



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
QMC5515 – Estágio Supervisionado

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO DESENVOLVIDO EM
NANOSCOPIING – SOLUÇÕES EM NANOTECNOLOGIA**

EVELYN TERHAAG

Florianópolis
02/2022

Evelyn Terhaag

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO DESENVOLVIDO EM
NANOSCOPIING – SOLUÇÕES EM NANOTECNOLOGIA**

Projeto de Estágio Supervisionado (QMC 5515)
apresentado ao Departamento de Química da
Universidade Federal de Santa Catarina
desenvolvido em NanoScoping.

**ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO FERREIRA AFFELDT
SUPERVISORA: MARIA BEATRIZ DA ROCHA VELEIRINHO**

Florianópolis
02/2022

SUMÁRIO

1. JUSTIFICATIVA	8
2. APRESENTAÇÃO DO LOCAL DO ESTÁGIO	9
3. REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1. Nanotecnologia e Nanociência	10
3.2. Nanopartículas	10
3.2.1. <i>Classificação de nanoestruturas</i>	11
3.2.2. <i>Composição de nanoemulsões</i>	11
3.2.2.1. <u>Óleo</u>	11
3.2.2.2. <u>Tensoativos</u>	12
3.2.2.3. <u>Outros componentes</u>	13
3.2.3. <i>Preparação de nanoemulsões</i>	13
3.2.3.1. <u>Homogeneizadores de alta pressão</u>	14
3.3. Tamanho médio de partículas	15
4. OBJETIVOS	17
4.1. Objetivo geral	17
4.2. Objetivos específicos	17
5. METODOLOGIA	18
5.1. Materiais e Reagentes	18
5.2. Equipamentos	18
5.3. Organização do espaço de trabalho	18
5.4. Controle de qualidade das matérias-primas	19
5.5. Linha de produção	19
5.6. Controle de qualidade de produtos	20
5.6.1. <i>Testes organolépticos</i>	20
5.6.2. <i>Densidade</i>	20
5.6.3. <i>Potencial Hidrogeniônico (pH)</i>	20
5.6.4. <i>Tamanho médio de partícula</i>	21
5.7. Estudo de estabilidade	21
6. DISCUSSÃO	22
6.1. Organização de rotina de laboratório	22
6.2. Controle de qualidade de matérias-primas	22
6.3. Produção	24
6.4. Controle de qualidade dos produtos	24

6.4.1. <i>Potencial Hidrogeniônico</i>	24
6.4.2. <i>Densidade</i>	25
6.5. Teste de formulações	27
6.6. Estudo de estabilidade	27
7. CONCLUSÃO	29
8. CONTRIBUIÇÃO DO ESTÁGIO À FORMAÇÃO PROFISSIONAL	30
9. REFERÊNCIAS	31
10. ANEXOS	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de nanoestruturas utilizadas para melhorar propriedades de compostos ativos.....	11
Figura 2. Estrutura química de um tensoativo aniônico	12
Figura 3. Estrutura química da Lecitina	13
Figura 4. Exemplo de um homogeneizador de alta pressão industrial	14
Figura 5. Exemplo de um gráfico de distribuição de tamanho obtido no equipamento ZetaSizer.....	15
Figura 6. Pacotes de Hidrogenoftalato de potássio (pH 4,01) e Hidrogenofosfato dissódico (pH 7,00) para preparação das soluções tampão.....	21
Figura 7. Modelo de uma ficha de controle de qualidade de matéria-prima.....	23
Figura 8. Medição do potencial hidrogeniônico com um pHmetro.....	25
Figura 9. Determinação de densidade relativa com a pesagem de um picnômetro com amostra.....	26

LISTA DE EQUAÇÕES E TABELAS

Equação 1. Equação de Einstein–Stokes para a difusão de partículas esféricas através de um líquido	15
Equação 2. Representação da definição da densidade relativa.....	25
Equação 3. Cálculo de densidade absoluta de uma amostra	26
Tabela 1. Termos descritivos de solubilidade e seus significados.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ABDI - Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial;

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

CELTA - Centro Empresarial para Laboração de Tecnologias Avançadas;

DLS - Espalhamento de Luz Dinâmico;

EPIs - Equipamentos De Proteção Individual;

FAPESC – Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina;

FEESC - Fundação de Ensino e Engenharia de Santa Catarina;

ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use;

P&D - Pesquisa E Desenvolvimento;

pH - Potencial Hidrogeniônico;

POPs - Procedimentos Operacionais Padrão;

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina.

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo descrever as atividades exercidas dentro do âmbito do estágio obrigatório na empresa NanoScoping. A empresa trabalha, de forma simplificada, com a preparação de formulações nanoestruturadas à base de água com ativos naturais, atuando na área veterinária, agrícola e cosmética. A nanotecnologia estuda e desenvolve materiais de diversos tipos, como orgânicos e inorgânicos, em uma escala que abrange partículas de 1 a 1000 nm. Novas propriedades podem ser observadas quando as nanopartículas são formadas, devido a seu tamanho reduzido e sua maior área superficial. Dessa forma, através desse relatório, será exposto todo o trabalho realizado na empresa, como participação no setor de P&D, produção, organização do laboratório e testes envolvidos.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Nanopartículas; Insumos.

1. JUSTIFICATIVA

O profissional de química está inserido nas mais diversas áreas, seja em desenvolvimento, pesquisa, ensino ou nas mais variadas indústrias. Como bacharel em química tecnológica pode desenvolver estudos e planejar operações industriais, conduzir e controlar processos de operações, tratar resíduos, desenvolver pesquisa, além de poder desempenhar cargos técnicos e realizar análises químicas, físico-químicas e de padronização.

Dessa forma, o estágio supervisionado é de suma importância para finalizar todo o ciclo de graduação e dar início a carreira e atribuições que teremos como químicos profissionais. A UFSC disponibiliza uma série de empresas parceiras para que seja possível a realização do estágio, entre elas a NanoScoping, que foi a empresa escolhida para o desenvolvimento deste trabalho.

A NanoScoping - Soluções em Nanotecnologia é uma empresa que desenvolve formulações tecnológicas a base de água e matérias-primas naturais para agregar um viés verde ao produto, que acarreta na menor geração de resíduos químicos tóxicos. A empresa desenvolve insumos com ativos nanoestruturados e atua no setor veterinário (saúde e nutrição), agrícola e cosmético. Além disso, a NanoScoping faz projetos de P&D específicos para outras empresas que solicitem aplicação de nanotecnologia em novos compostos ativos.

Durante o período de estágio, foi possível acompanhar diversos setores, realizar diversos experimentos e atividades de rotina, conforme descrito neste relatório.

2. APRESENTAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO

A NanoScoping é uma empresa de inovação com enfoque na nanotecnologia, que teve seu início em 2014 como uma *startup* desenvolvida na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pelas sócio-fundadoras Beatriz Veleirinho (PhD. em Química) e Leticia Mazzarino (Doutora em Farmácia). Atualmente a empresa está localizada no Centro Empresarial para Laboração de Tecnologias Avançadas (CELTA), no Parque Tecnológico Alfa, em Florianópolis, Santa Catarina. Um dos grandes diferenciais da NanoScoping é a busca por inovação, seguindo o rigor científico, e uma equipe qualificada em sua área de aplicação com mais de 15 anos de experiência em nanotecnologia. Possui parceria com a UFSC através de contrato elaborado via Fundação de Ensino e Engenharia de Santa Catarina (FEESC), que confere acesso a equipamentos e análises que geram melhores informações sobre a tecnologia desenvolvida. A NanoScoping está em constante crescimento, se destacando ano após ano, tendo já dois prêmios do programa da Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI) e mais recentemente o Prêmio Stemmer Inovação Catarinense FAPESC.

A empresa desenvolve produtos e projetos nas áreas veterinária (saúde e nutrição), agrícola e cosmética. Os produtos da empresa são insumos tecnológicos que possuem ativos biodegradáveis e biocompatíveis com propriedades melhoradas devido a seu nanoencapsulamento, vindo a beneficiar os produtos finais dos clientes. A formação de nanoestruturas de compostos ativos é um método vantajoso pois pode conferir liberação prolongada, maior estabilidade e eficácia, melhor aderência do ativo ao pelo do animal, proteção contra degradação, aumento de biodisponibilidade e absorção no sistema biológico. Isso se deve ao fato de que o ativo está localizado no interior de uma nanoemulsão que diminui o contato do ativo com o meio externo. Os insumos são naturais, têm veículo aquoso e podem ser adicionados a um produto final, com intuito de obter-se um produto mais tecnológico do que um produto comercial tradicional.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Nanotecnologia e Nanociência

A nanociência pode ser definida como o *“estudo dos fenômenos e a manipulação de materiais nas escalas atômica, molecular e macromolecular, onde as propriedades diferem significativamente daquelas em uma escala maior”*, já a nanotecnologia é *“o design, a caracterização, a produção e a aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas controlando forma e tamanho na escala nanométrica”*. Dessa forma, podemos simplificar dizendo que a nanociência está preocupada com a compreensão desses efeitos e sua influência nas propriedades material e as nanotecnologias visam explorar esses efeitos para criar estruturas, dispositivos e sistemas com novas propriedades e funções devido ao seu tamanho. É importante ressaltar que para ser nanotecnológico, não basta somente estar na escala nanométrica, deve apresentar características diferenciadas que estão associadas à nanoescala.^{2,3}

A escala nanométrica abrange sistemas com tamanho de 1 a 1000 nm, porém normalmente quando trabalha-se com nanoemulsões usualmente usa-se tamanhos até 500 nm. Essa é geralmente a faixa em que melhor se observam as propriedades diferenciadas dos materiais, como condutividade elétrica, reatividade química, variações na coloração e resistência à temperatura.^{2,4}

3.2. Nanopartículas

Nanopartículas são sistemas coloidais que apresentam diâmetro inferior a 1 μm . O termo nanopartícula inclui as nanocápsulas e as nanoesferas, que diferem entre si por sua composição e organização estrutural. As nanocápsulas são sistemas reservatórios nos quais o ativo encontra-se confinado em um núcleo aquoso ou oleoso revestido por um invólucro geralmente polimérico, podendo o ativo estar dissolvido no núcleo oleoso ou adsorvido à parede polimérica. As nanoesferas, por sua vez, são sistemas matriciais onde o ativo encontra-se disperso.⁵

O tamanho reduzido e maior área superficial confere às nanopartículas e nanosistemas características diferentes das que a mesma massa do mesmo material apresenta em escalas maiores. Conforme a razão área superficial por massa de um material aumenta, uma maior quantidade de material pode entrar em contato com o meio, podendo afetar a reatividade química por exemplo.⁶

3.2.1. Classificação das nanoestruturas

As nanoestruturas podem ser classificadas de diferentes maneiras, entre elas temos as nanoemulsões e as nanocápsulas (**Figura 1**). Pode-se definir uma nanoemulsão como uma dispersão de dois líquidos imiscíveis estabilizados por um surfactante. A estabilidade de uma nanoemulsão pode ser melhorada utilizando emulsificantes adequados que possam envolver as gotículas dispersas conseguindo reduzir a tensão superficial. Já a nanocápsula pode-se dizer que é uma estrutura com um núcleo de óleo circundado por uma “casca” polimérica, onde o composto ativo pode ser aprisionado no núcleo dessa nanocápsula ou pode ser adsorvido na superfície desta.⁶

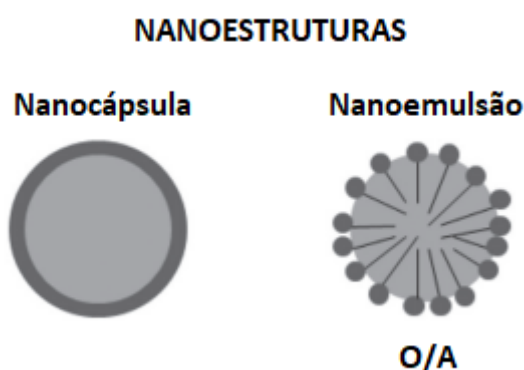


Figura 1. Exemplos de nanoestruturas utilizadas para melhorar propriedades de compostos ativos.

3.2.2. Composição de nanoemulsões

3.2.2.1. Óleo

O principal critério de seleção e concentração da fase oleosa a ser empregada é determinada pela solubilidade do ativo a ser veiculado. Desse modo, os óleos de natureza polar (triglicérides, principalmente) permitem a dissolução de maiores concentrações de ativos lipossolúveis. Entre os principais óleos estudados e empregados podem se destacar o óleo de soja, miristato de isopropila e triésteres de glicerol dos ácidos cáprico e caprílico. O grau de pureza destes óleos deve ser elevado, no sentido de prevenir a ocorrência de irritação que pode ser provocada pelos contaminantes presentes em óleos com baixa pureza.⁷

3.2.2.2. Tensoativos

São substâncias caracterizadas pela presença de uma região polar e outra apolar em suas estruturas moleculares. Podem formar emulsões do tipo água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A), as quais são definidas pelo equilíbrio apresentado entre a parte polar e a apolar do emulsionante empregado e também pela proporção de cada fase. Existem quatro principais categorias para os tensoativos, dependendo do grau de ionização em solução aquosa: aniônico, catiônico, não-iônico e anfótero.⁸

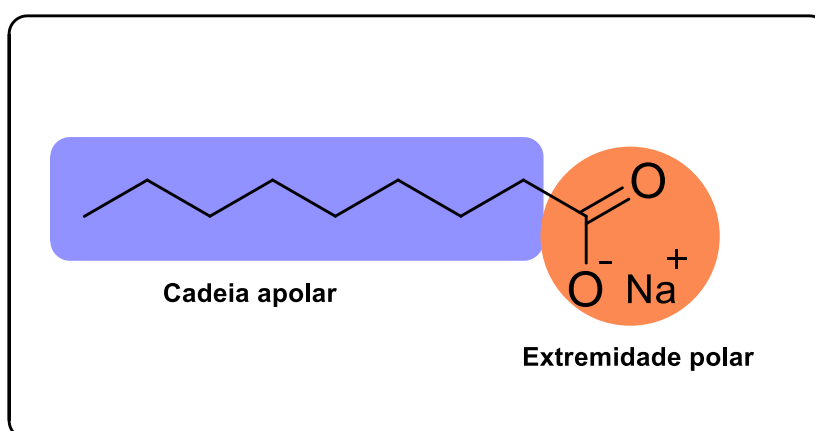


Figura 2. Estrutura química de um tensoativo aniônico.

As lecitinas (**Figura 3**) são tensoativos de origem natural amplamente empregadas no desenvolvimento de nanoemulsões, devido principalmente à sua biocompatibilidade. Pertencem à classe dos esfingolipídios (fosfoésteres derivados da esfingosina) e classificados como tensoativos de natureza anfótera, as lecitinas são misturas complexas de fosfolipídeos extraídos da gema de ovo ou da soja. Devido à elevada lipofilicidade, as lecitinas não têm capacidade de formar nanoemulsões com baixa tensão interfacial, sendo assim é aconselhado o emprego de cotensoativos para promover a estabilização da nanoemulsão. Assim, a combinação de lecitinas com tensoativos sintéticos (cotensoativos), como o polissorbato, Miranol MHT® 29 e o poloxâmero 188 tem sido descrita na preparação de nanoemulsões.^{9,10, 11}

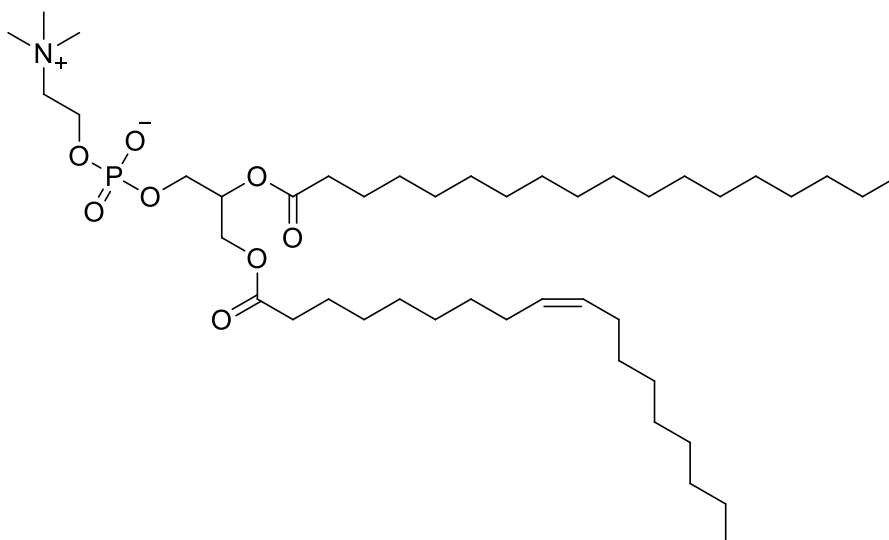


Figura 3. Estrutura química da Lecitina

Os tensoativos não-iônicos mostram vantagens particulares devido a suas baixas toxicidade e irritabilidade. Possuem também maior grau de compatibilidade com diversas substâncias, quando comparados aos tensoativos catiônicos e aniônicos e são menos sensíveis às alterações de pH ou à adição de eletrólitos. A maioria deles apresenta como partes principais na sua estrutura um ácido ou álcool graxo, cuja cadeia de 12 a 18 átomos de carbono confere as características hidrofóbicas e um álcool e/ou um grupamento óxido de etileno que constitui a parte hidrofílica da molécula. Entre os tensoativos de natureza não-iônica, destacam-se o derivado glicol denominado polietilenoglicol 660-12-hidroxiestearato (Solutol HS 15) e o Polissorbato 80 (Tween 80).⁸

3.2.2.3. Outros componentes

Para composição da fase aquosa pode ser necessária a adição de conservantes para garantir a estabilidade microbiológica da formulação. Os conservantes mais utilizados para o preparo de nanoemulsões podem ser o álcool benzílico, o clorobutanol e os parabenos (nipagin, nipasol). Esses conservantes apresentam a vantagem de serem substâncias químicas não-iônicas, característica que impede a desestabilização do sistema nanoemulsionado.¹²

3.2.3. Preparação de nanoemulsões

A preparação das nanoemulsões envolve basicamente a emulsificação de uma fase oleosa em uma fase aquosa, estabilizada por um sistema surfactante. Entretanto, existem diferentes métodos que podem ser usados, sendo eles classificados em métodos de alta energia e baixa energia. Os métodos de alta energia envolvem a introdução de energia ao sistema, a qual é realizada pelo emprego de homogeneizadores de alta velocidade, homogeneizadores de alta pressão e homogeneizadores ultrassônicos. Já os métodos de baixa energia fazem uso de transições de fase que tomam lugar durante o processo de emulsificação como resultado de uma alteração na curvatura espontânea do surfactante, seja por uma alteração da temperatura, no caso do método da temperatura de transição de fases, como pela alteração da composição do sistema, no método do ponto de inversão da emulsão.¹³

3.2.3.1. Homogeneizadores de alta pressão

Nos homogeneizadores de alta pressão (**Figura 4**), a dispersão a ser tratada é submetida à pressão usando uma bomba e forçada a passar em alta velocidade através de uma abertura entre uma válvula de ajuste (móvel) e o suporte da válvula (fixo). A homogeneização ocorre principalmente devido às forças de cisalhamento, mas existe também a contribuição das forças causadas pelo impacto e cavitação. À medida que o número de passagens do líquido através do homogeneizador aumenta, o tamanho da gota da emulsão diminui. O aumento da pressão de homogeneização, assim como da temperatura, também leva à redução do tamanho da gotícula. Entretanto, uma alta pressão conduz a um gasto grande de energia, sendo mais vantajosa a realização de mais ciclos de homogeneização a uma pressão moderada.¹⁴



Figura 4. Exemplo de um homogeneizador de alta pressão industrial.

3.3. Tamanho médio de partículas

As partículas de um sistema aquoso em escala nanométrica podem ter seu tamanho médio determinado com o equipamento Zetasizer, que usa um processo chamado Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS) para realizar suas análises. O DLS mede o movimento browniano das partículas e relaciona isso com a intensidade de luz que foi dispersa por essas mesmas partículas ao serem incididas com uma fonte de luz laser. O movimento browniano é definido como o movimento aleatório de partículas num fluido como consequência do choque entre todas as moléculas presentes no fluido. Uma característica importante do movimento browniano para DLS é que as partículas pequenas se movem rapidamente e as partículas grandes se movem mais lentamente. A relação entre o tamanho de uma partícula e sua velocidade devido ao movimento browniano é definida na equação de Stokes-Einstein.¹⁵

Equação 1. Equação de Einstein–Stokes para a difusão de partículas esféricas através de um líquido.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi \eta r}$$

Onde D é a constante de difusão, k_b é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta, η é a viscosidade e r é o raio da partícula esférica.

Pela **Figura 5** é possível observar o gráfico obtido desta análise, onde é possível observar a distribuição de tamanho das partículas presentes na amostra.

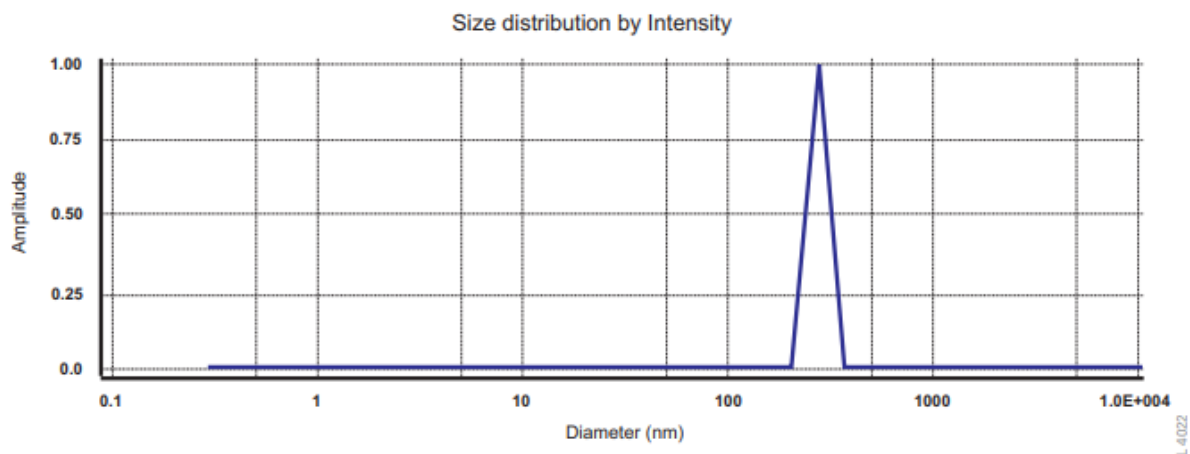


Figura 5. Exemplo de um gráfico de distribuição de tamanho obtido no equipamento ZetaSizer.

Para que seja possível realizar essa análise é importante que as amostras sejam diluídas até ficarem transparentes. Através dessa análise é possível ter uma boa noção da qualidade de uma nanoemulsão, pois o tamanho médio das partículas é determinado e isso aponta se grande parte das partículas está em escala nanométrica. Além disso, a análise informa o Índice de Polidispersão da suspensão coloidal, um indicativo da homogeneidade da distribuição dos tamanhos, sendo que quanto mais próximo de zero esse valor é, mais homogênea a distribuição e, assim, pode-se concluir que grande parte das partículas tem um tamanho semelhante.¹⁶

4.OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Tem-se como objetivo principal utilizar os conhecimentos adquiridos na graduação em química tecnológica para um estágio supervisionado, assim como ter a experiência das vivências do dia a dia no setor industrial. Conhecer o funcionamento de uma empresa de um modo geral com enfoque no setor laboratorial, participando nos processos envolvidos na P & D e produção. Obter experiência de trabalho com a rotina de uma empresa e trabalho em equipe, para então desenvolver capacidades específicas e críticas.

4.2. Objetivos específicos

- Participação do treinamento da empresa de acordo com os POPs(Procedimentos Operacionais Padrão);
- Controle de Qualidade de matérias-primas e de produtos;
- Organização do almoxarifado e do laboratório;
- Limpeza de vidrarias e frascos;
- Envase e rotulagem de produtos;
- Testes de estabilidade: teste que visam acelerar alterações passíveis de ocorrer no mercado;
- Testes de formulações: testes que envolvem o desenvolvimento de novos produtos, ou aperfeiçoamento de produtos que apresentaram problemas;
- Registro e análise dos testes realizados.

5. METODOLOGIA

5.1. Materiais e Reagentes

As matérias-primas utilizadas foram óleos essenciais, óleos vegetais, conservantes, tensoativos, estabilizantes, emulsificantes, emolientes, vitaminas, extratos naturais, essências, entre outros. Também foram utilizados solventes (água purificada e etanol) e outros reagentes para controle de qualidade.

5.2. Equipamentos

Para desenvolver a metodologia proposta foram utilizadas estufas para estudo de estabilidade, sistema de osmose reversa para purificar a água, balanças de alta precisão, agitador magnético com aquecimento, pHmetro de bancada, homogeneizador de alta pressão, pipetas volumétricas, termohigrômetros e equipamento Zetasizer para análise de tamanho médio de partículas.

5.3. Organização do espaço de trabalho

A limpeza e organização dos almoxarifados e dos equipamentos foram feitas periodicamente. Já o laboratório é organizado e limpo diariamente pelos membros da equipe, sempre antes e após o uso, tendo uma limpeza geral também feita periodicamente.

Os frascos utilizados em produtos foram higienizados previamente e também após o descarte de testes de formulações. Os produtos e matérias-primas armazenados no almoxarifado foram organizados em prateleiras por ordem alfabética, sendo que cada produto específico tem sua etiqueta com o nome, lote e data de fabricação e vencimento. As matérias-primas foram organizadas por etiquetas contendo nome, número CAS e informações disponibilizadas pelos fornecedores. Todas as matérias primas são separadas em “uso interno”, “uso externo” ou “orgânico”; onde “orgânico” é referente às matérias primas utilizadas para a linha agrícola da empresa, pois essa possui o selo de certificado Ecocert que assegura que o produto obedece às normas e práticas da produção orgânica. Dentro do laboratório existem três almoxarifados, um destinado às matérias primas de uso interno, e de uso para produtos personalizados, além de conter um armário com chave para produtos controlados pela Polícia Federal ¹⁷. O outro almoxarifado é para as matérias primas de uso externo e também para estoque dos galões dos produtos guardados antes do envase. Em ambos almoxarifados existem prateleiras destinadas

para a quarentena dos produtos até que se tenha o resultado do controle de qualidade desses produtos, para todas as matérias primas e produtos acabados, de lotes diferentes, é guardado uma pequena amostra para a retenção para eventuais necessidades. O último almoxarifado é destinado às embalagens, tendo dentro dele uma divisão entre as embalagens sanitizadas e não sanitizadas. Além dos três almoxarifados, o laboratório também contém uma sala de lavagem e uma sala de paramentação com todos os equipamentos de proteção individual (EPIs) necessários para se utilizar antes de entrar de fato no laboratório. O restante do espaço do laboratório é dividido em três partes, Produção 1, Produção 2 e P & D.

Fora desse espaço do laboratório, existe o espaço do escritório onde ficam os membros da empresa de outras áreas, além de mais dois almoxarifados para os produtos já devidamente envasados e rotulados prontos para a venda.

5.4. Controle de Qualidade das matérias-primas

Assim que a empresa recebe as matérias primas, elas já são identificadas de acordo com seu uso (interno ou externo) e colocadas na parte de quarentena de seus respectivos almoxarifados até que seja possível realizar o controle de qualidade dessas matérias primas, antes de fazer uso delas na produção. O controle de qualidade consiste em verificar se todos os dados do rótulos estão de acordo com a ficha técnica, depois analisar os aspectos organolépticos da matéria prima, como: cor, odor e aparência física também estão de acordo com as especificações. Após isso, usa-se a densidade relativa para determinar a densidade dos materiais líquidos analisados. Um picnômetro previamente padronizado foi usado nos testes para obter o valor de massa da amostra. Em casos específicos, determinou-se a densidade absoluta através da relação massa sobre volume da amostra. Em alguns casos também foi feito testes de solubilidade de acordo com as fichas técnicas de cada produto.

5.5. Linha de Produção

As produções variaram de acordo com a metodologia já estabelecida de cada produto da empresa. Devido ao termo de confidencialidade que foi estabelecido no início do estágio obrigatório, as metodologias de produção não serão especificadas. Esses produtos têm como foco uma tecnologia verde partindo da água como veículo

e materiais biodegradáveis de origem natural para atender as demandas dos setores agrícola, veterinário e cosmético. Os produtos são armazenados em galões higienizados previamente e são encaminhados para teste de qualidade. Após a aprovação pelo controle de qualidade os produtos são devidamente envasados em frascos já higienizados (de 100 g, 200g, 500g, ou 1kg) separados de acordo com a linha de produtos. Depois disso, os frascos são rotulados e colocados nos almoxarifados fora do laboratório.

5.6. Controle de Qualidade de Produtos

Todos os produtos passam por controle de qualidade após a produção, para verificar se as características físico-químicas estão de acordo com o que foi estabelecido em sua ficha técnica. Caso não estejam conforme o esperado, faz-se análise de possíveis correções ou até mesmo descarte do produto. Dessa forma, é possível garantir a qualidade e estabilidade dos produtos aos clientes.

5.6.1. Testes organolépticos

Nesta etapa os produtos passam por análise visual do aspecto físico (como viscosidade), variação na cor e odor característico, que dependem da composição da formulação, para checagem da conformidade desses aspectos com as informações que constam em sua ficha técnica.

5.6.2. Densidade

Os produtos da linha da NanoScoping usualmente têm densidade comum a uma faixa de variação própria dos ingredientes dos produtos, logo, é utilizada a metodologia de determinação de densidade relativa para confirmar se os produtos estão com a densidade esperada.

5.6.3. Potencial Hidrogeniônico (pH)

O potencial hidrogeniônico de um produto é determinado com um aparelho pHmetro. Inicialmente faz-se a calibração do pHmetro com soluções padrões (**Figura 6**) de pH 4,01 e 7,00, com o objetivo de conferir confiabilidade à análise. Após a calibração, é feita diluição do produto a 10% em água em um tubo Falcon, que também serve para a própria análise do material.



Figura 6. Pacotes de Hidrogenoftalato de potássio (pH 4,01) e Hidrogenofosfato dissódico (pH 7,00) para preparação das soluções tampão.

5.6.4. Tamanho Médio de Partícula

O tamanho das partículas contidas nos produtos, assim como o índice de polidispersão, foi determinado por espectroscopia de correlação fotônica em um equipamento Zetasizer Nano Series. Esse equipamento permite determinar o raio hidrodinâmico de nanopartículas em suspensão em um solvente como a água e ter conhecimento dos tamanhos médios das populações de nanopartículas.

5.7. Estudo de estabilidade

Os produtos em fase de estudo de estabilidade ficam em estufas de 30°C, 40°C e 54°C, também ficam expostas à luz em T.A., e na geladeira (aprox. 5°C), e por fim uma amostra é mantida a 25°C. Dessa forma o estudo de estabilidade é dividido em duas etapas, os testes de longa duração, referente às temperaturas de 5°C e 30°C, que são acompanhados periodicamente durante um tempo de 24 meses; e os testes de curta duração, referente às temperaturas de 25°C, 40°C e luz, que são acompanhados por um tempo total de 6 meses. As amostras mantidas em 54°C, funcionam como um teste preliminar. Esses procedimentos são feitos de acordo com as instruções que constam, no guia oficial ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)¹⁸ e no guia de estabilidade de produtos cosméticos da Anvisa¹⁹. Periodicamente faz-se o controle de qualidade dos produtos em estufa, conforme metodologia citada nos itens 5.6.1 e 5.6.3.

6. Discussão

6.1. Organização e rotina do laboratório

A organização e limpeza do laboratório fizeram parte da rotina do estágio, antes de qualquer passo dentro do laboratório é necessário passar pela sala de paramentação, onde qualquer pessoa que for entrar no laboratório deve colocar jaleco, touca, propé, máscara e higienizar as mãos. Ao entrar no laboratório existem pequenas atividade diárias que são necessárias, como trocar todas pissetas de água purificada, anotar temperatura e umidade dos laboratórios e almoxarifados, assim como verificar e anotar as temperaturas das estufas e geladeira, fazer a aferição de todas as balanças, guardar vidrarias secas, e limpar as bancadas com álcool. Somente após isso são iniciadas as demais atividades.

6.2. Controle de qualidade de matérias primas

Toda a matéria prima que chega na empresa passa por um controle de qualidade, onde cada uma tem sua ficha técnica especificada em um registro e lá constam informações como descrição de propriedades organolépticas do material, solubilidade em água ou etanol e densidade relativa. Estas informações foram encontradas em farmacopeias americanas e europeias^{20,21}, fazendo uso também dos certificados de análise fornecidos pelos fabricantes.

Dessa forma, assim que a matéria prima chegou para o controle de qualidade ela foi identificada como de uso interno ou externo, em seguida procurou-se a ficha técnica daquela matéria e comparou-se então nome e número CAS²² com o certificado de análise enviado junto da matéria prima. Após isso, seguindo a ficha técnica, foram realizados os testes de solubilidade com água e etanol, onde a solubilidade da matéria-prima era descrita com termos de acordo com o grau de solubilidade do material em um solvente, conforme representado na **Tabela 1**, onde se lê “partes”, refere-se à dissolução de 1 g de um sólido no número de mililitros do solvente estabelecido no número de partes.¹⁹

Também foram observadas as características organolépticas, como odor, aspecto físico e coloração, além da medição da densidade relativa ou específica. Verificando-se que esses parâmetros estavam todos de acordo com a ficha técnica, os resultados foram registrados em fichas modelo conforme a Figura 7 e as matérias primas foram rotuladas de forma padrão da empresa, uma pequena

quantidade da matéria prima foi guardada como retenção. Somente após isso a matéria prima era liberada para o uso nas produções.

Tabela 1. Termos descritivos de solubilidade e seus significados.¹⁸

<i>Solvente</i>	<i>Termo descritivo</i>
Muito solúvel	menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10 000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	mais de 10 000 partes

FICHA DE CONTROLE DE QUALIDADE DE MATÉRIA-PRIMA



NOME DO PRODUTO: Ácido Capril-hidroxiâmico, Caprilil Glicol e Glicerina

CÓDIGO INTERNO: MP101

CAS: 7377-03-9; 1117-86-8; 56-81-5

INCI NAME: Caprylhydroxamic Acid, Caprylyl Glycol; Glycerin

FABRICANTE:	
LOTE DO FORNECEDOR:	LOTE DO FABRICANTE:
DATA DE FABRICAÇÃO:	DATA DE VALIDADE:
DESCRIÇÃO:	
SOLUBILIDADE:	
DATA DE ENTRADA:	DATA DE LIBERAÇÃO:
ASSINATURA DO RESPONSÁVEL:	

Figura 7. Modelo de uma ficha de controle de qualidade de matéria-prima

6.3. Produção

A estagiária não participou ativamente das produções da empresa, mas acompanhou o funcionário responsável, o qual lhe mostrou e explicou o funcionamento de todos os equipamentos, de forma a esclarecer o funcionamento de um processo em escala industrial.

Durante o período do estágio, apesar de não participar ativamente da produção, foi possível compreender as dificuldades e desafios encontrados nesse setor, assim como se inteirar das inúmeras matérias primas usadas em indústrias do setor cosmético, agrícola e farmacêutico.

6.4. Controle de qualidade de produtos

Os produtos após a produção passam por período de quarentena em que são estocados em local separado no almoxarifado. A quarentena dura até que todos os testes de controle de qualidade sejam realizados e a partir dos resultados, sejam aprovados para venda ou não, para que se possa garantir que um produto só seja vendido quando sua qualidade está em conformidade com as características estabelecidas pela empresa. Para cada produto existe uma ficha de especificação, com todos os parâmetros e seus respectivos valores, usado para fazer o controle de qualidade. O odor e coloração dependem das matérias primas usadas na composição, assim como suas concentrações. O pH do produto dependerá das características de cada composto ativo presente na mistura, porém de forma geral a maioria apresenta pH na faixa 3-6. Sendo um produto líquido e seu solvente a dispersão a água, a densidade do produto deve estar dentro do intervalo de 0,9-1,1, um valor próximo ao da água pura. O tamanho médio de partícula foi determinado em equipamento Zetasizer da UFSC, proveniente da parceria existente com a empresa. Os compostos ativos contidos no produto devem estar em escala nanométrica para comprovar o processo de nanoencapsulamento realizado na produção.

6.4.1. Potencial Hidrogeniônico

Utiliza-se o pHmetro para a determinação do pH de uma amostra quando comparado com os valores de calibração. O pHmetro é composto basicamente por dois eletrodos, um de referência e um indicador. A calibração do equipamento pode ser feita usando dois ou mais pontos, sendo que cada ponto é determinado com

soluções tamponadas em faixas de pH diferentes. O pH de cada amostra foi determinado com um pHmetro de bancada. Inicialmente fez-se calibração do equipamento com duas soluções tampão (4,01 e 7,00). Em seguida, foi feita uma diluição de 10% em água da amostra, em um tubo Falcon, para então fazer a medição do pH. Para cada amostra o pH foi determinado e analisado se estava de acordo com as especificações da ficha técnica da empresa.

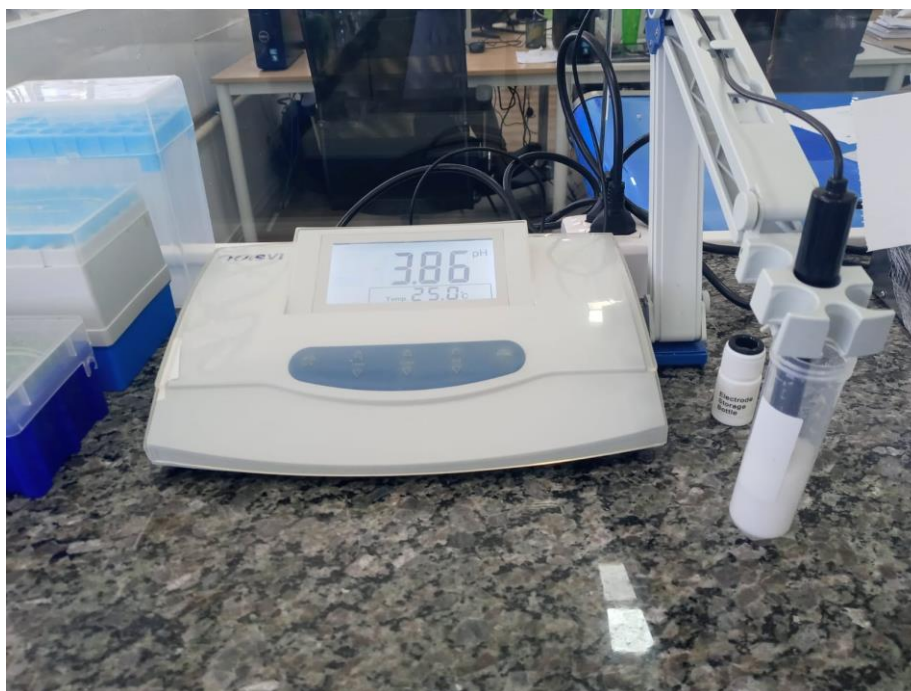


Figura 8. Medição do potencial hidrogeniônico com um pHmetro

6.4.2.Densidade

A análise de densidade relativa foi realizada pelo método do picnômetro através da razão da massa específica entre duas substâncias, conforme representado pela Equação 2.

Equação 2. Representação da definição da densidade relativa.

$$\rho_{1,2} = \frac{\rho_1}{\rho_2} = \frac{m_1/V}{m_2/V}$$

Sendo que ρ_1 é a densidade da amostra, ρ_2 é a densidade da referência (água) e o volume (V) é o mesmo devido ao uso do picnômetro, logo essa variável se cancela na equação acima. A massa de cada amostra e da água foi determinada através de pesagem no picnômetro, como a massa do picnômetro é a mesma em ambas as pesagens não é necessário fazer a subtração desse valor. Logo, a densidade relativa é calculada dividindo a massa da amostra no picnômetro pela massa da água também no picnômetro.

Quando foi necessário medir a densidade específica, o volume de 1 mL (utilizando micropipetador) do produto foi pesado na balança e usou-se a Equação 3 para calcular a densidade com unidade g/mL.

Equação 3. Cálculo de densidade absoluta de uma amostra.

$$\text{densidade} = \frac{m}{V}$$



Figura 9. Determinação de densidade relativa com a pesagem de um picnômetro com amostra.

6.5. Testes de formulações

Frequentemente foram realizados testes no desenvolvimento de novas formulações, no qual consiste primeiramente testar a solubilidade do ativo em tensoativos biocompatíveis, dessa forma é possível compreender quais tensoativos podem ser utilizados e tentar desenvolver uma formulação a partir disso, juntamente com referências da literatura. Também foram feitos testes para o aperfeiçoamento de fórmulas já prontas que apresentaram algum tipo de problema ao longo do tempo. Devido ao termo de confidencialidade não é possível se aprofundar sobre esses testes e como os regentes impactam nos produtos finais, pois envolveria descrever a formulação dos produtos da empresa.

6.6. Estudos de estabilidade

O estudo de estabilidade é considerado um procedimento preditivo, baseado em dados obtidos de produtos armazenados em condições que visam acelerar alterações passíveis de ocorrer em condições de mercado. Por se tratar de um procedimento preditivo os resultados não são absolutos, mas têm probabilidade de sucesso. Dessa forma é possível estimar o prazo de validade dos produtos, além de contribuir no desenvolvimento e aperfeiçoamento das formulações.

A empresa realiza os estudos de estabilidade de acordo com o guia da Anvisa (como já descrito no item 5.7), dessa forma logo que se produz um lote piloto de um novo produto este passa pelo teste de centrifugação, esse teste produz um estresse na amostra simulando o aumento na força da gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Caso a amostra se mantenha estável, ou seja, não tenha formação de precipitado, ou forme uma mistura bifásica, a amostra passa para próxima etapa dos estudos. Em seguida, passa-se para o estudo de estabilidade preliminar, no qual se emprega condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes, nesse caso a amostra é colocada na estufa de 54°C e é acompanhada por um período de 15 dias. Sendo aprovado neste último teste, passa-se para os estudos de longa e curta duração, que tem como objetivos fornecer dados para prever a estabilidade dos produtos, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de condicionamento. Os testes de longa duração são aqueles referentes às temperaturas de 5°C e 30°C, que são acompanhados periodicamente durante um

tempo de 24 meses; e os testes de curta duração, referente às temperaturas de 25°C, 40°C e luz, que são acompanhados por um tempo total de 6 meses.

Durante todo o estudo de estabilidade são analisadas diferentes características das amostras, as organolépticas (cor, odor, aspecto, sabor), microbiológicas e físico-químicas (pH e tamanho de partícula). O prazo de validade das amostras podem ser estimados de acordo com resultados do estudos de estabilidade segundo o guia da Anvisa, que diz que se uma amostra que se mantém estável nas temperaturas de 30°C e 40°C por pelo menos 6 meses, é possível definir a validade de 24 meses.

7. CONCLUSÃO

O período do estágio foi satisfatório, de forma que abriu uma gama de possibilidades, permitindo a visualização sobre como é o funcionamento de uma empresa e dos desafios vividos diariamente nesse ramo. A participação em diferentes setores dentro da empresa foi extremamente enriquecedor para a aluna. Ficou evidente a importância do setor P&D na empresa, visto que é nesse setor onde se estuda e pesquisa os pequenos detalhes das formulações e da nanotecnologia envolvida. A aplicação na prática da nanotecnologia foi extremamente esclarecedor, pois na graduação ao aprender teoricamente sobre todo esse processo parece algo muito distante, e quando pode-se unir os conceitos aprendidos com a prática da produção de formação ativos em nanoemulsões, fica possível compreender de fato porque essa técnica acarreta por exemplo em melhor biodisponibilidade de fármacos. A oportunidade também de fazer uso de alguns dos produtos da linha de cosméticos da empresa provou em prática como é potencializado o efeito destes, de forma que atingem as camadas mais profundas da pele devido ao formato nano, essa relação como química que conhece o conceito por trás e consumidora foi muito interessante.

A participação no setor P&D da empresa também deixou muito claro como o estudo e a pesquisa são constantes na indústria, e como é essencial para o melhoramento e crescimento da empresa. São diversas atividades envolvidas nesse setor, como: estudo de fatores podem influenciar a estabilidade dos produtos, identificação de matérias primas podem estar fora dos padrões para a utilização em produção, testes de diferentes formulações para um mesmo produtor até se obter a melhor e mais viável possível, pesquisa sobre métodos que não exigem a utilização do homogeneizador de alta pressão para a formação da nanopartícula, pesquisa sobre a toxicidade de matérias primas e por fim o incentivo a visão de mercado a fim de tentar desenvolver novos produtos. Participar ativamente dessas atividades foi extremamente proveitoso para a aluna, onde se pode colocar em prática diversos conhecimentos aprendidos durante a graduação, mas agora aplicado na indústria e fora do ambiente acadêmico.

8. CONTRIBUIÇÃO DO ESTÁGIO À FORMAÇÃO PROFISSIONAL

O estágio realizado na NanoScoping proporcionou uma ampla experiência profissional para a conclusão do curso de Química Tecnológica, possibilitou a apresentação ao mercado de trabalho no setor de química e nanotecnologia, sendo possível conhecer o funcionamento de uma *startup*. Os conhecimentos adquiridos ao longo de toda a graduação foram aplicados de diferentes maneiras para a realização do estágio, desde embasamentos teóricos das diferentes áreas presentes na química, até o senso crítico para analisar e tentar solucionar problemas e situações que ocorrem no dia a dia de trabalho.

O período de estágio contribuiu para meu crescimento em vários aspectos, a experiência na indústria é muito mais do que somente produzir um produto. A NanoScoping faz com que o estagiário passe por diferentes atividades na empresa, como participação e preparação de seminários voltados para todas diferentes as áreas da empresa, controle de qualidade de produtos e matérias primas, produção e envase dos produtos, organização do espaço de trabalho, pesquisa na literatura, contanto com fornecedores, entre outras atividades realizadas na empresa.

O trabalho em equipe também foi uma experiência diferenciada em relação às atividades feitas durante a graduação, onde percebe-se a extrema importância da colaboração entre os funcionários no dia a dia para que o trabalho seja feito da melhor forma possível, dessa forma essa experiência foi muito enriquecedora no quesito profissional e pessoal. Dessa forma, considero que o período de estágio foi essencial para a conclusão do curso, no sentido de esclarecer o funcionamento de uma empresa e abrir novas possibilidades e visões para meu futuro profissional.

9. REFERÊNCIAS

¹NanoScoping Soluções em Nanotecnologia. Disponível em: <<https://www.nanoscoping.com.br/sobre-nos>> Acesso em 02/02/2022.

²FERNANDES, M. F. M., FILGUEIRAS, C. A. L.. Um panorama da nanotecnologia no Brasil (e seus macro-desafios). **Quim. Nova**, Vol. 31, 2008.

³Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. **The Royal Society & The Royal Academy of Engineering**. 2004

⁴ROCO, M. C. National Nanotechnology Initiative – Past, Present, Future. Handbook of NanoScience, Engineering and Technology. 2 ed. **Taylor and Francis**, 2007.

⁵SOPPIMATH S. K.; AMINABHAVI M. T.; KULKARNI R.A.; RUDZINSKI E.W.. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**. Vol. 70. 2001.

⁶ZORZI, G. K.; CARVALHO, E. L. S.; VON POSER, G. L.; TEIXEIRA, H. F. On the use of nanotechnology-based strategies for association of complex matrices from plant extracts. **Rev. bras. farmacogn**. Vol. 25, n.4, 2015.

⁷CUNHA JÚNIOR, A. S. C.; FIALHO, S. L.; CARNEIRO, L. B.; ORÉFICE, F. Microemulsões como veículo de drogas para administração ocular tópica. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, Vol. 66, 2003.

⁸BILLANY, G. Suspensões e Emulsões. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. Artmed, 2. ed., 2005.

⁹HOELLER, S.; SPERGER, A.; VALENTA, C. Lecithin based nanoemulsions: A comparative study of the influence of non-ionic surfactants and the cationic phytosphingosine on physicochemical behaviour and skin permeation. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol. 370, 2009.

¹⁰PARK, K.; LEE, M.; HWANG, K.; KIM, C. Phospholipid-based microemulsions of flurbiprofen by the spontaneous emulsification process. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol..183, n.2, 1999.

¹¹FRONZA, T.; CAMPOS, A.; TEIXEIRA, H. Nanoemulsões como Sistemas de Liberação para Fármacos Oftálmicos. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, Vol. 23, 2004.

¹²BEDIN, A.. Nanoemulsões contendo Benzoilmetronidazol: Desenvolvimento, Caracterização e Estudo de Liberação in vitro. Tese (Dissertação de mestrado).2011

¹³PEY, C. M.; MAESTRO, A.; SOLÉ, I.; GONZÁLEZ, C.; SOLANS, C.; GUTIÉRREZ, J. M. Optimization of nano-emulsions prepared by low energy emulsification methods at constant temperature using a factorial design study. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, Vol. 288, 2006.

¹⁴ALMEIDA, M.; TEIXEIRA H.; KOESTER, L. Preparação de Emulsões Submicrométricas: Aspectos Teóricos sobre os Métodos Empregados na Atualidade. **Latin American Journal of Pharmacy**, Vol.27, 2008.

¹⁵MALVERN INSTRUMENTS LTD. Zetasizer Nano Series User Manual. MAN0317, Issue 2.1, 2004.

¹⁶NEMEN, D.; LEMOS-SENNA, E. Preparação E Caracterização De Suspensões Coloidais De Nanocarreadores Lipídicos Contendo Resveratrol Destinados À Administração Cutânea. **Quim. Nova**, Vol. 34, 2011.

¹⁷Diário Oficial da União, PORTARIA Nº 240, DE 12 DE MARÇO DE 2019. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/66952742/do1-2019-03-14-portaria-n-240-de-12-de-marco-de-2019-66952457 >

¹⁸ICH. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), 2003.

¹⁹ANVISA. Farmacopéia Brasileira. Vol 1, ed 5, Brasília, 2010.

²⁰UNITED States Pharmacopeia-National Formulary. Vol 2, ed 35, Rockville, 2012.

²¹EUROPEAN PHARMACOPEIA, Vol 2, ed 4, Council of Europe, 2002.

²²CAS: A division of the American Chemical Society. Disponível em:
<<https://www.cas.org/>>

10. ANEXO

Declaração de realização do estágio emitida pelo supervisor do local do estágio atestando o cumprimento das 450h referentes ao estágio supervisionado obrigatório.



DECLARAÇÃO DE ESTÁGIO OBRIGATÓRIO

O **LABORATÓRIO NanoScoping – Soluções em Nanotecnologia Ltda.** inscrito no CNPJ n. [REDACTED], localizado na **Rua Rodovia José Carlos Daux**, número **600**, bairro **João Paulo**, na cidade de **Florianópolis/SC**, declara que a aluna **Evelyn Terhaag**, [REDACTED] número de matrícula da UFSC [REDACTED] realizou estágio **OBRIGATÓRIO** referente a disciplina **Estágio Supervisionado (QMC 5515)** no **Laboratório da NanoScoping** entre o período de **25/10/2021** a **04/03/2022**, totalizando 450 horas.

A Instituição de Ensino UFSC em que a aluna estuda possui vínculo com esta **empresa** e a aluna tem seu projeto de estágio de conclusão de curso supervisionado pela química **Maria Beatriz da Rocha Veleirinho**, [REDACTED]

Atenciosamente,

MARIA BEATRIZ DA
ROCHA
VELEIRINHO-74042726100

Assinado de forma digital por
MARIA BEATRIZ DA ROCHA
VELEIRINHO-74042726100
Data: 2022.03.01 14:05:46 -0300'

Maria Beatriz da Rocha Veleirinho
NanoScoping – Soluções em Nanotecnologia Ltda