalhamento para alcançar um estado estacionário obtido pelo equilíbrio da taxa de rompimento e coalescência. Na segunda etapa, estas gotas são nucleadas e polimerizadas (STEINMACHER 2010).

As gotas de monômero são o locus primário da polimerização, onde cada gota se torna o meio reacional, independente uma das outras, enquanto que a fase contínua é um excelente meio de transporte de massa, como por exemplo, de iniciador e calor. Dessa forma, cada gota se comporta como um “nanoreator” (ANTONIETTI et. al, 2002).

A pressão, temperatura, tipo de atmosfera, vazões de alimentação, fazem parte das variáveis de controle no processo de obtenção de nanocápsulas. O sistema para a reação/obtenção precisa possibilitar o controle destas variáveis com elevada precisão

Dentro destes contextos objetivou-se projetar um reator de sistema de ultrassom simultâneo acoplado; conceber um protótipo representativo do projeto de reator com sistema de ultrassom simultâneo acoplado; validar o protótipo do reator acoplado com sistema de ultrassom simultâneo com experimentos de síntese de nanocápsulas em diferentes configurações de parâmetros de operação; obter nanocápsulas no sistema de reação prototipado empregando diferentes métodos de síntese de nanocápsulas, de forma a validar o funcionamento e futuras aplicações.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto foi organizado em quatro etapas de desenvolvimento, as quais são apresentadas a seguir.

- I. Estudo e definição das variáveis de processo necessárias para o projeto de um reator acoplado com um sistema de ultrassom simultâneo;
- II. Idealização inicial do projeto do reator acoplado com um sistema de ultrassom (Figura 02);
- III. Prototipagem do reator acoplado com sistema de ultrassom;
- IV. Validação experimental do protótipo do reator em escala laboratorial.

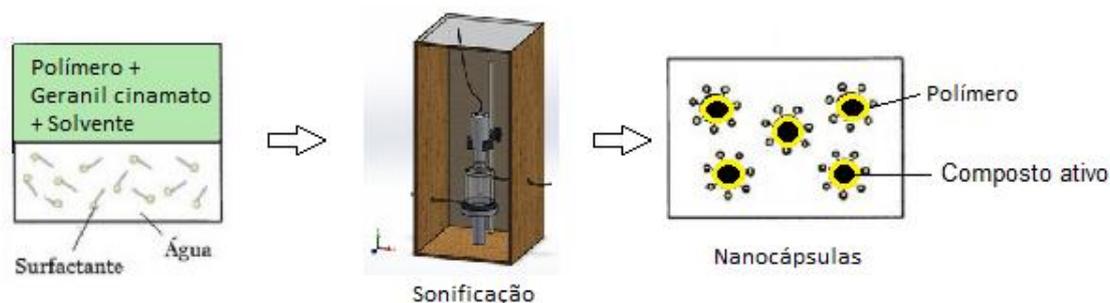
### 2.1 Prototipagem do reator acoplado

O referido sistema foi dimensionado com o auxílio do software de engenharia Solid Works. Através deste foi possível ter uma real percepção de espaço, e assim definir as dimensões necessárias para a confecção e prototipagem do conjunto. Consequente ao ciclo da metodologia, para a validação do protótipo fez-se necessário a obtenção de nanocápsulas.

### 2.2 Obtenção das Nanocápsulas

Nanocápsulas com e sem um agente ativo um óleo essencial natural com atividade antimicrobiana, foram obtidas utilizando a técnica de miniemulsão. As massas de 0,600 g de policaprolactona – PCL ( $PM\ 2000\ g.mol^{-1}$ ) e de 10 g de diclorometano  $CH_2Cl_2$  (PA 99,5%) foram dissolvidas em um sistema com agitação magnética a 30 °C. Nesta solução, foi então adicionado 24 mL de água contendo 0,5% de SDS como agente tensoativo hidrófilo sob agitação magnética moderada. Esta solução foi então sonicada em um sonicador (Sonics – Ultra-cell) com amplitude 40%, por 3 min. O método é apresentado simplificado na Figura 01.

Figura 01 – Simplificação do método de obtenção de nanocápsulas via miniemulsão.



Fonte: O Autor (2017).

Posterior a esta etapa, a solução contendo as nanocápsulas foi deixada durante 24 h a temperatura de 30 °C para evaporação do solvente (diclorometano). Passado este período as amostras foram centrifugadas a 14000 rpm em uma centrífuga refrigerada (marca: Hettich e modelo: Mikro 200R) mantida resfriada a 4 °C durante 1 hora e 30 minutos. As nanocápsulas foram separadas e colocadas para evaporação da água em um dessecador a pressão negativa, durante 24 horas. Após este período as nanocápsulas foram retiradas.

### 2.3 Tamanho médio de partículas ( $D_p$ ) e índice de polidispersão (PDI)

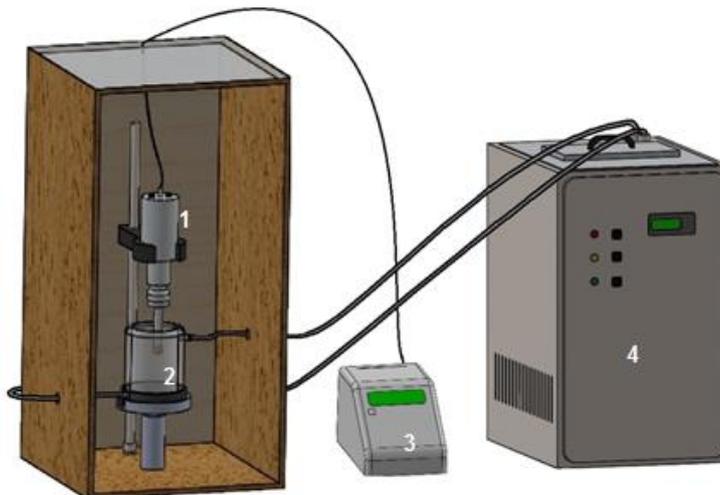
O diâmetro médio (em intensidade de sinal) e índice de polidispersão das nanopartículas foram determinados através da técnica de Espalhamento Dinâmico de Luz (Dynamic Light Scattering – DLS) utilizando o equipamento Zetasizer Nano S ZEN1600 (ângulo do feixe incidente de  $173^\circ$  e comprimento de onda do laser de 633nm), da Malvern Instruments, alocado no Laboratório de Controle de Processos (LCP) da UFSC. As leituras foram feitas a  $20^\circ\text{C}$  a partir de uma alíquota das miniemulsões sem prévia diluição.

O tamanho médio de partículas ( $D_p$ ) e índice de polidispersão (PDI) são parâmetros utilizados para estudar o tamanho das partículas formadas e para obter informações sobre a homogeneidade da distribuição dos tamanhos de partícula. O PDI representa a faixa de distribuição de diâmetro da partícula, sendo que valores altos indicam heterogeneidade no diâmetro das partículas em suspensão.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 02 mostra a prototipagem do sistema do software Solid Words. Nesta figura tem-se: 1 – homogeneizador ultrassom; 2 – Reator encamisado; 3 – sistema de controle do homogeneizador e 4 - sistema de banho termostático para camisa do reator.

Figura 02 – Idealização inicial do projeto do reator.



Fonte: O Autor (2015).

Na Figura 03 é apresentado o sistema construído e utilizado nos testes.

Figura 03 – Prototipagem do reator.

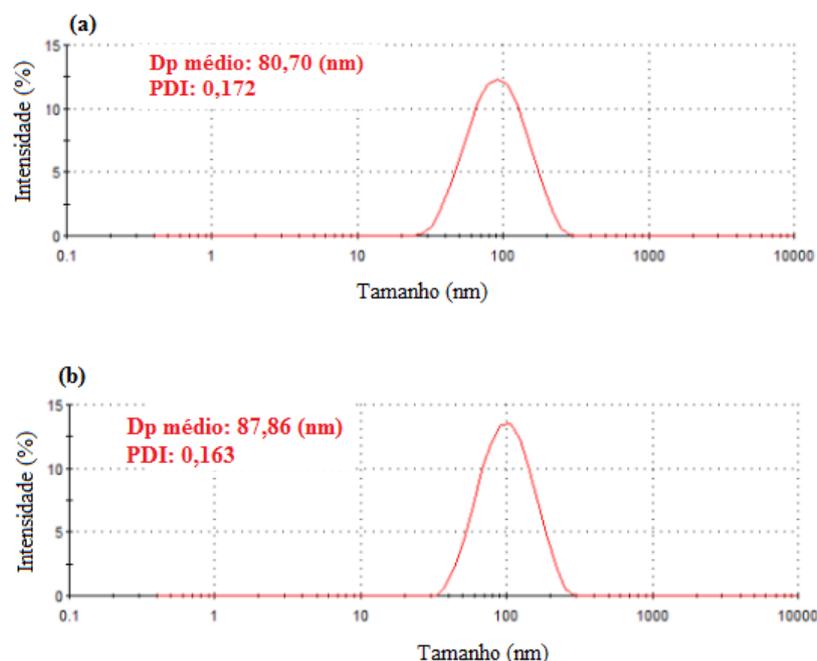


Fonte: O Autor (2016).

A proposta de reator para produção de nanocápsulas contempla uma grande faixa de testes que podem ser realizados em diferentes pesquisas laboratoriais, que envolvam controle de variáveis como temperatura e amplitude de sonificação. A proposta do reator também possibilita a operação com diferentes volumes reacionais o que permite a produção de grande quantidade de amostras se necessário. O circuito de refrigeração da amostra é um sistema de circulação fechado não havendo o consumo excessivo de fluido de refrigeração.

O método utilizado para a síntese das nanopartículas foi a polimerização em miniemulsão com evaporação de solvente. A temperatura é apresentada como a principal variável do processo, uma vez que a propagação do ultrassom é muito sensível à esta. As nanocápsulas obtidas no reator foram avaliadas quanto a distribuição de tamanho médio obtida por potencial zeta para as nanocápsulas de PCL sintetizadas com e sem a presença do óleo essencial. As nanocápsulas de PCL sem o composto ativo tiveram tamanho médio 80,70 nm e índice de polidispersão de 0,172. As nanocápsulas de PCL sintetizadas com o composto ativo tiveram tamanho médio de 87,86 nm e índice de polidispersão de 0,163, conforme Figura 04.

Figura 4 - Diâmetro de partícula ( $D_p$ ) e Índice de polidispersão (PDI) das nanocápsulas sem composto ativo (4a) e com composto ativo (4b).





Fonte: Autor (2016).

Esse resultado era esperado, pois na síntese dessa suspensão é mais favorável a formação de partículas menores, já que não contém o composto ativo no interior das cápsulas. Apesar disso, em ambas as condições de síntese as cápsulas têm dimensões inferiores a 100 nm, o que pode ser considerado como um resultado muito satisfatório na caracterização como nanocápsulas. Geralmente, as nanocápsulas, mesmo preparadas através de diferentes métodos, apresentam diâmetros médios entre 100 e 300 nm (SCHAFFAZICK et al., 2002). YEGIN et al. (2016) encontraram para nanocápsulas poliméricas contendo geraniol diâmetros de partículas que variam em tamanho de 26-412 nm, que estão de acordo com os resultados obtidos neste trabalho.

#### 4. CONCLUSÃO

O projeto do reator para a síntese de nanocápsulas poliméricas com sistema de ultrassom simultâneo acoplado se mostrou capaz de produzir partículas em escala nanométrica. O modelo de reator projetado pode ser utilizado para inúmeras aplicações em diferentes pesquisas de obtenção de nanocápsulas e exijam o controle das variáveis temperatura e amplitude de sonificação. Os resultados de caracterização das nanocápsulas realizados até o momento mostram que foram obtidas nanocápsulas com tamanhos nanométricos na faixa de 80,00 nm, e com um índice de polidispersão menores que 0,200, mostrando a formação de produtos homogêneos em relação aos tamanhos de partículas e sem a agregação ou floculação das formulações. Outras análises estão sendo realizadas para a caracterização destas nanocápsulas como espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).

#### 5. REFERÊNCIAS

ANTONIETTI, M.; LANDFESTER, K. Polyreactions in miniemulsions. *Journal of Controlled Release*, Oxford, v. 27, n. 4, p. 689-757, 2002.

FREIXO, L. C. A. Micro e Nanoencapsulação como Estratégias de Estabilização de Entidades Bioativas: Proteínas, Enzimas e Bacteriófagos. Dissertação de mestrado- Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

PENTEADO, J. C. P.; SEOUD, O. A. E.; CARVALHO, L. R. F. Linear alkylbenzene sulfonates: Chemistry, environmental impact and analysis. *Química Nova*, 29, 5, 1038-1046, 2006.

PEREIRA, J. O. Modelagem e simulação de reatores de polimerização em massa de estireno com iniciadores multifuncionais. Dissertação de mestrado - Universidade federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

SAJJADI, S.; JAHANZAD, F.; YIANNESKIS, M. Catastrophic phase inversion of abnormal emulsions in the vicinity of the locus of transitional inversion. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 240:149–155, 2004.

SCHAFFAZICK, S. R.; POHLMANN, A. R.; DE LUCCA Freitas, L.; GUTERRES, S. S. Caracterização e Estudo de Estabilidade de Suspensões de Nanocápsulas e de Nanoesferas Poliméricas Contendo Diclofenaco. *Acta Farm. Bonaerense* 2002, 21, 99.

STEINMACHER, F. R. Síntese de Nanopartículas de Poli(Acetato de Vinila) via polimerização em miniemulsão. Dissertação de mestrado – Universidade federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

VENKATESAN, P., MANAVALAN, R. e VALLIAPPAN, K.. Microencapsulation: A vital technique in novel drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(4), pp. 26-35, (2009).



XII Congresso Brasileiro de Engenharia  
Química em Iniciação Científica  
UFSCar – São Carlos – SP  
16 – 19 de julho de 2017

YEGIN Y, PEREZ-LEWIS K. L., ZHANG M., AKBULUT M., TAYLOR T. M. Development and characterization of geraniol-loaded polymeric nanoparticles with antimicrobial activity against foodborne bacterial pathogens. *Journal of Food Engineering* Volume 170, February 2016, Pages 64–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2015.09.017>