

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**Ana Paula Romio**

**OBTENÇÃO DE NANOCÁPSULAS VIA POLIMERIZAÇÃO EM  
MINIEMULSÃO**

**Florianópolis**

**2007**

**Ana Paula Romio**

**OBTENÇÃO DE NANOCÁPSULAS VIA POLIMERIZAÇÃO EM  
MINIEMULSÃO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Henrique Hermes de Araújo

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr. Claudia Sayer

**Florianópolis**

**2007**

# “OBTENÇÃO DE NANOCÁPSULAS VIA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO”

Por

**Ana Paula Romio**

Dissertação de Mestrado julgada para obtenção do título de **Mestre em Engenharia Química**, área de concentração em **Desenvolvimento de Processos Químicos e Biotecnológicos** e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós Graduação Engenharia de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

---

Prof. Dr. Pedro Henrique Hermes de Araújo

**Orientador**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Claudia Sayer

Co-Orientadora

---

Prof. Dr. Agenor Furigo Junior

**Coordenador do Curso**

## **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Pedro Henrique Hermes de Araújo

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Claudia Sayer

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elenara Lemos Senna

---

Prof. Dr. Amilton Martins dos Santos

**Aos Meus Pais Ari e Flora  
Ao Meu Irmão Junior  
À minha Tia Mãe Delci**

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer em especial a meus pais e minha tia mãe, que mesmo estando a quilômetros de distancia estiveram sempre presente espiritualmente comigo, pelo exemplo de caráter, honestidade, amor e espírito de luta que me permitiu lutar dia após dia; além de todo o apoio, carinho e compreensão despendidos nas horas mais difíceis ao longo dessa minha jornada.

Ao meu orientador, Pedro Henrique Hermes de Araújo, por todo “apoio, compreensão e ajuda nos momentos difíceis” e pelas idéias que fizeram deste trabalho realidade. A minha co-orientadora, Claudia Sayer, pelo empenho e dedicação em todos os momentos, em especial a confiança e honestidade que me foi passada por vocês.

Ao Programa de Pós-Graduação Engenharia Química – EQA, ao professor Agenor Furigo Junior, coordenador do programa e a todos os professores que contribuíram na minha formação.

Ao Laboratório de Controle de Processos, pela disponibilidade dos recursos físicos do laboratório químico e pela oportunidade do desenvolvimento das atividades necessárias para a realização deste trabalho. Aos colegas do LCP e do Grupo de Miniemulsão pela experiência e pela grande ajuda em todas as horas. Valeu Elba e Dieizon por todas as suas dicas, dedicação e troca de experiência, e Neusa e Natalia pela ajuda nas reações.

Ao Laboratório de “Colloids and Interfaces” do “Department of Chemical Engineering and Materials Science, College of Engineering, Wayne State University” (Detroit, Michigan, USA), pela disponibilidade de recursos financeiros e pela estrutura física do laboratório, que me propuseram a oportunidade do desenvolvimento das atividades necessárias para a realização deste trabalho. Em especial ao professor Sandro R. P. da Rocha pelo empenho e dedicação para que este trabalho fosse realizado. A todo os alunos do grupo Marian Al-Haydari, Libo Wu, Robson P. S. Peguin, Balaiji B. Subramanian e Parthiban Selvam que me receberam com carinho e atenção me auxiliando nos experimentos e análises realizadas.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento, CNPQ, pela ajuda financeira.

À DEUS.

## RESUMO

Reações de polimerização em miniemulsão permitem a produção de nanocápsulas com características únicas e de grande interesse comercial, pois possibilitam o uso de reagentes insolúveis em água e permitem encapsular ou incorporar na matriz polimérica diversos compostos orgânicos e inorgânicos (ASUA, 2002 e AMARAL, 2005). Este método apresenta como vantagem em relação aos demais a possibilidade de se obter as nanocápsulas em apenas uma única etapa de reação e o composto a ser encapsulado já se encontrar no interior do *locus* de polimerização. A aplicabilidade das nanocápsulas para fins biomédicos pode ser aumentada se forem usados materiais biodegradáveis e biocompatíveis. Entretanto, os efeitos dos fatores termodinâmicos e cinéticos na separação de fase, do mecanismo de nucleação e estabilidade das partículas na morfologia da partícula final, são de suma importância para a eficácia do método.

Neste trabalho foi avaliado o efeito do tipo de co-estabilizador e de surfatante não iônico, com valores de HLB semelhantes, sobre a cinética das reações de polimerização do metacrilato de metila em miniemulsão e sobre a estabilidade do tamanho da partícula. Foi analisado também o uso de um biosurfatante e co-estabilizador biodegradável para obtenção de nanopartículas estáveis. Os resultados obtidos neste trabalho mostram que surfatantes não iônicos com balanços hidrofílico e lipofílico (HLB) semelhantes podem apresentar comportamentos distintos frente a estabilização de partículas poliméricas formadas em miniemulsão. Para os surfatantes octilfenol e nonilfenol etoxilados, o maior grau de etoxilas promoveu uma melhor estabilização das partículas poliméricas. Já os álcoois secundários com graus de etoxilas 30 e 40 apresentaram um comportamento semelhante em relação a estabilidade das partículas. Aparentemente, o álcool secundário com 30 etoxilas apresentou uma melhor capacidade de estabilização quando comparado com os surfatantes nonilfenol e octilfenol com mesmo grau de etoxilas. Em relação a eficiência dos co-estabilizadores foi concluído que a substituição do hexadecano para o Neobee M-5 (triglicérides caprílico e capríco) pode se igualar a estabilidade e ainda ser biodegradável podendo assim obter partículas de interesse. Neste mesmo contexto o uso da lecitina, biodegradável, foi eficiente na estabilização das partículas.

Foi realizado o estudo da obtenção de nanocápsulas estáveis via polimerização em miniemulsão usando hidrófobo e surfatante biocompatível e biodegradável, visando futuras aplicações biomédicas. Para isto, foi avaliado o efeito de diferentes concentrações de lecitina e energia de dispersão nas características morfológicas do látex final. Os resultados obtidos neste trabalho mostram que é possível obter nanocápsulas biocompatíveis com morfologia tipo núcleo-casca estáveis utilizando o composto biocompatível e biodegradável Neobee M-5 como co-estabilizador e não solvente ao polímero. Além disso, o uso do biosurfatante, lecitina, mostrou-se eficaz para estabilização das nanocápsulas, sendo que a concentração de lecitina tem um efeito marcante na morfologia final das partículas.

## ABSTRACT

Miniemulsion polymerization reaction allows the production of nanocapsules with unique characteristics of great commercial interest, as it allows the incorporation the polymeric matrix or encapsulation, of diverse organic and inorganic composites (ASUA, 2002 and AMARAL, 2005). This technique presents as advantage in relation to other technique the possibility of obtaining nanocapsules in a single step and the component to be encapsulated can be located in the polymerization *locus* (polymer particles). The applicability of nanocapsules for biomedical application can be increased using biodegradable and biocompatible materials. However, thermodynamic and kinetic factors during phase separation, the nucleation mechanisms and the stability of polymer particles affect the morphology of the particles and are extremely important for the method effectiveness.

In this work, the effect of the type of co-stabilizer and nonionic surfactant with similar hydrophilic-lypophilic balance (HLB) on the kinetics of methyl methacrylate miniemulsion polymerization reactions and on the stabilization of polymer particle was evaluated. In addition, the use of lecithin, as biosurfactant, and of Neobee M-5 as, biodegradable co-stabilizer for the attainment of steady nanoparticles was evaluated. The stabilization degree was inferred by the particle size, as the higher the stability provided per surfactant molecule the lower is the particle size obtained. Results showed that nonionic surfactants with similar HLB could present distinct effects on the stabilization of polymeric particles formed in miniemulsion polymerization. For the octylphenol ethoxylate and nonylphenol ethoxylate surfactants, the higher degree of ethoxylation promoted a better stabilization of polymeric particles. For the linear secondary alcohols with 30 and 40 degrees of ethoxylation a similar behavior in relation to the stability of the polymer particles was observed. Related of the efficiency of the co-stabilizers was observed that the substitution of hexadecane by Neobee M-5, didn't change the stability presenting the advantage of being biodegradable. In this same context the use of biodegradable lecithin was efficient for the particle stabilization.

Biocompatible nanocapsules were obtained by miniemulsion polymerization using the renewable, biodegradable and biocompatible lecithin and triglycerides from fatty acid (Neobee M-5®) as surfactant and hydrophobe, respectively. Poly(methyl methacrylate) was used as a model polymer system. Very stable nanocapsules with high yields were obtained.

Nanocapsules approximately 550 nm in diameter and containing 50% of hydrophobe showed an engulfed morphology.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Princípio da polimerização em miniemulsão. (LANDFESTER, 2006) .....	7
Figura 2.2 - Mecanismos de degradação. (ASUA, 2002).....	9
Figura 2.3 - Esquema do processo de sonificação. (ASUA, 2002).....	11
Figura 2.4 - Esquema de encapsulação. (TIARKS et al., 2001).....	25
Figura 2.5 - Configurações possíveis no equilíbrio que correspondem aos três sistemas. O meio contínuo é a fase 2 (LUO et al., 2004).....	26
Figura 3.1 - Preparo da miniemulsão no dispersor mecânico (EXTRATUR® Q-252-28).....	33
Figura 3.2 - Esquema do sistema de polimerização no reator. ....	34
Figura 3.3 - Preparo da miniemulsão. a) Miniemulsão sendo dispersa no ultra-som. b) Dispersão imersa no banho de gelo. c) Equipamento de ultra-som (ULTRASONIC DISMEMBRATOR 500).....	36
Figura 3.4 - Reação em ampolas. Banho termostático (MQBTCA-100), contendo as ampolas com as amostras de miniemulsão. ....	36
Figura 3.5 - Equipamento de medida de tamanho de partícula. a) ZETASIZER NANO S, b) Amostra de miniemulsão na cubeta de análise. ....	38
Figura 3.6 - Comparação das evoluções da conversão durante reações com surfatantes com diferentes graus de etoxilas. ....	45
Figura 3.7 - Comparação da evolução da conversão durante reações realizadas com diferentes tipos de iniciadores. ....	48
Figura 4.1 - Estrutura química do Neobee M-5 (a) e da lecitina (b). ....	51
Figura 4.2 - Microscópio eletrônico de transmissão, MET. ....	55
Figura 4.3 - Microscópio eletrônico de varredura, MEV. ....	56
Figura 4.4 - Equipamento de medida da tensão interfacial. a) Tensiômetro e b) Gota pendente. ....	57
Figura 4.5 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com surfatante aniônico, analisadas por MET. ....	63
Figura 4.6 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com surfatante aniônico, analisadas por MEV. ....	63
Figura 4.7 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com surfatante não iônico, analisada por MEV. ....	66
Figura 4.8 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com biosurfatante lecitina, analisada por MET. ....	68
Figura 4.9 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com biosurfatante lecitina, analisada por MEV. ....	69
Figura 4.10 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com elevado teor de biosurfatante lecitina, analisada por MEV. ....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Intervalos da polimerização em emulsão (GILBERT,1995).....	5
Tabela 2.2 - Mecanismo cinético.....	21
Tabela 3.1 - Características dos surfatantes não iônicos.....	32
Tabela 3.2 - Formulações usadas nas reações de polimerização em miniemulsão de metacrilato de metila com álcool cetílico como co-estabilizador. - Diferentes tipos de surfatantes.....	39
Tabela 3.3 - Formulações usadas nas reações de polimerização em miniemulsão de metacrilato de metila com hexadecano como co-estabilizador. - Diferentes tipos de surfatantes.....	40
Tabela 3.4 - Formulações usadas nas reações de metacrilato de metila com lecitina como surfatante. - Diferentes tipos de co-estabilizador. - Reações em ampola.....	40
Tabela 3.5 - Formulações usadas nas reações de metacrilato de metila com Neobee M-5 como co-estabilizador. - Diferentes tipos de surfatante. - Reação em ampola.....	40
Tabela 3.6 - Formulações usadas nas reações de metacrilato de metila com diferentes iniciadores solúveis na fase orgânica.....	40
Tabela 3.7 - Análise do tamanho final das nanopartículas de látex com álcool cetílico como co-estabilizador.....	42
Tabela 3.8 - Análise do tamanho final das partículas de látex com diferentes tipos de surfatantes.....	43
Tabela 3.9 - Análise do tamanho final das partículas com lecitina como surfatante.....	45
Tabela 3.10 - Análise do tamanho final das partículas com Neobee M-5 como co-estabilizador.....	46
Tabela 3.11 - Análise do tamanho final das partículas de látex com diferentes iniciadores.....	47
Tabela 4.1 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes co-estabilizadores em miniemulsão. - Surfatante aniônico (SLS).....	58
Tabela 4.2 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes surfatantes não iônicos em miniemulsão. - Co-estabilizador Neobee M-5.....	58
Tabela 4.3 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes concentrações de biosurfatante e diferentes níveis de energia do ultra-som em miniemulsão.....	58
Tabela 4.4 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes níveis de energia do ultra-som em miniemulsão.....	59
Tabela 4.5 - Formulações usadas para análise da estabilidade das nanogotas de metacrilato de metila em miniemulsão.....	59
Tabela 4.6 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes co-estabilizadores em miniemulsão.....	59
Tabela 4.7 - Análise de tensão interfacial da miniemulsão.....	61
Tabela 4.8 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com surfatante aniônico.....	61
Tabela 4.9 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com surfatante não iônico.....	64
Tabela 4.10 - Estrutura química dos surfatantes não iônicos.....	65
Tabela 4.11 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com biosurfatante lecitina.....	67
Tabela 4.12 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com diferentes níveis de energia e tempos de ultra-som.....	71

Tabela 4.13 - Análise da estabilidade das nanogotas dispersas com diferentes tempos e níveis de energia do ultra-som. ....	72
Tabela 4.14 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com diferentes co-estabilizadores. ....	74

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\gamma_{LL}$	Tensão interfacial líquido-líquido
$D_p$	Diâmetro médio da partícula
$\Sigma_1$	Mecanismo de colisão
$\Sigma_2$	Mecanismo de degradação de difusional
$R_g$	Raio da gota
$\rho_{Laplace}$	Pressão de Laplace
$\pi_{osmt}$	Pressão osmótica
$M$	Massa molar do hidrófobo
$C$	Concentração do hidrófobo
$T$	Temperatura
$R$	Constante universal dos gases
$k_f$	Constante cinética de transferência cadeia para o monômero
$k_{fp}$	Constante cinética de transferência de cadeia pro polímero
$k_d$	Constante cinética de decomposição
$k_p$	Constante cinética de propagação
$k_{td}$	Constante cinética de terminação por desproporcionamento
$\Lambda$	Cadeia polimérica inativa
$\Lambda_m$	Cadeia polimérica inativa de comprimento m
$\Lambda_n$	Cadeia polimérica inativa de comprimento n
$S_i$	Coefficiente de espalhamento da fase i
$S_1$	Coefficiente de espalhamento da fase 1
$S_2$	Coefficiente de espalhamento da fase 2
$S_3$	Coefficiente de espalhamento da fase 3
$\gamma_{ij}$	Tensão interfacial entre a fase i e j
$\gamma_{jk}$	Tensão interfacial entre a fase j e k
$\gamma_{ik}$	Tensão interfacial entre a fase i e k
$\gamma_{12}$	Tensão interfacial entre a fase 1 e 2
$\gamma_{23}$	Tensão interfacial entre a fase 2 e 3

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA	<i>Cetyl alcohol</i> , álcool cetílico
KPS	<i>Potassium persulfate</i> , persulfato de potássio
BPO	<i>Benzoyl peroxide</i> , peróxido de di-benzoíla
AIBN	<i>2,2'-azobisisobutyronitrile</i> , 2,2'-azo-bis-iobutironitrila
MMA	<i>Methyl methacrylate</i> , metacrilato de metila
HD	<i>Hexadecane</i> , hexadecano
SLS	<i>Sodium lauryl sulfate</i> , lauril sulfato de sódio
PMMA	<i>Poly(methyl methacrylate)</i> , poli(metacrilato de metila)
LAT	Lutensol AT
HLB	<i>Hydrofile-lypofile balance</i> , balanço hidrofílico-lipofílico
MEV	<i>Scanning electron microscopy</i> , microscopia eletrônica de varredura
MET	<i>Transmission electron microscopy</i> , microscopia eletrônica de transmissão
DSL	<i>Dynamic light scattering</i> , espalhamento dinâmico de luz
DTP	Distribuição do tamanho de partículas
CMC	Concentração micelar crítica
P	Polímero P - poli(metil metacrilato)
A	Monômero A - metacrilato de metila
I	Iniciador
$A_m^\bullet$	Cadeia polimérica ativa de comprimento m
$A_n^\bullet$	Cadeia polimérica ativa de comprimento n
$A^\bullet$	Cadeia polimérica ativa

# SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVOS .....	3
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>4</b>
<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>4</b>
2.1 POLIMERIZAÇÃO EM EMULSÃO .....	4
2.2 POLIMERIZAÇÃO EM MICROEMULSÃO .....	6
2.3 POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO .....	6
2.3.1 DEGRADAÇÃO DE OSTWALD E COALESCÊNCIA .....	8
2.3.2 SISTEMAS DE DISPERSÃO .....	10
2.3.3 CONTROLE E VARIAÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULAS .....	12
2.3.4 CO-ESTABILIZADOR.....	13
2.3.4.1 ÁLCOOL CETÍLICO .....	15
2.3.4.2 HEXADECANO.....	16
2.3.4.3 MIGLYOL 812N - NEOBEE-M5.....	17
2.3.5 SURFATANTE .....	17
2.3.5.1 TIPOS DE SURFATANTE .....	18
2.3.6 INICIADORES .....	19
2.3.6.1 INICIADOR SOLÚVEL NA FASE ORGÂNICA .....	20
2.3.7 POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO VIA RADICAIS LIVRES .....	21
2.3.7.1 MECANISMO CINÉTICO .....	21
2.3.7.2 NUCLEAÇÃO DAS PARTÍCULAS .....	21
2.4 NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS .....	22
2.4.1 SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS VIA MINIEMULSÃO .....	24
2.4.2 ANÁLISE DA TEORIA .....	25
2.4.2.1 TEORIA TERMÔDINÂMICA.....	25
2.4.2.2 TEORIA CINÉTICA .....	27
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>29</b>
<b>EFEITO DO TIPO DE SURFATANTE E DO CO-ESTABILIZADOR EM POLIMERIZAÇÕES DO METACRILATO DE METILA VIA MINIEMULSÃO .....</b>	<b>29</b>

3.1 INTRODUÇÃO .....	29
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	30
3.2.1 REAGENTES .....	30
3.2.2 UNIDADE EXPERIMENTAL .....	32
3.2.2.1 UNIDADE EXPERIMENTAL A .....	32
3.2.2.2 UNIDADE EXPERIMENTAL B .....	35
3.2.3 CARACTERIZAÇÃO DA MINIEMULSÃO PRODUZIDA .....	37
3.2.3.1 CONVERSÃO GRAVIMÉTRICA .....	37
3.2.3.2 TAMANHO DE PARTÍCULA .....	37
3.2.3.3 NÚMERO DE PARTÍCULAS .....	38
3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	38
3.3.1 PREPARO DA MINIEMULSÃO .....	39
3.3.2 REAÇÕES DE POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO .....	41
3.3.2.1 REAÇÃO NO REATOR TIPO TANQUE AGITADO ENCAMISADO .....	41
3.3.2.2 REAÇÃO EM AMPOLAS .....	41
3.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	42
3.4.1 EFEITO DO TIPO DE SURFATANTE NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO USANDO ÁLCOOL CETÍLICO COMO CO-ESTABILIZADOR .....	42
3.4.2 EFEITO DO TIPO DE SURFATANTE NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO USANDO HEXADECANO COMO CO-ESTABILIZADOR .....	43
3.4.3 EFEITO DO TIPO DE CO-ESTABILIZADOR USANDO LECITINA COMO BIOSURFATANTE NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO .....	45
3.4.4 EFEITO DO TIPO DE SURFATANTE USANDO O NEOBEE M-5 COMO CO-ESTABILIZADOR NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO .....	46
3.4.5 EFEITO DE DIFERENTES INICIADORES SOLÚVEIS NA FASE ORGÂNICA .....	47
3.5 CONCLUSÕES .....	48
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>49</b>
<b>OBTENÇÃO DE NANOCÁPSULAS DE METACRILATO DE METILA VIA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO.....</b>	<b>49</b>
4.1 INTRODUÇÃO .....	49
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	51
4.2.1 REAGENTES .....	52
4.2.2 UNIDADE EXPERIMENTAL .....	52

4.2.3 CARACTERIZAÇÃO DO MATERIAL PRODUZIDO .....	53
4.2.3.1 CONVERSÃO GRAVIMÉTRICA .....	53
4.2.3.2 TAMANHO DE PARTÍCULA.....	54
4.2.3.3 NÚMERO DE PARTÍCULAS .....	54
4.2.4 MORFOLOGIA .....	54
4.2.4.1 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO (MET).....	54
4.2.4.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	55
4.2.5 TENSÃO INTERFACIAL .....	56
4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	57
4.3.1 PREPARO DA MINIEMULSÃO .....	57
4.3.2 REAÇÃO DE POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO .....	60
4.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	60
4.4.1 INFLUÊNCIA DO SURFATANTE ANIÔNICO .....	60
4.4.2 INFLUÊNCIA DO SURFATANTE NÃO IÔNICO .....	64
4.4.3 INFLUÊNCIA DO BIOSURFATANTE .....	66
4.4.4 INFLUÊNCIA DA ENERGIA DE DISPERSÃO .....	70
4.4.5 ANÁLISE DA ESTABILIDADE DA AMOSTRA DISPERSA .....	71
4.4.6 INFLUÊNCIA DE DIFERENTES CO-ESTABILIZADORES .....	74
4.5 CONCLUSÕES .....	75
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>76</b>
<b>CONCLUSÃO GERAL E SUGESTÕES.....</b>	<b>76</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>78</b>

# CAPÍTULO I

## INTRODUÇÃO

As partículas ocas consistem de partículas com morfologia núcleo-casca formadas por uma casca de polímero e o núcleo contendo um não solvente que pode ser água ou um composto que se deseja evaporar ou encapsular. As nanocápsulas são nanopartículas onde o núcleo contém um composto que se deseja encapsular e que para algumas aplicações pode conter um composto ativo dissolvido no núcleo líquido (solvente). Neste contexto, o desenvolvimento de partículas de látex com diferentes morfologias apresentou um enorme avanço científico/tecnológico nos últimos anos. Em coberturas arquitetônicas, partículas ocas espalham a luz contribuindo para a opacidade de filmes orgânicos, reduzindo as quantidades de dióxido de titânio e extensor de pigmento utilizados na formulação das tintas. Em revestimento para papel, suas propriedades de deformação influenciam o brilho do revestimento da folha (McDONALD & DEVON, 2002). Além disso, estas partículas são potencialmente úteis para microencapsulação e liberação controlada de medicamentos. Diversas técnicas podem ser utilizadas para produção de nanocápsulas e partículas ocas, tais como, inchamento osmótico (BLANKENSHIP & KOWALSKI, 1986), encapsulação de um não solvente (McDONALD et al., 2000), emulsão de água-óleo-água (KIM et al., 1999), inchamento com um solvente (OKUBO & YOSHIMURA, 1996), polimerização em miniemulsão (TIARKS et al., 2001) e incorporação de um agente expensor (WU et al., 1998). Devido ao forte interesse comercial no desenvolvimento destas partículas, grande parte da informação está na literatura de patentes o que limita a disponibilidade de dados qualitativos.

Como exemplo de aplicações dos polímeros produzidos em emulsão e miniemulsão na área biomédica pode-se citar o uso como fase sólida para imuno-ensaios e na distribuição controlada de medicamentos no organismo. Em comparação com a polimerização convencional em emulsão, a polimerização em miniemulsão (LANDFESTER, 2001) oferece diversas vantagens quando usada como uma técnica de nanoencapsulação. Na polimerização em miniemulsão, o monômero se encontra pré-disperso em gotas de 50-500 nm, estabilizado pela combinação de um surfatante e de um co-estabilizador seletivamente solúvel na fase orgânica. O surfatante é usado para reduzir a coalescência das gotas de monômero e o co-

estabilizador é usado para retardar a degradação de Ostwald (degradação difusional). A escolha do co-estabilizador apropriado é um fator muito importante para a formulação de miniemulsões estáveis: sendo que muitos trabalhos descrevem o uso de álcool cetílico, hexadecano e poliestireno de alto peso molecular como co-estabilizadores. Como as gotas de monômero são suficientemente pequenas e numerosas as micelas não existem em um sistema bem preparado em miniemulsão e a nucleação das gotas de monômero se torna predominante na polimerização em miniemulsão. Acredita-se que a maioria das gotas de monômero são diretamente convertidas em partículas não requerendo o transporte do monômero ou de outros compostos hidrofóbicos de um reservatório (gotas de monômero da polimerização em emulsão convencional) para o *locus* da polimerização (partículas de polímero). Esta característica torna a polimerização em miniemulsão atrativa para o nanoencapsulação, pois o composto a ser encapsulado já se encontra no interior do *locus* de polimerização. Entretanto, os efeitos dos fatores termodinâmicos e cinéticos na separação das fases, da nucleação homogênea (e ou micelar) e da estabilidade coloidal das partículas na morfologia da partícula final são de suma importância para a eficácia do método.

## 1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal o estudo do processo de obtenção de nanocápsulas poliméricas (biocompatíveis) via polimerização em miniemulsão.

Como a estabilidade da miniemulsão é um fator chave para garantir a obtenção das nanocápsulas, foi estudado inicialmente, o efeito do tipo de surfatante (não iônicos com HLB similares) e de co-estabilizador (biocompatíveis e/ou biodegradáveis) na polimerização em miniemulsão.

Para facilitar a compreensão, este trabalho foi dividido em cinco capítulos. O Capítulo I traz a Introdução. No Capítulo II é apresentada a Revisão Bibliográfica com os principais fundamentos teóricos necessários ao desenvolvimento deste trabalho e a descrição do processo de polimerização em miniemulsão, bem como as variáveis envolvidas. O Capítulo III apresenta um estudo experimental do efeito do tipo de surfatante e de co-estabilizador em polimerização em miniemulsão, enquanto o Capítulo IV apresenta a obtenção de nanocápsulas de poli(metacrilato de metila) através da polimerização em miniemulsão. No Capítulo V estão relatadas as conclusões gerais, bem como sugestões para trabalhos futuros.

# CAPÍTULO II

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O objetivo deste capítulo é apresentar uma revisão dos sistemas heterogêneos de polimerização em emulsão, miniemulsão e microemulsão dando ênfase a polimerização em miniemulsão que é o sistema empregado neste trabalho. E também a obtenção de nanocápsulas.

Diferentes técnicas não-convencionais de polimerização em emulsão foram desenvolvidas para obter látices com características diferentes daquelas obtidas pela emulsão convencional (macroemulsão), (WANG et al., 1994). Podemos então classificá-las dentro de três categorias baseadas no tamanho médio inicial das gotas de monômero presentes no sistema; emulsão, miniemulsão e microemulsão.

### 2.1 POLIMERIZAÇÃO EM EMULSÃO

A polimerização em emulsão é caracterizada por ocorrer em sistemas heterogêneos, onde a maior parte da reação de propagação da cadeia ocorre nas partículas poliméricas (20 a 1000 nm de diâmetro) dispersas na fase aquosa (ARAÚJO, 1999).

Neste processo, o monômero é disperso em uma solução aquosa com concentração de surfatante, normalmente, superior a Concentração Crítica Micelar (CMC). Como são utilizados como surfatante (emulsificantes), compostos orgânicos com grupamentos funcionais de polaridades opostas nas extremidades, ocorre a formação de agregados coloidais (micelas), compostos por moléculas de emulsificante e inchados com monômero solubilizado.

Inicialmente o sistema é composto por gotas de monômero estabilizadas pelo emulsificante, pelas micelas contendo monômero dissolvido e pela fase aquosa. Adicionando um iniciador solúvel na fase aquosa a polimerização é iniciada na fase aquosa e com a entrada dos radicais nas micelas surge uma nova fase: as partículas de polímero (nucleação micelar) inchadas por monômeros e estabilizadas por emulsificante (Intervalo I).

O mecanismo de formação destas partículas depende do tipo de monômero, surfatante, bem como do método de preparação da emulsão.

Em princípio, as partículas de polímero podem ser formadas pela entrada de radicais nas micelas (nucleação micelar ou heterogênea), precipitação de oligômeros formados na fase aquosa (nucleação homogênea), e entrada de radicais nas gotas de monômeros. Contudo, as gotas de monômero são relativamente grandes (1-10 $\mu$ m) em comparação ao tamanho das micelas inchadas com monômeros (5-10nm), sendo que as micelas estão em maior número, conseqüentemente, a área de superfície das micelas é maior que a das gotas de monômero. Assim, a probabilidade do radical entrar nas gotas de monômeros é muito baixa e as partículas são formadas, preferencialmente, por nucleação homogênea ou heterogênea.

É durante a etapa de nucleação que muitas das propriedades da emulsão são estabelecidas (distribuição do tamanho da partícula, DTP), sendo que esta etapa afeta a própria taxa de reação devido a compartimentalização do sistema.

No decorrer da reação, uma quantidade crescente de emulsificante é requerida para estabilizar as partículas de polímero em crescimento, até que ocorra o esgotamento das micelas, indicando o final do período de nucleação micelar e início do período de crescimento com concentração constante de monômero nas partículas devido a presença de gotas no sistema (Intervalo II).

Finalmente, as gotas de monômero desaparecem e a reação prossegue até o consumo completo do monômero presente nas partículas de polímero (Intervalo III). Como nesta etapa há um decréscimo na concentração de monômero nas partículas, ocorre um aumento da viscosidade das partículas (efeito gel), o que promove um aumento do número médio de radicais por partícula e assim resulta no aumento da taxa de polimerização. Na Tabela 2.1 apresentam-se os intervalos citados e a faixa de conversão onde são observados.

Tabela 2.1 - Intervalos da polimerização em emulsão (GILBERT,1995).

Intervalo	Faixa de conversão típica (%)	Micelas	Gotas de monômero	Numero de partículas	Tamanho de partícula	Obs.
I	0 – 10	Presente	Presente	Aumenta	Aumenta	Período de nucleação
II	10 – 40	Ausente	Presente	Constante	Aumenta	Taxa de reação (=)
III	40 – 100	Ausente	Ausente	Constante	$\cong$ Constante	Taxa de reação ( $\downarrow$ )

## 2.2 POLIMERIZAÇÃO EM MICROEMULSÃO

A polimerização em microemulsão começa com água, monômero, emulsificante em excesso e um co-surfatante, sendo adicionado um iniciador solúvel em água. É formada uma microemulsão composta por gotas extremamente pequenas ligeiramente, maiores que as micelas e que são opticamente transparentes. A sua transparência óptica é vantajosa para experimentos fotoquímicos, já que a fotoiniciação da polimerização pode ser utilizada sem qualquer problema. O *locus* de polimerização está nas gotas de monômero previamente formadas. A alta quantidade de surfatante que é requerida para a preparação começa a completar o revestimento das partículas e, portanto, a tensão superficial da microemulsão alcança um valor mínimo. Segundo LANDFESTER et al. (1999), as gotas são termodinamicamente estáveis, com uma tensão interfacial da interface óleo/água próxima de zero. A polimerização em microemulsão tem um bom potencial para a preparação de látices com pequenos tamanhos de partícula (10-30 nm), conseqüentemente, de polímero de alto peso molecular.

## 2.3 POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO

A polimerização em miniemulsão é intermediária entre a microemulsão e a emulsão convencional, pois freqüentemente utilizam algum tipo de co-estabilizador, usualmente álcool-graxo ou alcanos de cadeias longas, além do uso de um emulsificante, para formar uma dispersão estável com gotas de 50-500 nm de diâmetro. Se as condições de operação forem escolhidas adequadamente, toda a formação de partículas ocorre pela entrada de um radical (iniciador é solúvel na fase aquosa) em uma gota pré-existente da miniemulsão, a qual será então o *locus* de polimerização.

Miniemulsões são classicamente definidas como dispersões aquosas de gotículas de óleo relativamente estáveis dentro de uma faixa de tamanho de 50-500 nm, preparadas por um sistema contendo óleo, água, um surfatante e um "co-estabilizador" (LANDFESTER et al., 1999).

Na primeira etapa do processo de polimerização em miniemulsão, pequenas gotas estáveis de 50-500 nm são formadas pela dispersão de um sistema contendo a fase dispersa (gotas líquidas, óleo), a fase contínua (fase aquosa), um surfatante e um co-estabilizador (normalmente um hidrófobo, ou seja, não tem afinidade com a água) (LANDFESTER, 2006). Para fazer esta dispersão é necessário aplicar um mecanismo de alta agitação para alcançar um estado estacionário obtido pelo equilíbrio da taxa de quebraamento e coalescência.

Na segunda etapa, estas gotas são polimerizadas sem mudar suas identidades. O tamanho das gotas, diretamente depois da miniemulsão, depende principalmente das quantidades e tipos de surfatante e co-estabilizador e das condições de dispersão. O princípio da polimerização em miniemulsão é representado na Figura 2.1.

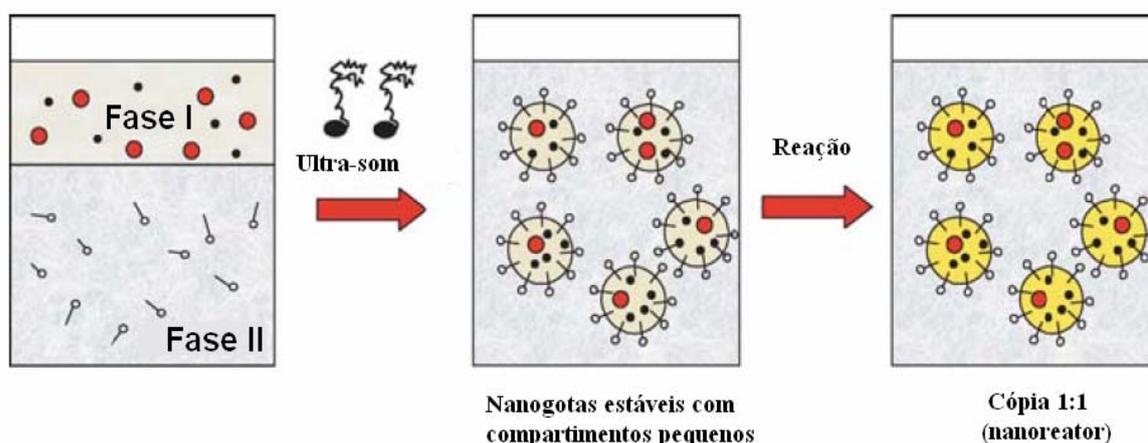


Figura 2.1 - Princípio da polimerização em miniemulsão. (LANDFESTER, 2006)

De acordo com LANDFESTER (2001), estes são os fatores chaves da formulação de miniemulsão. Sendo que o tamanho da gota de monômero muda também, completamente e rapidamente depois da dispersão, a fim de se aproximar ao estado pseudo-estacionário. Entretanto, uma vez que este estado é alcançado, o tamanho da gota do monômero parece não mais ser uma função da energia de dispersão, supondo que um mínimo requerido já foi alcançado.

A idéia da polimerização em miniemulsão é iniciar a polimerização em cada uma das gotas pequenas e estáveis, isso significa que, a polimerização ocorre em pequenas nanogotas ou nanoreatores. UGELSTAD et al. (1973) (apud LANDFESTER, 2001) publicou os primeiros resultados onde as gotas com tamanhos menores que 700 nm serviam como *locus*

de polimerização de poliestireno. A homogeneização foi obtida com o lauril sulfato de sódio (SLS), utilizado como surfatante, e o álcool cetílico (CA), utilizado como um co-estabilizador, que resultou em uma distribuição larga de tamanho de partículas. Uma continuação deste trabalho foi publicada um ano mais tarde, mostrando que a adição do álcool cetílico aumenta a estabilidade das partículas. Isto indicou que a polimerização em miniemulsão conduz a uma distribuição larga de tamanho, e isso se deve à deficiência na homogeneização naquele intervalo de tempo.

Em 1979, foi descrito o uso do sonificador para o processo de dispersão das miniemulsões, por DURBIN et al. 1979 (apud LANDFESTER, 2001). O termo miniemulsão foi criado mais tarde por CHOU et al. (1980) (apud LANDFESTER, 2001).

A miniemulsão pode apresentar algumas vantagens sobre a emulsão convencional. Por exemplo, se a polimerização envolve um composto muito insolúvel, este apresenta dificuldade para passar pela fase aquosa em emulsão convencional para entrar nas partículas, mas pode ser adicionado diretamente nas gotas da miniemulsão que são o *locus* de polimerização. O látex formado por miniemulsão também pode apresentar uma viscosidade e estabilidade coloidal diferente da emulsão convencional.

Em princípio, depois do preparo da miniemulsão, existem dois mecanismos que podem alterar o número e o tamanho das gotículas: a degradação difusional (Ostwald ripening) e a coalescência entre as gotas.

### **2.3.1 DEGRADAÇÃO DE OSTWALD E COALESCÊNCIA**

Quando uma emulsão óleo em água que contém surfatante é submetida a uma força de cisalhamento forma uma dispersão com uma distribuição de tamanho de gotas.

A degradação difusional (Ostwald ripening) e a coalescência podem levar a desestabilização e subsequente quebra da emulsão. Para criar uma emulsão estável de gotas muito pequenas, a qual, por razões históricas, é chamada de miniemulsão, as gotas devem ser estabilizadas contra a degradação de Ostwald por processos difusionais e contra a coalescência por colisões. Estes mecanismos podem ser observados na Figura 2.2.

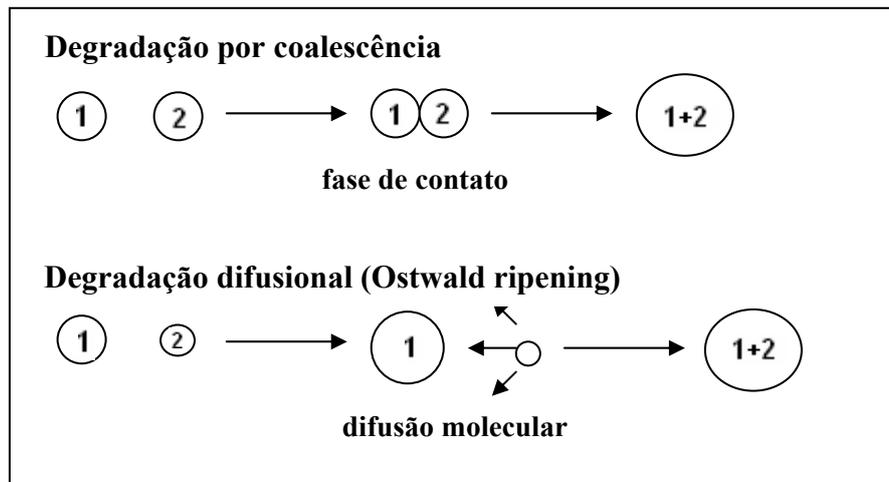


Figura 2.2 - Mecanismos de degradação. (ASUA, 2002)

A transferência de massa das gotas menores para as maiores (Ostwald ripening) determina o destino da distribuição. Se as gotas pequenas não são estabilizadas contra a degradação difusional, elas vão desaparecer, aumentando a média do tamanho da gota. Com isto, conclui-se que o desaparecimento pode ser bem rápido para gotas pequenas.

Com a utilização de um co-estabilizador, usualmente um hidrófobo (que normalmente é altamente solúvel no monômero e insolúvel em água), para a preparação de miniemulsões, a estabilidade da emulsão é significativamente aumentada, pois este impede eficientemente a degradação das gotas menores por criar uma pressão osmótica em cada gota. A exigência mais importante do hidrófobo é sua baixa solubilidade em água.

Portanto, a escolha do co-estabilizador é um fator importante, pois este permanece no polímero final e pode ter efeito negativo nas propriedades do polímero. Por este motivo, é usual utilizar substâncias que são interessantes para a aplicação no polímero final, como por exemplo, plastificantes oligoméricos. Normalmente utilizam-se agentes hidrófobos tais como hexadecano, alquil mercaptano (é um agente de transferência de cadeia que também atua como hidrófobo). Atualmente foi observado também o uso de hidrófobo (óleo) biodegradável capaz de dissolver drogas lipofílicas.

Como os co-estabilizadores não podem difundir-se prontamente na fase aquosa (devido a sua solubilidade extremamente baixa em água), ao remover monômero de uma pequena gota, ocorrerá um aumento na concentração do co-estabilizador e também da energia livre. Por esta razão, o uso de co-estabilizantes irá retardar significativamente, ou mesmo impedir o Ostwald ripening (transferência de monômero de gotas menores para gotas maiores para reduzir a energia superficial total do sistema), e assim manter estáveis as gotas pequenas

durante a polimerização. Para uma polimerização em miniemulsão ideal, não existe transferência de massa envolvida.

Além da difusão molecular da fase dispersa, uma desestabilização da emulsão também pode ocorrer pelo processo de colisão ou coalescência. Este processo ocorre quando duas ou mais gotas estão suficientemente próximas para permitir um contato destas gotas, e assim essas gotas tendem a formar uma única maior. A estabilização contra a coalescência é efetuada adicionando um surfatante apropriado, o qual promove a estabilização eletrostática e/ou estérica das gotas, (CHOU et al., 1980).

O látex formado na polimerização em miniemulsão é opaco, tem aparência de leite e é essencialmente uma cópia de gotas originais polimerizadas. O tamanho de cada partícula formada é basicamente determinado pelo processo de rompimento e de estabilidade da gota de monômero, e não através de parâmetros de polimerização (LANDFESTER et al. 1999).

### **2.3.2 SISTEMAS DE DISPERSÃO**

A dispersão das miniemulsões pode ser obtida por meio de diferentes métodos. Nos primeiros trabalhos publicados, foi utilizado um agitador mecânico. A emulsificação mecânica começa com uma pré-mistura das fases fluidas que contêm um surfatante e um co-estabilizador (hidrófobo). A emulsificação inclui duas etapas. Primeiramente, a deformação e o rompimento das gotas, que aumentam a área superficial específica da emulsão, e em seguida, a estabilização das gotas pelo surfatante.

Diferentes equipamentos estão disponíveis comercialmente para a emulsificação. Os mais importantes são sistemas do tipo rotor-estator e homogeneizadores de alta pressão. A ultrasonificação é usada, especialmente, para a homogeneização de pequenas quantidades, visto que o microfluidizador ou o homogeneizador de alta pressão são necessários para uma emulsificação de grandes quantidades produzindo uma dispersão bastante homogênea. Existem diversos mecanismos possíveis para o rompimento e formação da gota sob a influência do ultra-som. Um deles é a formação das gotas em consequência das oscilações instáveis da interface líquido-líquido.

O sonificador produz ondas de ultra-som que causam a oscilação das moléculas próximas ao principal local de propagação das ondas. Durante o ciclo de compressão, a distância média entre as moléculas decai, enquanto que durante a rarefação a distância entre

as moléculas aumenta. A rarefação resulta numa pressão negativa que pode causar a formação de vácuo ou cavitação. Em ciclos sucessivos de compressão de onda, as bolhas são forçadas a contrair e podem desaparecer totalmente. As ondas de choque produzidas e o total colapso das bolhas causam a quebra das gotículas de monômero. Um aspecto associado com o sonificador é que, como mostra a Figura 2.3, somente uma pequena região do fluido ao redor do sonificador é diretamente afetada pelas ondas de ultra-som. Logo, para ocorrer a quebra, as gotículas de monômero devem passar através dessa região. Por isso, quando é usada a sonificação para formar a miniemulsão, uma agitação adicional precisa ser usada para garantir que todo o fluido passe através da região de sonificação. Esse processo cria uma miniemulsão que é dependente do tempo de sonificação, sendo que o tamanho das gotículas deve diminuir com o tempo de sonificação. Inicialmente a redução é pronunciada e com o passar do tempo o tamanho da gota tende a valores assintóticos que dependem da formulação, da energia embutida e da quantidade do meio reacional (ASUA, 2002).

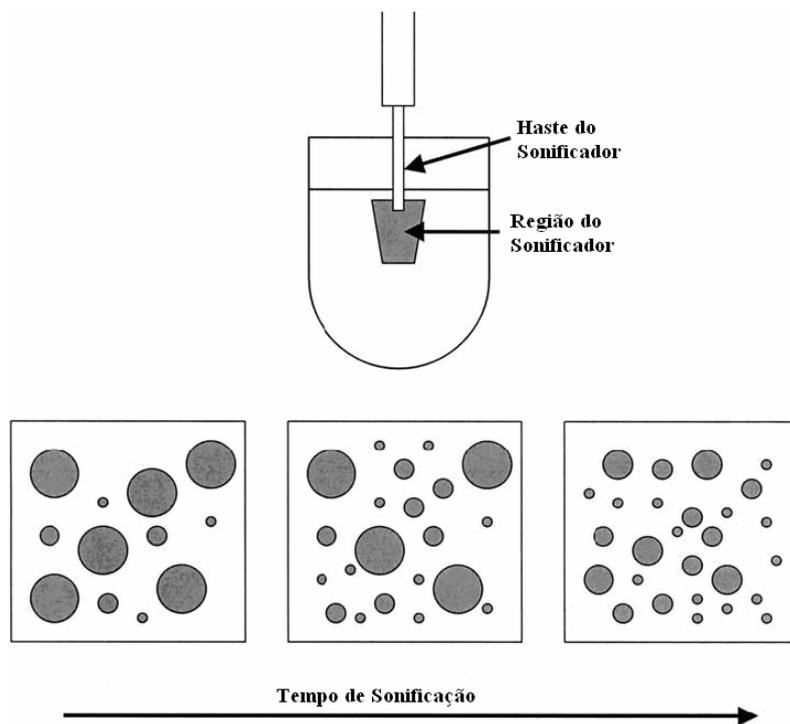


Figura 2.3 - Esquema do processo de sonificação. (ASUA, 2002)

O processo de homogeneização pode ser avaliado por diferentes métodos, por exemplo: medida da turbidez e da tensão superficial. No decorrer do processo de ultrasonificação o tamanho da gota diminui e, conseqüentemente, a interface óleo/água aumenta. Uma quantidade constante de surfatante tem que ser distribuída em uma maior área de interface. A tensão superficial aumenta se as gotas não forem completamente cobertas por

moléculas de surfatante, pois há sempre um equilíbrio entre o surfatante na interface água/óleo e na interface água/ar (LANDFESTER, 2001) e isto pode ocorrer com o aumento da área superficial das partículas com a diminuição do tamanho das gotas.

### **2.3.3 CONTROLE E VARIAÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULAS**

Segundo ASUA (2002), as miniemulsões do monômero após uma eficiente homogeneização podem ser armazenadas por algumas horas até que sejam polimerizadas.

Durante o estágio de homogeneização, a distribuição do tamanho das gotas resulta da interação entre os seguintes fenômenos:

- Rompimento das gotas que, dependendo do dispositivo de homogeneização utilizado, é causado pela turbulência, cavitação, força de extensão e forças de colisão;
- Coalescência das gotas que dependem do fluxo padrão do dispositivo de homogeneização e do sistema de surfatante usado para estabilizar as gotas de monômeros;
- Degradação das gotas por difusão de monômero (Ostwald ripening). Por causa da contribuição da energia de superfície, o potencial químico do monômero nas gotas pequenas é maior que nas gotas maiores ou superfícies planas. Portanto, a difusão do monômero ocorre das gotas pequenas para as grandes. Este processo pode ser minimizado usando um co-estabilizador e isto contribui para reduzir o tamanho de partícula durante o estágio de homogeneização.

Uma vez que elas são formadas, as miniemulsões podem ser estocadas por algum tempo até elas serem polimerizadas. Durante este estágio, o tamanho das gotas pode aumentar por causa da:

- Coalescência das gotas causada pela colisão das gotas devido ao movimento Browniano e forças de Van der Waals. A extensão deste processo depende fortemente do sistema de surfatante usado;
- Degradação das gotas por difusão de monômeros, que frequentemente é o mecanismo mais importante para o aumento do tamanho das gotas de monômero.

Os mecanismos que podem ocasionar a coalescência de partículas em uma emulsão polimérica foram descritos por LOWRY et al. 1986, (apud ARAÚJO, 1999) e são:

- Movimento Browniano, cuja ação de coalescência é induzida pela energia térmica contidas nas partículas coloidais, onde a intensidade de movimento é diretamente proporcional à temperatura e inversamente proporcional ao tamanho de partícula.
- Agitação do fluido pelo agitador, de maneira que se o fluido estiver em movimento devido à agitação mecânica, há a formação de gradientes de velocidade, que podem aumentar a força e frequência das colisões.
- Coagulação na interface ar-líquido, que ocorre quando as partículas são adsorvidas nesta interface, mas este tipo de coagulação pode ser minimizado pelo controle da área superficial gás-líquido.

#### **2.3.4 CO-ESTABILIZADOR**

Segundo SCHORK et al. (2005) o uso de co-estabilizadores em polimerização via miniemulsão visa retardar a degradação de Ostwald nas nanogotas. Portanto os co-estabilizadores têm que apresentar as seguintes propriedades: elevada solubilidade no monômero, baixa solubilidade na água e baixo peso molecular.

Conforme mencionado no item 2.3.1, após o processo de dispersão as gotas, instáveis, se submetem ao crescimento através de dois mecanismos:

1. Degradação de Ostwald (mecanismo  $\sigma_1$ ) ou;
2. Colisões (coalescência, mecanismo  $\sigma_2$ ).

Para o controle de ambos os processos é necessário obter uma formulação de miniemulsão estável. A coalescência pode ser controlada pelo uso de um surfatante eficaz. A degradação de Ostwald pode ser suprimida eficientemente pela adição de um co-estabilizador à fase dispersa que neutraliza a pressão de Laplace da gota. A pressão de Laplace representa a pressão de todo o sistema sobre as gotas, que é influenciada pela tensão interfacial, determinada pelo tipo e quantidade de surfatante adicionado, e pelo raio da gota.

Há uma concentração mínima de co-estabilizador necessário para suprimir eficientemente a degradação de Ostwald. Para o agente hidrófobo, o termo co-estabilizador

pode também ser usado. O termo co-surfatante, que é usado também na literatura, é ambíguo porque, na maioria de casos, o agente não é um co-surfatante no sentido tradicional. Um co-surfatante por definição (ATTWOOD, 1980) (apud LANDFESTER, 2001) é um agente de superfície ativa, que age junto com um surfatante abaixando a energia interfacial, mas não pode dar forma a agregados micelares. O co-estabilizador não pode difundir-se de uma gota para a outra, ficando retido em cada gota, fornecendo assim uma pressão osmótica dentro das gotas, que neutralize a pressão de Laplace. A eficácia do hidrófobo aumenta com a baixa solubilidade na água (fase contínua).

UGELSTAD, 1980 (apud LANDFESTER, 2001) mostraram que o aumento do comprimento da cadeia do hidrófobo aumenta a estabilidade da miniemulsão. A presença de hidrófobo (por exemplo, hexadecano) nas gotas do monômero reduz a energia livre da mistura da fase monomérica. Isto causa uma diminuição da concentração dos monômeros na fase aquosa.

Conforme mencionado no item 2.3.2, as gotas homogêneas da miniemulsão têm que ser preparadas usando dispositivos de elevada força de cisalhamento, tais como ultrasonificador ou o homogeneizador de alta pressão, a fim de obter gotas pequenas e com pressão de Laplace igual ou menor do que a pressão osmótica para todas as gotas após o processo de homogeneização. A existência de gotas maiores conduz à degradação da emulsão (LANDFESTER, 2001).

Utilizando uma quantidade adequada de hidrófobo e submetendo a miniemulsão a um processo eficiente de homogeneização, a dúvida é se ocorreu o equilíbrio entre a pressão de Laplace e a pressão osmótica. Caso o equilíbrio não seja alcançado, as gotas menores crescem até que as pressões entrem em equilíbrio. O estado estacionário da miniemulsificação resulta em um sistema com *estabilidade crítica*, isto é, o tamanho da gota é o produto de uma equação da taxa de fissão por ultra-som e da fusão por colisões, ou seja, quanto maior o tempo de dispersão, menor o tamanho das partículas. O equilíbrio da pressão logo após a etapa de homogeneização não é atingido, ocorre o crescimento das gotas de monômero pela difusão de uma gota pequena para uma maior (mecanismo  $\sigma_1$ ) que é suprimido eficazmente pela adição de um material muito hidrófobo, visto que o crescimento lento da gota por colisões (ou pelo mecanismo  $\sigma_2$ ) é devido às circunstâncias críticas. As gotas crescem até que as pressões entrem em equilíbrio. É, entretanto, possível obter uma estabilidade coloidal para as miniemulsões a longo prazo pela adição de uma segunda dose apropriada do surfatante após a etapa da dispersão (LANDFESTER, 2001).

O cálculo das tensões interfaciais do látex permite calcular a pressão de Laplace ( $\rho_{Laplace}$ ) exata dentro da gota original da miniemulsão de acordo com a equação 1:

$$\frac{2\gamma_{LL}}{R_g} = \rho_{Laplace} \quad (1)$$

sendo que  $R_g$  é o raio da gota e  $\gamma_{LL}$  a tensão interfacial entre a gota orgânica e fase aquosa (LANDFESTER, 2001).

A pressão de Laplace é contrabalançada pela pressão osmótica ( $\pi_{osm}$ ) que é dada por:

$$\Pi_{osm} = \frac{RTc}{M} \quad (3)$$

onde R é a constante universal dos gases, T é a temperatura do meio (K), c é concentração do hidrófobo e M a massa molar do hidrófobo.

É importante notar que o tamanho de gota não é determinado por uma pressão efetiva zero da gota, i.e.,  $\rho_{Laplace} - \pi_{osm} = 0$  que representaria um estado “real” de equilíbrio termodinâmico. Um estado de pressão efetiva igual em cada gota, também estabiliza as miniemulsões contra degradação de Ostwald; isso corresponde a encontrar o mínimo de energia livre, tendo como restrição o número constante de gotas. A razão para isto é que a pressão osmótica aumenta com decréscimo da gota a  $R_g^{-3}$ . Enquanto a pressão de Laplace se altera somente com  $R_g^{-1}$ . Isto significa que pequenas mudanças no tamanho das gotas afetam fortemente o balanço das pressões.

Dentre os co-estabilizadores mais utilizados no preparo de miniemulsões pode se destacar o álcool cetílico, hexadecano e polímeros de alto peso molecular como o poliestireno. A seguir serão apresentados sumariamente os co-estabilizadores utilizados neste trabalho.

### 2.3.4.1 ÁLCOOL CETÍLICO

Um dos agentes co-estabilizadores mais utilizados no preparo de miniemulsões é o álcool cetílico. Este composto não age como hidrófobo, pois a polaridade da molécula faz com que ela resida na superfície da gota, gerando uma estabilidade coloidal adicional. Neste caso o surfatante e o co-estabilizador formam uma estrutura ordenada na interface monômero-

água, que age como uma barreira a coalescência e a transferência mássica. A sustentação para esta teoria encontra-se no método de preparação da emulsão, bem como nas medidas experimentais de tensão interfacial. O preparo de uma emulsão que usa um álcool graxo como co-estabilizador requer uma pré-emulsificação do co-estabilizador e do surfatante na fase aquosa, antes de adicionar ao monômero. Acredita-se que com a pré-mistura do álcool graxo como co-estabilizador na fase aquosa antes da adição do monômero, uma estrutura ordenada é formada pelos dois, surfatante e co-estabilizador. Com a adição da fase monomérica (óleo), o monômero se difunde para a fase aquosa inchando estas estruturas ordenadas (SCHORK et al., 2005).

LACK et al. (1987) examinaram os aspectos interfaciais da estabilidade da miniemulsão quando utilizado álcool cetílico e laurílico. Concluíram que a estabilidade total das gotas usando álcool cetílico não é compreendida somente na estabilidade difusional. Já que o álcool cetílico mostra anfifilicidade e influencia a tensão interfacial, ele age mais como co-surfatante (como mostrado nas microemulsões) do que um hidrófobo.

UGELSTAD et al. (1973) e CHOU et al. (1980) obtiveram a melhor estabilidade para as emulsões de benzeno para uma relação molar de surfatante iônico e álcool cetílico entre 1:1 e 1:3. CHOI et al. (1985) e EL-AASSER (1984) investigaram o efeito do comprimento de cadeia do álcool graxo e a relação álcool graxo (AG): SLS sobre a estabilidade, observando a quantidade de óleo separada depois da agitação e centrifugação. O melhor resultado em relação a estabilidade da miniemulsão foi obtido para uma relação AG/SLS de 3:1 com o aumento do comprimento de cadeia do álcool. BLYTHE et al., (1999) observaram que no caso do álcool cetílico a estabilidade pode ser aumentada usando uma pequena quantidade de polímero para elevar a pressão osmótica nas partículas, pois este age como hidrófobo.

#### **2.3.4.2 HEXADECANO**

Outro co-estabilizador muito utilizado em polimerização via miniemulsão é hexadecano (HD); a sua presença nas gotas do monômero reduz a energia livre da mistura nesta fase. Isto aumenta a concentração dos monômeros nas gotas, pois evita a difusão molecular. Mas neste caso não ocorre à formação de uma barreira eficaz para a coalescência.

DELGADO (1990) (apud LANDFESTER, 2001) mostrou que um platô ocorreu com respeito à estabilidade das miniemulsões com HD/SLS em uma relação molar de 4:1. Entretanto, FONTENOT e SCHORK (1993) não puderam confirmar uma relação ideal de HD para SLS. Como o HD não interage com o SLS na interface, mas está distribuído homogeneamente no interior das gotas, a existência de uma relação ótima entre HD e o SLS não é provável.

#### **2.3.4.3 MIGLYOL 812N - NEOBEE-M5**

RAJOT et al. (2003) utilizaram o Miglyol 812N (mistura de triglicérideo capríco (50-60%) e ácido caprílico) como co-estabilizador para a obtenção de sistemas poliméricos biocompatíveis. Dando continuidade a este trabalho BATHFIELD et al. (2005) relataram que a substituição do HD, geralmente utilizado como hidrófobo, pelo Miglyol não teve uma influência marcante no tamanho das gotas. Mas para uma concentração acima de 50% de Miglyol o diâmetro inicial da partícula aumenta, e permanece com valor constante no decorrer da reação. Estes autores relatam a formação de nanocápsulas (núcleo-casca) na polimerização do PVA-Miglyol em miniemulsão. No entanto, não comprovaram a obtenção das nanocápsulas por microscopia eletrônica de transmissão (MET).

O Neobee-M5 também é uma mistura de triglicérides capríco (66%) e ácido caprílico e é utilizado frequentemente para dissolver drogas hidrofóbicas na obtenção de nanocápsulas poliméricas pelos procedimentos de emulsificação-difusão. E, portanto, é um forte candidato para ser utilizado como agente hidrofóbico nas reações de polimerização em miniemulsão.

#### **2.3.5 SURFATANTE**

Os líquidos tendem a adotar uma forma que minimize sua área superficial, numa tentativa de manter as moléculas com um maior número possível de vizinhos semelhantes. As gotas de líquido tendem a assumir a forma esférica, pois a esfera é a forma com a menor razão superfície/volume. Para se perturbar a superfície de um líquido é necessário realizar algum trabalho. A razão entre o trabalho realizado e a área de deslocamento na superfície do líquido

é chamada de tensão superficial. Este fenômeno confere ao líquido uma camada de moléculas na superfície, produto de um desbalanceamento das forças intermoleculares no líquido. A tensão superficial de um líquido pode ser reduzida pela adição de surfatantes (TADROS, 1984 e QMCWEB, 2005).

Quando um surfatante é adicionado à água, suas moléculas tentam se arranjar de modo a minimizar a repulsão entre grupos hidrofóbicos e a água: os grupos polares ficam na solução aquosa, próximo à superfície, e os grupos apolares ficam na interface água-óleo, minimizando o contato com a água. Isto gera uma diminuição na tensão superficial da água, pois provoca um desarranjo de sua superfície. O mesmo serve para surfatantes solúveis em óleo.

A proporção entre a parte hidrofílica e lipofílica de um surfatante pode ser descrita pelo valor HLB (Equilíbrio Hidrofóbico e Lipofílico). O valor HLB de um surfatante aumenta proporcionalmente ao aumento na polaridade da molécula, ou seja, ao aumento na solubilidade do surfatante no meio aquoso.

Os surfatantes utilizados para a polimerização em miniemulsão devem reunir os mesmos requisitos como os da polimerização em emulsão (EL-AASSER e MILLER, 1997): (i) devem ter uma estrutura específica com grupos polares e não-polares; (ii) devem ser mais solúveis na fase aquosa bem, como estar prontamente disponíveis para adsorção na superfície das gotas; (iii) devem adsorver fortemente e não ser facilmente deslocados quando duas gotas colidem; (iv) devem reduzir a tensão interfacial para  $5 \times 10^{-3}$  N/m ou menos; (v) devem formar um potencial eletro-cinético suficiente para as gotas em emulsão; (vi) devem ser utilizados em pequenas concentrações; (vii) devem ser relativamente baratos, não-tóxicos e seguros para manusear.

### **2.3.5.1 TIPOS DE SURFATANTE**

Podem ser utilizados surfatantes iônicos (catiônicos e aniônicos) e não iônicos para estabilização da miniemulsão e em alguns casos polímero hidrossolúveis como poli(álcool vinílico) PVOH.

Um surfatante muito utilizado é o surfatante aniônico SLS. EL-AASSER, 1977 (apud LANDFESTER, 2001) relatou o uso de surfatante catiônico para criar miniemulsões. Foi mostrado que os surfatantes catiônico e não-iônico podem ser usados para criar miniemulsões bem definidas, resultando em uma distribuição estreita de tamanhos das partículas estáveis de

látex catiônicas e não-iônicas (LANDFESTER et al., 1999). Usando quantidades molares similares surfatante catiônico bromato cetiltrimetilamônio (CTMABr) e aniônico (SLS) foram obtidos tamanhos de partícula semelhantes, mostrando que o tamanho da partícula é determinado essencialmente pelo limite da cobertura do surfatante das partículas de látex. A partir dos resultados da medida da tensão superficial, esta cobertura superficial foi determinada para ser em torno de 30%, que prova o uso muito eficiente dos surfatantes no processo de miniemulsificação.

CHERN e LIOU (1999) usaram o surfatante não-iônico nonilfenol etoxilado com uma média de 40 unidades por molécula de óxido de etileno (40 etoxilas). Foram obtidos tamanhos de partículas entre 135 e 280 nm, dependendo do tipo e da quantidade do hidrófobo. LIM e CHEN (2000) usaram o copolímero de bloco poli(metacrilato de metila)-*bloco*-poli[(*N,N*-dietilamino-) metacrilato de etila)], como surfatante e HD como hidrófobo para estabilizar a miniemulsão. Foram produzidas partículas com tamanhos entre 150 e 400 nm. Aumentando a concentração de surfatante na miniemulsão é possível aumentar a taxa de polimerização pelo aumento do número de partículas. Também é possível obter miniemulsões de acetado de vinila estáveis, empregando o poli(álcool vinílico) (PVOH) como surfatante e o HD como o hidrófobo (WANG et al., 1994).

LANDFESTER (2001) estudou o efeito do tipo e concentração de surfatantes no tamanho das gotículas da miniemulsão de estireno preparadas via dispersão por ultra-som (modelo UD-20 da Techpan). A autora observou que variando somente a quantidade de surfatante, o tamanho das gotículas pode ser variado sobre uma vasta faixa. Adicionalmente, diferentes faixas de tamanho foram obtidas dependendo do tipo de surfatante.

### **2.3.6 INICIADORES**

Nas polimerizações em miniemulsão pode ser utilizado iniciador solúvel em água ou na fase orgânica. No caso do iniciador ser solúvel na fase orgânica, o iniciador é dissolvido na fase monomérica antes da miniemulsificação e a reação se inicia dentro das gotas submicrométricas. Isso é comparável com a polimerização em suspensão onde o iniciador está presente dentro das gotas monoméricas de suspensões ( $D_p$  entre 10 $\mu$ m e 5mm). Devido ao grande tamanho das gotas da polimerização em suspensão, a polimerização não pode ser iniciada na fase contínua. Esta usualmente não é afetada pela compartimentalização dos

radicais e por tanto pode ser representada por uma polimerização em massa realizada dentro de cada uma das gotas. No caso da miniemulsão, as gotas são pequenas, e um iniciador solúvel em água também pode ser usado para iniciar a polimerização. A polimerização iniciada na fase contínua é aparentemente semelhante com a polimerização em emulsão convencional, onde o iniciador usado é geralmente solúvel em água. Entretanto, enquanto na miniemulsão os radicais formados na fase aquosa entram preferencialmente nas gotas de monômero (nucleação das gotas), na emulsão convencional, os radicais entram preferencialmente nas micelas (nucleação micelar) ou crescem na fase aquosa até sofrer nucleação homogênea.

### **2.3.6.1 INICIADOR SOLÚVEL NA FASE ORGÂNICA**

A polimerização em miniemulsão permite o uso de iniciadores solúveis em óleo. Estes iniciadores são indicados para reações que envolvem monômeros que apresentam uma alta solubilidade em água (por exemplo, MMA), evitando a nucleação secundária na fase aquosa, e também para polimerização de monômero com solubilidade extremamente baixa na água (por exemplo, metacrilato de laurila (LMA)). Neste caso, a concentração do monômero na fase aquosa não é suficiente para criar oligoradicais capazes de entrar nas gotas (LANDFESTER, 2001).

O *locus* da formação do radical na polimerização em emulsão foi estudado por ALDULCIN et al., (1991) sendo feita uma comparação entre a polimerização em emulsão e em miniemulsão. Foi observada que, usando iniciadores 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (AIBN), peróxido de laurila (LPO) ou peróxido de benzoila (BPO), os radicais são produzidos principalmente na fase óleo. Sendo que o AIBN apresenta uma produção acentuada de radicais na fase aquosa. Além disso, também foi estudada a habilidade destes iniciadores com diferentes solubilidades em água, para estabilizar gotas de monômero contra a degradação pela difusão molecular (ALDULCIN et al. 1991). Sendo observado que quanto mais hidrofóbico for o iniciador maior será a estabilidade proporcionada.

## 2.3.7 POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO VIA RADICAIS LIVRES

### 2.3.7.1 MECANISMO CINÉTICO

O mecanismo da polimerização em miniemulsão ocorre via radicais livres. Na Tabela 2.2 são apresentadas as etapas cinéticas da polimerização em miniemulsão do monômero metacrilato de metila.

Tabela 2.2 - Mecanismo cinético.

Iniciação	$I \xrightarrow{k_d} 2I \bullet$ $I \bullet + A \xrightarrow{k_{iA}} A_1 \bullet$
Propagação	$A_n \bullet + A \xrightarrow{k_{pAA}} A_{n+1} \bullet$
Transferência de cadeia para monômero	$A_n \bullet + A \xrightarrow{k_{fAA}} A_n + A_1 \bullet$
Transferência de cadeia para polímero	$A_n \bullet + \Lambda_m \xrightarrow{k_{fpAA}} \Lambda_n + A_m \bullet$
Terminação por desproporcionamento	$A_n \bullet + A_m \bullet \xrightarrow{k_{tdAA}} \Lambda_n + \Lambda_m$

### 2.3.7.2 NUCLEAÇÃO DAS PARTÍCULAS

A polimerização em miniemulsão apresenta algumas características interessantes, como a combinação de surfatante com co-estabilizador requerida para impedir a degradação da emulsão e também a utilização de um dispositivo de homogeneização para gerar gotas sub-micrométricas. A competitividade para a captação de radical é extremamente realçada com respeito as gotas grandes de monômero, encontradas geralmente nas formulações de polimerização em emulsão convencional.

A grande área superficial total das gotas na miniemulsão (por causa do pequeno tamanho destas) resulta numa maior parte do surfatante sendo adsorvido nas gotas com pouco

surfatante livre disponível para formar micelas ou estabilizar partículas precursoras formadas pela polimerização na fase aquosa. Consequentemente, o mecanismo de nucleação predominante na polimerização em miniemulsão é a nucleação das gotas.

A mudança do foco de nucleação levanta um grande interesse devido as múltiplas perspectivas e possibilidades de aplicações geradas por esta característica intrínseca da polimerização em miniemulsão. A nucleação das gotas é o fator que diferencia a polimerização em miniemulsão e a razão da sua ampla aplicação.

Como na polimerização em miniemulsão o que se procura é uma maior fração de partículas geradas pela nucleação das gotas, a presença de micelas não é desejável. O aparecimento das micelas depende do procedimento de homogeneização e da quantidade de surfatante utilizada.

HANSEN e UGELSTAD (1979) observaram que na polimerização em miniemulsão, usando hexadecano, com uma baixa intensidade de agitação, grandes gotas eram formadas e os surfatantes livres formavam micelas que davam origem a partículas pela nucleação micelar. Com o aumento da intensidade, gotas pequenas eram formadas e mais surfatante era requerido para estabilizar as gotas, sobrando menos surfatante livre para formar micelas. Por este motivo, as miniemulsões são feitas com uma intensidade alta de homogeneização, pois assim as micelas desaparecem, mais gotas são formadas e a nucleação nestas formam as partículas.

## **2.4 NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS**

As partículas ocas consistem de partículas com morfologia casca-núcleo formadas por uma casca de polímero e o núcleo contendo um não solvente que pode ser água ou um composto que se deseja evaporar ou encapsular. As nanocápsulas são nanopartículas nas quais o núcleo contém um composto que se deseja encapsular e que em algumas aplicações pode conter um composto ativo dissolvido no seu núcleo.

Neste contexto, o desenvolvimento de partículas de látex nos últimos anos significou um enorme avanço científico/tecnológico. Em coberturas arquitetônicas, tais partículas espalham a luz contribuindo para a opacidade de filmes orgânicos e reduzindo as quantidades de dióxido de titânio e extensor de pigmento utilizados na formulação das tintas. Em

revestimento para papel, suas propriedades de deformação influenciam o brilho do revestimento da folha (McDONALD & DEVON, 2002). Além disso, estas partículas são potencialmente úteis para microencapsulação e liberação controlada de medicamentos.

Diversas técnicas podem ser utilizadas para produção de nanocápsulas e partículas ocas tais como inchamento osmótico (BLANKENSHIP & KOWALSKI, 1986), encapsulação de um não solvente (McDONALD et al., 2000), emulsão de água-óleo-água (KIM et al., 1999), inchamento com um solvente (OKUBO & YOSHIMURA, 1996), nanocápsulas por miniemulsão (TIARKS et al., 2001) e incorporação de um agente expansor (WU et al., 1998), o que vem a demonstrar a flexibilidade única do processo de polimerização em miniemulsão. Devido ao forte interesse comercial no desenvolvimento destas partículas, grande parte da informação está na literatura de patentes o que limita a disponibilidade de dados qualitativos. Como exemplo de aplicações dos polímeros produzidos em emulsão e miniemulsão na área biomédica pode-se citar o uso como fase sólida para imuno-ensaios e na distribuição controlada de medicamentos no organismo.

As nanocápsulas podem ser construídas por uma variedade de materiais de diversas composições incluindo compostos magnéticos, semi-condutores, cerâmicos, biomoleculares, poliméricos e matérias compostos. Devido a sua baixa densidade, grande área superficial, estabilidade e permeabilidade superficial, as nanocápsulas são de grande interesse tecnológico e científico. São largamente usadas na encapsulação e na liberação controlada de várias substâncias e são particularmente utilizadas nas aplicações biológicas, assim como liberação controlada de drogas, células artificiais e mono-diagnósticos (BOURGEAT-LAMI, 2003).

Em comparação com a polimerização convencional em emulsão, a polimerização em miniemulsão (LANDFESTER 2001) oferece diversas vantagens quando usada como uma técnica de nanoencapsulação. Na polimerização em miniemulsão, o monômero se encontra pré-disperso em gotas de 50-500 nm, estabilizado pela combinação de um surfatante e de um co-estabilizador seletivamente solúvel na fase orgânica. O surfatante é usado para reduzir a coalescência das gotas de monômero e o co-estabilizador é usado para retardar a degradação de Ostwald (degradação difusional). Como as gotas de monômero são suficientemente pequenas e numerosas as micelas tipicamente não existem em um sistema bem preparado em miniemulsão, a nucleação das gotas de monômero se torna predominante na polimerização em miniemulsão. Numa miniemulsão bem preparada a maioria das gotas de monômero são convertidas em partículas não requerendo o transporte do monômero ou de outros compostos hidrofóbicos de um reservatório (gotas de monômero da polimerização em emulsão

convencional) para o *locus* da polimerização (partículas de polímero). Portanto, o composto a ser encapsulado já se encontra no interior do *locus* da polimerização.

### 2.4.1 SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS VIA MINIEMULSÃO

As nanocápsulas podem ser obtidas através de diversas técnicas. Alguns autores empregam a polimerização em miniemulsão a fim de obter nanocápsulas poliméricas. TIARKS et al. (2001) obtiveram nanocápsulas de PMMA usando hexadecano como hidrófobo, AIBN como iniciador organo-solúvel e o SLS como surfatante aniônico resultando em uma distribuição estreita de tamanho de partícula.

Para aplicações biomédicas, os materiais que empregados na preparação das cápsulas necessitam ser ao menos biocompatíveis. BATHFIELD et al. (2005) encapsularam, em partículas de PVAc, um hidrófobo biodegradável, o Miglyol 812N, e como surfatante não iônico biocompatível, foi usado Pluronic F68 e o macromonômero caprolactona.

A aplicabilidade das nanocápsulas pode ser expandida, entretanto, se forem usados materiais biodegradáveis e biocompatíveis. A lecitina natural é formada por fosfolípídeos não tóxicos, a qual é aprovada pelo “Food and Drug Administration” (FDA) para uso oral. A lecitina forma microemulsões estáveis na presença de co-estabilizadores e solventes orgânicos (CHANGEZ, 2006).

A polimerização em miniemulsão pode ser utilizada para a encapsulação de um composto orgânico (não solvente) pelo polímero que é formado. Com este processo é possível obter partículas de látex de estrutura núcleo-casca (sendo os núcleos compostos hidrófobos) com controle do diâmetro da partícula, fração de vazio (volume da partícula sem polímero em relação ao volume total da partícula), e da estrutura. O processo envolve inicialmente a polimerização de um monômero em uma mistura dispersa de monômero-hidrocarboneto, a qual se separa durante a polimerização, por ser o polímero insolúvel no hidrocarboneto. Essa separação de fase do polímero serve subsequentemente como o *locus* da polimerização. A morfologia da estrutura é determinada pela escolha do tipo de surfatante, pela polaridade do monômero, e pela escolha do hidrófobo que modificam a interface polímero/hidrocarboneto ou água/polímero e determinam o grau de encapsulação (envolvimento/recobrimento). O princípio do processo de encapsulação é mostrado em Figura 2.4.

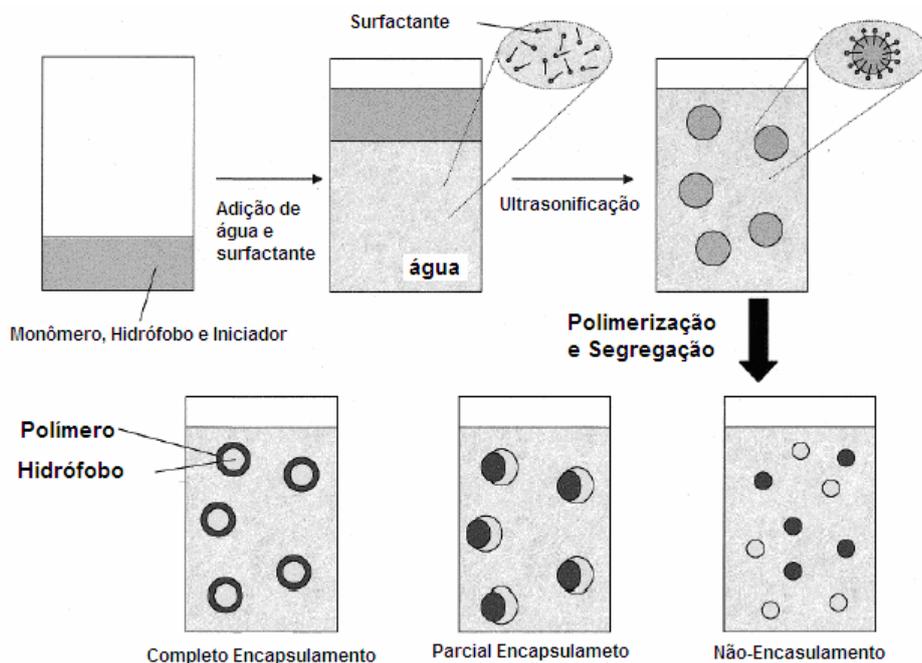


Figura 2.4 - Esquema de encapsulação. (TIARKS et al., 2001)

Esta característica torna a polimerização em miniemulsão atrativa para o nanoencapsulamento, pois o composto a ser encapsulado já se encontra no interior do *locus* de polimerização. Entretanto, os efeitos dos fatores termodinâmicos e cinéticos na separação de fase, da nucleação homogênea (e ou micelar) e a estabilidade coloidal das partículas na morfologia das partículas são de suma importância para a eficácia do método.

## 2.4.2 ANÁLISE DA TEORIA

### 2.4.2.1 TEORIA TERMÔDINAMICA

TORZA e MASON (1970) (apud LUO et al., 2004) investigaram a morfologia da partícula por análise termodinâmica. Estes autores estudaram um sistema contendo três líquidos imiscíveis: dois líquidos imiscíveis, designadas fases 1 e 3, suspensas em um terceiro líquido imiscível, fase 2, sendo todos colocadas em contato. A morfologia resultante da partícula pode ser predita pelo coeficiente de espalhamento:

$$S_i = \gamma_{jk} - (\gamma_{ij} + \gamma_{ik}) \quad (5)$$

onde o  $\gamma_{ij}$  é a tensão interfacial entre a fase i e a fase j. Se  $\gamma_{12}$  for maior que  $\gamma_{23}$ , existem somente três valores possíveis para  $S_i$ , os quais correspondem às três diferentes morfologias de equilíbrio:

Se  $S_3$  for maior que 0,  $S_2$  menor que 0, e  $S_1$  menor que 0, então a fase 1 é completamente encapsulada pela fase 3 (estrutura do casca-núcleo).

Se  $S_3$  for menor que 0,  $S_2$  for menor que 0, e  $S_1$  for menor que 0, então a fase 1 é parcialmente encapsulada (meia-lua ou estrutura meia-esfera).

Se  $S_3$  for menor que 0,  $S_2$  for maior que 0, e  $S_1$  é menor que 0, então não ocorre encapsulação (partícula sólida), vide Figura 2.5.

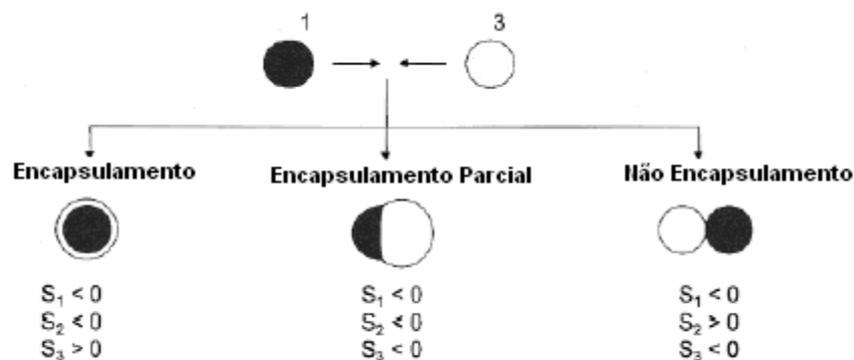


Figura 2.5 - Configurações possíveis no equilíbrio que correspondem aos três sistemas. O meio contínuo é a fase 2 (LUO et al., 2004).

TORZA e MASON (1970) (apud LUO et al., 2004) examinaram um número de compostos para provar sua teoria. Na maioria dos casos, os resultados experimentais estavam de acordo com a predição. Entretanto, há uma premissa em sua teoria que a viscosidade das gotas deve ser muito baixa. Isto é, eles assumiram que a fase líquida pode fluir livremente quando a configuração do equilíbrio é atingida. Na polimerização em miniemulsão, em que a separação da fase é induzida pela polimerização, a viscosidade dentro das partículas do látex aumenta significativamente enquanto o monômero é consumido. Pois, a mobilidade das cadeias poliméricas está relacionada a fatores tais como concentração, peso molecular do polímero e temperatura da reação. Conseqüentemente, é possível que os fatores cinéticos

afetem a morfologia, especialmente quando a separação das fases ocorre no último estágio da polimerização, no ponto em que a viscosidade dentro das partículas é muito elevada.

Com base na aproximação de TORZA e MASON (1970) (apud LUO et al., 2004), SUNDBERG et al. (1990) (apud LUO et al., 2004) apresentam uma análise termodinâmica determinando a morfologia de um polímero que encapsula gotas do óleo na escala micrométrica. Foi sugerido que agitando ou não nenhuma mudança de fase ocorre, e a única contribuição para mudança de energia livre é aquela da criação de novas interfaces. A mudança da energia total livre para uma configuração pode ser expressa abaixo:

$$\Delta G = \sum_i \gamma_i A_i - \lambda_{pla} A'_o \quad (5)$$

onde  $\gamma_i$  é a tensão interfacial da interface  $i$ ,  $A_i$  corresponde a área interfacial,  $\gamma_{pla}$  é a tensão interfacial da partícula polimérica original suspensa na água contendo um surfatante, e  $A_o'$  é sua área interfacial. Por causa de sua geometria, a variedade de morfologias tem combinações diferentes  $\gamma_i A_i$ . A morfologia do sistema termodinamicamente preferido será aquela com a mínima energia interfacial livre. Se todos os valores  $\gamma_i$  puderem ser medidos independentemente do processo de desenvolvimento da morfologia, pode-se prever a morfologia resultante da partícula. Entretanto, na prática, muitos fatores podem influenciar na tensão interfacial, incluindo o iniciador, o surfatante, o monômero, e, portanto é muito difícil obter valores precisos da tensão interfacial. Com tudo a predição qualitativa é ainda muito útil.

#### **2.4.2.2 TEORIA CINÉTICA**

GONZALEZ-ORTIZ E ASUA (1996) propuseram um conjunto de modelo dinâmico para simular e prever o processo da evolução da morfologia das partículas em polimerização em emulsão semeada. Primeiramente, são formadas as cadeias poliméricas que dão lugar a partículas. Em segundo lugar, se as novas cadeias poliméricas formadas são incompatíveis com o polímero existente no local onde elas são formadas, ocorre à separação de fases. A separação das fases conduz à formação dos domínios. Em terceiro lugar, para minimizar a energia livre de Gibbs, os grupos migram em direção de uma morfologia de equilíbrio. Durante esta migração, o tamanho dos grupos pode aumentar (1) pela polimerização do monômero dentro do grupo, (2) pela difusão das cadeias do polímero para dentro do grupo, e

(3) pela coagulação com outros grupos. As taxas dos processos 2 e 3 dependem fortemente da viscosidade da partícula. O movimento dos grupos é devido ao equilíbrio entre as forças de atração-repulsão de Van der Waals e a resistência ao fluxo de a elevada viscosidade. Estes modelos mostram que os fatores cinéticos são impostos quando a separação completa da fase é requerida.

# **CAPÍTULO III**

## **EFEITO DO TIPO DE SURFATANTE E DO CO-ESTABILIZADOR EM POLIMERIZAÇÕES DO METACRILATO DE METILA VIA MINIEMULSÃO**

Neste capítulo será apresentado um estudo que avalia o efeito do tipo de surfatante e de co-estabilizador na cinética de reações de polimerização do metacrilato de metila realizadas em batelada, bem como avaliar as características do produto produzido.

A primeira seção apresenta uma breve introdução. A segunda seção inclui uma descrição dos reagentes utilizados, da unidade experimental, bem como os acessórios utilizados para a reação de polimerização e as técnicas utilizadas para a caracterização do látex. Na terceira seção são apresentados os procedimentos experimentais. Nas duas últimas seções são apresentados os resultados obtidos nas reações em reator tipo tanque encamisado e em ampolas e as conclusões.

### **3.1 INTRODUÇÃO**

Miniemulsões são classicamente definidas como dispersões aquosas de gotículas de óleo relativamente estáveis dentro de uma faixa de tamanho de 50-500 nm, preparadas por um sistema contendo óleo, água, um surfatante e um "co-estabilizador" (GILBERT, 1995). De acordo com MILLER et al. (1995), uma polimerização em miniemulsão, preparada cuidadosamente, pode resultar em partículas de látex que têm o mesmo tamanho das gotículas iniciais. Isto significa que uma formulação de miniemulsão apropriada, que evita a coalescência das gotas e a degradação difusional (Ostwald ripening) visa um processo de cópia 1:1 de gota para partícula mantendo o número inicial. O surfatante é usado para reduzir

a coalescência das gotas de monômero e o co-estabilizador é usado para retardar a degradação de Ostwald (degradação difusional).

De acordo com LANDFESTER et al. (1999), na maioria dos casos, formulações de miniemulsão são baseadas no lauril sulfato de sódio (SLS), que é um surfatante aniônico, em combinação com um co-estabilizador seletivo para a fase orgânica. Estudos sistemáticos da influência de surfatantes catiônicos e não-iônicos na polimerização em miniemulsão também foram realizados (LANDFESTER et al. 1999).

A natureza química do surfatante é de suma importância na interação espacial na interface nanopartícula/água possibilitado, assim, um arranjo adequado e a estabilização da miniemulsão. O HLB (balanço hidrofílico/lipofílico) é um parâmetro muito utilizado na indústria como forma de se prever o grau de estabilidade que um determinado surfatante pode proporcionar, ajudando a selecionar o surfatante adequado a uma dada aplicação (HOLMBERG et al. 2002). No entanto, alguns surfatantes, apesar de apresentarem o mesmo HLB, podem ter comportamentos bem diferentes em relação à estabilização de uma dispersão. O objetivo desta etapa do trabalho foi avaliar o efeito do tipo co-estabilizador e do surfatante não iônico, com valores de HLB semelhantes, sobre a cinética das reações de polimerização do metacrilato de metila em miniemulsão e sobre o tamanho de partícula final do látex, como uma medida indireta da estabilidade proporcionada pelo surfatante, bem como avaliar o uso de biosurfatante e co-estabilizador biodegradável para obtenção de nanopartículas estáveis.

## **3.2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Nesta seção será descrita a unidade experimental e os métodos de caracterização utilizados. Nas seções 3.3 e 3.4 serão apresentados, respectivamente, o procedimento experimental e os resultados obtidos.

### **3.2.1 REAGENTES**

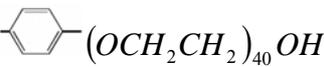
O monômero utilizado neste trabalho foi o metacrilato de metila, com grau de pureza superior a 99,94%, e concentração do inibidor 17-23 mg/kg, o qual foi fornecido pela empresa

ARINOS Química. Como iniciador, foi utilizado o peróxido de benzoíla, *BPO*, (tempo de meia-vida de uma hora a 92°C) ou o 2,2'-azo-bis-isobutironitrila, *AIBN*, (tempo de meia-vida de uma hora a 82°C), fornecidos pela empresa Vetec Química Fina LTDA, em qualidade *p. a.* Como surfatante iônico, foi utilizado lauril sulfato de sódio, *SLS*, com peso molecular de 288 g/gmol, fornecido pela empresa Nuclear, em qualidade *p. a.*

Como surfatante não iônico, foram avaliados os seguintes compostos: octilfenol etoxilado (55 etoxilas), *Triton X-705*, com peso molecular de 3822 g/gmol (30% peso água), o octilfenol etoxilado (30 etoxilas), *Triton X-305*, com peso molecular de 1502 g/gmol (30% peso água), álcool secundário etoxilado (40 etoxilas), *Tergitol 15-S-40*, com peso molecular médio ponderal de 1950 g/gmol, o álcool secundário etoxilado (30 etoxilas), *Tergitol 15-S-30*, com peso molecular de 1540 g/gmol, o nonilfenol etoxilado (40 etoxilas), *Tergitol NP-40*, com peso molecular de 1980 g/gmol (30% peso água), e o nonilfenol etoxilado (30 etoxilas), *Tergitol NP-30*, com peso molecular de 1540 g/gmol (30% peso água), todos fornecidos pela empresa DOW Brasil S.A. Além disso, também foi avaliado o álcool linear (25 etoxilas), *Lutensol® AT 25* com peso molecular de 1450 g/gmol, fornecido pela empresa BASF, em qualidade *p. a.* A Tabela 3.1 apresenta as estruturas moleculares, os pesos moleculares e os valores de HLB dos surfatantes não iônicos utilizados nos experimentos. Como biosurfatante, foi utilizada a lecitina, com peso molecular médio ponderal de 734 g/gmol, fornecido pela empresa Alfa Aesar, em qualidade *p. a.*

A água utilizada como meio contínuo para a suspensão foi destilada. Como co-estabilizador foi utilizado o hexadecano, *HD*, grau de pureza superior a 99%, o álcool cetílico, *CA*, em qualidade *p.a.*, e o triglicérides caprílico e capróico, *Neobee-M5*, sendo os dois primeiros fornecidos pela empresa Vetec Química e o último pela Spectrum. Para inertização do meio, foi utilizado nitrogênio gasoso. Vale acrescentar que todos os reagentes acima descritos foram utilizados como recebidos.

Tabela 3.1 - Características dos surfatantes não iônicos.

Nome do composto	Estrutura Molecular	HLB	Massa Molecular (g/mol)
Triton X-305 (octilfenol etoxilado com 30 EO)	$C_8H_{19}$ 	17,3	1502
Triton X-705 (octilfenol etoxilado com 55 EO)	$C_8H_{19}$ 	18,4	3822
Tergitol NP-30 (nonilfenol etoxilado com 30 EO)	$C_9H_{19}$ 	17,1	1540
Tergitol NP-40 (nonilfenol etoxilado com 40 EO)	$C_9H_{19}$ 	17,8	1980
Tergitol 15-S-30 (álcool secundário etoxilado com 30 EO)	$(C_{11-15}H_{23-31})[OCH_2CH_2]_{30}OH$	17	1540
Tergitol 15-S-40 (álcool secundário etoxilado com 40 EO)	$(C_{12-14}H_{25-29})[OCH_2CH_2]_{40}OH$	18	1950

\* EO: etoxilas

## 3.2.2 UNIDADE EXPERIMENTAL

Neste item serão descritas as unidades experimentais A e B que foram utilizadas para a realização dos experimentos apresentados neste capítulo. Estas unidades estão alocadas no Laboratório de Controle de Processos - LCP, do Departamento de Engenharia Química e de Alimentos da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC.

### 3.2.2.1 UNIDADE EXPERIMENTAL A

#### A) PREPARO DA MINIEMULSÃO

Para preparar a miniemulsão foi utilizado um homogeneizador do tipo mecânico (rotor-estator) EXTRATUR® Q-252-28, constituído por um sistema de cisalhamento que produz um fluxo turbulento com possibilidade de operar em uma velocidade de 6.000 a 24.000 rpm, fornecido pela empresa QUIMIS®. A dispersão da fase orgânica na fase aquosa

foi realizada em um recipiente de vidro com volume total de 1 litro com 8 cm de diâmetro e 20 cm de altura.

A Figura 3.1 mostra o preparo da miniemulsão no dispersor mecânico EXTRATUR® Q-252-28.



Figura 3.1 - Preparo da miniemulsão no dispersor mecânico (EXTRATUR® Q-252-28).

## **B) POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

Os experimentos iniciais foram realizados em um reator tipo tanque agitado encamisado, construído em vidro de borossilicato (FGG Equipamentos Científicos), com ausência de chicanas internas, volume total de 600 mL e diâmetro interno de 80 mm. A tampa deste reator possui entrada para a haste do agitador e um orifício que permite acesso ao meio reacional para realização de amostragem e carga dos reagentes. Existem ainda dois outros orifícios por onde são introduzidos: um termômetro de mercúrio com uma escala de -10 a 110 °C, o qual fica em contato direto com o meio reacional e exibe o valor da temperatura em °C e um tubo de vidro por onde é injetado nitrogênio a fim de tornar o meio reacional livre de oxigênio, causador de inibição na polimerização.

No reator foi utilizado um agitador com impelidor tipo hélice tripla, com diâmetro total de giro de 60 mm. A distância entre o impelidor do agitador e o fundo do reator foi de 20 mm e sua haste possui inclinação de 90° em relação à vertical. O controle da agitação é realizado por meio de um agitador mecânico modelo 713 D, da marca FISATOM, alimentado por um motor de corrente contínua com comando digital e possibilidade de operar em uma faixa de rotação de 90 a 500 rpm.

A manipulação da temperatura do meio reacional é feita pela circulação de água através da camisa do reator, sendo que esta água é aquecida por meio de um banho termostático modelo MQBTCA-100, da marca MicroQuímica, possuindo um sistema de controle proporcional-integral-derivativo (PID).

Além desses equipamentos, existe ainda um cilindro de nitrogênio pressurizado conectado ao reator, sendo que a alimentação do nitrogênio ao reator é controlada por meio de uma válvula manual. Para evitar a perda do monômero do meio reacional por evaporação e arraste, se utiliza um condensador resfriado a água e conectado a um dos bocais do reator.

A Figura 3.2 apresenta o esquema do reator e dos equipamentos auxiliares na produção do material.

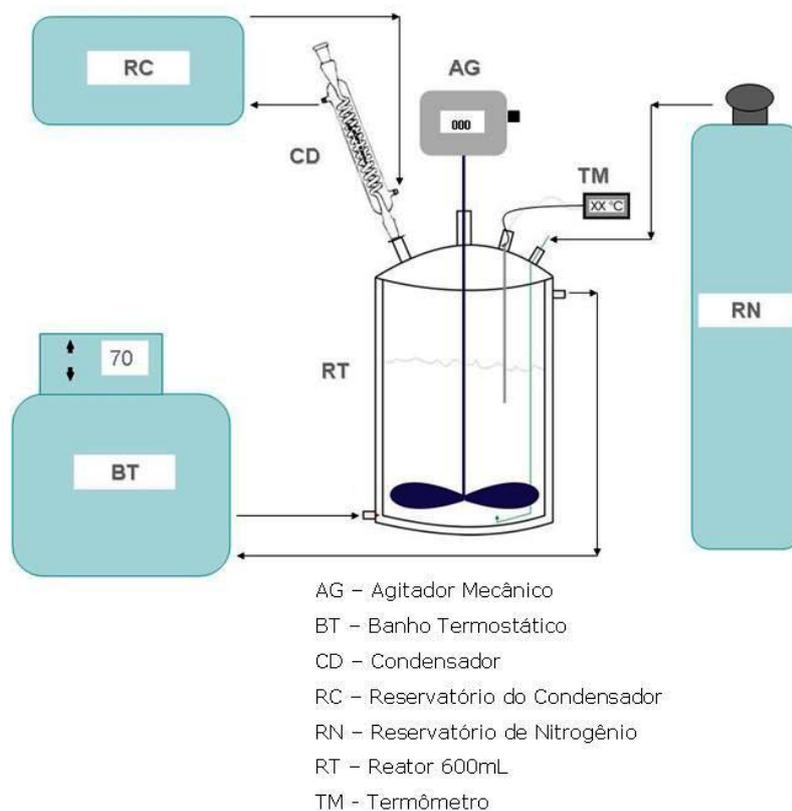


Figura 3.2 - Esquema do sistema de polimerização no reator.

### **3.2.2.2 UNIDADE EXPERIMENTAL B**

#### **A) PREPARO DA MINIEMULSÃO**

O homogeneizador utilizado para preparar a miniemulsão foi ULTRASONIC DISMEMBRATOR 500 (400W) da Fisher Scientific, constituído por um bastão de aço inox, o qual emite ondas de ultra-som que produzem cavitação no sistema, ocasionando assim o rompimento das gotas.

Para assegurar a eficiência da homogeneização se fazem necessários alguns cuidados com as dimensões e o volume do recipiente utilizado na dispersão. Pois o volume e as dimensões do recipiente utilizadas para o preparo da miniemulsão influenciam diretamente no tamanho inicial das gotículas dispersas; segundo as considerações de ASUA (2002) o volume não deve ultrapassar 30 mL para garantir uma maior homogeneidade do meio reacional. O diâmetro e altura do recipiente utilizado tem aproximadamente 3 cm e 9 cm. A homogeneização da amostra foi realizada por 4 minutos na amplitude de 60%. Para minimizar o aumento de temperatura durante a dispersão por ultra-som, a miniemulsão foi imersa em um banho de gelo.

#### **B) POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

A unidade experimental utilizada para a produção de nanopartículas é constituída por ampolas de vidro, com volume total de 18 mL com 15 cm de altura e 1 cm de diâmetro, e um banho termostático modelo MQBTCA-100, da marca MicroQuímica, possuindo um sistema de controle proporcional-integral-derivativo (PID), onde as mesmas ficam imersas no decorrer da reação.

A Figura 3.3 mostra o preparo da miniemulsão no ultra-som. A Figura 3.4 apresenta a reação em ampolas no banho termostático.

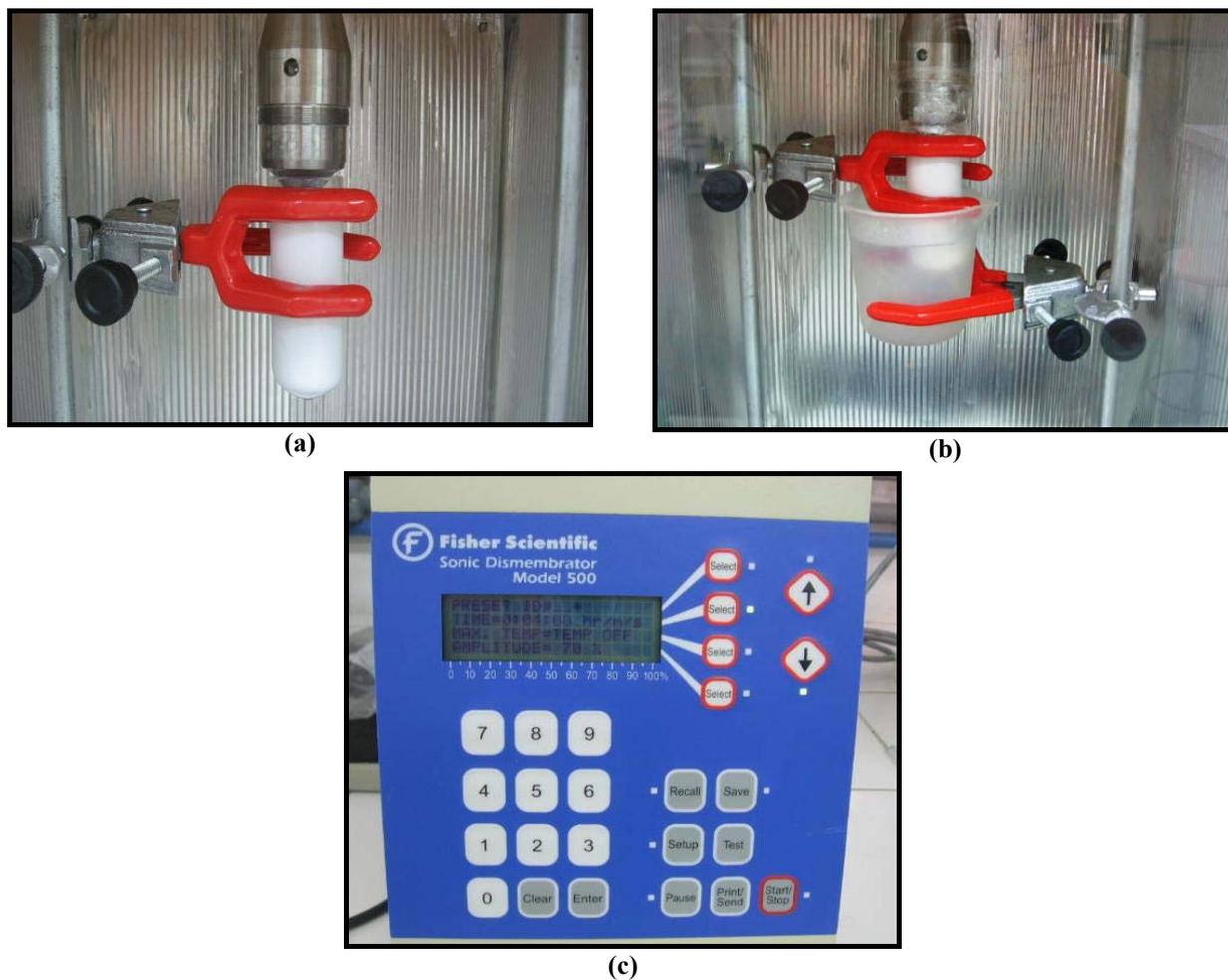


Figura 3.3 - Preparo da miniemulsão. a) Miniemulsão sendo dispersa no ultra-som. b) Dispersão imersa no banho de gelo. c) Equipamento de ultra-som (ULTRASONIC DISMEMBRATOR 500).

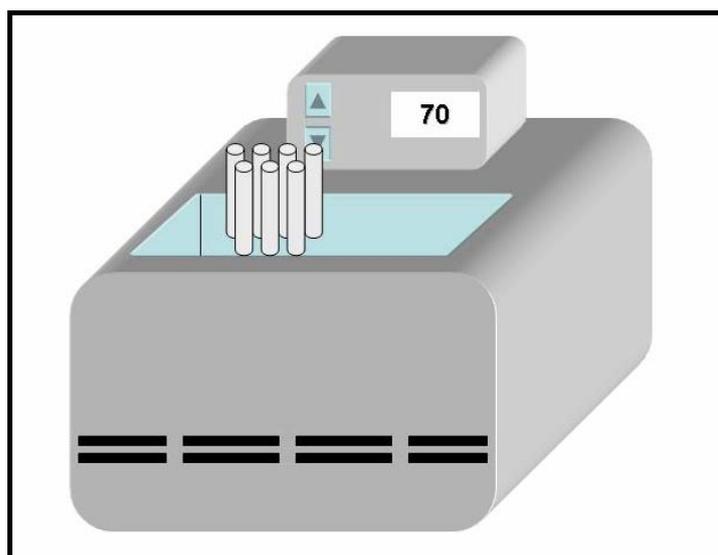


Figura 3.4 - Reação em ampolas. Banho termostático (MQBTCA-100), contendo as ampolas com as amostras de miniemulsão.

### **3.2.3 CARACTERIZAÇÃO DA MINIEMULSÃO PRODUZIDA**

Com o objetivo de avaliar a eficácia do processo de polimerização, bem como, as características do polímero obtido, algumas análises qualitativas e quantitativas se tornaram necessárias. A metodologia utilizada em cada uma dessas análises será descrita a seguir.

#### **3.2.3.1 CONVERSÃO GRAVIMÉTRICA**

A conversão gravimétrica é a razão entre a massa de polímero presente no reator e a massa de monômero alimentada. A massa de polímero é calculada a partir do resíduo seco obtido pela evaporação de uma amostra de látex em uma estufa (com ventilação forçada). Para calcular a massa de polímero é necessário subtrair a massa de hidroquinona sólida adicionada para parar a reação e a fração de sólidos não poliméricos (emulsificante, co-estabilizador e iniciador) presentes no resíduo seco.

#### **3.2.3.2 TAMANHO DE PARTÍCULA**

A medida do tamanho de partícula foi realizada utilizando equipamento de Dispersão Dinâmica de Luz (COULTER NP4 PLUS ou ZETASIZER, NANO SERIES) que determina o diâmetro médio das partículas através da taxa de difusão das partículas através do fluido. A amostra é iluminada por um feixe de laser e a luz espalhada pelas partículas é captada por um cabo de fibra ótica colocado em um determinado ângulo e transmitida para o tubo fotomultiplicador e pulso amplificador/discriminador, onde é transformada em um sinal elétrico. Como as partículas mudam de posição no fluido e em respeito às demais devido ao movimento Browniano, estas interferem na intensidade de luz captada pelo detetor. As partículas maiores mudam de posição mais devagar, e causam uma lenta flutuação de intensidade, ao contrário das menores, que se movem mais rapidamente e causam rápidas flutuações de intensidade. Estas flutuações na intensidade contêm informações sobre a taxa de difusão das partículas. Conhecendo-se o coeficiente de difusão com a equação de Stokes-Einstein, obtém-se o tamanho de partícula.

A amostra de miniemulsão para análise de tamanho de partícula final ( $D_p$ ), no COULTER NP4 PLUS, foi preparada diretamente na cubeta de vidro com 0,5 mL amostra diluída com água destilada e deionizada até atingir uma altura de 10-15mm do recipiente. Quando utilizado o ZETASIZER NANO SERIES para a análise do tamanho de partícula final não houve necessidade de diluição da amostra (diluída ou não o resultado foi o mesmo).

A Figura 3.5 apresenta o equipamento ZETASIZER NANO S utilizado na análise do tamanho médio de partícula.



Figura 3.5 - Equipamento de medida de tamanho de partícula. a) ZETASIZER NANO S, b) Amostra de miniemulsão na cubeta de análise.

### 3.2.3.3 NÚMERO DE PARTÍCULAS

O número de partículas por grama de látex é calculado a partir do diâmetro médio de partícula, obtido por Dispersão Dinâmica de Luz (COULTER NP4 PLUS no PQI-EP-USP ou ZETASIZER NANO SERIES) e da conversão obtida por gravimetria.

## 3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste item serão apresentados os procedimentos experimentais realizados no estudo da influência do tipo de co-estabilizador álcool cetílico, hexadecano ou Neobee M-5, bem como

o efeito do uso de diferentes iniciadores solúveis na fase orgânica na polimerização via miniemulsão.

### 3.3.1 PREPARO DA MINIEMULSÃO

Inicialmente foram preparadas as fases aquosa e orgânica de acordo com as formulações apresentadas nas Tabelas 3.2 a 3.6. Para este fim, ambas as fases foram agitadas separadamente por 10 minutos com agitador magnético. Somente nas reações com CA, único co-estabilizador avaliado que foi solubilizado na fase aquosa, a fase aquosa foi agitada por 40 minutos e sob aquecimento (70°C). Em seguida foi realizada a dispersão da fase orgânica na fase aquosa.

Nas reações que usaram CA ou HD como co-estabilizador esta dispersão foi realizada com um dispersor mecânico, EXTRATUR Q252-28, por 10 minutos a 7000 rpm. O efeito do tempo e das condições de dispersão sobre a cinética de reação de polimerização de estireno em miniemulsão foi determinado em um estudo anterior (ORO et al., 2005). Para minimizar o aumento da temperatura durante a dispersão, fato que pode resultar na decomposição do iniciador e, conseqüentemente, iniciar antes da hora a reação de polimerização na dispersão, foi usado um banho de gelo.

Nas reações realizadas com Neobee-M5 como co-estabilizador (Tabela 3.4) a dispersão foi realizada com um dispersor ULTRASONIC DISMEMBRATOR 500 (400W) por 4 minutos na amplitude de 60%. Também neste caso foi usado um banho de gelo para minimizar o aumento da temperatura durante a dispersão.

Tabela 3.2 - Formulações usadas nas reações de polimerização em miniemulsão de metacrilato de metila com álcool cetílico como co-estabilizador. - Diferentes tipos de surfatantes.

LÁTEX	REAGENTES					
	Fase aquosa			Fase orgânica		
	Água (g)	Tipo Surfatantes	S(g)	CA (g)	MMA (g)	AIBN (g)
CA <sub>1</sub>	318,759	Triton X – 705	5,217	2,565	58,160	0,664
CA <sub>2</sub>	320,609	Triton X – 305	5,296	2,584	57,972	0,668
CA <sub>3</sub>	321,902	Tergitol NP – 40	5,175	2,562	56,891	0,687
CA <sub>4</sub>	316,327	Tergitol NP – 30	5,237	2,515	57,104	0,664
CA <sub>5</sub>	321,521	Tergitol 15–S–40	5,287	2,660	58,776	0,671
CA <sub>6</sub>	319,511	Tergitol 15–S–30	5,411	2,598	56,839	0,668
CA <sub>7</sub>	317,830	SLS	5,238	2,577	57,494	0,697

Tabela 3.3 - Formulações usadas nas reações de polimerização em miniemulsão de metacrilato de metila com hexadecano como co-estabilizador. - Diferentes tipos de surfatantes.

LÁTEX	REAGENTES					
	Fase Aquosa			Fase Orgânica		
	Água (g)	Tipo Surfatante	S(g)	HD (g)	MMA (g)	AIBN (g)
HD <sub>1</sub>	405,132	Triton X – 705	53,51	2,646	70,00	0,49
HD <sub>2</sub>	391,212	Triton X – 305	21,03	2,646	70,00	0,49
HD <sub>3</sub>	393,813	Tergitol NP – 40	27,10	2,646	70,00	0,49
HD <sub>4</sub>	391,440	Tergitol NP – 30	21,56	2,646	70,00	0,49
HD <sub>5</sub>	382,200	Tergitol 15–S–40	39,00	2,646	70,00	0,49
HD <sub>6</sub>	382,200	Tergitol 15–S–30	30,80	2,646	70,00	0,49

Tabela 3.4 - Formulações usadas nas reações de metacrilato de metila com lecitina como surfatante. - Diferentes tipos de co-estabilizador. - Reações em ampola.

LÁTEX	REAGENTES					
	Fase aquosa			Fase orgânica		
	Água (g)	Tipo co-estabilizador	C(g)	Lecitina (g)	MMA (g)	AIBN (g)
CE <sub>1</sub>	24,00	Hexadecano	0,06	0,06	5,94	0,07
CE <sub>2</sub>	24,00	Neobee M-5	0,06	0,06	5,94	0,07

Tabela 3.5 - Formulações usadas nas reações de metacrilato de metila com Neobee M-5 como co-estabilizador. - Diferentes tipos de surfatante. - Reação em ampola.

LÁTEX	REAGENTES					
	Fase aquosa			Fase orgânica		
	Água (g)	Tipo Surfatante	S(g)	Neobee M5 (g)	MMA (g)	AIBN (g)
CN <sub>1</sub>	24,00	Lut 25* + Lecitina**	0,03 + 0,03	0,06	5,94	0,07
CN <sub>2</sub>	24,00	Lecitina**	0,06	0,06	5,94	0,07
CN <sub>2</sub>	24,00	Lutensol 25	0,06	0,06	5,94	0,07

Nota: \* Lutensol AT 25 foi solubilizado na fase aquosa. \*\* Lecitina foi solubilizada na fase orgânica.

Tabela 3.6 - Formulações usadas nas reações de metacrilato de metila com diferentes iniciadores solúveis na fase orgânica.

LÁTEX	REAGENTES					
	Fase aquosa			Fase orgânica		
	Água (g)	15-S-40 (g)	Tipo de Iniciador	I(g)	HD (g)	MMA (g)
IO <sub>1</sub>	382,20	39,00	AIBN	0,539	2,69	98,00
IO <sub>2</sub>	382,00	39,00	BPO	0,539	2,29	98,00

## **3.3.2 REAÇÕES DE POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

### **3.3.2.1 REAÇÃO NO REATOR TIPO TANQUE AGITADO ENCAMISADO**

O procedimento de partida de todas as reações foi realizado enchendo o reator com a miniemulsão preparada previamente. Em todas as reações a carga inicial do reator foi purgada por 30 minutos com nitrogênio antes do início da reação e alimentação de nitrogênio foi mantida durante toda a reação para evitar a inibição da reação pela presença de oxigênio. Foi dado início a reação de polimerização via radicais livres aquecendo a miniemulsão a temperatura de 70°C, que foi mantida por 2 horas sob agitação constante de 400 rpm.

Foram tomadas amostras de tempos em tempos (10 em 10 minutos), parando instantaneamente a reação da amostra com uma solução de hidroquinona a 1%. A conversão do monômero em polímero foi medida por gravimetria. O tamanho médio das partículas foi medido por Espalhamento Dinâmico de Luz (COULTER NP4 PLUS).

### **3.3.2.2 REAÇÃO EM AMPOLAS**

O procedimento de partida das reações em ampolas, reações com Neobee-M5 como co-estabilizador (Tabela 3.4 e 3.5), foi realizado enchendo as ampolas com a miniemulsão e colocando em banho a temperatura de 70°C, dando início a reação de polimerização via miniemulsão.

Foram tomadas amostras de tempos em tempo, em cada amostragem era retirado do banho termostático uma ampola distinta previamente identificada, parando instantaneamente a reação da amostra com uma solução de hidroquinona a 1%. A conversão do monômero em polímero foi medida por gravimetria, levando em conta a contração volumétrica, devido a diferença de densidade do polímero e do monômero. O tamanho médio das partículas foi medido por Espalhamento Dinâmica de Luz (ZETASIZER NANO S).

### 3.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foi estudado o efeito do uso de diferentes co-estabilizadores, surfatantes e iniciadores na estabilidade e no tamanho de partícula das polimerizações em miniemulsão do metacrilato de metila via radicais livres.

#### 3.4.1 EFEITO DO TIPO DE SURFATANTE NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO USANDO ÁLCOOL CETÍLICO COMO CO-ESTABILIZADOR

Na tabela 3.7 é mostrado o tamanho final das partículas, bem como a estabilidade dos látices produzidos com diferentes tipos de surfatantes usando CA como co-estabilizador.

Tabela 3.7 - Análise do tamanho final das nanopartículas de látex com álcool cetílico como co-estabilizador.

Látex	Surfatante	Grau de etoxilas	HLB	Dp (nm) (DLS)
CA <sub>1</sub>	Triton X – 705	55	18,4	165,6
CA <sub>2</sub>	Triton X – 305	30	17,3	154,3
CA <sub>3</sub>	Tergitol NP – 40	40	17,8	179,1
CA <sub>4</sub>	Tergitol NP – 30	30	17,1	155,9
CA <sub>5</sub>	Tergitol 15-S-40	40	18	131,4
CA <sub>6</sub>	Tergitol 15-S-30	30	17	141,7
CA <sub>7</sub>	SLS	-	40	96

O álcool cetílico usado como co-estabilizador é encontrado na fase aquosa e na superfície da partícula, onde tem afinidade com a água e o óleo.

Para os surfatantes Triton X-705 e Triton X-305, octilfenol com 55 e 30 etoxilas respectivamente, foi observado que a diminuição do número de etoxilas gerou uma ligeira diminuição no tamanho médio final das partículas. Para o álcool secundário com 40 e 30 etoxilas (Tergitol 15-S-40 e Tergitol 15-S-30) foi observado que, as partículas com tamanho médio final menor foram obtidas com o surfatante com mais etoxilas. Comparando os resultados do surfatante Triton X-705 e X-305 e Tergitol 15-S-40 e 15-S-30 foi observado que

a variação de tamanho das partículas com o grau de etoxilas não foi apreciável. Por tanto, não se pode afirmar que o grau de etoxilas teve um efeito considerável.

Para os surfatantes Tergitol NP 40 e Tergitol NP 30, nonilfenol com 40 e 30 etoxilas respectivamente, foi observado que uma diminuição do número de etoxilas gerou uma diminuição no tamanho médio final das nanopartículas. Isso pode ter sido ocasionado pela limitada mobilidade da molécula de surfatante que contém mais etoxilas, no momento da partição e formação das nanopartículas. Porém, vale ressaltar que a variação do tamanho de partícula não foi apreciável. Apesar do número de moles ter variado em função dos diferentes pesos moleculares dos surfatantes.

Foi observado que para os surfatantes Triton X- 305, Tergitol NP 30, Tergitol 15-S-30, com mesmo grau de etoxilas, não houve diferença apreciável entre os tamanhos médios finais das partículas para as condições usadas com 20% de fase orgânica.

Para o surfatante aniônico SLS o tamanho médio das partículas foi de 96 nm, sendo este o menor tamanho obtido usando CA como co-estabilizador. Este fato pode ter ocorrido devido a uma melhor estabilização das nanogotas no momento da dispersão, visto que o SLS é um surfatante aniônico de baixo peso molecular com elevada mobilidade, promovendo uma barreira eletrostática efetiva minimizando a coalescência das partículas.

### 3.4.2 EFEITO DO TIPO DE SURFATANTE NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO USANDO HEXADECANO COMO CO-ESTABILIZADOR

A Tabela 3.8 mostra o tamanho médio final das partículas e número de partículas dos látices produzidos com diferentes tipos de surfatantes usando HD como co-estabilizador.

Tabela 3.8 - Análise do tamanho final das partículas de látex com diferentes tipos de surfatantes.

Látex	Surfatante	Grau de etoxilas	Dp (nm) (DLS)	Np (g/látex) (DLS)
HD <sub>1</sub>	Triton X – 705	55	84,7	5,02 x 10 <sup>14</sup>
HD <sub>2</sub>	Triton X – 305	30	147	9,96 x 10 <sup>13</sup>
HD <sub>3</sub>	Tergitol NP – 40	40	90,9	4,32 x 10 <sup>14</sup>
HD <sub>4</sub>	Tergitol NP – 30	30	160	1,81 x 10 <sup>13</sup>
HD <sub>5</sub>	Tergitol 15–S–40	40	92	4,12 x 10 <sup>14</sup>
HD <sub>6</sub>	Tergitol 15–S–30	30	100	3.50 x 10 <sup>14</sup>

O co-estabilizador hexadecano é dissolvido na fase orgânica. Segundo LANDFESTER et al. (2001) por meio análises de espalhamento de nêutrons de baixo ângulo (SANS) foi verificado que o hexadecano se encontra disperso homogeneamente nas gotas e não apresenta nenhuma atividade interfacial.

Para os surfatantes Triton X-705 e X-305 e o Tergitol NP 40 e 30, mantendo o mesmo número de moles para os diferentes tipos de surfatante, foi observado que o aumento do número de etoxilas gerou uma diminuição expressiva no tamanho final das partículas ao utilizar o hexadecano como co-estabilizador. Este mesmo efeito não foi observado ao utilizar o CA, provavelmente porque o CA ( $C_{16}H_{35}OH$ ) se encontra na interface das nanogotas limitando a difusão e mobilidade das moléculas de surfatante com peso molecular maior (maior grau de etoxilas). Enquanto o HD ( $C_{16}H_{35}$ ) se encontra no interior das partículas, sem interferir na estabilização proporcionada pelo surfatante. Portanto, no caso em que a mobilidade do surfatante não é o fator limitante e para valores de HLB próximos, o maior grau de etoxilas gera uma maior estabilidade devido a maior área de recobrimento por molécula de surfatante.

Comparando os resultados do Tergitol 15-S-30 e 15-S-40 foi observado apenas uma ligeira redução de tamanho com o aumento do grau de etoxilas. Comparando os resultados dos experimentos com CA com os do HD pode ser constatado que o menor tamanho de partícula foi obtido ao utilizar HD.

A Figura 3.7 mostra a comparação das evoluções das curvas de conversão durante a reação de polimerização via miniemulsão com uso de surfatantes com diferentes graus de etoxilas (Tergitol 15-S-40 e 15-S-30). Foi observado que a taxa de conversão é muito elevada em ambas reações sendo atingido 100% antes dos 20 minutos de reação, não sendo possível afirmar que o tipo de surfatante utilizado tenha interferido na taxa de polimerização. Um comportamento semelhante foi detectado com os demais surfatantes.

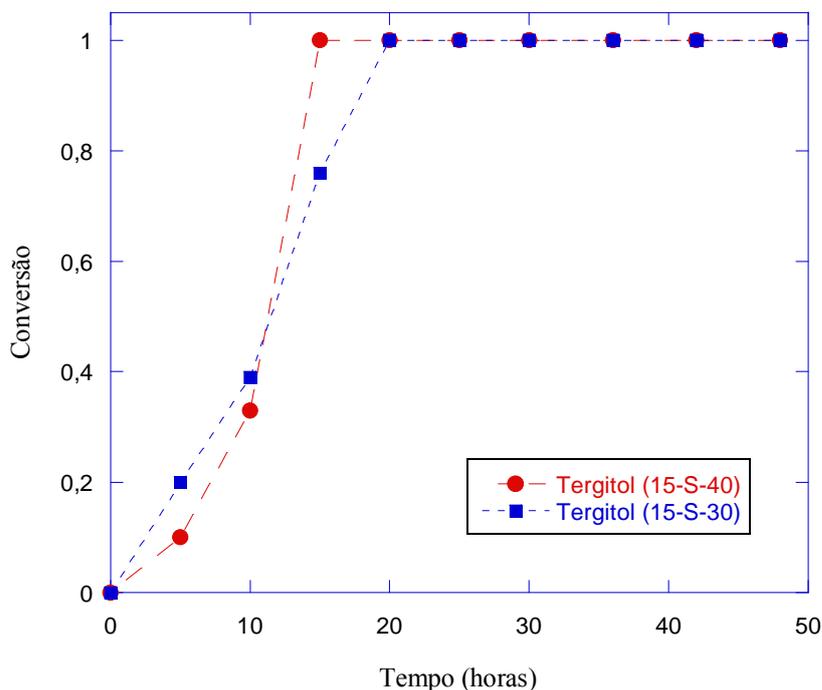


Figura 3.6 - Comparação das evoluções da conversão durante reações com surfatantes com diferentes graus de etoxilas.

### 3.4.3 EFEITO DO TIPO DE CO-ESTABILIZADOR USANDO LECITINA COMO BIOSURFATANTE NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO

Na Tabela 3.9 serão apresentadas as características (conversão, tamanho médio e número de partícula) dos látices produzidos com lecitina como biosurfatante.

Tabela 3.9 - Análise do tamanho final das partículas com lecitina como surfatante.

Látex	Co-estabilizador	X (%)	Dp (nm) (DLS)	Np (g/látex)
CE <sub>1</sub>	Hexadecano	100	174	5,45 x 10 <sup>13</sup>
CE <sub>2</sub>	Neobee M-5	100	181	4,22 x 10 <sup>13</sup>

Utilizando a lecitina como biosurfatante e comparando a eficiência do co-estabilizador hexadecano com o Neobee M-5 foi possível observar uma ligeira diferença no diâmetro médio das partículas. Concluindo que a substituição do hexadecano, um co-estabilizador tido

como padrão na literatura, por Neobee M-5 pode se igualar em relação a estabilidade e ainda ser biodegradável podendo assim obter partículas de interesse.

### 3.4.4 EFEITO DO TIPO DE SURFATANTE USANDO O NEOBEE M-5 COMO CO-ESTABILIZADOR NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO

Na Tabela 3.10 serão apresentadas as características (conversão, tamanho médio e número de partículas) dos látices produzidos com co-estabilizador Neobee-M5.

Tabela 3.10 - Análise do tamanho final das partículas com Neobee M-5 como co-estabilizador.

Látex	Surfatante	X (%)	Dp (nm) (DLS)	Np (g/látex)
CN <sub>1</sub>	Lut AT 25 + Lecitina	77	181	2,98 x 10 <sup>13</sup>
CN <sub>2</sub>	Lecitina	85	209	4,22 x 10 <sup>13</sup>
CN <sub>3</sub>	Lutensol AT 25	91	5070	1,59 x 10 <sup>9</sup>

O co-estabilizador Neobee M-5 biodegradável pode ser utilizado como meio para solubilizar drogas lipofílicas. A lecitina biodegradável e o Lutensol AT 25 biocompatível são os surfatantes utilizados nestes experimentos.

Para a obtenção do látex CN<sub>1</sub>, foi usada uma combinação de lecitina e Lutensol AT 25 (álcool linear com 25 etoxilas) e foi observado que o tamanho médio das partículas foi ligeiramente menor do que quando usado apenas a lecitina (CN<sub>2</sub>). Isto se deve talvez ao fato de que a lecitina tem em sua estrutura molecular duas cadeias de carbonos (cauda) que agem estabilizando a partícula com a fase orgânica, e moléculas de fósforo (cabeça) que agem estabilizando a partícula com a fase aquosa. Quando é utilizada uma mistura de lecitina e Lutensol AT 25 (cauda) que age estabilizando a partícula com a fase aquosa e a cadeia de carbonos que age estabilizando a partícula com a fase orgânica, esta combinação pode ter aumentado a estabilização da partícula na fase aquosa visto que a lecitina é quase insolúvel em água e deve apresentar uma menor mobilidade. Mas o índice de dispersão das partículas do látex final foi menor quando foi utilizada apenas lecitina.

Quando utilizado apenas o Lutensol AT 25 o tamanho final das partículas foi de aproximadamente 5 µm, houve a coagulação das partículas. Isto pode ter ocorrido por

deficiência de surfatante na estabilização das partículas, sendo que foi utilizada a metade do número de moles quando comparado com a lecitina.

### 3.4.5 EFEITO DE DIFERENTES INICIADORES SOLÚVEIS NA FASE ORGÂNICA

Neste item serão apresentadas as características dos látices produzidos com diferentes iniciadores solúveis na fase orgânica. Na tabela 3.11 é mostrado o tamanho médio final e o número de partículas.

Tabela 3.11 - Análise do tamanho final das partículas de látex com diferentes iniciadores.

Látex	Iniciador	X (%)	Dp (nm) (DLS)	Np (g/látex)
IO <sub>1</sub>	AIBN	100	84,20	5,59 x 10 <sup>14</sup>
IO <sub>2</sub>	BPO	100	91,70	3,52 x 10 <sup>14</sup>

O látex IO<sub>1</sub> (AIBN) obteve um diâmetro médio de partícula ligeiramente menor que o IO<sub>2</sub> (BPO) isso ocorreu devido a taxa de decomposição do AIBN ser maior que do BPO a mesma temperatura, podendo assim nuclear mais partículas no mesmo intervalo de tempo.

A Figura 3.8 mostra a comparação das evoluções das curvas de conversão durante as reações de polimerização via miniemulsão com diferentes iniciadores organo-solúveis. Conforme era esperado, para o AIBN, com tempo de meia-vida de 1 hora a 82°C, a conversão de 100% foi atingida aos 20 minutos de reação e para o BPO, com tempo de meia-vida de 1 hora a 92°C, em 25 minutos. Como a concentração de iniciador é elevada, o efeito do tipo de iniciador não é muito significativo.

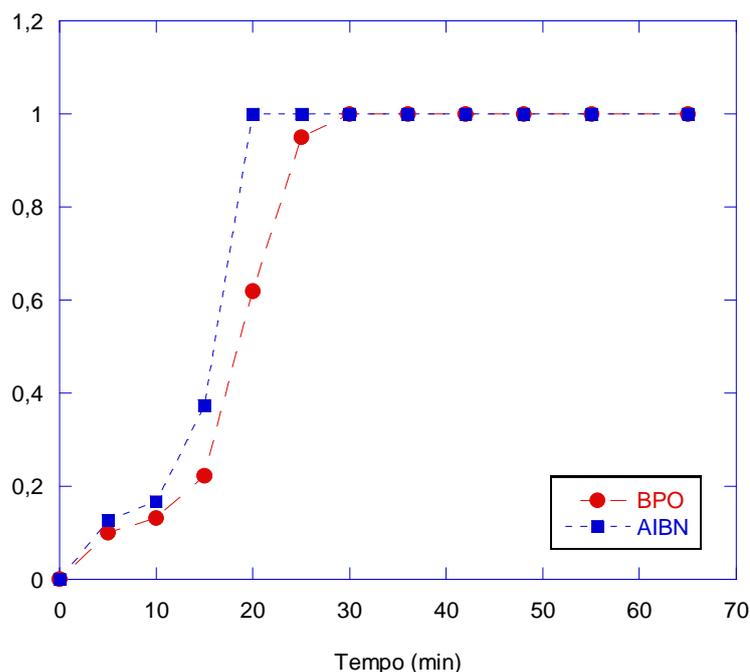


Figura 3.7 - Comparação da evolução da conversão durante reações realizadas com diferentes tipos de iniciadores.

### 3.5 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que surfatantes não iônicos com balanços hidrofílico e lipofílico (HLB) semelhantes apresentam comportamentos distintos frente a estabilização de partículas poliméricas formadas em miniemulsão. Para os surfatantes octilfenol e nonilfenol etoxilados, o maior grau de etoxilas promoveu uma melhor estabilização das partículas poliméricas. Já os álcoois secundários com graus de etoxilas 30 e 40 apresentaram um comportamento semelhante em relação a estabilidade das partículas. Aparentemente, o álcool secundário com 30 etoxilas apresentou uma melhor capacidade de estabilização quando comparado com os surfatantes nonilfenol e octifenol com mesmo grau de etoxilas.

Em relação a eficiência dos co-estabilizadores foi concluído que a substituição do hexadecano pelo Neobee M-5 pode se igualar em relação a estabilidade e ainda ser biodegradável podendo assim ser usado na obtenção de partículas de interesse para fins biomédicos. Neste mesmo contexto o uso da lecitina, biodegradável, foi eficiente na estabilização das partículas.

# **CAPÍTULO IV**

## **OBTENÇÃO DE NANOCÁPSULAS DE METACRILATO DE METILA VIA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

Neste capítulo será apresentada metodologia empregada na obtenção das nanocápsulas poliméricas, bem como a caracterização e os resultados obtidos na polimerização em miniemulsão. O tipo e quantidade de surfatante e co-estabilizador são avaliados afim de estabelecer uma formulação ideal para a produção de nanocápsulas utilizando compostos biocompatíveis e biodegradáveis com núcleos bem definidos. A eficiência do processo de dispersão também é verificada avaliando se o tamanho da partícula depende da energia e do tempo empregado no processo de dispersão.

### **4.1 INTRODUÇÃO**

Nanocápsulas poliméricas consistem de partículas submicrométricas formadas por uma casca de polímero e um núcleo contendo um não solvente ao polímero, que pode ser água ou um composto orgânico que se deseje encapsular e que em algumas aplicações pode conter um composto ativo dissolvido. Estas partículas são potencialmente úteis para microencapsulação e liberação controlada de medicamentos. Diversas técnicas podem ser utilizadas para produção de nanocápsulas tais como inchamento osmótico (BLANKENSHIP & KOWALSKI, 1986), encapsulação de um não solvente (McDONALD et al., 2002), emulsão de água-óleo-água (KIM et al., 1999), inchamento com um solvente (OKUBO & YOSHIMURA, 1996), nanocápsulas por polimerização em miniemulsão (TIARKS et al., 2001) e incorporação de um agente expensor (WU et al., 1998). A obtenção de nanocápsulas

via polimerização em miniemulsão apresenta como vantagem em relação aos demais métodos a possibilidade de se obter as nanocápsulas em apenas uma única etapa de reação.

Em comparação com a polimerização convencional em emulsão, a polimerização em miniemulsão (ANTONIETTI et al. 2002) oferece diversas vantagens quando usada como uma técnica de nanoencapsulação. Na polimerização em miniemulsão, o monômero se encontra pré-disperso em gotas de 50-500 nm, estabilizado pela combinação de um surfatante e de um co-estabilizador seletivamente solúvel na fase orgânica. O surfatante tem a função de estabilizar as gotas de monômero, diminuindo a pressão de Laplace e evitando a coalescência das gotas de monômero. Já o co-estabilizador retarda a degradação de Ostwald (degradação difusional). A escolha do co-estabilizador apropriado é um fator muito importante para a formulação de miniemulsões estáveis: sendo que muitos trabalhos descrevem o uso de álcool cetílico e hexadecano. Como as gotas de monômero são suficientemente pequenas e numerosas as micelas tipicamente não existem em um sistema bem preparado em miniemulsão e a nucleação das gotas de monômero se torna predominante na polimerização em miniemulsão. Acredita-se que a maioria das gotas de monômero são diretamente convertidas em partículas não requerendo o transporte do monômero ou de outros compostos hidrofóbicos de um reservatório (gotas de monômero da polimerização em emulsão convencional) para o *locus* da polimerização (partículas de polímero). Esta característica torna a polimerização em miniemulsão atrativa para o nanoencapsulação, pois o composto a ser encapsulado já se encontra no interior do lócus de polimerização. Entretanto, os efeitos dos fatores termodinâmicos e cinéticos na separação de fases e na morfologia das partículas são de suma importância para a eficácia do método.

Poucos trabalhos foram publicados empregando a polimerização em miniemulsão para obtenção de nanocápsulas poliméricas. TIARKS et al., (2001) obtiveram nanocápsulas de PMMA usando hexadecano como hidrófobo, no entanto, este composto não é biocompatível. Para aplicações biomédicas, os materiais que formam as cápsulas devem ser ao menos biocompatíveis. BATHAFIELD et al. (2005) encapsularam um hidrófobo biocompatível, Miglyol, em partículas de PVAc e utilizaram como surfatantes não-iônicos biocompatíveis, o Pluronic F68 e o macromonômero caprolactona.

A aplicabilidade das nanocápsulas para fins biomédicos pode ser aumentada se forem usados materiais biodegradáveis e biocompatíveis. A lecitina natural é formada por fosfolipídeos não tóxicos, como mostra a estrutura geral na Figura 4.1(b), sendo biocompatível, biodegradável e proveniente de fontes renováveis como a soja. A lecitina

forma microemulsões estáveis na presença de co-estabilizadores e solventes orgânicos (CHANGEZ, 2006) atuando como surfatante ao diminuir a tensão interfacial entre as fases orgânica e aquosa.

O Neobee M-5 é uma mistura de triglicérides caprílico (50-65%) e cáprico, como mostra a estrutura geral na Figura 4.1(a). Este composto é biocompatível, biodegradável e proveniente de fonte renovável (óleo de coco), sendo frequentemente utilizado para dissolver drogas hidrofóbicas, obtendo assim uma formulação apropriada para aplicação oral. Por ser altamente hidrofóbico, é adequado para atuar como hidrófobo, reduzindo a degradação difusional das gotas de monômero. O PMMA não é solúvel no Neobee M-5, portanto, este composto também é adequado para a obtenção de nanocápsulas já que pode atuar como não solvente ao polímero.

O objetivo deste capítulo é apresentar um estudo visando a obtenção de nanocápsulas estáveis via polimerização em miniemulsão usando hidrófobo e surfatante biocompatível e biodegradável, visando futuras aplicações biomédicas. Para isto, foi avaliado o efeito de diferentes concentrações de lecitina e energia de dispersão nas características morfológicas do látex final.

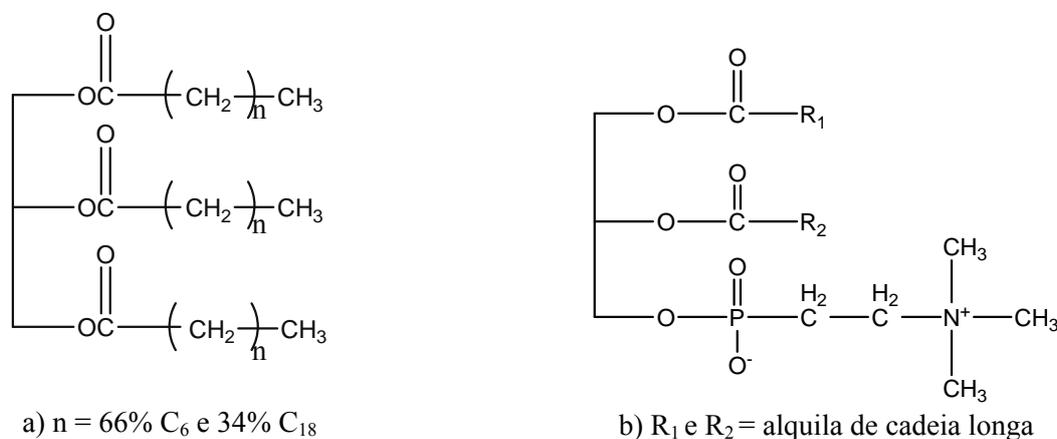


Figura 4.1 - Estrutura química do Neobee M-5 (a) e da lecitina (b).

## 4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção serão apresentados os materiais e métodos, a caracterização e o procedimento experimental para a obtenção das nanocápsulas poliméricas.

## 4.2.1 REAGENTES

O monômero utilizado neste trabalho foi o metacrilato de metila, com grau de pureza superior a 99,94%, e concentração do inibidor 17-23 mg/kg, o qual foi fornecido pela empresa ARINOS Química. Como iniciador, foi adotado o 2,2'-azo-bis-isobutironitrila, *AIBN*, (tempo de meia-vida de uma hora a 82°C), fornecido pela empresa Vetec Química em qualidade *p. a.*. Como surfatante iônico, foi utilizado lauril sulfato de sódio, *SLS*, com peso molecular de 288 g/gmol, fornecido pela empresa Nuclear CAQ, em qualidade *p. a.*. Como surfatante não iônico, foram utilizados álcool linear (80 etoxilas), *Lutensol® AT 80*, com peso molecular de 3800g/gmol, álcool linear (25 etoxilas), *Lutensol® AT 25* com peso molecular de 1450 g/gmol, e o copolímero de bloco, *Pluronic® F87*, com peso molecular de 7700 g/gmol, fornecido pela empresa BASF, em qualidade *p. a.*. Como biosurfatante, foi utilizada lecitina, com peso molecular de 734 g/gmol, fornecido pela empresa Alfa Aesar, em qualidade *p. a.*.

A água utilizada como meio contínuo foi destilada. Como co-estabilizador foi utilizado o hexadecano, *HD*, grau de pureza superior a 99%, e um óleo composto por triglicerídeos caprílico e capróico, *Neobee-M5*, fornecidos pelas empresas Vetec Química e Spectrum, respectivamente. Vale acrescentar que todos os reagentes acima descritos foram utilizados como recebidos.

## 4.2.2 UNIDADE EXPERIMENTAL

A unidade experimental descrita neste item foi utilizada para a realização dos experimentos e está alocada no Laboratório de Controle de Processos - LCP, do Departamento de Engenharia Química e de Alimentos da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

### A) PREPARO DA MINIEMULSÃO

Os homogenizadores utilizados para preparar a miniemulsão foram MESONIX SONIFIER 300 (400W) na amplitude de 20-40% e ULTRASONIC DISMEMBRATOR 500 (400W) da Fisher Scientific na amplitude de 20-90%, constituído por um bastão de aço inox,

o qual emite ondas de ultra-som que produzem cavitação no sistema, ocasionando assim o rompimento das gotas.

Para assegurar a eficiência da homogeneização se fazem necessários alguns cuidados com as dimensões e o volume do recipiente utilizado na dispersão, pois o volume e as dimensões do recipiente utilizadas para o preparo da miniemulsão influenciam diretamente no tamanho inicial das gotículas dispersas. Segundo considerações de ASUA (2002), o volume da amostra não deve ultrapassar 30 mL, o diâmetro e altura do recipiente deverão ser de aproximadamente 3 cm e 9 cm. Para minimizar o aumento de temperatura durante o sistema de dispersão ultra-som, a amostra de miniemulsão foi imersa em um banho de gelo.

## **B) POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

As reações de polimerização em miniemulsão visando a obtenção de nanocápsulas foram realizadas em ampolas de vidro, com volume total de 18 mL com 15 cm de altura e 1 cm de diâmetro, e imersas em um banho termostático modelo MQBTCA-100, da marca MicroQuímica, que possui um sistema de controle proporcional-integral-derivativo (PID)

### **4.2.3 CARACTERIZAÇÃO DO MATERIAL PRODUZIDO**

Com o objetivo de avaliar a eficácia do processo de polimerização, bem como, as características do polímero obtido, algumas análises qualitativas e quantitativas se tornaram necessárias. A metodologia utilizada em cada uma dessas análises será descrita a seguir.

#### **4.2.3.1 CONVERSÃO GRAVIMÉTRICA**

A conversão gravimétrica é a razão entre a massa de polímero presente no reator e a massa de monômero alimentada. A massa de polímero é calculada a partir do resíduo seco obtido pela evaporação de uma amostra de látex em uma estufa (com ventilação forçada). Para calcular a massa de polímero é necessário subtrair a massa de hidroquinona sólida adicionada para parar a reação e a fração de sólidos não poliméricos (emulsificante, co-estabilizador e iniciador) presentes no resíduo seco.

#### **4.2.3.2 TAMANHO DE PARTÍCULA**

A medida do tamanho de partícula foi realizada utilizando o equipamento de Dispersão Dinâmica de Luz (ZETASIZER NANO S) realizado conforme o item 3.2.3.2.

Em alguns casos o tamanho médio das partículas foi obtido a partir da contagem de partículas em micrografias obtidas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), descrita no item 4.2.4.2.

#### **4.2.3.3 NÚMERO DE PARTÍCULAS**

O número de partículas por grama de látex é calculado a partir do diâmetro médio de partícula, obtido por dispersão dinâmica de luz (ZETASIZER NANO S) da conversão obtida por gravimetria.

#### **4.2.4 MORFOLOGIA**

Para análise morfológica das nanocápsulas foram utilizados a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica Transmissão (MET).

##### **4.2.4.1 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO (MET)**

As imagens foram obtidas através de um equipamento da marca JEOL JEM, modelo 2010, operando a 108 KV, alocado no “Department of Chemistry, College of Engineering, Wayne State University”, Detroit, EUA.

Para o preparo das amostras de MET foi utilizado 0,05 mL do látex diluído em 10 mL de água destilada. Algumas gotas desta amostra diluída foram espalhadas em uma grade de cobre de 200 mesh, permanecendo por 12 horas para secar. Em seguida a amostra foi revestida por uma película fina de carbono, evitando a danificação causada pelo feixe de

elétrons, e foi analisada a 108 KV. A Figura 4.2 apresenta uma ilustração do microscópio eletrônico de transmissão, que foi utilizado na análise das partículas obtidas via polimerização em miniemulsão.



Figura 4.2 - Microscópio eletrônico de transmissão, MET.

#### **4.2.4.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)**

As imagens foram obtidas através de um equipamento da marca HITACHI, modelo S-2400, alocado no “Department of Chemistry, College of Engineering, Wayne State University”.

Para o preparo das amostras de MEV o látex foi diluído a 95% com água destilada, em seguida uma fina camada da amostra foi espalhada sobre a lâmina de vidro e submetida a secagem a temperatura ambiente (25°C). A amostra seca foi recoberta com uma camada de ouro e observada a uma voltagem de aceleração de 20 KV no microscópio eletrônico de varredura. A Figura 4.3 apresenta uma ilustração do microscópio eletrônico de varredura, o qual foi utilizado na análise das partículas obtidas via polimerização em miniemulsão.



Figura 4.3 - Microscópio eletrônico de varredura, MEV.

## 4.2.5 TENSÃO INTERFACIAL

Na segunda parte dos experimentos, foi realizada a medida da tensão interfacial do material em estudo.

A tensão interfacial foi determinada usando um tensiômetro, pelo método de gota pendente, descrito detalhadamente por PICHOT et al. (1997). Neste método, a gota pendente de água é formada na borda do tubo capilar dentro de uma cubeta de vidro, que contem a solução de interesse. No caso, uma solução de surfatante com o Neobee-M5 ou metacrilato de metila, ou com os dois compostos misturados. Usando uma câmera digital, a forma da gota foi registrada em função do tempo, e a tensão interfacial foi calculada pelo ajuste da equação de Laplace pelo perfil inteiro da gota. Foram realizadas no mínimo cinco análises independentes da medida de tensão interfacial. A Figura 4.4 apresenta uma ilustração do equipamento de medida de tensão interfacial, bem como a formação da gota na borda do tubo capilar, o qual foi utilizado na análise da tensão interfacial.

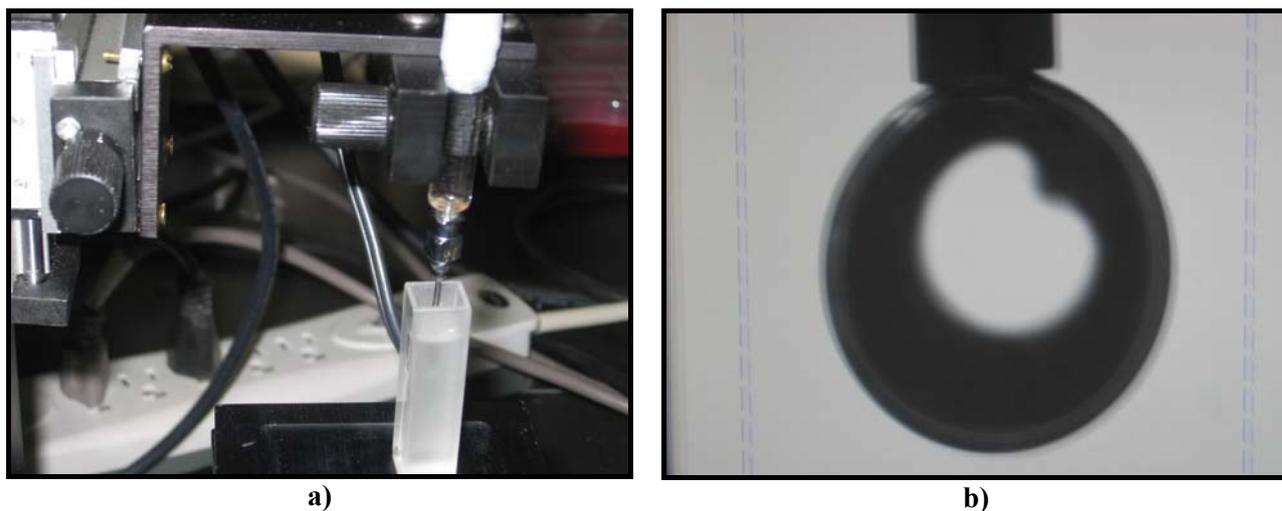


Figura 4.4 - Equipamento de medida da tensão interfacial. a) Tensiômetro e b) Gota pendente.

## 4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Neste item serão apresentados os procedimentos experimentais utilizados.

### 4.3.1 PREPARO DA MINIEMULSÃO

Inicialmente foram preparadas as fases aquosa e orgânica de acordo com as formulações apresentadas nas Tabelas 4.1 a 4.6. Para este fim, ambas as fases foram agitadas separadamente por 10 minutos com agitador magnético. Em seguida foi realizada a dispersão da fase orgânica na fase aquosa.

Nas reações realizadas com as formulações das Tabelas 4.1 a 4.3 a dispersão foi realizada com um dispersor, MESONIX SONIFIER 300 (400W), onde o tempo variou de 2 a 3 minutos e a amplitude de 20 a 40%. Para minimizar o aumento da temperatura durante a dispersão, foi usado um banho de gelo.

Nas reações realizadas com as formulações das Tabelas 4.4 a 4.6 a dispersão foi realizada com um dispersor ULTRASONIC DISMEMBRATOR 500 (400W), onde o tempo variou de 2 a 8 minutos e a amplitude de 30 a 90%. Também neste caso foi usado um banho de gelo para minimizar o aumento da temperatura durante a dispersão.

Tabela 4.1 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes co-estabilizadores em miniemulsão. - Surfatante aniônico (SLS)

LÁTEX	REAGENTES						
	Fase aquosa			Fase orgânica			
	Água (g)	SLS (g)	HD (g)	Neobee (g)	MMA (g)	AIBN (g)	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)
I <sub>1</sub>	24,00	0,25	3,00	-	3,00	0,07	30 / 3
I <sub>2</sub>	24,00	0,25	-	3,00	3,00	0,07	40 / 2
I <sub>3</sub>	24,00	0,25	-	3,00	3,00	0,07	20 / 2

Tabela 4.2 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes surfatantes não iônicos em miniemulsão. - Co-estabilizador Neobee M-5.

LÁTEX	REAGENTES						
	Fase aquosa			Fase orgânica			
	Água (g)	Tipo surfatante	S(g)	Neobee (g)	MMA (g)	AIBN (g)	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)
NI <sub>1</sub>	24,00	F 87	0,25	3,00	3,00	0,07	20 / 2
NI <sub>2</sub>	24,00	Lut AT 25	0,25	3,00	3,00	0,07	30 / 2
NI <sub>3</sub>	24,00	Lut AT 80	0,25	3,00	3,00	0,07	30 / 2

Tabela 4.3 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes concentrações de biosurfatante e diferentes níveis de energia do ultra-som em miniemulsão.

LÁTEX	REAGENTES					
	Fase aquosa		Fase orgânica			
	Água (g)	Lecitina (g)	Neobee (g)	MMA (g)	AIBN (g)	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)
BS <sub>1</sub>	24,00	0,02	3,00	3,00	0,07	20 / 2
BS <sub>2</sub>	24,00	0,02	3,00	3,00	0,07	30 / 2
BS <sub>3</sub>	24,00	0,02	3,00	3,00	0,07	40 / 2
BS <sub>4</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	20 / 2
BS <sub>5</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	30 / 2
BS <sub>6</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	40 / 2
BS <sub>7</sub>	24,00	0,12	3,00	3,00	0,07	30 / 2
BS <sub>8</sub>	24,00	0,30	3,00	3,00	0,07	30 / 2
BS <sub>9</sub>	24,00	0,60	3,00	3,00	0,07	30 / 2

Tabela 4.4 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes níveis de energia do ultra-som em miniemulsão.

LÁTEX	REAGENTES					
	Fase aquosa		Fase orgânica			
	Água (g)	Lecitina (g)	Neobee (g)	MMA (g)	AIBN (g)	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)
US <sub>1</sub>	24,00	0,02	3,00	3,00	0,07	30 / 2
US <sub>2</sub>	24,00	0,02	3,00	3,00	0,07	60 / 2
US <sub>3</sub>	24,00	0,02	3,00	3,00	0,07	90 / 2
US <sub>4</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	30 / 2
US <sub>5</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	60 / 2
US <sub>6</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	90 / 2

Tabela 4.5 - Formulações usadas para análise da estabilidade das nanogotas de metacrilato de metila em miniemulsão.

LÁTEX	REAGENTES					
	Fase aquosa		Fase orgânica			
	Água (g)	Lecitina (g)	Neobee (g)	MMA (g)	AIBN (g)	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)
DP <sub>1</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	30 / 2
DP <sub>2</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	30 / 4
DP <sub>3</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	30 / 8
DP <sub>4</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	60 / 2
DP <sub>5</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	60 / 4
DP <sub>6</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	60 / 8
DP <sub>7</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	90 / 2
DP <sub>8</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	90 / 4
DP <sub>9</sub>	24,00	0,06	3,00	3,00	0,07	90 / 8

Tabela 4.6 - Formulações usadas no preparo de nanocápsulas de metacrilato de metila com diferentes co-estabilizadores em miniemulsão.

LÁTEX	REAGENTES						
	Fase aquosa			Fase orgânica			
	Água (g)	Lecitina (g)	Tipo de co-estabilizador	C (g)	MMA (g)	AIBN (g)	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)
LE <sub>1</sub>	24,00	0,09	Neobee M-5	3,00	3,00	0,07	90 / 4
LE <sub>2</sub>	24,00	0,09	HD	3,00	3,00	0,07	90 / 4

### **4.3.2 REAÇÃO DE POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

O procedimento de partida das reações em ampolas, (Tabelas 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 e 4.6), foi realizado enchendo as ampolas com a miniemulsão e colocando em banho a temperatura de 70°C, dando início a reação de polimerização via miniemulsão.

Foram tomadas amostras de tempos em tempo, em cada amostragem era retirado do banho termostático uma ampola distinta previamente identificada, parando instantaneamente a reação da amostra com uma solução de hidroquinona a 1%. A conversão do monômero em polímero foi medida por gravimetria. O tamanho médio das partículas e a morfologia das partículas foram obtidos por Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET, JEOL JEM 2010) e Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV, HITACHI S-2400), para as reações apresentadas nas Tabelas 4.1, 4.2 e 4.3. Já as miniemulsões preparadas seguindo as formulações apresentadas nas Tabelas 4.4, 4.5 e 4.6 tiveram os tamanhos de gotas e de partículas analisados por Espalhamento Dinâmico de Luz (ZETASIZER NANO S).

Para avaliar a estabilidade das nanogotas da miniemulsão (Tabela 4.5), foi realizado um estudo que visa comparar o tamanho de gota inicial ( $dp_I$ ) logo após a dispersão, tempo zero, e o tamanho de gota final ( $dp_F$ ), após 96 horas do final da dispersão.

Nestes ensaios, a miniemulsão foi mantida a temperatura ambiente e o tamanho médio das partículas foi medido por espalhamento dinâmico de luz (ZETASIZER NANO S).

## **4.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **4.4.1 INFLUÊNCIA DO SURFATANTE ANIÔNICO**

O metacrilato de metila foi utilizado como monômero e hexadecano e Neobee M-5 como co-estabilizadores. A relação mássica de monômero/co-estabilizador foi mantida constante 1:1. Neste conjunto de experimentos foi utilizado o surfatante aniônico SLS, com peso molecular 288g/mol e fórmula química ( $C_{12}H_{25}O_3SNa$ ), sendo variado o tipo de co-estabilizador utilizado na reação de polimerização. Em uma formulação padrão, geralmente o

hexadecano é utilizado como co-estabilizador, neste caso foi substituído por um componente biocompatível como o Neobee M- para poder dar início a formação de nanopartículas, conforme explicado a seguir.

O PMMA apresenta uma tensão interfacial com a água (16 mN/m) inferior a tensão interfacial do HD (32,23 mN/m) e/ou Neobee M-5 (26,70 mN/m) com a água. Desta forma, a morfologia com menor tensão interfacial é aquela na qual o núcleo da gota composta por HD e/ou Neobee M-5 é encapsulado por uma casca de PMMA em contato com a água. O monômero e o hexadecano e/ou Neobee M-5 são miscíveis, mas durante o processo de polimerização ocorre separação de fases devido à imiscibilidade do co-estabilizador e do PMMA. Tendo o MMA uma solubilidade significativa na água (15 g/L), o uso do iniciador hidrofóbico AIBN, com solubilidade em água 0,4g/L, é recomendado para evitar a nucleação secundária de partículas puras de PMMA na fase aquosa (nucleação homogênea).

A Tabela 4.7 apresenta a tensão interfacial de diferentes soluções da fase orgânica com a fase aquosa, sendo que a relação co-estabilizador monômero segue a razão 1:1. A concentração de SLS na fase aquosa segue a formulação apresentada na Tabela 4.1.

Tabela 4.7 - Análise de tensão interfacial da miniemulsão.

Co-estabilizador	Monômero	Surfatante	$\gamma$ (mN/m)
HD	MMA	SLS	2,49
HD	-	SLS	3,16
HD	-	-	32,23
Neobee M-5	MMA	SLS	3,49
Neobee M-5	-	SLS	6,39
Neobee M-5	-	-	26,70

A seguir serão apresentadas as características dos látices produzidos com surfatante aniônico. Na Tabela 4.8 é mostrado o tamanho final das partículas, a tensão interfacial (Neobee M-5 ou hexadecano+MMA/água + SLS).

Tabela 4.8 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com surfatante aniônico.

Látex	Co-estabilizador	Amplitude Ultra-som (%) / tempo (min)	Dp (nm) (MET)	$\gamma$ (mN / m)
I <sub>1</sub>	HD	30/3	50	2,49
I <sub>2</sub>	Neobee M-5	40/2	< 100	3,42
I <sub>3</sub>	Neobee M-5	20/2	100	3,42

Na polimerização em miniemulsão, a tensão interfacial entre as fases dispersa e contínua tem forte efeito na morfologia da partícula, sendo afetada pelo tipo e concentração do surfatante utilizado. A tensão interfacial entre a fase orgânica e a fase aquosa com a mesma concentração de SLS, para este conjunto de experimentos, como mostra a Tabela 4.8, é afetada pela afinidade do co-estabilizador com o monômero. O sistema com hexadecano como hidrófobo apresentou a menor tensão interfacial, conseqüentemente resultou no menor tamanho de partícula.

O látex I<sub>1</sub> no qual foi utilizado o óleo hidrófobo hexadecano foi observada, pela análise de microscopia eletrônica de transmissão (MET), na Figura 4.5 (a) a formação de nanocápsulas poliméricas com tamanho médio de 50 nm. Como se pode observar nesta micrografia a imagem ficou pouco nítida, pois o polímero atua como um isolante. Conseqüentemente, para as análises dos outros látices (I<sub>2</sub> e I<sub>3</sub>) foi utilizada uma película de carbono, aumentando assim a condutividade, melhorando a visualização.

Foi observado que com o aumento de energia fornecida ao processo com o aumento da potencia de sonificação de 20% para 40%, quando Neobee M-5 foi usado como co-estabilizador (látex I<sub>3</sub> e I<sub>2</sub>), o tamanho final das nanocápsulas diminuiu. Isso pode ter sido ocasionado pelo aumento de energia no sistema de cisalhamento o qual contava com surfatante suficiente para estabilizar as novas partículas formadas. Adicionalmente, comparando a Figura 4.5 (c) com a (b) é possível observar uma menor polidispersidade do látex I<sub>2</sub> que foi submetido à maior energia na sonificação. Na Figura 4.6 pode se observar a morfologia das nanocápsulas formadas com co-estabilizador Neobee-M5, analisadas pelo MET.

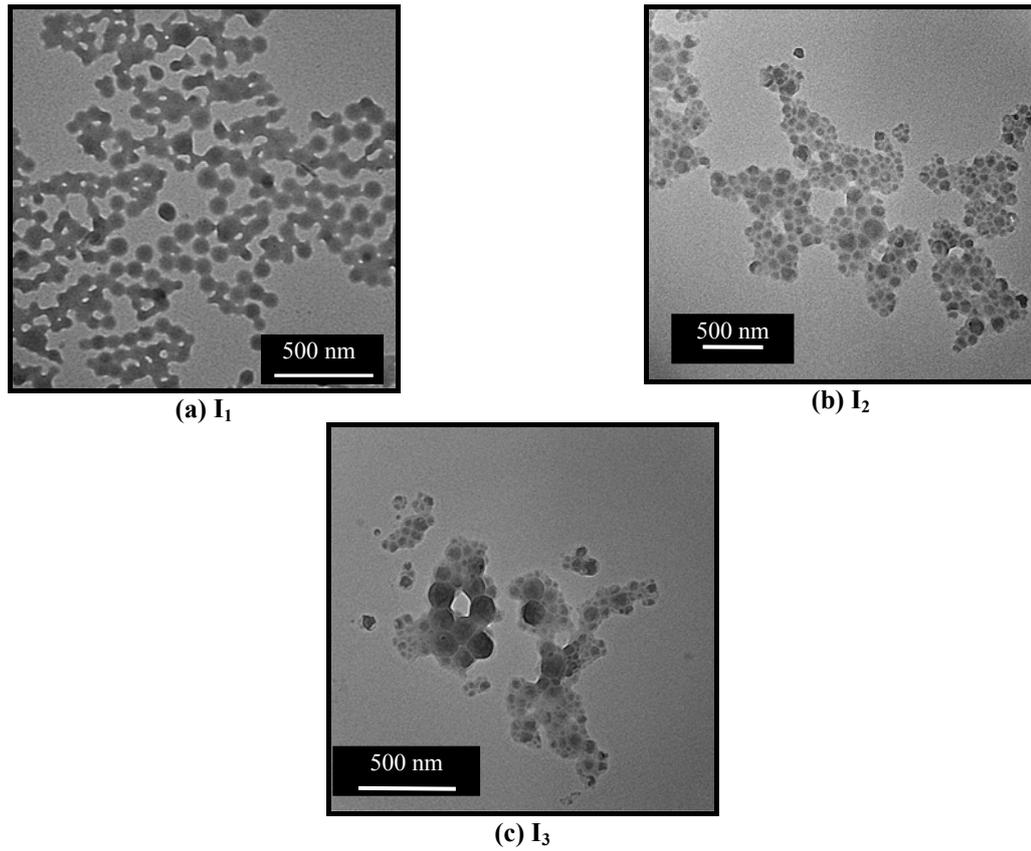


Figura 4.5 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com surfatante aniônico, analisadas por MET.

A figura 4.6 apresenta a morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com surfatante aniônico analisadas pelo MEV.

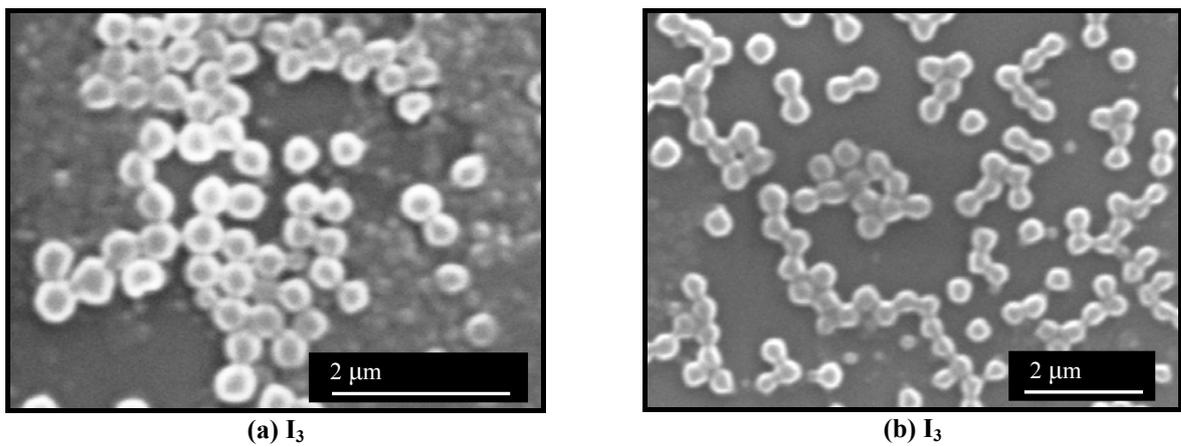


Figura 4.6 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com surfatante aniônico, analisadas por MEV.

#### 4.4.2 INFLUÊNCIA DO SURFATANTE NÃO IÔNICO

Para dar início a obtenção de nanocápsulas biocompatíveis, com intuito de aplicações biomédicas, o desafio é adaptar uma formulação clássica onde o surfatante seja substituído por não iônico, a fim de obter nanocápsulas totalmente não iônicas. Adicionalmente o co-estabilizador deve ser biocompatível, capaz de dissolver drogas hidrofóbicas e permitir a obtenção de nanocápsulas estáveis.

Nesta sessão serão apresentadas as características dos látices produzidos com surfatante não iônico. Na Tabela 4.9 é mostrado o tamanho final das partículas, a tensão interfacial (MMA+Neobee M-5/fase aquosa + surfatante), e a conversão.

Tabela 4.9 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com surfatante não iônico.

Látex	Surfatante	Amplitude Ultra-som (%)	X (%)	Dp (nm) (MEV)	$\gamma^*$ (mN / m)
NI <sub>1</sub>	F 87	20	100	384	3,43
NI <sub>2</sub>	LAT 25	30	93	469	4,23
NI <sub>3</sub>	LAT 80	30	91	NI*	9,45

Nota NI\*: Não foram identificadas nanocápsulas na amostra.  $\gamma^*$ : Tensão interfacial.

Com o uso do surfatante Pluronic F87, um copolímero de bloco como mostra a Tabela 4.10, o tamanho médio de partícula foi de aproximadamente 384 nm (Tabela 4.9) e, como pode ser visto na Figura 4.7 (a), a morfologia das nanocápsulas ficou comprometida, havendo uma aglomeração destas. Isso pode ter ocorrido devido ao elevado peso molecular do surfatante utilizado ou pela própria estrutura molecular que contém um grupo metila na extremidade podendo dificultar o seu empacotamento em volta da partícula. Outra possibilidade seria a imperfeição da amostra analisada, causado pela deficiência na diluição durante o preparo das amostras para análise de MEV e dificuldade do método.

Com o surfatante Lutensol AT 25, um álcool linear segundo Tabela 4.10, o diâmetro médio da partícula foi 469 nm e a morfologia das nanocápsulas está bem definida, segundo a Figura 4.7 (b). Mesmo estando aparentemente ligadas umas as outras isso não significa que houve agregação das nanocápsulas, este fato pode ter ocorrido durante a secagem da lamina onde há uma aglomeração natural das partículas, visto que a água evapora da amostra.

Tabela 4.10 - Estrutura química dos surfatantes não iônicos.

Nome do composto	Estrutura Molecular	Peso Molecular (g/gmol)
Lutensol AT 25	$\text{H}_3\text{C}-\left(\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}\right)_3\left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}\right)_{25}\text{H}$	1450
Lutensol AT 80	$\text{H}_3\text{C}-\left(\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}\right)_3\left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}\right)_{80}\text{H}$	3800
Pluronic F 87	$\text{HO}-\left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}\right)_{61}\left(\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{HO}\right)_{40}\left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}\right)_{61}\text{H}$	8400

Com o uso do Lutensol AT 80, um álcool linear segundo Tabela 4.10, como surfatante não foi possível identificar a formação de nanocápsulas poliméricas, pelo método utilizado na análise, MEV. Conforme pode ser observado na Figura 4.7 (c), isso pode ter sido ocasionado pelo elevado peso molecular (menor número de moles) ou pela sua estrutura química (Tabela 4.10), pois tem em sua fórmula 80 etoxilas que estabilizariam as partículas na fase aquosa podendo ter ocorrido a formação de um filme. Não houve a formação de uma miniemulsão estável pela baixa concentração molar do surfatante.

O menor tamanho de partícula foi obtido para o Pluronic F 87, o Lutensol AT 25 resultou num tamanho maior devido a sua maior tensão interfacial.

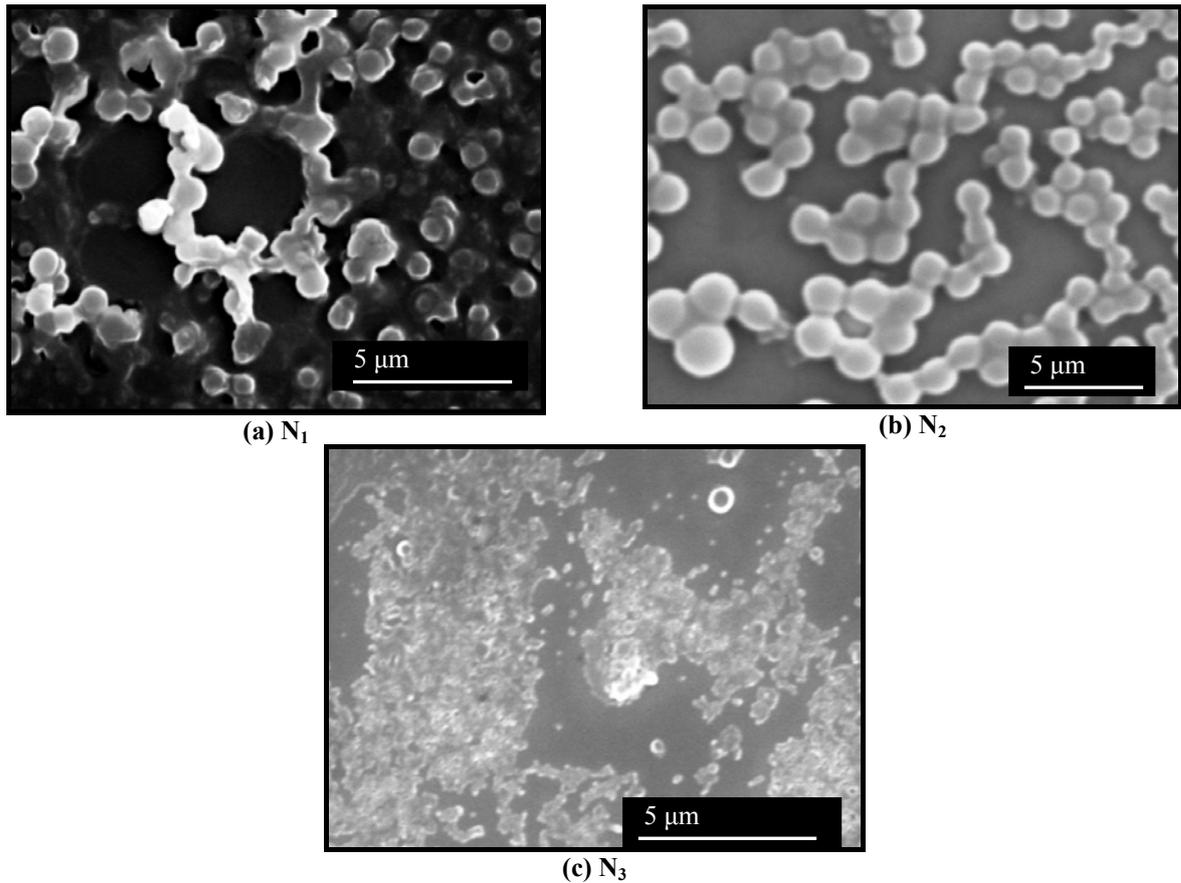


Figura 4.7 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com surfatante não iônico, analisada por MEV.

#### 4.4.3 INFLUÊNCIA DO BIOSURFATANTE

O uso de um biosurfatante na produção de nanocápsulas é de suma importância para aplicação biomédica. Neste conjunto de experimentos foi avaliado o efeito de concentração de biosurfatante e da energia do ultra-som utilizado para a obtenção de miniemulsões estáveis.

Serão apresentadas as características dos látices produzidos com a lecitina, um biosurfatante natural. Na Tabela 4.11 é mostrado o tamanho final das partículas e a tensão interfacial.

Tabela 4.11 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com biosurfatante lecitina.

Látex	Lecitina (g)	Lecitina (mM)	Amplitude Ultra-som (%)	$\gamma^*$ (mN/m)	Dp (nm) (MEV)
BS <sub>1</sub>	0,02	5	20%	1,60	841
BS <sub>2</sub>	0,02	5	30%	1,60	518
BS <sub>3</sub>	0,02	5	40%	1,60	672
BS <sub>4</sub>	0,06	15	20%	<1,60	820
BS <sub>5</sub>	0,06	15	30%	<1,60	609
BS <sub>6</sub>	0,06	15	40%	<1,60	567
BS <sub>7</sub>	0,12	30	30%	<1,60	530
BS <sub>8</sub>	0,30	70	30%	<1,60	NI*
BS <sub>9</sub>	0,60	140	30%	<1,60	NI*

Nota NI\*: Não foram identificadas nanocápsulas na amostra.  $\gamma^*$ : Tensão interfacial.

Na análise da tensão interfacial entre a fase orgânica (MMA+lecitina+Neobee M-5) e fase aquosa com 0,06g lecitina, não foi possível a formação da gota pendente na fase aquosa devido a baixa tensão entre as fases.

A estabilidade dos látices foi acompanhada por 100 horas após a polimerização e todos os látices se mantiveram estáveis. Para a formulação BS<sub>6</sub> a estabilidade foi acompanhada por 120 dias sem alteração visual e do tamanho médio de nanocápsulas.

Na Figura 4.8 são apresentadas as morfologias das nanocápsulas de PMMA analisadas por MET. A Figura 4.8 (a) mostra o perfeito encapsulação do Neobee M-5 com 5mM de lecitina e 20% de amplitude do ultra-som. Com 30% de amplitude do ultra-som ocorreu uma redução do tamanho médio das partículas e as partículas também apresentaram em sua grande maioria uma morfologia totalmente encapsulada. Quando foi utilizado 15 mM de lecitina na amplitude de 40% do ultra-som (Figura 4.8c) três diferentes morfologias foram encontradas, partículas puras de PMMA, nanocápsulas com Neobee M-5 encapsulado e partículas semi-abertas. Isto provavelmente ocorreu devido a reduzida tensão interfacial entre as fases, o que possibilitou a obtenção de diversas morfologias.

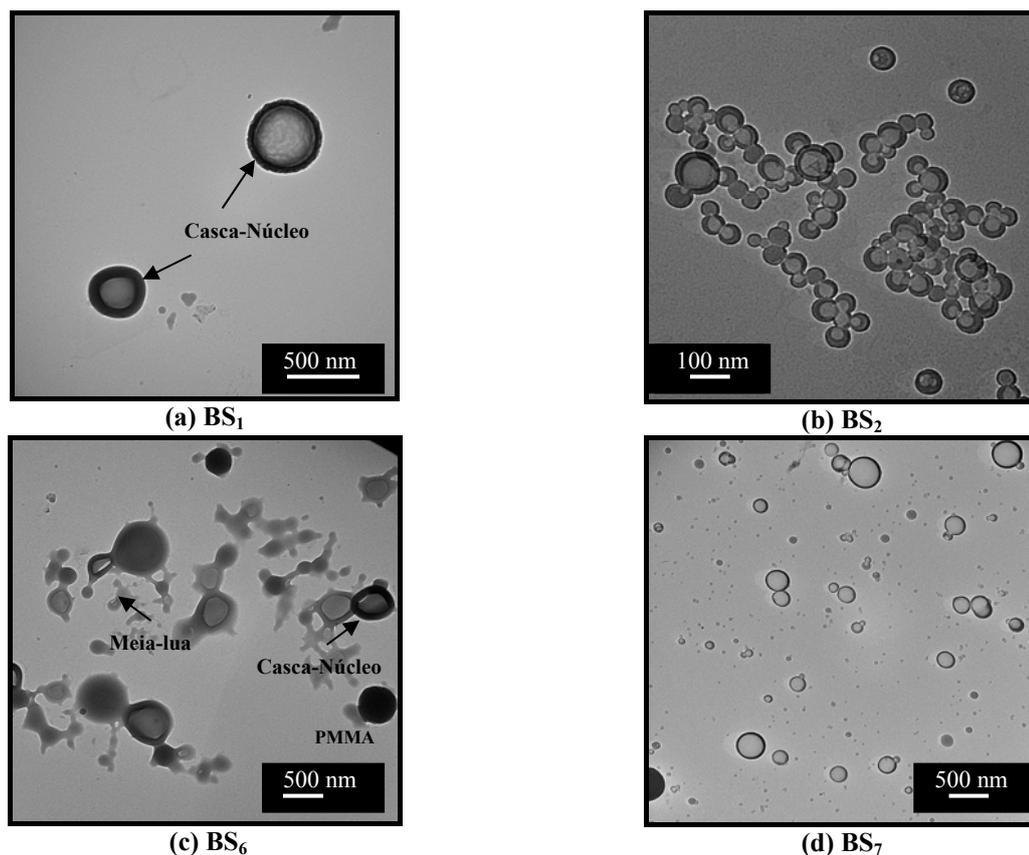


Figura 4.8 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com biosurfatante lecitina, analisada por MET.

A Figura 4.9 apresenta a morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com biosurfatante lecitina, analisadas por MEV. Nestas análises pode-se verificar a distribuição do tamanho de partículas. Quando foi utilizado 5 mM (BS<sub>2</sub>) de lecitina, o menor tamanho obtido foi de 518 nm para 30% amplitude do ultra-som (Tabela 4.11). Para 15 mM (BS<sub>6</sub>) de lecitina o menor tamanho obtido na polimerização em miniemulsão foi 567 nm com 40% de amplitude do ultra-som. Em ambas concentrações de lecitina ocorreu uma redução expressiva no tamanho das partículas ao passar de 20% para 30% de amplitude, atingindo um patamar entre 30 e 40% de amplitude. Isto indica que 20% de amplitude de ultra-som não foi suficiente para promover uma alta taxa de ruptura das gotículas.

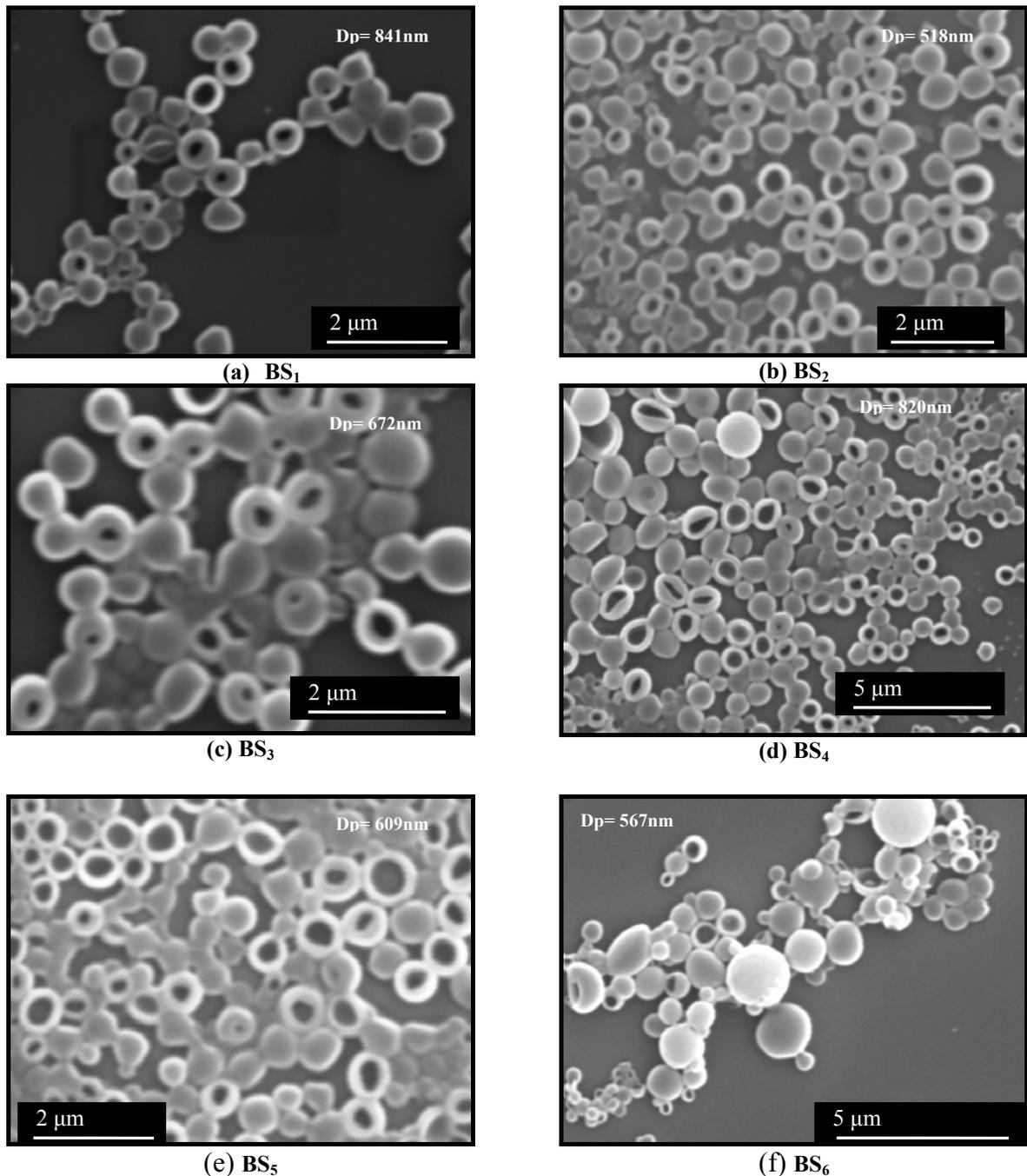


Figura 4.9 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com biosurfatante lecitina, analisada por MEV.

Quando foi usado 5 mM (BS<sub>2</sub>) de biosurfatante lecitina para a produção de nanocápsula o menor tamanho obtido foi 518 nm para 30% de amplitude do ultra-som (Tabela 4.11). Já para 10 mM (BS<sub>6</sub>) de lecitina o menor tamanho obtido na polimerização em miniemulsão foi 567 nm com 40% de amplitude do ultra-som. Comparando os dois látex a distribuição mais estreita foi obtida quando fornecida uma maior energia no sistema (amplitude de 40%).

A Figura 4.10 apresenta a morfologia das nanocápsulas de PMMA com elevado teor de biosurfatante lecitina, analisadas por MEV. O látex BS<sub>7</sub> com 30 mM de lecitina, Figura 4.10 (a, b), mostra a obtenção de nanocápsulas, já na Figura 4.10 (c) apresenta a morfologia já um pouco comprometida com a formação de um filme que une as nanocápsulas. Com o aumento da concentração da lecitina foi observado a formação contínua do filme, Figura 4.10 (d), sendo causada pela baixa tensão interfacial entre as fases orgânica e aquosa.

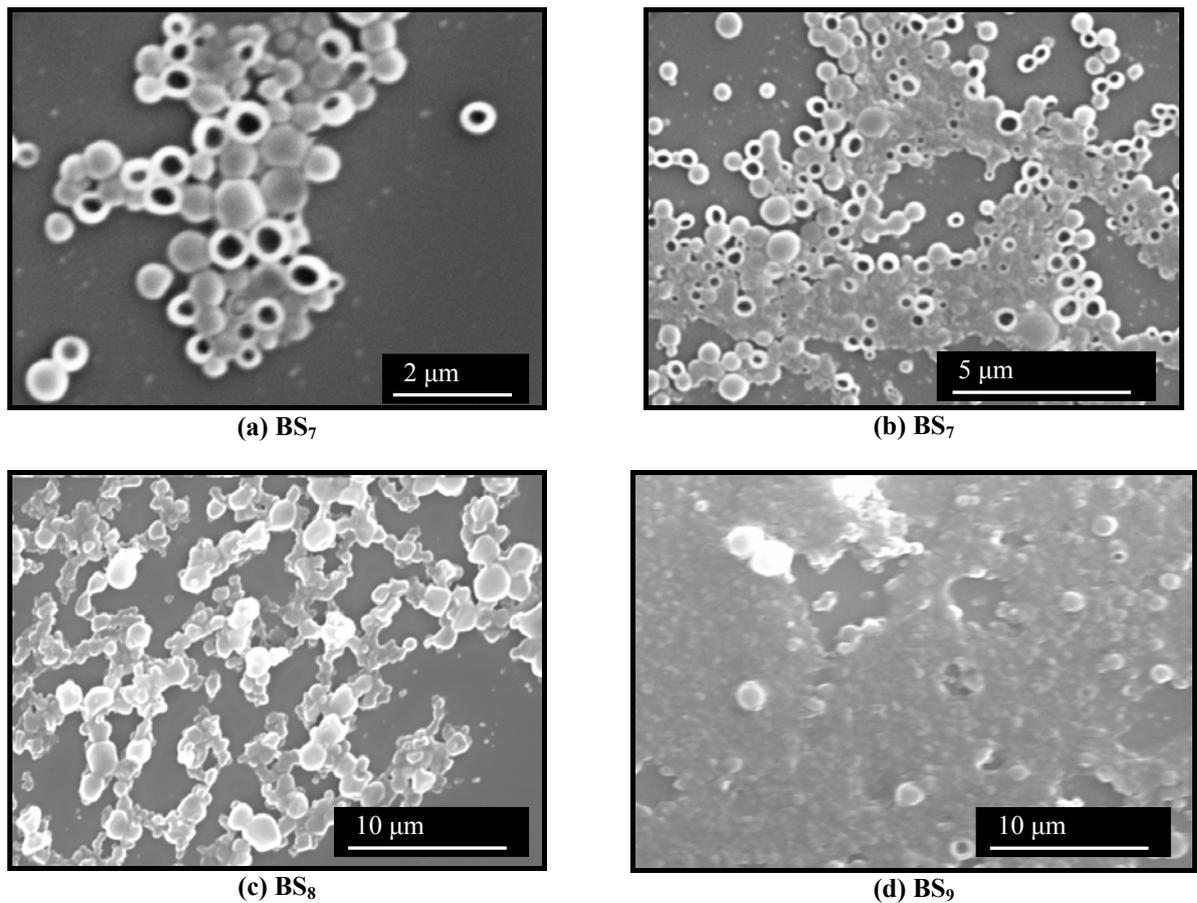


Figura 4.10 - Morfologia das nanocápsulas de PMMA produzidas com elevado teor de biosurfatante lecitina, analisada por MEV.

#### 4.4.4 INFLUÊNCIA DA ENERGIA DE DISPERSÃO

Serão apresentadas as características dos látices produzidos com diferente energia de dispersão com duas concentrações do biosurfatante lecitina. A Tabela 4.12 é mostrado o tamanho final das partículas e índice de dispersão.

Tabela 4.12 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com diferentes níveis de energia e tempos de ultra-som.

Látex	Lecitina (g)	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)	Dp (nm) (DLS)	ID*
US <sub>1</sub>	0,02	30/2	356	0,481
US <sub>2</sub>	0,02	60/2	374	0,455
US <sub>3</sub>	0,02	90/2	439	0,459
US <sub>4</sub>	0,06	30/2	275	0,262
US <sub>5</sub>	0,06	60/2	303	0,388
US <sub>6</sub>	0,06	90/2	378	0,394

Nota ID\*: Índice de dispersão do látex final, (ZETASIZER NANO S).

Para as duas concentrações de lecitina (0,02g e 0,06g) foi observado que o aumento de energia na dispersão da miniemulsão levou a um aumento no tamanho médio final das nanocápsulas. Sendo que para a concentração mais elevada de biosurfatante o tamanho médio final das nanocápsulas foi ligeiramente menor.

O menor tamanho médio de nanocápsulas e com menor índice de dispersão obtido foi com 30% de amplitude do sonificador e 0,06g de biosurfactnte (US<sub>4</sub>).

O índice de dispersão das nanocápsulas foi avaliado pelo método de Espalhamento Dinâmico de Luz (ZETASIZER NANO S).

#### 4.4.5 ANÁLISE DA ESTABILIDADE DA AMOSTRA DISPERSA

Será apresentada a análise da estabilidade das nanogotas com diferentes tempos de dispersão e nível de energia do ultra-som. A Tabela 4.13 é mostrado o tamanho médio inicial e final das nanogotas, índice de dispersão, bem como a estabilidade em 96 horas de acompanhamento.

Tabela 4.13 - Análise da estabilidade das nanogotas dispersas com diferentes tempos e níveis de energia do ultra-som.

Látex	Lecitina (g)	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)	Dp <sub>i</sub> (nm)	ID <sub>i</sub> *	Dp <sub>F</sub> (nm)	ID <sub>F</sub> *
DP <sub>1</sub>	0,06	30 / 2	355	0,267	392	0,366
DP <sub>2</sub>	0,06	30 / 4	344	0,282	349	0,286
DP <sub>3</sub>	0,06	30 / 8	386	0,310	388	0,276
DP <sub>4</sub>	0,06	60 / 2	378	0,360	448	0,250
DP <sub>5</sub>	0,06	60 / 4	349	0,286	349	0,270
DP <sub>6</sub>	0,06	60 / 8	321	0,351	330	0,289
DP <sub>7</sub>	0,06	90 / 2	395	0,276	399	0,276
DP <sub>8</sub>	0,06	90 / 4	387	0,204	405	0,195
DP <sub>9</sub>	0,06	90 / 8	418	0,244	419	0,239

Nota ID<sub>i</sub>\* e ID<sub>F</sub>: Índice de dispersão do látex inicial e final, (ZETASIZER NANO S).

Os látices DP<sub>1</sub> e DP<sub>4</sub> apresentaram um apreciável aumento do tamanho médio das nanogotas após 96 horas de acompanhamento. No restante dos latexes o tamanho médio das nanogotas manteve se constante.

Para os experimentos onde foi utilizada amplitude de 30% do ultra-som a distribuição do tamanho das nanogotas, para 2 minutos, apresenta no inicio um pequeno pico de nanogotas muito pequenas (40 nm) e estas ao final das 96 horas desaparecem surgindo um novo pequeno pico de gotas (4500 nm). Já para 4 e 8 minutos inicia com um pequeno pico de nanogotas (5000 nm) e após 96 horas continua com este pico.

Isto pode ter ocorrido pela degradação difussinal no decorrer das 96 horas, justificando o aumento do tamanho médio final das nanogotas.

Para os experimentos onde foi utilizada amplitude de 60% do ultra-som a distribuição do tamanho das nanogotas, para 2 minutos, apresenta no inicio um pequeno pico com nanogotas muito pequenas (70nm) e estas ao final de 96 horas desaparecem surgindo um novo pequeno pico de nanogotas enormes (5500 nm). Já para 4 e 8 minutos existe apenas um pico com base estreita do inicio ao fim das 96 horas de acompanhamento.

Para os experimentos onde utilizada amplitude de 90% do ultra-som a distribuição do tamanho das nanogotas, para 2 e 4 minutos apresenta apenas um pico inicial com base estreita (431 nm) e após 96 horas esta inalterado. Já para 8 minutos apresenta inicalmente um pequeno pico de nanogotas enormes (4500nm) e ao final de 96 horas desaparecem deixando o pico maior com a base larga.

As Figuras 4.11, 4.12 e 4.13 apresentam, respectivamente, o acompanhamento da estabilidade das nanogotas no decorrer de 96 horas, utilizando 30%, 60% e 90% de amplitude do ultra-som.

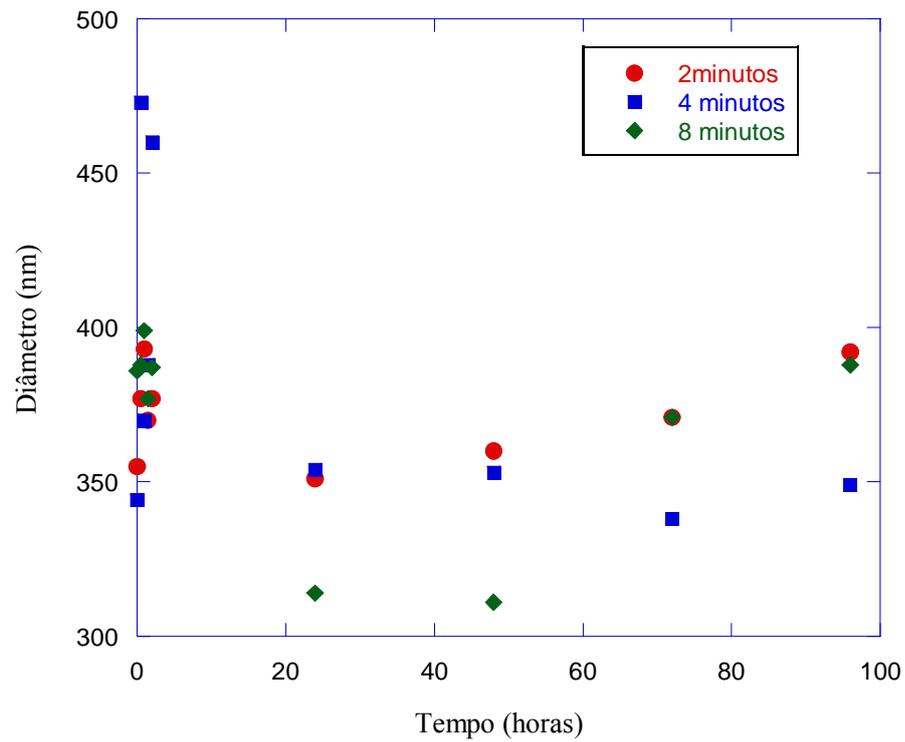


Figura 4.11: Acompanhamento da estabilidade das nanogotas, quando utilizado 30% amplitude do ultra-som.

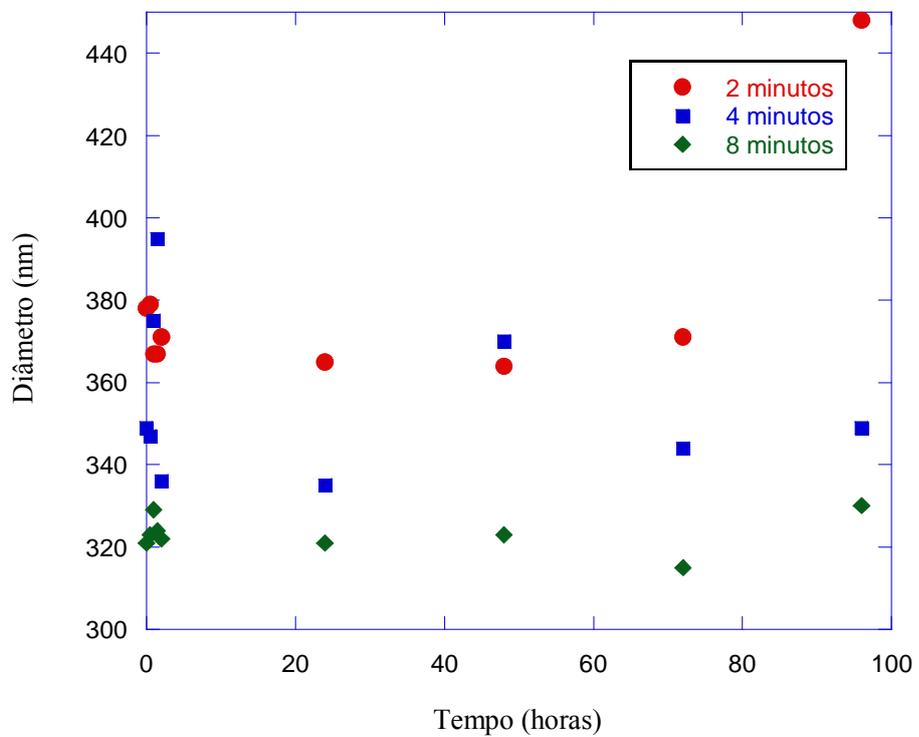


Figura 4.12: Acompanhamento da estabilidade das nanogotas, quando utilizado 60% amplitude do ultra-som.

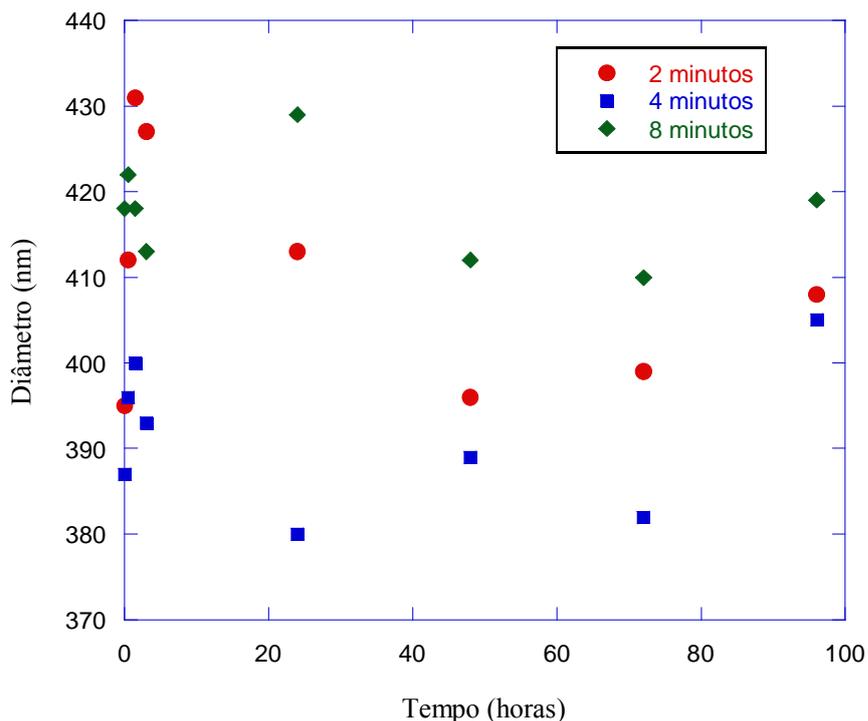


Figura 4.13: Acompanhamento da estabilidade das nanogotas, quando utilizado 90% amplitude do ultra-som.

#### 4.4.6 INFLUÊNCIA DE DIFERENTES CO-ESTABILIZADORES

Será apresentada as características dos latexes produzidos com lecitina variando o co-estabilizador. Na Tabela 4.14 é mostrado o tamanho médio inicial e final das nanocápsulas e o índice de dispersão.

Tabela 4.14 - Análise do tamanho final das nanocápsulas de PMMA com diferentes co-estabilizadores.

Látex	Co-estabilizador	$Dp_i$ (nm)	$ID_i^*$	$Dp_f$ (nm)	$ID_f^*$	Amplitude sonificador (%) / tempo (min)
LE <sub>1</sub>	Neobee M-5	410	0,380	370	0,359	90/4
LE <sub>2</sub>	HD	435	0,409	382	0,419	90/4

Nota  $ID_i^*$  e  $ID_f$ : Índice de dispersão do látex inicial e final, (ZETASIZER NANO S).

Quando utilizado o Neobee M-5 foi verificada uma pequena diferença de tamanho comparado com o hexadecano, mas não se pode afirmar que haja algum efeito do tipo de co-estabilizador no tamanho das nanocápsulas.

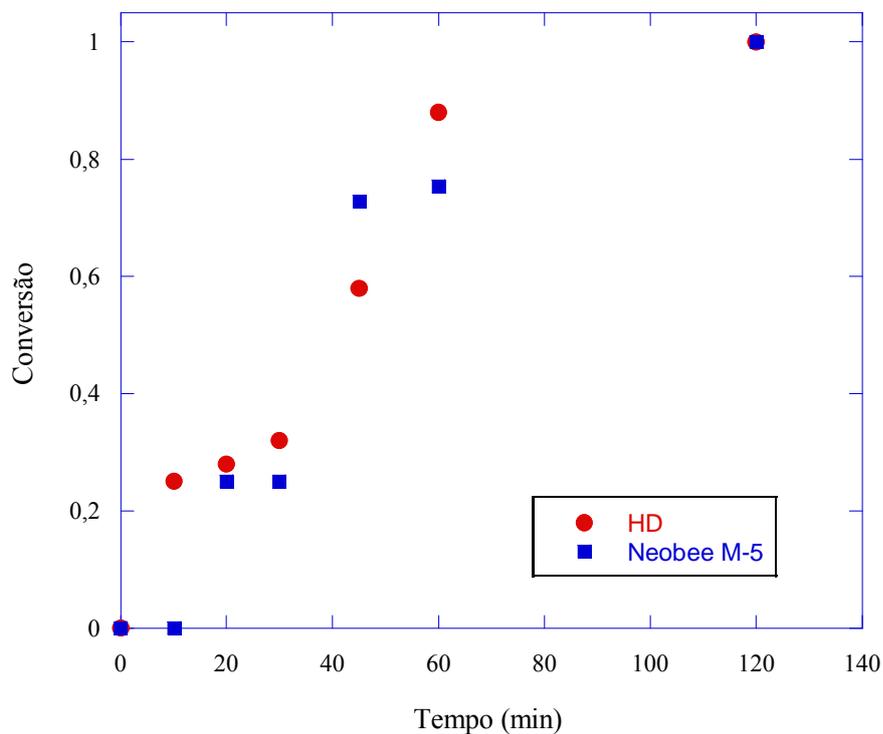


Figura 4.14 - Comparação das evoluções da conversão durante reação com diferentes co-estabilizadores.

## 4.5 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que é possível obter nanocápsulas biocompatíveis tipo núcleo-casca estáveis utilizando o composto biocompatível e biodegradável Neobee M-5 como co-estabilizador e não solvente ao polímero. Além disso, o uso do biosurfatante, lecitina, mostrou-se eficaz para estabilização das nanocápsulas, sendo que a concentração de lecitina tem um efeito marcante na morfologia final das partículas.

## CAPÍTULO V

### CONCLUSÃO GERAL E SUGESTÕES

Neste trabalho foram obtidas através da polimerização em miniemulsão partículas com diferentes tipos de surfatante e co-estabilizadores. Quando utilizado álcool cetílico como co-estabilizador e os surfatantes Triton X-305 e X-705 e Tergitol 15-S-30 e 15-S-40 foi observado que a variação de tamanho das partículas com o grau de etoxilas não foi apreciável. Por tanto, não se pode afirmar que o grau de etoxilas teve um efeito considerável. Já para os surfatantes Tergitol NP 40 e Tergitol NP 30, foi observado que uma diminuição do número de etoxilas gerou uma diminuição no tamanho médio final das nanopartículas. Isso pode ter sido ocasionado pela limitada mobilidade da molécula de surfatante que contém mais etoxilas, no momento da partição e formação das nanopartículas. Porém, vale ressaltar que a variação do tamanho de partícula não foi apreciável. Apesar do número de moles ter variado em função dos diferentes pesos moleculares dos surfatantes.

Quando utilizado hexadecano como co-estabilizador e os surfatantes Triton X-705 e X-305 e o Tergitol NP 40 e 30, mantendo o mesmo número de moles para os diferentes tipos de surfatantes, foi observado que o aumento do número de etoxilas gerou uma diminuição expressiva no tamanho final da partícula. Portanto, no caso em que a mobilidade do surfatante não é o fator limitante e para valores de HLB próximos, o maior grau de etoxilas gera uma maior estabilidade devido a maior área de recobrimento por molécula de surfatante. Já para o Tergitol 15-S-30 e 15-S-40 foi observado apenas uma ligeira redução de tamanho com o aumento do grau de etoxilas. Comparando os resultados dos experimentos com CA com os do HD pode ser constatado que os menores tamanhos de partícula foram obtidos ao utilizar HD.

Utilizando a lecitina como biosurfatante e comparando a eficiência do co-estabilizador hexadecano com o Neobee M-5 foi possível observar apenas uma ligeira diferença no diâmetro médio das partículas. Os resultados indicam que com a substituição do hexadecano pelo Neobee M-5 pode se igualar a estabilidade e ainda utilizar um composto biodegradável obtendo assim partículas de interesse para fins biodegradáveis. Quando foi utilizada a mistura dos surfatantes Lutensol AT 25 e a lecitina o tamanho médio das partículas foi menor do que quando utilizado cada um separadamente.

Nanocápsulas poliméricas com tamanho médio entre 50 nm e 100 nm foram obtidas ao utilizar o surfatante aniônico, SLS, os hidrófobos hexadecano e Neobee M-5. Foi analisado o efeito de diferentes surfatantes, mantendo a mesma massa utilizada no experimento com SLS.

Utilizando o surfatante Pluronic F87, não iônico, o tamanho médio de partícula foi de aproximadamente 384 nm, sendo que a análise da morfologia das nanocápsulas ficou comprometida, ocorreu uma aglomeração das partículas. Com o surfatante Lutensol AT 25, o diâmetro médio da partícula foi 469 nm e a morfologia das nanocápsulas ficou bem definida. Mesmo estando aparentemente ligadas umas as outras isso não significa que houve agregação das nanocápsulas, este fato pode ter ocorrido durante a secagem da lamina onde há uma aglomeração natural das partículas. Ao utilizar o Lutensol AT 80, como surfatante, não foi possível identificar a formação de nanocápsulas poliméricas. Não houve a formação de uma miniemulsão estável pela baixa concentração do surfatante devido ao maior peso molecular. O menor tamanho de partícula foi obtido para o Pluronic F 87, pois este apresentou uma menor tensão superficial, que ao utilizar o Lutensol AT 25, mesmo esta apresentando uma concentração molar muito inferior ao Lutensol AT 25, mas tendo toda a capacidade de estabilização deste surfatante.

Ao utilizar 5 mM de biosurfatante lecitina foi possível a obtenção de nanocápsulas com núcleo bem formado com uma menor energia de dispersão. Para esta formulação a estabilidade foi acompanhada por 120 dias sem alteração visual e do tamanho médio de nanocápsulas. Desta forma, mostrou-se que é possível utilizar a lecitina como tensoativo biocompatível e biodegradável para a obtenção de nanocápsulas via miniemulsão.

Como sugestão para trabalhos futuros pode-se citar, a encapsulação de um fármaco no sistema de nanocápsulas desenvolvido e avaliar o mecanismo e a taxa de liberação controlada.

## REFERÊNCIAS

- ALDULCIN, J.A., FORCADA, J., BARANDIARAM J.M., ASUA, J. M., *Polym. Sci.*, 1991. 29: p. 1265-1270.
- AMARAL, M. in *Anais do 8º Congresso Brasileiro de Polímeros, Águas de Lindóia*, 2005.
- ANTONIETTI, M., LANDFESTER, K., *Prog. Polym.Sci.*, 2002. 27: p. 689.
- ARAÚJO, P.H.H. *Distribuição de Tamanho de Partícula em Sistemas Heterogêneos de Polimerização*. 1999, p. 273. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Programa de Engenharia Química /COPPE – UFRJ, Rio de Janeiro.
- ASUA, J.M., *Miniemulsion polymerization* *Prog. Polym. Sci.*, 2002. 27: p. 1283.
- ATTWOOD, D., FLORENCE, A. T., *Surfactant Systems – Their chemistry, pharmacy and biology* Chapman and Hall, London, 1980.
- BATHFIELD, M., G. C., HAMAIDE, T., *Encapsulation of High Biocompatible Hydrophobe Contends in Nonionic Nanoparticles by Miniemulsion Polymerization of Vinyl Acetate or Styrene: Influence of the Hydrophobe Component on the Polymerization* *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2005. 206: p. 2284-2291.
- BLANKENSHIP, R.M., KOWALSKI, *Core-Sheath Polymer Particles Containing Voids, the Resulting Product and its Use*, US Patent,4,594,363, CA 1986, 61130.
- BLYTHE, P. J., MORRISON B. R., MATHAUER K. A., SUDOL, AL-AASSER, M. S., *Macromolecules*, 1999. 32: p. 6944-6951.
- BOURGEAT-LAMI, E., *How Particles* *Coloidal Polymers*, 2003: p. 212-215.
- CHANGEZ M., V.M., *Effect of the Composition of Lecithin/n-propanol/isopropyl myristate/water microemulsions on barrier properties of mice skin for transdermal permeation of tetracaine hydrochloride: In vitro* *Colloids and Surfaces B*, 2006. 50: p. 18-25.
- CHERN, C. S., LIOU, Y., *Polymer*, 1999. 40: p. 3763-3772.
- CHOI, Y.T., Ph.D. Thesis, Lehigh University, 1985.
- CHOU Y.J., EL-AASSER, M. S., VANDERHOFF J.W., *Mechanism of emulsification of styrene using hexadecyltrimethylammonium bromide-cetyl alcohol mixture* *J. Dispers. Sci. Technol.*, 1980. 1: p. 129-150.
- DELGADO, J., EL-AASSER, M. S, SILIBI, C.A, VANDERHOFF J. W., *Miniemulsion copolymerization of vinyl acetate and butyl acrylate. IV. Kinetics of the copolymerization.* *Polym. Sci. Polym. Chem.*, 1990. 28: p. 777-94.
- DURBIN, D. P., E.-A.M.S., POEHLEIN, G. W., VANDERHOFF J. W. *J. Appl. Polym. Sci.*, 1979. 24: p. 703-707.
- EL-AASSER, M. S., LACK, C. D., CHOI, Y. T., MIN, T. I., VANDERHOFF, J. W., FOWKES, F. M., *Colloids Surf.*, 1984. 12: p. 79-97.
- EL-AASSER, M. S., MILLER, C. M., *Preparation of latexes using miniemulsion*. In: Asua, J. M., editor. *Polymeric dispersions. Principles and Applications*. Dordrecht: Kluwer, p. 109-26, 1997.

- EL-AASSER, M. S., VANDERHOFF, J. W., POEHLEIN, G. W., *Org. Coat. Plast. Chem.*, 1977. 37: p. 92-97.
- FONTENOT, K., SCHORK, F. J., APPL., *J. Polym. Sci.*, 1993. 49: p. 633-655.
- GILBERT, R.G., *Emulsion Polymerization - A Mechanistic Approach*. Academic Press, London, 1995.
- GONZÁLEZ-ORTIZ, L.J., ASUA, J. M., *Macromolecules*, 1996. 29: p. 4520.
- HANSEN, F.K. UGELSTAD, J. Particle nucleation in emulsion polymerization IV. Nucleation in monomer droplets. *J. Polym. Sci. Chem.*, 1979. 17: p. 3069-3082
- HOLMBERG, K., JÖNSSON, B., KRONBERG, B., LINDMAN, B., *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*, Ed. John Wiley & Sons, 2002.
- KIM, J.W., JOE, Y.G., SUH, K.D., *Poly(methyl methacrylate) Hollow Particles by Water-in-Oil-in-Water Emulsion Polymerization*, *Coll. Polym. Sci.*, 1999. 277: p. 252-256.
- LACK, C.D., EL-AASSER, M. S., VANDERHOFF, J. W., FOWKES, F. M., *Langmuir*, 1987. 3: p. 1155-1160.
- LANDFESTER, K. *Synthesis of colloidal particles in miniemulsions* *Annu. Rev. Mater. Res.*, 2006. 36: p. 231-79.
- LANDFESTER, K., BECHTHOLD, N., TIARKS, F., ANTONIETTI, M., *Formulation and Stability Mechanisms of Polymerizable Miniemulsions* *Macromolecules*, 1999. 32: p. 5222-5228.
- LANDFESTER, K., *Polyreactions in Miniemulsions* *Macromol. Rapid Commun*, 2001. 22: p. 896-936.
- LANDO, J. L., OAKLEY, H. T. *J. Colloid Interface Sci.*, 1967. 25:526.
- LIM, M. S., CHEN, H., *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2000. 38: p. 1818-1827.
- LOU, Y., ZHOU, X., *Nanocapsulation of a Hydrophobic Compound by a Miniemulsion Polymerization* *J. Polym. Sci.*, 2004. 42: p. 2145-2154.
- LOWRY, V., EL-AASSER, M. S., VANDERHOFF, J. W. KLEIN, A., SILEBI, C. A., *Kinetics of Agitation-Induced Coagulation of High-Solid Latexes* *J. Coll. Int. Sci.*, 1986. 112: p. 521-529.
- McDONALD, C.J., BOUCK, K.J., CHAPUT, A.B., STEVENS, C.J., *Emulsion Polymerization of Voided Particles by Encapsulation of a Nonsolvent*, *Macromolecules*, 2000. 33: p. 1593-1605.
- McDONALD, C.J., DEVON, M.J., *Hollow Latex Particles: Synthesis and Applications*, *Adv. Coll. Interf. Sci.*, 2002., 99: p. 181-213.
- MILLER, C. M., SUDOL, E. D., SILEBI, C.A., EL-AASSER, M. S., *J. Polym. Sci. Polym. Chem.*, 1995, 28, p. 2754.
- OKUBO, M., YOSHIMURA, T., *Preparation of Hollow Polymeric Particles as Pigments*, *European Patent*, 695769, CA 1996. 124, 205084.
- ORO, D., ARAÚJO, P. H. H., SAYER, C., *Polimerização do estireno em miniemulsão. Efeito das condições de preparo da pré-emulsão*. *anais do 8º CBPol, Águas de Lindóia – SP*, 6 a 10 de novembro de 2005.

- PICHOT, C., DELAIR, T., EIAISSARI, A., *Polymer Colloids for Biomedical and Pharmaceutical Applications in Polymeric Dispersions: Principles and Applications*, J.M. Asua (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1997
- QMCWEB, Disponível em <<http://www.quimica.matrix.com/micela>>, Acesso em Agosto de 2005. Surfactantes e formação de micelas, 2005.
- RAJOT, I., BÖNE, S., GRAILLAT, C., HAMAIDE, The *Nonionic Nanoparticles by Miniemulsion Polymerization of Vinyl Acetate with Oligocaprolactone Macromonomer or Miglyol as Hydrophobe. Application to the Encapsulation of Indomethacin* Macromolecules, 2003. 36: p. 7484-7490.
- SCHORK, F. J., LOU, Y., SMULDERS, W., RUSSUM, J. P., BUTTÉ, A., FONTENOT, K., *Miniemulsion Polymerization* Adv. Polym. Sci., 2005. 175: p. 129-255.
- SUNDBERG, D.C., CASASSA, A. P., PANTAZOPOULOS, J., MUSCATO, M. R., Appl Polym Sci 1990. 58: p. 821.
- TADROS, T.F., Surfactants. London: Academic Press, Inc., 1984.
- TIARKS, F., LANDFESTER, K., ANTONIETTI, M., *Preparation of Polymeric Nanocapsules by Miniemulsion Polymerization* Langmuir, 2001. 17: p. 908-918.
- TORZA, S. MASON, G. *Three-Phase Interaction in Shear and Electrical Fields* J. Colloid Interface Sci., 1969. 33: 67-83.
- UGELSTAD, J., EL-AASSER, M. S., VANDERHOFF, J. W., Polym. Lett., 1973. 11: p. 503-513.
- UGELSTAD, J., MORK, J., KAGGERUD, K. H., ELLINGSEN, T., BERGE, A., Adv. Colloid Interface Sci., 1980. 13: p. 101-140.
- WANG, S., SCHORK, F. J., Appl. Polym. Sci., 1994. 54: p. 2157-2164.
- WU, H., SUN, F., DIMONIE, V., KLEIN, A., *Expandable Hollow Particles Comprising a Thermally Expandable Polymer Shell and a Hollow Interior Containing a C2-30 Fluorinated Hydrocarbon*, US Patent, 5,834,526, CA 1998, 129, 344039.