

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

Fernanda Regina Steinmacher

**SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE POLI(ACETATO DE VINILA) VIA  
POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

Florianópolis  
2010



Fernanda Regina Steinmacher

**SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE POLI(ACETATO DE VINILA) VIA  
POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

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

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Claudia Sayer  
Co-orientador: Prof. Dr. Pedro Henrique  
Hermes de Araújo

Florianópolis  
2010

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária da  
Universidade Federal de Santa Catarina

S823s Steinmacher, Fernanda Regina  
Síntese de nanopartículas de Poli(Acetato de Vini-  
la)  
nanda via polimerização em miniemulsão [dissertação] / Fer-  
Regina Steinmacher ; orientadora, Claudia Sayer. -  
Florianópolis, SC, 2010.  
167 p.: il., grafs., tabs.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-  
Graduação em Engenharia Química.  
Inclui referências  
1. Engenharia química. 2. Acetato de vinila. 3.  
Polimerização em miniemulsão. 4. Encapsulação. 5.  
Progesterona. I. Sayer, Claudia. II. Universidade Fe-

**“SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE POLI(ACETATO DE VINILA) VIA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO”**

Por

**Fernanda Regina Steinmacher**

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 em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

---

Profa. Dra. Claudia Sayer  
Orientadora

---

Prof. Dr. Pedro Henrique Her-  
mes de Araújo  
Co-orientador

---

Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto  
Coordenado do CPGENQ

Banca Examinadora:

---

Profa. Dra. Claudia Sayer

---

Profa. Dra. Regina de Fátima  
Peralta Muniz Moreira

---

Prof. Dr. Pedro Henrique Her-  
mes de Araújo

---

Dra. Betina Giehl Zanetti-  
Ramos

Florianópolis, 12 de Março de 2010.



*Aos meus pais,  
Minhas maiores referências*



## AGRADECIMENTOS

No início do tratamento de quimioterapia de meu pai contra a leucemia mielóide aguda, li três frases no prefácio do livro *As Vantagens da Adversidade* (2008) que influenciaram a minha percepção sobre a vida e sobre as pessoas.

*“Entre o estímulo e a resposta, há um espaço. Nesse espaço se localizam a liberdade e o poder de mudar nossa resposta. Nessas escolhas se encontram nosso crescimento e nossa felicidade.”*

Dessa forma, primeiramente agradeço a Deus por nos dar a oportunidade de encontrarmos a nossa felicidade e possibilitar o nosso crescimento com acertos e erros. Ao meu pai, *in memoriam*, pelo exemplo de fé, otimismo e superação a cada dia. Por sempre ter uma resposta positiva, humilde e inteligente em todas as situações. Pelo exemplo de herói, companheiro, amigo e pai, que construiu uma família amiga, unida e amorosa. A minha mãe, pelo grande exemplo de força, que nos ensina como gerenciar a razão e coração concomitantemente. E principalmente, a partir de seus conselhos, por ensinar como podemos ser uma pessoa melhor. Aos meus irmãos, Nádia e Douglas, pela união, amizade, amor e apoio eternos. A minha vó Ilga, tia Mirian e padrinho Edson, pelo suporte imediato e incondicional. Uma vez que o câncer é uma grande lição de esperança, fé, união e superação diária, também se tornou uma grande prova de amor entre nós, que independente da distância, nos faz acreditar que estamos juntos e nos ajudando sempre.

Ao meu amor, Alexander, por toda demonstração de carinho, respeito e suporte proporcionado não apenas a mim, mas a toda a minha família no decorrer destes anos, o qual só faz aumentar o meu amor e estreitar os nossos laços. Juntamente com ele, minha amiga e irmã Ana Paula Faria e sua família, me ensinam diariamente como são relacionamentos verdadeiros. E agradeço a Aninha, Michele e Janaína, pela grande amizade e pelos votos de força. Saibam que é totalmente recíproco.

Agradeço carinhosamente a minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Claudia, que além das orientações necessárias no decorrer deste trabalho, demonstrou amizade, compreensão e apoio nos momentos difíceis ao longo da convivência e, principalmente, pela dedicação e confiança que em mim foi depositada. Da mesma forma, agradeço ao Prof. Pedro e também, a toda a família LCP – Laboratório de Controle de Processos, que além de ter disponibilizado os recursos físicos e a oportunidade; agradeço pelo carinho e amizade, além de diversas sugestões ao longo do tra-

balho, principalmente aos colegas do grupo de miniemulsão. Especialmente ao Josias, pela ajuda no desenvolvimento e obtenção dos resultados deste trabalho. E a todas as pessoas que de alguma forma, indireta ou diretamente colaboraram no desenvolvimento deste trabalho. E a todos que me apoiaram e suportaram – no sentido literal da palavra – no decorrer deste período.

Agradeço ainda ao LCME - Laboratório Central de Microscopia Eletrônica pela disponibilidade da estrutura física do laboratório e microscópios, que me propuseram a oportunidade do desenvolvimento das atividades necessárias para a realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento, CNPq, pelos recursos financeiros ao longo destes dois anos. Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade proporcionada.

## RESUMO

Nanopartículas poliméricas, tais como nanocápsulas e nanoesferas, apresentam grande potencial de aplicação em diversas áreas, como por exemplo, na liberação controlada de fármacos. Para tanto, diversas técnicas para obtenção de nanopartículas poliméricas podem ser aplicadas. Entretanto, o processo de polimerização em miniemulsão apresenta diversas vantagens, entre elas, a encapsulação de compostos hidrofóbicos em apenas uma etapa. Dessa forma, este trabalho propõe o estudo da polimerização em miniemulsão de acetato de vinila a 70°C aplicando-se diferentes agentes hidrofóbicos para retardar a degradação difusional, tais como Miglyol 812, óleo de castanha do Pará e hexadecano. Para aumentar a estabilidade da miniemulsão contra coalescência, diferentes surfatantes e procedimentos de adição destes foram avaliados. Os surfatantes aplicados apresentam valores distintos de balanço hidrofílico-lipofílico, HLB, sendo a lecitina, surfatante hidrofóbico e Tween 80, hidrofílico. A combinação destes surfatantes apresenta resultados satisfatórios na obtenção de nanopartículas estáveis. Adicionalmente, foi estudado o efeito de diferentes iniciadores, tais como 2,2'-azo-bisobutironitrila e peróxido de potássio. Os resultados obtidos evidenciam que a cinética da reação depende fortemente do tipo de iniciador aplicado. O uso de um estabilizador polimérico também foi avaliado, diversos tipos de poli(álcool vinílico) com diferentes graus de hidrólise e massa molar foram aplicados. A concentração ótima de estabilizador polimérico foi encontrada, sendo que acima desta, observou-se a formação de agregados de poli(álcool vinílico). Análises por microscopia eletrônica corroboram tais resultados. Com objetivo de aumentar a resistência mecânica do polímero, monômero trifuncional foi aplicado. Análises de teor de gel comprovaram que o mesmo reticula o poli(acetato de vinila) satisfatoriamente. Finalmente, a encapsulação de progesterona em nanopartículas poliméricas foi realizada adicionando-se o hormônio na formulação da miniemulsão. Os resultados obtidos revelam que a polimerização de acetato de vinila em miniemulsão se apresentou versátil na encapsulação de componentes hidrofóbicos em apenas uma etapa.

Palavras chaves: acetato de vinila, polimerização em miniemulsão, encapsulação, progesterona.



## ABSTRACT

Polymeric nanoparticle systems such as nanocapsules and nanospheres present potential in a wide variety of applications such as drug delivery systems. Consequently, a wide range of techniques have been applied for the synthesis of polymeric nanoparticles, however, miniemulsion polymerization process provides advantages with respect to incorporation of hydrophobic compounds in just one step. In such way, the purpose of this work is to study the miniemulsion polymerization of vinyl acetate at 70°C applying different hydrophobic agents, such as Miglyol 812, Brazil nut (*Bertholletia excelsa*) oil and hexadecane, to retard diffusional degradation. To enhance the stability of the miniemulsion against coalescence, different surfactants were investigated and the procedure for preparing the miniemulsion adding the hydrophilic surfactant before or after creating the miniemulsion. Hydrophilic and hydrophobic surfactants were investigated, such as Tween 80 and lecithin, respectively. The results show that lecithin and Tween 80, both added before creating the miniemulsion reduce coalescence and increase nanoparticle stability. Additionally, the effect of different types of initiators was investigated, such as 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile and potassium persulfate. The results evidence that the polymerization rate strongly depends on the type of initiator applied. The use of a polymeric stabilizer was also evaluated. Several types of poly(vinyl alcohol) with distinct degrees of hydrolysis and degrees of polymerization were applied. The optimal PVOH concentration to maximize the stability of the miniemulsion was found. Higher PVOH concentrations led to the formation of aggregates. Electron transmission microscopy analyses confirm this result. The effect of crosslinking during the polymerization was investigated, aiming the improvement of the mechanical resistance of the particles. Analysis of the gel content prove that the applied trifunctional monomer acts satisfactorily as a cross-linking agent of poly(vinyl acetate). Finally, encapsulation of progesterone in polymeric nanoparticles has been performed by adding the hormone in the miniemulsion formulation. Results revealed that the miniemulsion polymerization of vinyl acetate is versatile for the encapsulation of hydrophobic components in only one step.

Key words: vinyl acetate, miniemulsion polymerization, encapsulation, progesterone.



## SUMÁRIO DE FIGURAS

Figura 2.1 Princípio da polimerização em miniemulsão. (LANDFESTER, 2006)	6
Figura 2.2 Esquema da dispersão por sonificação (ASUA, 2002).	13
Figura 2.3 Apresentação da dinâmica de uma miniemulsão até atingir o estado estacionário. (ANTONIETTI <i>et al.</i> , 2002).	14
Figura 2.4 Mecanismo de degradação por coalescência e por degradação difusional (ASUA, 2002).	15
Figura 2.5 Sítios de enxerto no PVOH parcialmente hidrolisado.	19
Figura 2.6 Esquema de encapsulação. (TIARKS <i>et al.</i> , 2001).	22
Figura 3.1 Esquema simplificado da etapa de ultrassonificação (US).	29
Figura 3.2 Fluxograma do procedimento experimental.	30
Figura 3.3 Representação da unidade experimental A.	31
Figura 3.4 Esquema do reator de polimerização convencional.	32
Figura 3.5 Apresentação (a) do <i>vial</i> do <i>headspace</i> com evaporação total e (b) seringa do cromatógrafo gasosa acoplada de um forno.	34
Figura 3.6 Apresentação do GC utilizado.	35
Figura 3.7 Esquema simplificado do viscosímetro Ubbelohde.	41
Figura 4.1 Dependência do diâmetro inicial das nanogotas com relação ao tempo de exposição a diferentes energias de ultrassom.	46
Figura 4.2 Estrutura molecular a) Tween 80, onde W, X, Y e Z somam 20 e b) Lecitina, onde R1 e R2 são alquilas de cadeia longa.	47
Figura 4.3 Efeito do tipo e procedimento de adição do surfatante sobre a conversão.	48
Figura 4.4 Efeito do tipo e procedimento de adição do surfatante sobre o diâmetro médio das nanopartículas.	49
Figura 4.5 Evolução do diâmetro médio das gotas de miniemulsão em função do tempo a temperatura ambiente (sem polimerização).	50
Figura 4.6 Evolução de diâmetro médio das gotas da miniemulsão em função do tempo a temperatura de 70°C com 3,0g Miglyol 812 e surfatante iguais a (▲) S2 - lecitina e Tween 80 adicionado antes da sonificação, (■) S3 - lecitina, ambas sem polimerização.	51
Figura 4.7 Efeito do teor de sólido sobre a conversão (▲) 20% de teor de sólidos e (●) 10% de teor de sólidos.	52

Figura 4.8 Efeito do teor de sólido sobre o diâmetro médio das nanopartículas (▲) 20% de teor de sólidos e (●) 10% de teor de sólidos. _____	52
Figura 4.9 Efeito do teor de sólidos sobre o número de partículas. (▲) 20% de teor de sólidos e (●) 10% de teor de sólidos. ____	53
Figura 4.10 Micrografias obtidas por MET do látex S1 sem tratamento de acetato de uranila e sem recobrimento com filme de carbono. _____	54
Figura 4.11 Micrografias obtidas por MET do látex S1 com tratamento de acetato de uranila e sem recobrimento com filme de carbono. _____	54
Figura 4.12 Micrografias obtidas por MET do látex S1 com tratamento de acetato de uranila e com recobrimento com filme de carbono. _____	55
Figura 4.13 Micrografias obtidas por MET do látex S1 preparado sobre uma grade de cobre recoberta com filme de parlódio e com tratamento de acetato de uranila. _____	55
Figura 4.14 Micrografias obtidas por MET do látex S2 preparado sobre uma grade de cobre recoberta com filme de parlódio e com tratamento de acetato de uranila. _____	56
Figura 4.15 Micrografias obtidas por MET do látex S1 com tratamento de acetato de uranila e citrato de chumbo. _____	57
Figura 4.16 Micrografias obtidas por MET do látex S1 com tratamento de acetato de uranila e pós-fixação com tetróxido de ósmio por 3 horas. _____	57
Figura 4.17 Micrografias obtidas por MET do látex S2 com tratamento de acetato de uranila e pós-fixação com tetróxido de ósmio por 1 hora. _____	57
Figura 4.18 Representação esquemática de diferentes morfologias de nanopartículas, nanocápsulas e nanoesferas. _____	58
Figura 4.19 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,35g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0g de Miglyol 812. _____	60
Figura 4.20 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,07g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0g de Miglyol 812. _____	60
Figura 4.21 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização	

com 0,35g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0 g de Miglyol 812.

61

Figura 4.22 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o número de partículas das reações de polimerização com 0,35g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0 g de Miglyol 812.

62

Figura 4.23 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização com 0,07g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0 g de Miglyol 812.

62

Figura 4.24 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o número de partículas das reações de polimerização com 0,07g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0 g de Miglyol 812.

63

Figura 4.25 Micrografias MEV-FEG de nanopartículas (nanoesferas) da reação E2. (barras de tamanho com 1  $\mu\text{m}$  (esquerda) e 100 nm (direita))

64

Figura 4.26 Micrografias MEV-FEG de nanopartículas (nanocápsulas) da reação C1. (barras de tamanho com 100 nm).

64

Figura 4.27 Micrografias obtidas por MET com contraste negativo usando acetato de uranila dos látices com formulação de nanoesferas E1, esquerda (a) e nanocápsulas C1, direita (b).

64

Figura 4.28 Estrutura molecular de a) Miglyol 812 e b) óleo de castanha do Pará.

65

Figura 4.29 Efeito do tipo de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização para síntese de nanocápsulas contendo (Δ) 3,0g de óleo de castanha do Pará e (■) 3,0g de Miglyol 812.

66

Figura 4.30 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão (Δ) nanocápsulas contendo 3,0g de óleo de castanha do Pará e (■) nanoesferas contendo 0,3g de óleo de castanha do Pará.

66

Figura 4.31 Efeito do tipo de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização de AIBN de nanocápsulas contendo (Δ) 3,0g de óleo de castanha do Pará e (■) 3,0 g de Miglyol 812.

67

Figura 4.32 Efeito do tipo de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização de

- nanoesferas contendo ( $\Delta$ ) 0,3g de óleo de castanha do Pará e ( $\blacksquare$ ) 0,3g de Miglyol 812. \_\_\_\_\_ 68
- Figura 4.33 Estrutura química dos co-estabilizadores (a) Miglyol 812 (b) Hexadecano. \_\_\_\_\_ 68
- Figura 4.34 Efeito do tipo de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com 0,35g de AIBN e contendo ( $\blacktriangle$ ) hexadecano e ( $\blacksquare$ ) Miglyol 812. 69
- Figura 4.35 Efeito do tipo de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com 0,07g de AIBN e contendo ( $\blacklozenge$ ) hexadecano e ( $\blacksquare$ ) Miglyol 812. 70
- Figura 4.36 Efeito do tipo de co-estabilizador e da concentração de iniciador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização de nanocápsulas com hexadecano ( $\blacklozenge$ ) e 0,07 de AIBN e ( $\blacktriangle$ ) 0,35g de AIBN e de nanocápsulas com Miglyol 812 ( $\blacksquare$ ) e 0,07g de AIBN e ( $\square$ ) 0,35g de AIBN. \_\_\_\_\_ 72
- Figura 4.37 Evolução do diâmetro médio das gotas da miniemulsão em função do tempo a temperatura de 70 °C (sem polimerização). ( $\blacktriangle$ ) Miglyol 812 e ( $\square$ ) hexadecano. \_\_\_\_\_ 72
- Figura 4.38 Amostras finais de látex com diferentes co-estabilizadores após uma centrifugação a 8000 rpm por 10 horas. \_\_\_\_\_ 73
- Figura 4.39 Efeito da temperatura do forno na evaporação total com 4 minutos de incubação da amostra no forno. \_\_\_\_\_ 75
- Figura 4.40 Efeito do tempo de incubação na evaporação total com temperatura do forno igual a 110°C. \_\_\_\_\_ 75
- Figura 4.41 Conversão obtida ( $\blacktriangle$ ) por gravimetria e ( $\blacksquare$ ) por cromatografia gasosa de uma reação contendo 3,0g de Miglyol 812 (C1). \_\_\_\_\_ 76
- Figura 4.42 Conversão obtida ( $\blacktriangle$ ) por gravimetria e ( $\blacksquare$ ) por cromatografia gasosa de uma reação contendo 0,3g de Miglyol 812 (E1). \_\_\_\_\_ 77
- Figura 4.43 Conversão obtida ( $\blacktriangle$ ) por gravimetria e ( $\blacksquare$ ) por cromatografia gasosa de uma reação contendo 3,0g de hexadecano (H1). \_\_\_\_\_ 77
- Figura 4.44 Evolução do diâmetro médio das gotas da miniemulsão em função do tempo a temperatura de 70 °C (sem polimerização) com ( $\blacktriangle$ ) 0,013g de ácido ascórbico e ( $\blacksquare$ ) 0,15g de peróxido de hidrogênio. \_\_\_\_\_ 80
- Figura 4.45 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,07g de KPS

- para (▲) nanoesferas, com 0,3g de Miglyol 812 e (●) nanocápsulas, com 3,0g de Miglyol 812. \_\_\_\_\_ 81
- Figura 4.46 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,035g de KPS para (■) nanoesferas, com 0,3g de Miglyol 812 e (Δ) nanocápsulas, com 3,0g de Miglyol 812. \_\_\_\_\_ 82
- Figura 4.47 Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização com 0,07g de KPS e (▲) nanoesferas, com 0,3g de Miglyol 812 e (●) nanocápsulas, com 3,0g de Miglyol 812. \_\_\_\_\_ 82
- Figura 4.48 Efeito do tipo de iniciador sobre a conversão nas reações de polimerização com 3,0g de Miglyol 812 e (♦) 0,07g de AIBN e (●) 0,07g de KPS. \_\_\_\_\_ 84
- Figura 4.49 Efeito do tipo de iniciador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,3g de Miglyol 812 e (■) 0,07g de AIBN e (●) 0,07g de KPS. \_\_\_\_\_ 85
- Figura 4.50 Efeito do tipo de iniciador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização com 3,0g de Miglyol 812 e (♦) 0,07g de AIBN e (▲) 0,07g de KPS. \_\_\_\_\_ 86
- Figura 4.51 Estrutura molecular do (a) AIBN e (b) KPS. \_\_\_\_\_ 86
- Figura 4.52 Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 98% hidrolisado e massa molar em torno de 25000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  na conversão das reações com concentrações iguais a (□) 0% em massa, (♦) 5% em massa e (▲) 10% em massa com relação ao monômero. \_\_\_\_\_ 88
- Figura 4.53 Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 98% hidrolisado e massa molar em torno de 25000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  no diâmetro médio das partículas das reações com concentrações iguais a (□) 0% em massa, (♦) 5% em massa e (▲) 10% em massa de PVOH com relação ao monômero. \_\_\_\_\_ 89
- Figura 4.54 Estrutura molecular do poli(álcool vinílico) (a) parcialmente hidrolisado, (b) completamente hidrolisado. \_\_\_\_\_ 90
- Figura 4.55 Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 80% hidrolisado e massa molar em torno de 6000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  na conversão das reações com concentrações iguais a (♦) 2,5% em massa, (Δ) 5% em massa, (▣) 10% em massa (□) e 15% em massa de PVOH com relação ao monômero. \_\_\_\_\_ 91
- Figura 4.56 Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 80% hidrolisado e massa molar em torno de 6000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  no diâmetro médio das partículas das reações com concentrações iguais a (▲) 2,5% em massa, (Δ) 5% em massa,

- (▣) 10% em massa (□) e 15% em massa de PVOH com relação ao monômero. \_\_\_\_\_ 92
- Figura 4.57 Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 80% hidrolisado e massa molar em torno de  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$  no número de partículas das reações com concentrações iguais a (▲) 2,5% em massa, (Δ) 5% em massa, (▣) 10% em massa (□) e 15% em massa de PVOH com relação ao monômero. \_\_ 92
- Figura 4.58 Micrografias obtidas por MET do látex P8, estabilizado com PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$ . \_\_\_\_\_ 93
- Figura 4.59 Efeito do tempo de ultra-som na conversão de reações com 15% em massa de PVOH 88% hidrolisado e massa molar em torno de  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  expostas a 60% de amplitude do ultra-som por (▲) 4 minutos e (Δ) 8 minutos. \_\_\_\_\_ 95
- Figura 4.60 Efeito do tempo de ultra-som no diâmetro médio das partículas de reações com 15% em massa de PVOH 88% hidrolisado e massa molar em torno de  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  expostas a 60% de amplitude do ultra-som por (▲) 4 minutos e (Δ) 8 minutos. \_\_\_\_\_ 95
- Figura 4.61 Efeito do tempo de ultra-som no número de partículas de reações com 15% em massa de PVOH 88% hidrolisado e massa molar em torno de  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  expostas a 60% de amplitude do ultra-som por (▲) 4 minutos e (Δ) 8 minutos. \_ 96
- Figura 4.62 Micrografias obtidas por MET do látex P9, estabilizado com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$ . \_\_\_\_\_ 97
- Figura 4.63 Micrografias obtidas por MET do látex P9, estabilizado com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$ , aplicando-se diferentes ângulos de incidência do feixe de elétrons sobre a amostra a) ângulo  $-20^\circ$  e b)  $+20^\circ$ . \_\_\_\_\_ 98
- Figura 4.64 Micrografias obtidas por MET do látex P9, estabilizado com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  tratado com UAc e pós-fixado com vapor de tetróxido de ósmio. \_\_\_\_\_ 98
- Figura 4.65 Micrografias obtidas por MET do látex P9, estabilizado com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  tratado com UAc e gotejado sobre grade recoberta com carbono. \_\_\_\_\_ 99
- Figura 4.66 Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  na

- conversão ( $\Delta$ ) 15% em massa, ( $\blacksquare$ ) 25% em massa e ( $\square$ ) 30% em massa com relação ao monômero. \_\_\_\_\_ 100
- Figura 4.67 Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  no diâmetro médio das partículas ( $\Delta$ ) 15% em massa, ( $\blacksquare$ ) 25% em massa e ( $\square$ ) 30% em massa com relação ao monômero. \_\_\_\_ 101
- Figura 4.68 Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  no número de partículas ( $\Delta$ ) 15% em massa, ( $\blacksquare$ ) 25% em massa e ( $\square$ ) 30% em massa com relação ao monômero. \_\_\_\_\_ 101
- Figura 4.69 Dados de viscosidade relativa com relação a água a  $70^\circ\text{C}$  das fases contínuas das miniemulsões aplicando-se diferentes tipos e concentrações de PVOH. \_\_\_\_\_ 103
- Figura 4.70 Micrografias obtidas por MET do látex P8, estabilizado com PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$ . \_\_\_\_\_ 105
- Figura 4.71 Efeito do tipo de iniciador na conversão de reações com miniemulsões expostas por 4 minutos ao ultra-som contendo PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN. \_\_\_\_\_ 107
- Figura 4.72 Efeito do tipo de iniciador na conversão de reações com miniemulsões expostas por 8 minutos ao ultra-som contendo PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN. \_\_\_\_\_ 107
- Figura 4.73 Efeito do tipo de iniciador no diâmetro médio das partículas de reações com miniemulsões expostas por 4 minutos ao ultra-som contendo PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN. \_\_\_\_\_ 108
- Figura 4.74 Efeito do tipo de iniciador no diâmetro médio das partículas de reações contendo PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN. \_\_\_\_\_ 109
- Figura 4.75 Efeito do tipo de iniciador no número de partículas de reações em miniemulsões contendo PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN. \_\_\_\_\_ 109
- Figura 4.76 Efeito do tipo de iniciador no número de partículas de reações com miniemulsões expostas por 8 minutos ao ultra-som contendo PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000$

$\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN. \_\_\_\_\_ 110

Figura 4.77 Efeito do tipo de estabilizador polimérico sobre o diâmetro das reações em miniemulsões iniciadas com 0,07g de KPS contendo ( $\Delta$ ) PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  e, ( $\blacksquare$ ) PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . \_\_\_\_\_ 111

Figura 4.78 Efeito do tipo de estabilizador polimérico sobre a conversão de reações iniciadas com 0,07g de KPS contendo ( $\Delta$ ) PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  e, ( $\blacksquare$ ) PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . \_\_\_\_\_ 111

Figura 4.79 Estrutura molecular do monômero acrílico tri-alilcianureto, TAC. \_\_\_\_\_ 112

Figura 4.80 Efeito do tipo de reator sobre a conversão de reações de polimerização realizadas em ( $\Delta$ )ampolas e ( $\blacksquare$ ) reator convencional a  $70^\circ\text{C}$ . \_\_\_\_\_ 114

Figura 4.81 Efeito do tipo de reator sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização realizadas em ( $\Delta$ )ampolas e ( $\blacksquare$ ) reator convencional a  $70^\circ\text{C}$ . \_\_\_\_\_ 115

Figura 4.82 Efeito do tipo de reator sobre o número de partículas de reações de polimerização realizadas em ( $\Delta$ )ampolas e ( $\blacksquare$ ) reator convencional a  $70^\circ\text{C}$ . \_\_\_\_\_ 115

Figura 4.83 Efeito do TAC sobre a conversão de reações de polimerização realizadas em ampolas ( $\Delta$ ) sem adição e ( $\blacksquare$ ) com adição de TAC. \_\_\_\_\_ 116

Figura 4.84 Efeito do TAC sobre a conversão de reações de polimerização realizadas em reator ( $\Delta$ ) sem adição e ( $\blacksquare$ ) com adição de TAC. \_\_\_\_\_ 117

Figura 4.85 Efeito do TAC sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização realizadas em ampolas ( $\Delta$ ) sem adição e ( $\blacksquare$ ) com adição de TAC. \_\_\_\_\_ 118

Figura 4.86 Efeito do TAC sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização realizadas em reator ( $\Delta$ ) sem adição e ( $\blacksquare$ ) com adição de TAC. \_\_\_\_\_ 118

Figura 4.87 Efeito do TAC sobre o número das partículas de reações de polimerização realizadas em ampolas ( $\Delta$ ) sem adição e ( $\blacksquare$ ) com adição de TAC. \_\_\_\_\_ 119

Figura 4.88 Efeito do tipo de reator sobre a conversão de reações de polimerização com adição de TAC realizadas (▣) em reator e (■) em ampola. _____	120
Figura 4.89 Efeito do tipo de reator sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização com adição de TAC realizadas (▣) em reator e (■) em ampola. _____	120
Figura 4.90 Efeito do tipo de reator sobre o número de partículas de reações de polimerização com adição de TAC realizadas (▣) em reator e (■) em ampola _____	121
Figura 4.91 Micrografias obtidas a partir de MET da amostra Ampola 2 tratada com solução de 0,1% em massa de UAC filtrada por 30 minutos. _____	122
Figura 4.92 Estrutura molecular da progesterona. _____	123
Figura 4.93 Efeito da progesterona sobre a conversão de reações de polimerização para síntese de nanoesferas (Δ) com 0,032g de progesterona e (■) sem progesterona. _____	124
Figura 4.94 Efeito da progesterona sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização para síntese de nanoesferas (Δ) com 0,032g de progesterona e (■) sem progesterona. _____	125
Figura 4.95 Efeito da progesterona sobre a conversão de reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com Miglyol 812 (Δ) com 0,032g e (■) sem progesterona. _____	125
Figura 4.96 Efeito da progesterona sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com Miglyol 812 (Δ) com 0,032g e (■) sem progesterona. _____	126
Figura 4.97 Efeito da progesterona sobre a conversão de reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com hexadecano (Δ) com 0,032g de progesterona e (■) sem progesterona. ____	126
Figura 4.98 Efeito da progesterona sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com hexadecano (Δ) com 0,032g de progesterona e (■) sem progesterona. _____	127
Figura 4.99 Ilustração das frações analisadas em UV com as respectivas eficiências de encapsulação obtidas. _____	128



## SUMÁRIO DE TABELAS

Tabela 4.1	Formulações das reações para síntese de nanocápsulas com diferentes tipos de surfatantes.	47
Tabela 4.2	Formulações das reações para síntese de nanocápsulas com diferentes teores de sólidos.	51
Tabela 4.3	Formulações das reações com Miglyol 812 para síntese de nanoesferas (E) e de nanocápsulas (C).	59
Tabela 4.4	Formulações das reações com Miglyol 812 (C e E) e óleo de castanha do Pará (O) para síntese de nanocápsulas.	65
Tabela 4.5	Formulações das reações com Miglyol 812 (C) e Hexadecano (H) para síntese de nanocápsulas.	69
Tabela 4.6	Resultados obtidos para as massas molares médias em número ( $M_n$ ) e em massa ( $M_w$ ) e o índice de polidispersão (IP) para o poli(acetato de vinila) no término das reações de polimerização para síntese de nanocápsulas e nanoesferas com Miglyol 812 e com hexadecano.	70
Tabela 4.7	Dados calculados de densidade da fase orgânica da amostra final dos respectivos látices.	73
Tabela 4.8	Formulações das reações iniciadas com sistema par redox e, como co-estabilizador Miglyol 812.	78
Tabela 4.9	Formulações das reação inicializadas com sistema par redox e, como co-estabilizador Hexadecano.	79
Tabela 4.10	Formulações das reações de polimerização em miniemulsão com diferentes concentrações de KPS e co-estabilizador.	80
Tabela 4.11	Formulações das reações de polimerização em miniemulsão com diferentes tipos e concentrações de iniciadores.	83
Tabela 4.12	Valores das constantes cinéticas de decomposição e das solubilidades dos iniciadores avaliados.	84
Tabela 4.13	Influência do iniciador sobre o diâmetro das gotas e partículas de nanocápsulas.	85
Tabela 4.14	Formulações de reações de polimerização de acetato de vinila a 70°C estabilizadas com PVOH 98% hidrolisado e 25000 g.mol <sup>-1</sup> de massa molar.	87
Tabela 4.15	Formulação de reações de polimerização a 70°C de acetato de vinila estabilizadas com PVOH 80% hidrolisado e 6000 g.mol <sup>-1</sup> de massa molar.	90

<b>Tabela 4.16</b>	<b>Influência da concentração de PVOH 80% hidrolisado sobre a razão entre o número de nanopartículas e número de nanogotas.</b>	<b>93</b>
<b>Tabela 4.17</b>	<b>Formulações de reações de polimerização de acetato de vinila a 70°C estabilizadas com PVOH 88% hidrolisado e 78000 g.mol<sup>-1</sup> de massa molar.</b>	<b>94</b>
<b>Tabela 4.18</b>	<b>Influência de diferentes concentrações e tipos de PVOH usado como estabilizador em reações de polimerização em miniemulsão de acetato de vinila</b>	<b>102</b>
<b>Tabela 4.19</b>	<b>Razões de estabilidade de acordo com a Eq. 4.3.</b>	<b>104</b>
<b>Tabela 4.20</b>	<b>Formulações das reações aplicando-se diferentes PVOH e iniciadores hidrossolúvel e organossolúvel.</b>	<b>106</b>
<b>Tabela 4.21</b>	<b>Formulações das reações de polimerização de acetato de vinila em miniemulsão a 70°C em diferentes unidades experimentais.</b>	<b>113</b>
<b>Tabela 4.22</b>	<b>Formulações das reações de polimerização em miniemulsões a 70°C com diferentes procedimentos de adição do TAC.</b>	<b>116</b>
<b>Tabela 4.23</b>	<b>Resultados obtidos em análise de teor de gel com diferentes técnica para as reações Reator 2 e Ampola 2.</b>	<b>122</b>
<b>Tabela 4.24</b>	<b>Formulações das reações em miniemulsão visando a encapsulação da progesterona.</b>	<b>124</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIBN	2,2'-azo-bis-isobutironitrila
AscA	Ácido Ascórbico
CG	Cromatografia Gasosa
DSL	Espalhamento de Luz Dinâmico
GPC	Cromatografia de Permeação em Gel
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
HLB	Balço Hidrofílico-Lipofílico
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
KPS	Persulfato de Potássio
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV-FEG	Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução com canhão de emissão de elétrons por efeito de campo
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de Sódio
NC	Nanocápsula
NP	Nanopartícula
OsO <sub>4</sub>	Tetróxido de Ósmio
PVAc	Poli(acetato de vinila)
PVOH	Poli(álcool vinílico)
TAC	2,4,6 – Triailoxi – 1,3,5 – Triazin, Tri-alil-cianureto
THF	Tetrahidrofurano
UAc	Acetato de Uranila
US	Ultrassonificação
VAc	Acetato de Vinila



## LISTA DE SÍMBOLOS

<i>A</i>	Área do pico integrado do cromatograma gasosa
<i>Abs</i>	Absorbância máxima obtida
<i>C</i>	Molécula de co-estabilizador
<i>C<sub>l</sub>•</i>	Espécie modificada de co-estabilizador
<i>C<sub>pro</sub></i>	Concentração de progesterona em clorofórmio (g.mL <sup>-1</sup> )
<i>C<sub>TPro</sub></i>	Concentração de progesterona teórica em clorofórmio (g.mL <sup>-1</sup> )
<i>D<sub>m</sub></i>	Diâmetro médio das nanogotas (nm)
<i>D<sub>n</sub></i>	Espécie polimérica inativa de comprimento <i>n</i>
<i>D<sub>p</sub></i>	Diâmetro médio das nanopartículas (nm)
<i>EE</i>	Eficiência de encapsulação da progesterona (%)
<i>F<sub>m</sub></i>	Fração mássica de monômero no reator
<i>F<sub>p</sub>(t)</i>	Fração mássica de polímero no reator
<i>F<sub>snp</sub></i>	Fração mássica de sólidos não poliméricos
<i>HID</i>	Massa de hidroquinona adicionada à cápsula (g)
<i>H<sub>nm</sub></i>	Fração de monômero no <i>vial</i> do <i>headspace</i>
<b>I</b>	Molécula de iniciador
<i>IPd</i>	Índice de polidispersão
<i>k<sub>abs1</sub></i>	Constante da taxa de abstração do hidrogênio do PVOH pelo radical formado pela decomposição do iniciador (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>abs2</sub></i>	Constante da taxa de abstração do hidrogênio do PVOH pelo radical oligomérico (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>abs3</sub></i>	Constante da taxa de abstração do hidrogênio do PVOH pelo radical primário (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>B</sub></i>	Constante de Boltzmann (1,380622 x 10 <sup>-20</sup> m <sup>2</sup> .g.s <sup>-2</sup> .K <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>d</sub></i>	Constante da taxa de decomposição do iniciador (s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>i</sub></i>	Constante da taxa de iniciação (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>p</sub></i>	Constante da taxa de propagação (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>p*</sub></i>	Constante de taxa de propagação da espécie ativa com dupla ligação presente no co-estabilizador (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>r</sub></i>	Taxa constante para coagulações rápidas (m <sup>3</sup> .s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>TC</sub></i>	Constante de taxa de terminação por combinação (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>TCo</sub></i>	Constante de taxa de transferência de cadeia ao co-estabilizador (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
<i>k<sub>TD</sub></i>	Constante de taxa de terminação por desproporcionamento (cm <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )

$k_{TM}$	Constante de taxa de transferência de cadeia para o monômero ( $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ )
$k_{TP}$	Constante de taxa de transferência de cadeia ao polímero ( $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ )
$LA$	Massa de látex adicionada à cápsula (g)
$M$	Molécula de monômero
$m_m$	Massa de monômero alimentada ao reator (g)
$m_r$	Massa do meio reacional presente no reator (g)
$M_n a$	Massa de amostra adicionada ao <i>vial</i> (g)
$m_{snp}$	Massa de sólidos não poliméricos presente no reator (g)
$M_v$	Massa do monômero no <i>vial</i> do cromatógrafo gasosa (g)
$Nm$	Número de gotas por grama de látex ( $\text{g}^{-1}$ )
$Np$	Número de partículas por grama de látex ( $\text{g}^{-1}$ )
$P_1 \bullet$	Radical primário
$P_n \bullet$	Cadeia polimérica ativa
$P_n C_1 \bullet$	Espécie ativa polimérica contendo co-estabilizador
$P_1 PVOH \bullet$	Espécie ativa de radical primário contendo poli(álcool vinílico)
$P_n PVOH \bullet$	Espécie ativa polimérica contendo poli(álcool vinílico)
$PVOH$	Molécula de poli(álcool vinílico)
$PVOH \bullet$	Espécie ativa de poli(álcool vinílico)
$R \bullet$	Radical livre formado pela decomposição do iniciador
$RS$	Massa do resíduo seco (g)
$T$	Temperatura absoluta (K)
$T_g$	Temperatura de Transição Vítrea ( $^{\circ}\text{C}$ )
$TS$	Teor de sólidos da miniemulsão
$V_{Pl}$	Volume de uma partícula ( $\text{cm}^3$ )
$V_P^T$	Volume total das partículas ( $\text{cm}^3$ )
$W$	Razão de estabilidade a qual compreende as barreiras contra a coagulação ( $\text{m}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ )
$X_{grav}$	Conversão obtida por gravimetria
$X_{mgC}$	Conversão calculada a partir de dados de cromatografia gasosa
$\eta$	Viscosidade do fluido (cP)
$\rho_m$	Densidade do monômero ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )
$\rho_P$	Densidade do polímero ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )
$\rho_{co}$	Densidade do co-estabilizador ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )

# SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I</b>	<b>1</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Objetivos</i>	3
<b>CAPITULO II</b>	<b>5</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>5</b>
2.1 <i>Mecanismos de Nucleação</i>	7
2.1.1 Iniciadores	9
2.1.2 Mecanismo Cinético	9
2.2 <i>Distribuição de Tamanho das Gotas e Estabilidade Coloidal da Miniemulsão</i>	11
2.2.1 Sistemas de Dispersão	12
2.2.2 Estabilidade Coloidal	14
2.2.2.1 Co-Estabilizador	15
2.2.2.2 Surfatante	17
2.2.3 Estabilizador Polimérico	18
2.3 <i>Nanopartículas Poliméricas</i>	20
2.3.1 Síntese de Nanopartículas via Processo de Polimerização em Miniemulsão	21
2.3.2 Aplicação de Nanopartículas Poliméricas em Sistemas Carreadores de Fármaco	23
<b>CAPITULO III</b>	<b>27</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>27</b>
3.1 <i>Materiais</i>	27
3.2 <i>Preparação das Nanopartículas</i>	28
3.3 <i>Unidade Experimental</i>	31
3.3.1 Unidade Experimental A: Ampolas	31
3.3.2 Unidade Experimental B: Reator	31
3.4 <i>Caracterização</i>	33
3.4.1 Conversão Obtida por Gravimetria	33
3.4.2 Conversão por Cromatografia Gasosa	34
3.4.3 Tamanho Médio das Partículas	36
3.4.4 Número de Partículas	37
3.4.5 Morfologia das Nanopartículas	38
3.4.5.1 Microscopia eletrônica de Transmissão (MET)	38
3.4.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV-FEG)	39

3.4.6	Massa Molar	39
3.4.7	Teor de Gel	40
3.4.8	Viscosimetria	41
3.4.9	Eficiência de Encapsulação	41
<b>CAPITULO IV</b>		<b>45</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>45</b>
4.1	<i>Utilização de Diferentes Surfatantes para Obtenção de uma Miniemulsão Estável</i>	45
4.1.1	Caracterização das Nanopartículas de PVAc por Microscopia Eletrônica de Transmissão – MET	53
4.2	<i>Obtenção de Nanopartículas com Diferentes Tipos e Concentrações de Co-Estabilizador</i>	58
4.2.1	Validação de um Método de Análise de Conversão por Cromatografia Gasosa	74
4.3	<i>Aplicação de Diferentes tipos de Iniciadores na Polimerização em Miniemulsão de Acetato de Vinila</i>	78
4.4	<i>Utilização de um Estabilizador Polimérico</i>	87
4.5	<i>Utilização de Monômero Trifuncional</i>	112
4.6	<i>Aplicação das Nanopartículas para a Encapsulação da Progesterona</i>	123
<b>CAPITULO V</b>		<b>129</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES GERAIS</b>	<b>129</b>
5.1	<i>Sugestões para Trabalhos Futuros</i>	130
<b>CAPITULO VI</b>		<b>133</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>133</b>

---

## CAPÍTULO I

### 1 INTRODUÇÃO

Nanotecnologia e nanociência vêm sendo amplamente visadas por apresentarem grande potencial benéfico para várias áreas de pesquisas e aplicações, tais como, eletrônica, ótica, comunicações, transportes aéreos e navais, biotecnologia, biomedicina e engenharia química. Concomitantemente, a aplicação da nanociência está satisfazendo os novos desafios em termos de regulamentos governamentais e segurança ambiental.

Dentre os materiais nanométricos atualmente mais estudados se encontram as nanopartículas, nanocristais, nanofios, nanofitas, nanotubos e nanocompósitos, os quais têm como grande diferencial as propriedades físicas e químicas potencializadas. Apesar de várias pesquisas em nanotecnologia se apresentarem ainda em estágio de desenvolvimento, diversos produtos inovadores já estão sendo comercializados no mercado mundial. Onde uma tecnologia que apresenta enorme potencial é a encapsulação, a qual envolve processos complexos que permitem incorporar a um material novas propriedades funcionais a partir de um revestimento fino sobre, por exemplo, uma partícula sólida, ou ainda gotas de líquidos. Segundo Gibbs *et al.* (1999), o material encapsulado é denominado como ativo, enquanto que o material de cobertura pode ser chamado de membrana ou parede. As principais nanoestruturas utilizadas para encapsulação de ativos são as nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas, lipossomas e as ciclodextrinas. Onde as nanopartículas podem apresentar duas diferentes morfologias: nanocápsulas, que em geral consistem de uma camada polimérica que atua isolando a substância ativa, a qual forma um núcleo e, as nanoesferas, onde o material ativo encontra-se disperso em uma matriz sólida polimérica (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Devido à morfologia diferenciada das nanocápsulas, estas são aplicadas em diversas áreas, como por exemplo, sistemas de liberação controlada de fármacos em sítios específicos, os quais permitem a otimização da atividade terapêutica do fármaco. Sabendo-se que, atualmente, diversos fármacos hidrofóbicos vêm sendo desenvolvidos, novos métodos de administração destes, que garantem a eficiência do fármaco, devem ser encontrados. Associado ao fato de nanopartículas poliméricas atuarem como carreadores de fármacos, adicionalmente ao fato de o processo de polimerização em miniemulsão se apresentar eficiente na

encapsulação de hidrófobos (TIARKS *et al.*, 2001), esta tem sido uma área de intensa pesquisa na última década. Contudo, outros numerosos processos para obtenção de nanopartículas poliméricas foram desenvolvidos, tais como polimerização em emulsão sem surfatante (KREUTER, 1983), polimerização em microemulsão inversa (LOWE *et al.*, 1994), incorporação de um agente expensor (WU *et al.*, 1998), emulsão de água-em-óleo-em-água (KIM *et al.*, 1999), polimerização interfacial (WATNASIRICHAIKUL *et al.*, 2000), polimerizações em microemulsão e em suspensão.

Entretanto, Antonietti *et al.* (2002) afirmam que, com exceção da polimerização em miniemulsão, os demais apresentam uma série de desvantagens tais como uso excessivo de surfatante, estabilidade coloidal insuficiente ou ainda, procedimentos de alto custo para específicas aplicações, o que impede a diversidade de sua aplicação em diversas áreas. Já a síntese de nanopartículas via polimerização em miniemulsão apresenta como vantagem a possibilidade de se obter o produto final em apenas uma única etapa de reação (TIARKS *et al.*, 2001).

Os trabalhos realizados no Laboratório de Controle de Processos – LCP confirmam as vantagens apresentadas pelo processo de polimerização em miniemulsão. Sendo que, a partir de análise por microscopia eletrônica de transmissão, Romio (2007) confirmou a obtenção de nanocápsulas de poli(metacrilato de metila) encapsulando Neobee M-5 a partir de polimerização em miniemulsão. Colmán (2008) propôs uma nova rota de reciclagem de poliestireno incorporando-o ao poliestireno e ao poli(metacrilato de metila) a partir de polimerização em miniemulsão do estireno e do metacrilato de metila. Bernardy (2009) estudou a cinética da polimerização do metacrilato em metila em miniemulsão visando a encapsulação de um flavonóide, quercetina, utilizando Miglyol 812 como agente hidrofóbico.

Segundo Soppimath *et al.* (2001), para um sistema nanoparticulado polimérico ser aplicado no controle de liberação dos fármacos, além de depender da distribuição de tamanho e tamanho médio das partículas, depende também da interação do fármaco com o sistema, assim como as propriedades do sistema. Sendo que a taxa de liberação, segundo os autores, depende de diferentes fatores: a) da dessorção do fármaco da superfície das partículas; b) da difusão do fármaco através da matriz das nanoesferas; c) da difusão através da parede polimérica das nanocápsulas; d) da erosão da matriz polimérica ou e) da combinação dos processos de difusão e erosão. Os autores observaram que além da morfologia das nanopartículas, podendo ser nanoesferas ou nanocápsulas, a massa

---

molecular e o tipo do polímero aplicado também influenciam fortemente na taxa de liberação do fármaco.

## 1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral estudar a obtenção e caracterização de nanopartículas poliméricas de poli(acetato de vinila), PVAc, a partir do processo de polimerização em miniemulsão. O desafio principal está em adequar as formulações clássicas de preparação das miniemulsões para atender os requisitos de biocompatibilidade quando aplicadas na biomedicina. Para tanto, foi necessário (i) analisar os efeitos de diferentes surfatantes sobre a estabilidade do sistema, (ii) verificar o efeito da concentração de agente hidrofóbico sobre a velocidade de reação, (iii) avaliar o tipo de iniciador, organossolúvel e hidrossolúvel, sobre a nucleação de partículas, (iv) estudar os efeitos da reticulação do polímero em nanocápsulas e por último, (v) verificar o teor de encapsulação da progesterona em nanopartículas com diferentes morfologias. Sendo que, com relação à caracterização das nanopartículas, o maior desafio se encontrou no fato de o PVAc ser um polímero maleável, o qual se deforma e apresenta facilidade para a formação de filme, dificultando a determinação da morfologia e tamanho médio das partículas a partir de análise em microscopia eletrônica. Dessa forma, diversos procedimentos de preparação da amostra para a análise em microscopia eletrônica foram abordados.

Para facilitar a apresentação e compreensão, este trabalho foi dividido em seis capítulos. O Capítulo II apresenta os fundamentos teóricos necessários para o desenvolvimento deste trabalho a partir de uma breve revisão bibliográfica sobre o processo de polimerização em miniemulsão, bem como as variáveis envolvidas. O Capítulo III descreve os materiais utilizados e os procedimentos adotados durante o desenvolvimento deste trabalho, enquanto o Capítulo IV apresenta os principais resultados obtidos na polimerização de acetato de vinila em miniemulsão, sob diferentes condições e formulações. No Capítulo V estão relacionadas as conclusões gerais, bem como sugestões para trabalhos futuros. Por último, o Capítulo VI apresenta as referências bibliográficas utilizadas como base no desenvolvimento e discussões deste trabalho.



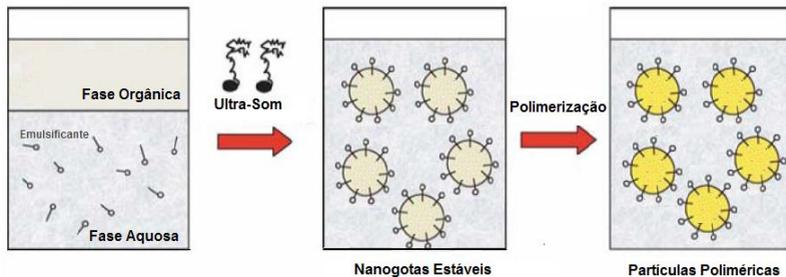
---

## CAPITULO II

### 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Diversos trabalhos disponíveis na literatura vêm mostrando que as características da polimerização em miniemulsão apresentam vantagens em relação às outras técnicas, tais como suspensão e emulsão, quando utilizada como um método de encapsulação (TIARKS *et al.*, 2001; ANTONIETTI *et al.*, 2002; PARK, *et al.*, 2005; FONTENOT *et al.*, 1993). Tal idealização se deve, principalmente, ao fato de a miniemulsão gerar duas fases imiscíveis, uma delas formada por pequenas gotas estáveis de monômero, as quais são nucleadas e sofrem a polimerização, resultando no látex final. Classicamente, miniemulsões são 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). Portanto, na primeira etapa do processo de polimerização em miniemulsão, gotas submicrométricas são formadas pela dispersão de um sistema contendo a fase dispersa (monômero e hidrofóbico), a fase contínua (caracterizada pela fase aquosa com surfatante) (LANDFESTER, 2006). Para fazer esta dispersão é necessário aplicar um mecanismo de alto cisalhamento para alcançar um estado estacionário obtido pelo equilíbrio da taxa de rompimento e coalescência. Na segunda etapa, estas gotas são nucleadas e polimerizadas. O princípio da polimerização em miniemulsão está representado na Figura 2.1.

Apesar da importância da polimerização das nanogotas nos sistemas em miniemulsão ser reconhecida em diversos trabalhos, ainda há muita discussão e controvérsias sobre o mecanismo de formação das nanopartículas. Segundo Antonietti *et al.* (2002), as gotas de monômero são o *locus* primário da polimerização, onde cada gota se torna o meio reacional, independente uma das outras, enquanto que a fase contínua é um excelente meio de transporte de massa, como por exemplo, de iniciador e calor. Dessa forma, cada gota se comporta como um “nanoreator” e, a partir deste conceito pode-se então discutir as demais particularidades deste processo, o qual é o principal material de estudo deste trabalho.



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

Contudo, de acordo com Asua (2002), não necessariamente todas as gotas precisam ser nucleadas. Sendo que, o fato de todas ou quase todas as gotas serem nucleadas propiciam a redução, ou total eliminação da necessidade de transporte de massa do monômero na fase aquosa. Sendo esta a grande diferença e uma vantagem do processo de polimerização em miniemulsão em relação ao emulsão. Dessa forma, a miniemulsão proporciona um comportamento cinético de polimerização único, quando se aplica monômero como a fase dispersa. A partir disto, estabelece-se que a principal diferença entre os processos de miniemulsão e emulsão convencional está no *locus* da polimerização. Sabe-se que na polimerização em emulsão convencional, a reação de propagação de cadeia ocorre inicialmente na fase aquosa ou nas micelas inchadas com monômero e, posteriormente nas partículas poliméricas (MILLER *et al.*, 1994), enquanto que na miniemulsão, principalmente nas gotas monoméricas.

Como a concentração de surfatante em emulsões convencionais está em excesso, ou seja, com concentração acima da concentração crítica micelar (CMC), a formação de agregados coloidais é possível, devido ao fato de estes compostos orgânicos apresentarem grupamentos de polaridades opostas nas extremidades, ou seja, surfatantes têm a habilidade de formar micelas, as quais possuem um centro hidrofóbico, tendo a capacidade de armazenar monômero no seu interior. Concomitantemente a presença de micelas, a partir do uso de iniciadores hidrossolúveis, a entrada de radicais nas gotas monoméricas é insignificante devido ao tamanho médio das mesmas. Dessa forma, as gotas iniciais são consideradas apenas reservatório de monômero, as quais alimentam o sistema para o crescimento das partículas poliméricas, enquanto que a reação de polimerização ocorre nas partículas poliméricas dispersas na fase aquosa, com diâmetro entre 20 nm a 1000 nm. As gotas iniciais de monômero apresentam tamanho grande, correspondendo a um número de gotas

menor que o número de micelas e partículas poliméricas, resultando em uma baixa área superficial total para competir pela entrada dos radicais e contribuindo para o fato de que as gotas monoméricas atuam apenas como reservatórios.

A polimerização em miniemulsão apresenta um comportamento cinético diferenciado devido ao fato de a área superficial total das gotas ser suficientemente grande (ASUA, 2002). Dessa forma, estas gotas de tamanho nanométrico, além de serem capazes de competir para capturar os radicais, também requerem uma quantidade maior de surfatante para alcançar a estabilidade. Conseqüentemente, espera-se não haver surfatante livre para a formação de micelas ou ainda, para estabilizar partículas poliméricas formadas a partir de outro mecanismo de nucleação.

## 2.1 MECANISMOS DE NUCLEAÇÃO

Apesar de o mecanismo de nucleação de gotas ser a principal característica de miniemulsão, outros mecanismos de nucleação de partículas indesejados podem eventualmente ocorrer, tais como nucleação micelar ou homogênea.

Segundo Asua (2002), quando são usados iniciadores hidrossolúveis, a nucleação de partículas envolve uma seqüência de processos paralelos. Primeiramente ocorre a formação do radical a partir da decomposição do iniciador que se encontra na fase aquosa. Devido à alta hidrossolubilidade dos radicais, estes não são capazes de entrar nas gotas monoméricas ou ainda nas micelas. A polimerização dos radicais ocorre na fase aquosa a partir da dessorção do monômero das gotas, resultando em oligômeros e, no decorrer do crescimento destes radicais, estes vão se tornando hidrofóbicos. A partir do momento em que os oligômeros tornam-se suficientemente hidrofóbicos, adquirem a capacidade de entrar nas gotas monoméricas, caracterizando a nucleação das gotas, ou ainda, entrar nas micelas pré-existentes, denominada nucleação micelar. Gilbert (1995) descreveu o comprimento crítico de radicais oligoméricos na fase aquosa para diversos monômeros e, observou que caso o radical ultrapasse esse comprimento, o mesmo poderá entrar em uma partícula pré-existente, como descrito por Asua (2002) Ou ainda, se este radical continuar crescendo na fase aquosa até atingir um segundo tamanho crítico, este precipitará, dando origem a novas partículas, caracterizando a nucleação homogênea.

Dessa forma, a fração de partículas formadas a partir de nucleação das gotas deve ser considerada, uma vez que esta depende essencial-

almente do número de gotas e de micelas, dos valores das taxas de entrada dos radicais nas gotas e nas micelas e, da velocidade de propagação na fase aquosa (ASUA, 2002). A concentração de micelas no meio pode ser controlada a partir da concentração de surfatante e do ajuste das condições de homogeneização.

Sabe-se que a concentração de surfatante em miniemulsões deve se encontrar abaixo da concentração micelar crítica, CMC, com o objetivo de se evitar a formação de micelas. Não havendo micelas no sistema, a fração de partículas formadas a partir da nucleação das gotas depende exclusivamente da fração de radicais capturados pelas nanogotas, enquanto que a fração resultante sofre precipitação na fase aquosa, nucleação homogênea. Huang *et al.* (1998) observaram que aumentando-se a concentração de surfatante na miniemulsão, e ainda assim, mantendo-a abaixo da CMC na fase aquosa, aumentou-se a fração de partículas formadas a partir da nucleação homogênea, uma vez que os oligômeros formados têm mais surfatante disponível para proporcionar estabilidade, possibilitando que estes ultrapassem o comprimento crítico de cadeia.

Além da precaução de a concentração de surfatante se encontrar abaixo da CMC, a área superficial total das nanogotas influencia na nucleação de partículas. Hansen *et al.* (1979) observaram que na polimerização em miniemulsão, usando-se hexadecano como co-estabilizador e aplicando-se uma baixa intensidade de agitação, grandes gotas de monômero foram formadas, havendo surfatante livre, conseqüentemente, micelas, que davam origem a partículas pela nucleação micelar, enquanto que o aumento da intensidade de homogeneização resultou em gotas menores, conseqüentemente, o desaparecimento de micelas. Assim, pode-se concluir que a partir da combinação das condições de homogeneização adequadas e da concentração de surfatante livre na fase aquosa abaixo da CMC, o tamanho médio inicial das nanogotas será suficientemente pequeno, proporcionando uma grande área superficial total, adsorvendo uma fração grande de surfatante, evitando que haja surfatante livre para formação de micelas.

As discussões acima se referem às polimerizações iniciadas com um iniciador hidrossolúvel. Quando um iniciador organossolúvel é aplicado, nucleações das gotas são preferenciais, uma vez que o mesmo já se encontra na gota monomérica. Contudo, este iniciador apresenta outras particularidades, as quais serão discutidas a seguir.

### 2.1.1 INICIADORES

Sabendo-se que o termo miniemulsão é usado para sistemas nos quais ocorre, predominantemente, nucleação das gotas e, para tanto, deve-se garantir que as gotas sejam capazes de competir para capturar os radicais formados na decomposição do iniciador, iniciando a polimerização. Uma vez garantido tal fato, tanto iniciadores hidrossolúveis quanto orgâno-solúveis podem ser aplicados. Porém, a escolha do tipo de iniciador pode influenciar o tipo de nucleação, conseqüentemente, afeta a morfologia da partícula em polimerização via miniemulsão. (GHAZALY *et al.*, 2001). Supondo o uso de um iniciador hidrossolúvel, este se decompõe termicamente formando radicais na fase aquosa, os quais se propagam e atingem um tamanho crítico e retornam as gotas monoméricas. Durante a propagação na fase aquosa, é possível que alguns radicais oligoméricos continuem propagando e precipitam, ocorrendo a nucleação homogênea (LUO *et al.*, 2004). Dessa forma, para limitar a nucleação homogênea, assim como a degradação difusional do monômero, iniciadores hidrofóbicos são aplicados.

Iniciadores orgâno-solúveis produzem radicais principalmente no interior das nanogotas monoméricas, contudo, a eficiência destes radicais em inicializar a polimerização é limitada pelo pequeno volume ao que os mesmos estão restritos, dessa forma, a probabilidade de dois radicais se encontrarem e terminarem a reação é grande (AUTRAN *et al.*, 2007). A conseqüência deste fato é que, nas mesmas concentrações aplicadas de iniciadores, da cinética da polimerização para iniciadores orgâno-solúveis é mais lenta quando se comparada com iniciadores hidrossolúveis.

### 2.1.2 MECANISMO CINÉTICO

A reação de polimerização via radicais livres pode ser dividida em três principais etapas, sendo que a primeira é denominada de iniciação, que envolve a decomposição térmica do iniciador, o qual se decompõe em um par de radicais ativos, como apresenta a Eq. 2.1 e a adição da primeira molécula de monômero ao radical ativo produzido, resultando na formação de um radical primário, Eq. 2.2.





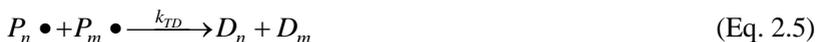
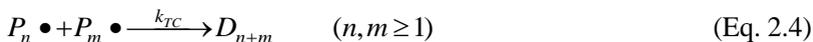
onde  $I$  representa a molécula de iniciador,  $M$  a molécula de monômero,  $R\bullet$  representa o radical livre formado pela decomposição,  $P_1\bullet$  o radical primário e,  $k_d$  e  $k_i$  são constantes da taxa de decomposição do iniciador e de iniciação, respectivamente.

Após esta, ocorre a etapa de propagação. O crescimento da cadeia polimérica ocorre através de sucessivas adições de uma nova molécula de monômero ao radical, Eq. 2.3. Uma vez que cada macromolécula ( $P_{n+1}\bullet$ ) apresenta um comprimento diferente de cadeia, para cada uma das reações de propagação que ocorrem simultaneamente, associa-se uma taxa de reação diferente. Porém, constata-se que todas convergem rapidamente a um mesmo valor,  $k_p$ , a medida que o tamanho das cadeias aumenta (ODIAN, 1991).



onde  $P_n$  e  $P_{n+1}$  representam os radicais poliméricos vivos, com  $n$  e  $n+1$  unidades de repetição em sua cadeia, respectivamente, enquanto que  $k_p$  é constante cinética de propagação.

A última etapa da reação de polimerização consiste na terminação, ou seja, quando o crescimento da cadeia polimérica é interrompido, podendo ocorrer por combinação (Eq. 2.4) ou desproporcionamento (Eq. 2.5).



onde  $k_{TC}$  e  $k_{TD}$ , representam as constantes de taxa de terminação por combinação e por desproporcionamento, respectivamente. Enquanto que  $D_{n+m}$ ,  $D_m$  e  $D_n$  representam espécies poliméricas inativas de comprimentos  $n+m$ ,  $m$  e  $n$ , respectivamente.

Dependo do tipo de monômero e co-estabilizador usados podem ocorrer outras reações paralelas de transferência de cadeia. As equações Eq. 2.6, Eq. 2.7 e Eq. 2.8 apresentam o mecanismo cinético de transferência de radical livre ao monômero, ao polímero e ao co-estabilizador, respectivamente.



Além disso, se o co-estabilizador usado apresentar insaturações podem ocorrer reações de propagação com estas duplas ligações, conforme descrito pela equação Eq. 2.9.



onde  $C$  representa uma molécula no co-estabilizador, o qual contém uma dupla ligação em sua estrutura molecular,  $P_n C_1 \bullet$  representa uma espécie polimérica contendo co-estabilizador com atividade reduzida, enquanto  $C_1 \bullet$  representa uma espécie de co-estabilizador com atividade reduzida.  $k_{TM}$ ,  $k_{TP}$ ,  $k_{TCo}$  e  $k_{p^*}$ , representam as constantes de taxa de transferência de cadeia para o monômero, o polímero e o co-estabilizador e de propagação com a dupla ligação do co-estabilizador.

Bathfield *et al.* (2005) compararam a cinética de reação de estireno e acetato de vinila com a mesma formulação e observaram que o VAc é mais sensível a transferência de cadeia para ácidos graxos. Dessa forma, a presença destes compostos na miniemulsão influencia na cinética de polimerização, resultando em uma velocidade de reação mais lenta e um polímero de massa molar mais baixo.

## 2.2 DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DAS GOTAS E ESTABILIDADE COLLOIDAL DA MINIEMULSÃO

Para garantir a preservação da identidade nas nanogotas, ou seja, distribuição de tamanho e tamanho médio das nanopartículas, co-estabilizador e surfatantes são adicionados ao processo, os quais previnem contra degradação difusional e coalescência, respectivamente. Entretanto, a preservação da identidade das nanogotas só é conquistada quando ocorre a nucleação das gotas, fator primordial a ser alcançado. Visto que este mecanismo de nucleação é fortemente influenciado pelo número e tamanho médio de partículas, um sistema de homogeneização adequado é requerido.

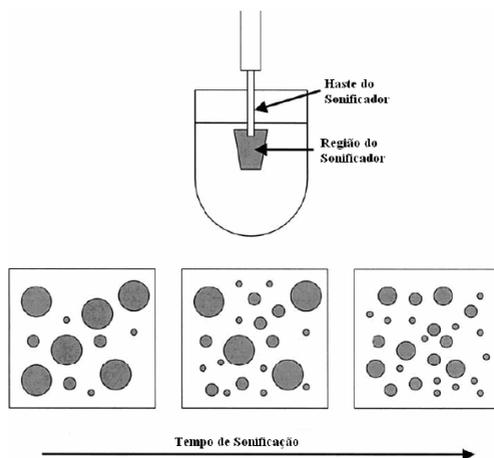
Para atingir uma homogeneização adequada, sugere-se na literatura que primeiramente o surfatante deve ser dissolvido na fase aquosa, enquanto que o co-estabilizador, no monômero sob agitação. Após a mistura das duas fases sob agitação magnética, segue-se com uma homogeneização de alta eficiência (ASUA, 2002). Contudo, Miller *et al.* (1994) observou que o número de gotas não é afetado pela ordem de adição de produtos ao sistema quando um equipamento de alta eficiência de homogeneização é aplicado, sendo que alterações na velocidade de reação de polimerização não foram observadas pelos autores.

### **2.2.1 SISTEMAS DE DISPERSÃO**

A dispersão das miniemulsões pode ser obtida por meio de diferentes métodos, uma vez que diferentes equipamentos estão disponíveis comercialmente. Os mais importantes são sistemas do tipo rotor-estator e homogeneizadores de alta pressão, visto que estes promovem uma dispersão homogênea para uma emulsificação com grandes volumes. Já a ultrassonificação é usada, especialmente, para a homogeneização de pequenas quantidades, comum em escala laboratorial. Este equipamento envolve diversos mecanismos possíveis para o rompimento e formação da gota sob a influência do ultra-som, sendo um deles 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 somente uma pequena região do fluido ao redor do sonificador é diretamente afetada pelas ondas de ultra-som, como apresenta a Figura 2.2 (ASUA, 2002). 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, dependendo do diâmetro a ser adotado do recipiente, do volume a ser disperso e do tipo de sonda usada durante a etapa de sonificação, uma agitação adicional precisa ser usada para garantir que todo o fluido passe através da região de

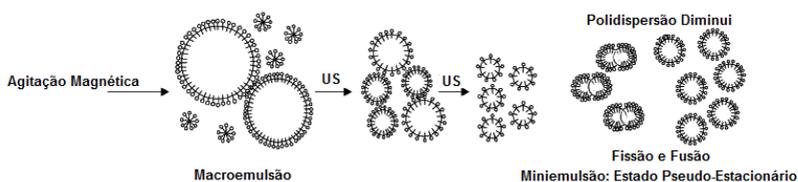
sonificação. Esse processo cria uma miniemulsão que é dependente do tempo de sonificação, sendo que o tamanho das gotículas deve diminuir com o tempo de sonificação. Inicialmente a redução de tamanho é pronunciada e, aumentando-se o tempo de exposição, o tamanho da gota tende a valores assintóticos que dependem da formulação, da energia embutida e da quantidade do meio reacional (ASUA, 2002).



**Figura 2.2** Esquema da dispersão por sonificação (ASUA, 2002).

Park *et al.* (2005) observaram que, aumentando-se a energia de homogeneização, o tamanho médio das nanogotas é inicialmente reduzido e atinge um valor constante, independente da energia embutida no sistema, corroborando com os resultados descritos por Asua (2002). Contudo, ao ultrapassar este valor de energia, o qual não influenciava no diâmetro das nanogotas da miniemulsão, os autores observaram um aumento no tamanho médio, fato que os autores atribuem a maior força de cisalhamento durante o processo de homogeneização, gerando maior quantidade de calor, a qual pode causar instabilidade e degradação da miniemulsão. Huang *et al.* (2006) também obtiveram os mesmos resultados e atribuíram o fato do tamanho da gota de monômero mudar completamente e rapidamente durante e imediatamente após o término da etapa de dispersão. Assim que as nanogotas são formadas, o surfatante disponível é adsorvido na sua superfície para promover estabilidade contra coalescência. Ao mesmo tempo, termodinamicamente, devido à hidrossolubilidade do monômero, este se difunde de pequenas gotas para as gotas maiores. E no decorrer do processo de sonificação, mais go-

tas menores são formadas e estas podem colidir com outras no meio reacional. A partir disto, difusão, rompimento e colisão ocorrem simultaneamente durante a sonificação, como apresenta a Figura 2.3. Após a sonificação, mecanismos que levam ao aumento do tamanho das gotas, como difusão e colisão, podem continuar a ocorrer, mas não o rompimento. Dessa forma, quanto maior a área superficial das nanogotas formadas, menor é o percentual de área superficial recoberta pelo surfatante disponível, segundo Huang *et al.* (2006), reduzindo a estabilidade contra coalescência, resultando na obtenção de tamanhos médio de nanogotas maiores.



**Figura 2.3** Apresentação da dinâmica de uma miniemulsão até atingir o estado estacionário. (ANTONIETTI *et al.*, 2002).

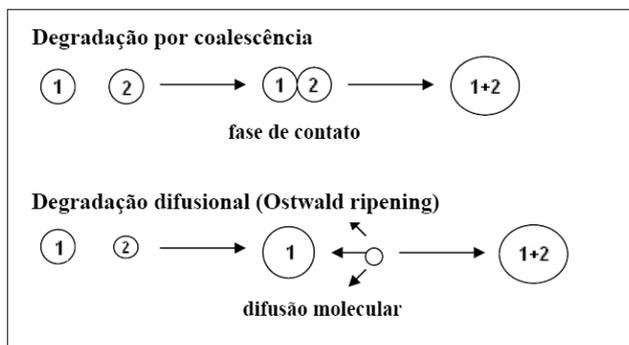
## 2.2.2 ESTABILIDADE COLOIDAL

A estabilidade de miniemulsões, uma vez que estas são formadas, é de extrema importância devido ao fato de esta ser fundamental na nucleação das gotas. Visto isto, tanto a estabilidade no período entre a formação da miniemulsão e a polimerização, quanto durante o processo de polimerização devem ser controladas.

A princípio, existem dois mecanismos que podem alterar o número e o tamanho das gotículas: a degradação difusional (*Ostwald ripening*) e a coalescência entre as gotas. Estes mecanismos podem ser observados na Figura 2.4.

A transferência de massa das gotas menores para as maiores se caracteriza como degradação difusional, ou ainda, *Ostwald ripening*, a qual determina o destino da distribuição de tamanho. Se as gotas pequenas não estão estabilizadas contra a degradação difusional, elas vão desaparecer, aumentando o tamanho médio das gotas. Além da difusão molecular da fase dispersa, uma desestabilização da miniemulsão 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.



**Figura 2.4** Mecanismo de degradação por coalescência e por degradação difusional (ASUA, 2002).

O controle de ambos os processos é necessário para se obter uma formulação de miniemulsão estável. A coalescência pode ser controlada pelo uso de um surfatante eficaz, o qual promove a estabilização eletrostática e/ou estérica das gotas (CHOU *et al.*, 1980). Já a degradação difusional pode ser suprimida pela adição de um co-estabilizador à fase dispersa.

De acordo com Antonietti *et al.* (2002), as quantidades e propriedades do surfatante e do co-estabilizador são os fatores chaves da formulação de miniemulsão. Uma vez que, a estabilidade de uma miniemulsão depende do equilíbrio atingido entre a pressão de Laplace, representada por toda a pressão do sistema sobre as gotas e, da pressão osmótica das gotas. Sendo que a primeira depende da tensão interfacial determinada pelo tipo e quantidade de surfatante adicionado, enquanto que a última depende tanto da massa molar do agente hidrofóbico aplicado, quando da sua concentração (ANTONIIETTI *et al.*, 2002).

### 2.2.2.1 Co-Estabilizador

Segundo Fontenot *et al.* (1993), a transferência de massa entre as gotas de monômero apenas ocorre devido ao fato de as nanogotas apresentarem diferentes tamanhos, ou seja, uma distribuição larga de tamanhos. Dessa forma, de acordo com os autores, se cada gota contiver certa concentração de um composto hidrofóbico, esta difusão de massa irá

ocorrer limitadamente, uma vez que a adição deste composto desfavorece o processo de *Ostwald ripening*.

Na literatura, este composto hidrofóbico é denominado por termos como co-estabilizador, agente hidrofóbico e ainda, co-surfatante. Contudo, o último termo deve ser evitado, de acordo com Landfester *et al.* (1999), devido ao fato de o agente hidrofóbico não apresentar atividade de superfície, enquanto que, por definição, um co-surfatante atua na superfície em adição com o surfatante, contudo, não tem a habilidade de formar micelas.

Ao se referir a um co-estabilizador, refere-se a um composto que contém propriedades como alta solubilidade no monômero, aumentando a interação entre os dois compostos e, baixa solubilidade em água, garantindo que o mesmo se encontre nas gotas monoméricas. O fato de um co-estabilizador requerer baixa massa molar está baseado em cálculos teóricos, segundo Ugelstad (1980, *apud* Schork *et al.*, 2005). Contudo, Schork *et al.* (2005) apresentou que é possível obter miniemulsões estáveis aplicando-se polímeros como co-estabilizadores. Sendo que polímeros têm apresentado estabilidade das nanogotas por um curto período, promovendo assim a nucleação das nanogotas, da mesma forma que o hexadecano, por exemplo. Porém, os autores afirmam que miniemulsões estabilizadas por polímeros não são miniemulsões reais, uma vez que estas não são estáveis por meses.

Tradicionalmente, álcoois graxos e alcanos de cadeia longa são utilizados como co-estabilizadores, tais como álcool cetílico e hexadecano, respectivamente, (AIZPURUA *et al.*, 1999). Contudo, álcool cetílico não atua como agente hidrofóbico por ser hidrofílico, entretanto, devido a polaridade da molécula, este reside na superfície da gota, gerando uma estabilidade coloidal adicional. Com relação à utilização do hexadecano na produção de nanopartículas, este restringe as suas aplicações, além de alterar as propriedades do produto final, uma vez que estes compostos permanecem na nanopartícula polimérica obtida no produto final.

Como alternativa para aplicação na área biomédica, Rajot *et al.* (2003) estudaram a polimerização de acetato de vinila em miniemulsão aplicando-se Miglyol 812 como co-estabilizador. Sabendo-se que o Miglyol 812 é um triacilglicerol de ácidos caprílico e caprótico, sendo geralmente usado para solubilizar fármacos hidrofóbicos, a partir da miniemulsão estabilizada com este, obtém nanopartículas poliméricas biocompatíveis. A partir disto, Bathfield *et al.* (2005) relataram que a substituição do hexadecano pelo Miglyol 812 não influenciou no tamanho

médio das gotas. Porém, para uma concentração acima de 50% de Miglyol 812, o diâmetro médio inicial das nanogotas é maior, permanecendo com valor constante no decorrer da reação.

### 2.2.2.2 Surfatante

Da mesma forma que os co-estabilizadores, surfatantes têm efeito sobre as características dos polímeros, afetando as propriedades do látex formado. Além deste fato, alguns tipos de surfatantes limitam a aplicação do produto final, conseqüentemente, a sua escolha se torna ainda mais relevante.

Os surfatantes utilizados para a polimerização em miniemulsão devem satisfazer os seguintes requisitos (EL-AASSER *et al.*, 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. Sendo que o primeiro requisito citado engloba um dado descrito pelo valor HLB, ou ainda, equilíbrio hidrofílico e lipofílico, o qual envolve a proporção entre a parte hidrofílica e lipofílica de um surfatante. O valor de HLB de um surfatante aumenta proporcionalmente ao aumento da polaridade da molécula, ou seja, ao aumento da solubilidade do surfatante no meio aquoso.

Diversos trabalhos na literatura apresentam o dodecil sulfato de sódio, SDS, como o surfatante aniônico como um sistema modelo (LANDFESTER, 2003). Contudo, trabalhos recentes discutem a utilização de surfatantes catiônicos. Porém, estes surfatantes apresentam baixa biocompatibilidade, dessa forma, surfatantes alternativos não-iônicos estão sendo estudados, aumentando a possibilidade de aplicação do produto final. Entre estes, se encontram a lecitina e Tween 80.

Lecitina é usualmente sinônimo de fosfatidilcolina, a qual é o principal componente da fração fosfatada, geralmente isolada de grãos de soja. Devido ao fato de lecitina ser encontrada em membranas celulares, esta é totalmente biodegradável e metabolizada, não apresentando qualquer tipo de toxicidade. Já Tween 80 é um surfatante não-iônico, conhecido por também não ser tóxico e por possuir excelentes proprie-

dades fisiológicas, sendo amplamente aplicado na área bioquímica, incluindo emulsões e dispersões de substâncias farmacêuticas, cosméticas e alimentícias (LANDFESTER, 2003).

Landfester (2003) comparou surfatante não-iônico Lutensol AT50 com o surfatante biocompatível lecitina e, observou que o último só é mais eficiente em baixas concentrações. Aumentando-se a concentração da lecitina no sistema, o diâmetro médio das nanogotas estáveis aumenta, enquanto que com Lutensol AT50, continuam diminuindo. Dessa forma, a autora sugere que para se obter nanopartículas estáveis com diâmetro médio em torno de 350 nm de poliestireno, apenas 0,3% em massa de lecitina com relação à massa total é suficiente. Contudo, comparando-se com os látices estabilizados com SLS, a eficiência da lecitina é menor.

Com relação aos experimentos realizados com Tween 80, Landfester (2003) observou que com apenas 2,5% em massa de Tween 80 com relação a massa de estireno, miniemulsões estáveis foram obtidas, apresentando diâmetro médio de partícula em torno de 300 nm. Sendo que, o diâmetro médio obtido é linearmente proporcional a concentração de surfatante imposta no sistema, uma vez que, com uma concentração em torno de 25% em massa, o diâmetro médio obtido foi igual a 140 nm.

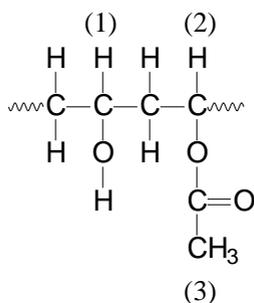
### **2.2.3 ESTABILIZADOR POLIMÉRICO**

Adicionalmente, da mesma forma que polímeros podem ser aplicados como co-estabilizadores, poli(álcool vinílico), PVOH, pode ser aplicado como estabilizador polimérico. O uso de poli(álcool vinílico), PVOH, como estabilizador polimérico propicia ao látex uma melhor capacidade de emulsificação, melhores propriedades adesivas e tenso ativas, e alta estabilidade mecânica e estabilidade quando submetido a ciclos de congelamento e descongelamento comparado a látices estabilizados com surfatantes convencionais de baixa massa molar (YUKI *et al.*, 2000). Industrialmente, o PVOH é utilizado para estabilizar emulsões de homopolímeros e copolímeros de acetato de vinila (VAc) (EGRET *et al.*, 2001). E, recentemente, estudos da polimerização em miniemulsão aplicando-se o PVOH como surfatante vêm sendo realizados.

Hartley (1962, *apud* MAGALLANES GONZÁLEZ *et al.*, 1996) observou que o PVOH tem a capacidade de enxertia do PVAc. Sendo que o enxerto do acetato de vinila no poli(álcool vinílico) pode ocorrer pela abstração do hidrogênio, tanto de um dos dois ligados a cadeia

principal, representados pelos números 1 e 2, Figura 2.5, quanto do hidrogênio ligado ao grupo metila da cadeia parcialmente hidrolisada, número 3, Figura 2.5.

Sabe-se que o PVOH enxertado proporciona maior estabilidade ao látex polimérico. Onde os blocos de acetato de vinila enxertado promovem uma espécie de âncora na superfície da partícula, enquanto os blocos hidrofílicos de álcool vinílico se projetam na fase aquosa, estabilizando a partícula (KIM *et al.*, 2003).



**Figura 2.5** Sítios de enxerto no PVOH parcialmente hidrolisado.

Wang *et al.* (1994) analisaram a estabilidade a partir de observações visuais de polymerizações de VAc, tanto em miniemulsão, quanto em emulsão convencional, utilizando entre 1.5 e 3.5% de PVOH e entre 1 e 4% de hexadecano com relação a massa total. A partir de medidas de condutância durante as reações, os resultados apresentaram que a nucleação de gotas era predominante.

Segundo Kim *et al.* (2003), existem várias rotas para a formação de enxertos no PVOH. Considerando que inicialmente, tem-se a nanogota monomérica com PVOH adsorvido e PVOH livre na fase aquosa, primeiramente, pode ocorrer pela abstração do hidrogênio pelo iniciador, Eq. 2.10, o qual deve ter a capacidade de abstração. Bohórquez *et al.* (2008) avaliaram o efeito de iniciadores organossolúveis e hidrossolúveis, tais como persulfato de potássio, KPS e uma combinação de terc-butil-hidroperóxido com ácido ascórbico, TBHP/AsAc e, observaram que os hidrossolúveis apresentaram maior teor de PVOH enxertado. As diferenças de teor de enxerto, os autores atribuíram ao *locus* de formação dos radicais e taxa de formação de radicais. Contudo, entre o KPS e

TBHP/AsAc houve uma diferença significativa no teor de enxerto, dessa forma, o tipo de radical formado também interfere.

A propagação dos macrorradicais de PVOH formados também pode ocorrer a partir da abstração do hidrogênio pelos oligômeros, Eq. 2.11, uma vez que os radicais oligoméricos de acetato de vinila apresentam boa reatividade para abstrair o hidrogênio do PVOH. Contudo, Bohórquez *et al.* (2008) observaram que o tipo de radical oligomérico formado influencia no grau de enxerto. Em trabalhos anteriores, os autores observaram que os oligômeros formados a partir de iniciadores organossolúveis são essencialmente hidrofóbicos, e retornam a partícula rapidamente. Enxertando apenas o PVOH adsorvido na nanogota, enquanto que os oligômeros formados a partir de radicais hidrossolúveis têm a probabilidade de enxertia também do PVOH livre na fase aquosa. E por último, Bohórquez *et al.* (2008) afirmam que radicais monoméricos desorvidos das nanogotas também contribuem para a enxertia do VAc ao PVOH, Eq. 2.12.



onde  $k_{abs1}$ ,  $k_{abs2}$  e  $k_{abs3}$  representam as constantes das taxas de abstração do hidrogênio do PVOH pelos radicais formados pela decomposição do iniciador, pelo oligômero e pelo radical primário, respectivamente.  $R\bullet$  representa o radical livre de iniciador,  $PVOH$  representa a molécula de poli(álcool vinílico),  $PVOH\bullet$ ,  $P_n PVOH\bullet$  e  $P_1 PVOH\bullet$  representam espécies ativas de poli(álcool vinílico), de polímero contendo poli(álcool vinílico) e, radical primário contendo poli(álcool vinílico), respectivamente.

### 2.3 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Nanopartículas são definidas como sendo um sistema coloidal de tamanho médio nanométrico, geralmente formado por polímero, podendo este ser biodegradável, ou não (LAMBERT *et al.*, 2001). De acordo com o processo utilizado no preparo de nanopartículas, tanto nanocápsu-

las ou nanoesferas podem ser obtidas, sendo que nanocápsulas possuem uma cavidade, formada por óleo, por exemplo, envolta por uma única membrana polimérica. Enquanto que nanoesferas são matrizes poliméricas, onde o agente hidrofóbico está disperso através da partícula.

Recentemente, o interesse em nanocápsulas vem aumentando, principalmente devido a sua morfologia diferenciada e grande área superficial total. Resultando em uma maior aplicabilidade e melhor desempenho, por exemplo, como sistemas carregados de fármacos do que os sistemas atuais, tais como os lipossomas (LAMBERT *et al.*, 2001). Adicionalmente, devido ao crescente número de fármacos hidrofóbicos que estão surgindo, o processo de polimerização em miniemulsão tem se destacado devido ao fato de o agente hidrofóbico se encontrar no *locus* de polimerização.

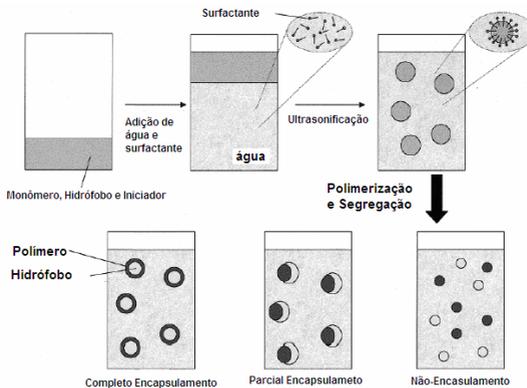
### **2.3.1 SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS VIA PROCESSO DE POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO**

Nanopartículas envolvem tanto nanoesferas, quanto nanocápsulas e, o que determina o desenvolvimento desta morfologia é a quantidade de agente hidrofóbico, responsável pela cavidade no interior da nanopartícula, dando origem ao núcleo. Contudo, se tratando de nanocápsulas, a encapsulação do hidrófobo pode resultar em diferentes configurações, sendo que o desenvolvimento da morfologia final das nanocápsulas poliméricas depende da separação de fases do polímero e do óleo, podendo o polímero se agregar na parede externa, enquanto que o hidrófobo, no núcleo, resultando na morfologia desejada de nanocápsula, NC. Dessa forma, a formação de NCs depende, principalmente, da difusão ou mobilidade de pelo menos duas espécies químicas influenciadas por forças motrizes (TIARKS *et al.*, 2000). Para tanto, a formação de nanocápsulas, além de depender do tipo de iniciador e temperatura aplicados no processo, depende também da hidrofiliidade e solubilidade em água do monômero e do polímero e da compatibilidade polímero com o agente hidrofóbico, o que determina a morfologia do produto final.

Na reação em miniemulsão, a polimerização do monômero induz a separação de fases. Considerando que, enquanto o polímero e o monômero, assim como monômero e agente hidrofóbico (composto que se almeja encapsular) são miscíveis, polímero e agente hidrofóbico são imiscíveis, baseando-se no modelo dinâmico para simular e prever a evolução da morfologia da partícula proposto por Gonzalez-Ortiz e A-sua *et al.* (2005), o processo segue as seguintes etapas. Primeiramente, o

polímero é formado em uma dada posição da partícula. Uma vez que, o polímero e agente hidrofóbico são imiscíveis, ocorre separação de fases e formação de domínios, tanto de polímero quanto de óleo, se formam. Para minimizar a energia livre no sistema, uma nova interface na partícula é criada com a menor energia livre possível, dessa forma, a partícula assume a morfologia de equilíbrio. Durante esta migração para a morfologia de equilíbrio, a polimerização do monômero ocorre simultaneamente, aumentando a viscosidade no interior da partícula no decorrer do consumo do monômero, o que dificulta a mobilidade do polímero e a formação de uma única camada polimérica na partícula. Dessa forma, segundo Tiarks *et al.* (2004), as nanocápsulas podem atingir três diferentes morfologias de equilíbrio, como apresenta a Figura 2.6.

Pode-se afirmar que a morfologia da partícula também é determinada pela escolha do tipo de surfatante e do co-estabilizador, os quais modificam as tensões interfaciais, tanto entre o polímero e agente hidrofóbico, quanto entre a fase aquosa e polímero, determinando o grau de encapsulação, como foi observado na Figura 2.6.



**Figura 2.6 Esquema de encapsulação. (TIARKS *et al.*, 2001).**

Sendo que, a morfologia de total encapsulação é alcançada quando a tensão interfacial entre a fase aquosa e o composto ao qual se almeja encapsular é maior que a tensão interfacial entre a fase aquosa e polímero, como foi observado por Luo *et al.* (2004). Os autores realizaram polimerização em miniemulsão de estireno, visando a encapsulação de parafina e, para tanto, as partículas foram estabilizadas com o surfatante SDS, dodecil sulfato de sódio. E partir dos resultados, os autores observaram que em miniemulsões estabilizadas com alta concentração de surfatante, o mesmo reduziu tanto a tensão interfacial entre po-

li(estireno) e água, quanto entre parafina e água, e devido ao fato de a tensão interfacial entre poliestireno, PS, e parafina ser constante neste caso, a morfologia de equilíbrio para este foi obtida reduzindo a área interfacial entre PS e parafina minimizando a energia livre no sistema, resultando em encapsulação parcial, com estrutura de meia lua. Enquanto que com uma baixa concentração de surfatante, a tensão interfacial entre PS e água é menor o suficiente que a tensão interfacial entre parafina e água, dessa forma, seguindo o equilíbrio termodinâmico, a morfologia favorável é de total encapsulação, como os autores observaram a partir de análise de microscopia eletrônica de transmissão.

A mobilidade do polímero também é um fator primordial na separação de fases, sendo que agentes de transferência de cadeia e agente reticulantes atuam sobre esta característica do polímero. A partir da adição de um agente reticulante, há a formação de uma rede polimérica, o que dificulta a mobilidade do polímero no interior da nanopartícula. Enquanto que, a adição de um agente de transferência de cadeia, a massa molar do polímero é menor, conseqüentemente, o polímero formado tem mais mobilidade. Tais fatos foram observados por Luo *et al.* (2004), onde os autores aplicaram 1% de dimetacrilato de etileno glicol, EGDMA, como agente reticulante na polimerização de estireno e observaram uma diminuição na separação de fases, enquanto que com o uso de um agente de transferência de cadeia a separação foi mais evidente.

Estas modificações na estrutura morfológica das nanopartículas podem contribuir ou prejudicar a liberação de fármacos. Dificuldades encontradas, como a não formação de uma cápsula contínua, baixa eficiência de encapsulação, estabilidade inadequada de um composto na nanopartícula e a não reprodutibilidade das características de liberação de um látex, são desafios a serem superados, uma vez que nanopartículas se apresentam como uma grande promessa no desenvolvimento de sistemas de administração de fármacos.

### **2.3.2 APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS EM SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACO**

Os sistemas de liberação controlada podem ser definidos como modificações farmacotécnicas que permitem alterar as propriedades cinéticas ou dinâmicas de um fármaco (CHELLAT *et al.*, 2005). O controle da liberação de fármacos em sítios específicos, através da utilização de vetores capazes de permitirem a otimização da atividade terapêutica do fármaco tem sido uma área de intensa pesquisa na última década.

Dentre os vetores, incluem-se as micropartículas e os sistemas coloidais (lipossomas e nanopartículas) (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Buscando a otimização da resposta farmacológica, vários estudos vêm sendo realizados com a finalidade de controlar esta propriedade dos fármacos. Este controle da ação farmacológica pode ser alcançado de duas maneiras, em geral: através de modificações químicas do fármaco ou pela formulação de um sistema farmacêutico capaz de controlar sua liberação. Estes sistemas têm sido desenvolvidos visando inúmeras aplicações terapêuticas, sendo planejados, principalmente, para administração parenteral, oral ou oftálmica. Assim, almeja-se a minimização dos efeitos colaterais, redução de toxicidade e diminuição do número de doses do fármaco. Cada ativo possui uma faixa de ação terapêutica, tal que, acima desta se torna tóxica e abaixo, ineficaz. Azevedo (2002) estudou as vantagens de sistemas de liberação controlada de fármacos comparando-se a concentração plasmática efetiva em função do tempo, entre sistemas convencionais e de liberação controlada. O autor observou que, nas formas de administração convencionais, tais como nebulização (*spray*), injeções e pílulas, a concentração da droga na corrente sanguínea oscila ultrapassando o limite máximo de concentração e, declinando até atingir concentrações abaixo da mínima, dessa forma, é necessárias várias doses do fármaco. Enquanto que nos sistemas de liberação controlada de fármacos, a concentração do fármaco se encontra entre estes os dois níveis, máximo e mínimo, por um tempo prolongado, utilizando-se de uma única dosagem, evitando uma intoxicação, aumentando a eficiência e estabilidade da droga, sendo desnecessárias várias doses.

Recentemente, devido ao considerável interesse em se desenvolver nanopartículas biodegradáveis, objetivando-se a aplicação na liberação de fármaco, vários polímeros têm sido estudados, visto que estes atuam no controle de liberação. Para realizar a nanoencapsulação de fármaco, partículas de tamanho médio entre 1 a 1000 nm, capazes de liberar controlada a droga são requeridas. Sendo que, na literatura enfatizam-se as vantagens das nanopartículas, NPs, sobre as micropartículas e lipossomas. Segundo Soppimath *et al.* (2001) as principais vantagens das NPs sobre os lipossomas se encontram no aumento da estabilização das drogas e na maior eficiência de encapsulação.

Convencionalmente, as NPs são preparadas principalmente por dois métodos: dispersão do polímero pré-formado e polimerização do monômero. Huang *et al.* (2007) comparou dois métodos de polimerização do monômero na encapsulação de uma droga hidrofóbica, tais como emulsão convencional e miniemulsão. A partir de análise de liberação

do fármaco *in vitro*, os autores observaram que nanopartículas com alta eficiência de encapsulação e liberação controlada de fármacos foram obtidos com polimerização em miniemulsão, uma vez que na polimerização em emulsão convencional as gotas monoméricas atuam como reservatório de monômero, sendo que a reação ocorre a partir de nucleação micelar. Devido à dificuldade em transportar a droga hidrofóbica da gota reservatório às micelas, os autores observaram grande volume de precipitado e baixa eficiência de encapsulação em emulsão convencional. Adaptando-se a formulação para aplicação de NPs em sistemas de liberação de fármaco, Rajot *et al.* (2003) encapsularam indometacina em nanopartículas poliméricas de poli(acetato de vinila) e obtiveram 90% de encapsulação via polimerização em miniemulsão.

Com relação à taxa de liberação do agente farmacêutico em nanopartículas poliméricas, Soppimath *et al.* (2001) afirmam que depende da (i) razão entre a dessorção e adsorção do fármaco da superfície, (ii) difusão pela matriz polimérica, (iii) difusão pela parede polimérica, no caso de nanocápsulas, (iv) fenômeno de erosão da matriz polimérica, (v) uma combinação entre os processos de erosão e difusão. Sendo que, inicialmente, o agente farmacêutico é rapidamente liberado devido a fração que está adsorvida na grande área superficial total das NPs. Após, a taxa atinge valores constantes, devido a difusão do fármaco pela matriz polimérica, sendo que Calvo *et al.* (1996, *apud* SOPPIMATH *et al.*, 2001) observou que tanto nanoesferas quanto nanocápsulas apresentam o mesmo perfil da taxa de liberação de fármaco.

Sistemas poliméricos de liberação de fármacos aplicados no controle de fertilidade vêm atraindo considerável atenção atualmente (LATHA *et al.*, 2000), como por exemplo, o hormônio esteróide, progesterona. Este hormônio estritamente feminino é essencial na preparação e manutenção da gravidez. Além disto, progesterona também atua no controle de contrações uterinas, impedindo a expulsão do embrião ou feto em desenvolvimento. Sendo que no controle de abortos espontâneos e em tratamento de fertilidade, segundo Rathbone *et al.* (1997, *apud* HEREDIA *et al.*, 2009), os melhores resultados foram obtidos quando o sistema de liberação da droga atuou durante 7 e 8 dias mantendo a concentração plasmática de progesterona, em  $1 \text{ ng.ml}^{-1}$ .



## CAPITULO III

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Com o objetivo de facilitar a compreensão da metodologia serão descritos a seguir os equipamentos, reagentes e procedimentos experimentais utilizados neste trabalho. Para tanto, este capítulo foi dividido em quatro seções, onde a primeira seção apresenta uma breve descrição dos reagentes utilizados e seus respectivos fornecedores, enquanto que a segunda descreve os procedimentos experimentais adotados na síntese de nanopartículas, seguida da terceira, a qual apresenta as unidades experimentais. Finalmente, a quarta seção aborda as técnicas utilizadas para caracterização das miniemulsões e respectivos látices.

#### 3.1 MATERIAIS

Para realizar as polimerizações em miniemulsão, o monômero utilizado neste trabalho foi o acetato de vinila (VAc). Hexadecano, Miglyol 812 e óleo de castanha do Pará, Vetec, Sasol e Beraca, respectivamente, foram utilizados como co-estabilizadores, enquanto lecitina (Alfa Aesar) e polioxi-etileno-20-sorbitan monooleato (Tween 80, Oxiteno) foram aplicados como surfatantes organossolúvel e hidrossolúvel, respectivamente. Poli(álcool vinílico), PVOH, fornecido pela Polysciences, Inc., com graus de hidrólise iguais a 98% (FICHA TÉCNICA 04397), 88% (FICHA TÉCNICA 15132) e 80% (FICHA TÉCNICA 22225), com massas molares aproximadamente iguais a  $25000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  e  $6000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , respectivamente, foram utilizados como estabilizadores polimérico. 2,4,6 - Triáliloxi - 1,3,5 - Triazin (TAC, 97% puro, Sigma Aldrich) foi aplicado como agente reticulante. Os iniciadores constituem 2,2-azo-bis-isobutironitrila (AIBN 98% puro, Vetec Química), persulfato de potássio (KPS, Vetec Química), Peróxido de Hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , Vetec Química) e Ácido Ascórbico (Nuclear), sendo que os dois últimos foram utilizados simultaneamente. Para terminar a reação instantaneamente, uma solução contendo 1% de hidroquina (Nuclear) foi utilizada. Todos os reagentes foram utilizados como fornecidos e, a água utilizada como meio contínuo foi destilada.

### 3.2 PREPARAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS

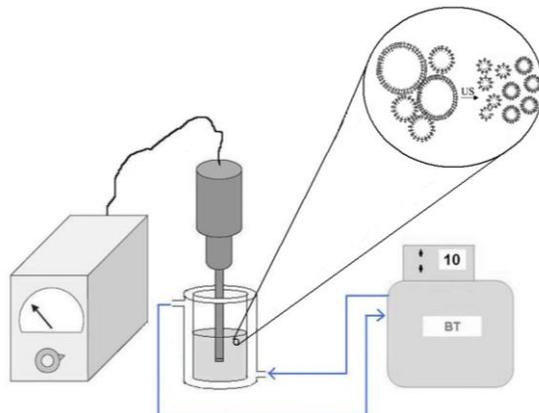
As reações de polimerização de acetato de vinila (VAc) foram realizadas com o objetivo de se formar nanopartículas, podendo estas serem nanoesferas ou nanocápsulas, dependendo da formulação. Na síntese de nanocápsulas, o co-estabilizador além de retardar a degradação difusional (degradação de *Ostwald*), é também responsável pela formação do núcleo da partícula.

A miniemulsão foi formada a partir da fase orgânica, composta pelo VAc, co-estabilizador, lecitina e, podendo conter também o agente reticulante e iniciador, ambos organossolúveis. A fase aquosa contendo água, iniciador e, quando utilizados, iniciador hidrossolúvel, surfatante e emulsificante polimérico, PVOH. Para tanto, o poli(álcool vinílico) 98% grau de hidrólise e massa molar de aproximadamente de  $25000 \text{ mol.g}^{-1}$  foi previamente solubilizado a  $80^\circ\text{C}$  por 24 horas em água destilada, enquanto que para os demais, foram necessárias apenas 8 horas e temperatura de  $80^\circ\text{C}$ . O teor de sólidos da solução de PVOH foi determinado para verificar a possível evaporação de água e ajustar sua concentração na respectiva miniemulsão.

Primeiramente, a fase orgânica foi agitada magneticamente por 50 minutos, sendo que nos últimos 30 minutos a agitação foi realizada a uma temperatura igual a  $10^\circ\text{C}$ , com o objetivo de se evitar a evaporação do monômero, enquanto que, a fase aquosa por 20 ou 40 minutos quando esta contém, respectivamente, Tween 80 ou PVOH. Em seguida, as fases aquosa e orgânica foram misturadas, por agitação magnética durante 20 minutos, seguida de sonificação com ultra-som acoplado a uma ponteira (Fisher Scientific, Sonic Dismembrator Model 500, 400 W) por 4 a 8 minutos com uma amplitude de 60%, resultando na maioria das preparações uma potência em torno de 50W, sendo que este valor varia com a viscosidade da miniemulsão. Este equipamento emite ondas ultrassônicas de alta energia e, para evitar um aumento de temperatura do meio durante a sonificação foi utilizado um banho criostático a  $10^\circ\text{C}$  com circulação de água na camisa do reator utilizado para esta etapa do processo, evitando-se conseqüentemente a iniciação precoce da reação. A Figura 3.1 apresenta um esquema simplificado da etapa de ultrasonificação.

Enfatiza-se que nas reações com agente reticulante, o mesmo apresenta a possibilidade de ser adicionado no início ou no decorrer da reação em miniemulsão, e no último caso, o mesmo foi dissolvido em

uma alíquota de 1 mL de acetato de vinila e adicionado em uma vazão igual a  $0,3 \text{ ml. min}^{-1}$ .



**Figura 3.1** Esquema simplificado da etapa de ultrassonificação (US).

O mesmo ocorre com o Tween 80, o qual foi dissolvido em uma alíquota de 3 ml de água sob agitação magnética por 20 min, podendo ser adicionado a miniemulsão tanto antes da etapa de sonificação quanto depois, de acordo com o procedimento experimental. O mesmo procedimento de solubilização foi adotado para o iniciador hidrossolúvel KPS e ácido ascórbico, os quais foram dissolvidos em uma alíquota de água sob agitação magnética por 10 minutos e adicionados imediatamente após a sonificação, enquanto o peróxido de hidrogênio foi adicionado juntamente com a fase aquosa antes da sonificação. Para garantir a homogeneidade da miniemulsão, esta foi agitada magneticamente por 5 minutos, após a adição da solução de iniciadores hidrossolúveis, KPS ou Ácido Ascórbico, ou da solução de Tween 80. Logo após, a miniemulsão foi transferida a unidade experimental, sendo dado início a reação de polimerização com o aumento da temperatura do meio reacional. As reações foram realizadas durante 6 horas com temperatura constante de  $70^{\circ}\text{C}$  ou  $60^{\circ}\text{C}$ . Periodicamente, amostras de 2 mL foram retiradas para análises de conversão por gravimetria, cromatografia gasosa e medidas de tamanho do diâmetro de partícula. A Figura 3.2 apresenta um fluxograma do procedimento experimental.

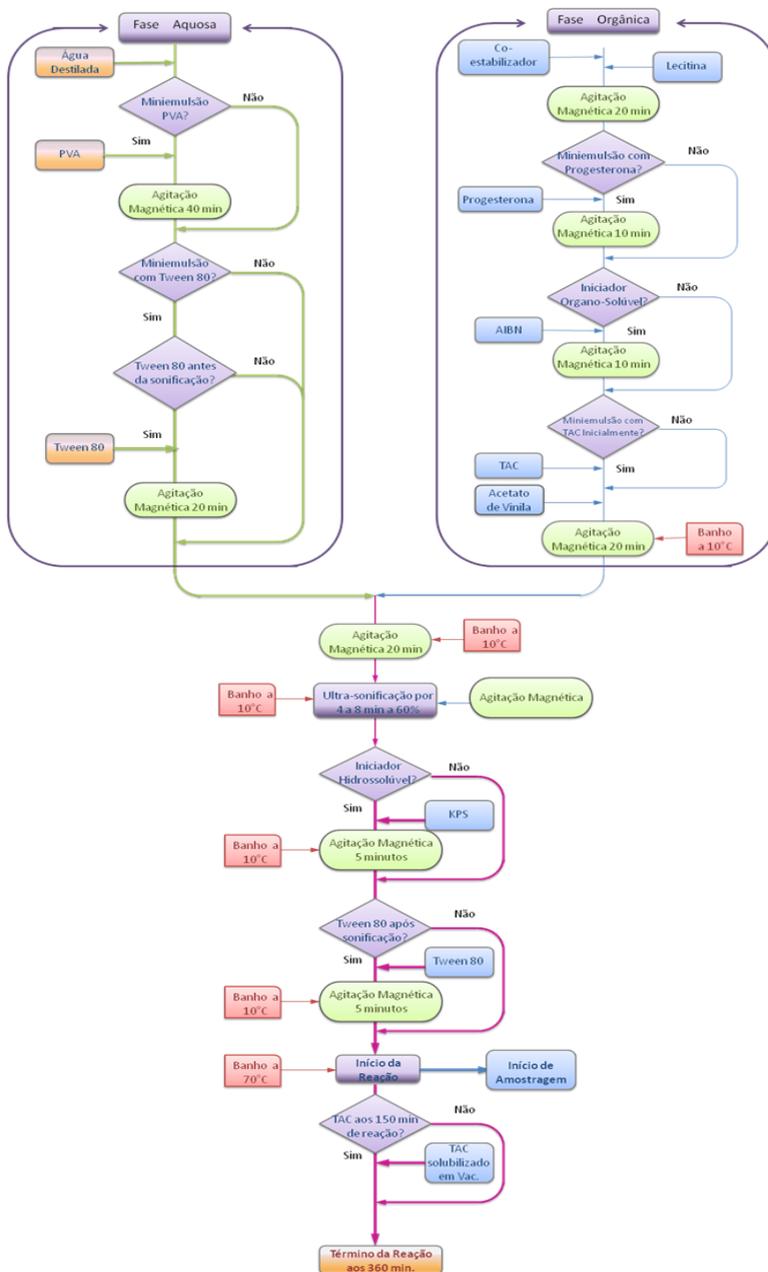


Figura 3.2 Fluxograma do procedimento experimental.

### 3.3 UNIDADE EXPERIMENTAL

As unidades experimentais descritas nesta seção se encontram no Laboratório de Controle de Processos – LCP, do Departamento de Engenharia Química e de Alimentos da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

#### 3.3.1 UNIDADE EXPERIMENTAL A: AMPOLAS

As reações de polimerização foram conduzidas em ampolas de vidro com tampa de rosca, com volume total de 20 mL, com dimensões iguais a 10 cm de altura e 1,5 cm de diâmetro. Dessa forma, a miniemulsão formada foi distribuída nas ampolas, sendo 2 mL para cada ampola e imersas em um banho termostático, o qual já se encontrava na temperatura de reação.

A Figura 3.3 apresenta um esquema da unidade experimental A. As reações em ampolas foram realizadas sem introdução de nitrogênio e sem agitação. Este último fato não foi prejudicial às reações devido ao pequeno volume tanto de miniemulsão por ampola, quanto da própria ampola.

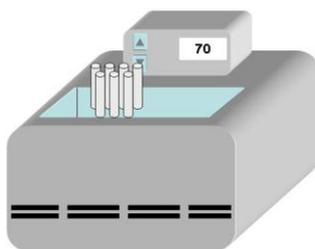


Figura 3.3 Representação da unidade experimental A.

#### 3.3.2 UNIDADE EXPERIMENTAL B: REATOR

Esta unidade experimental consiste de um reator encamisado, tipo tanque agitado, de vidro borossilicato com volume total de 200 mL. Sua tampa possui quatro entradas para as conexões necessárias, como haste do agitador, condensador, injeção de nitrogênio e um termopar.

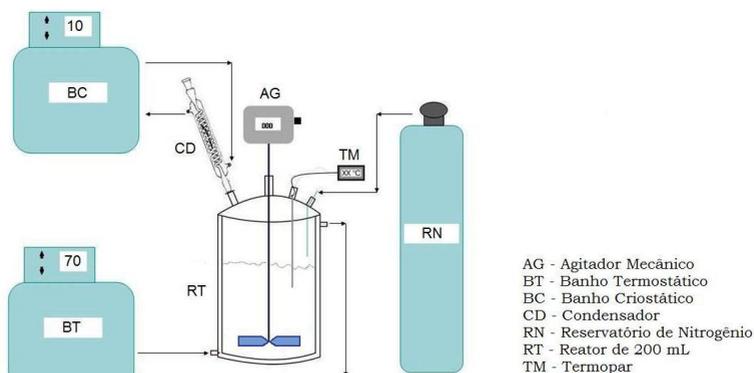
A miniemulsão previamente formada é alimentada no reator a partir da entrada do termopar com o auxílio de um funil. Com a finalidade de tornar o meio reacional livre de oxigênio, nitrogênio é injetado

durante 30 minutos antes de iniciar a reação a partir de um capilar no meio A alimentação de nitrogênio é feita a partir de um cilindro de nitrogênio pressurizado conectado ao reator e, controlado por uma válvula manual. Nesta etapa do processo, a temperatura do meio reacional é ambiente sob agitação.

A agitação do meio reacional é feita por um impelidor de aço inox tipo pá à 45°, contendo 4 pás com diâmetro total de giro de 50 mm acoplado a um agitador mecânico modelo RW 20 digital, marca IKA®, alimentado por um motor de corrente contínua, foi operado com rotação igual 100 rpm.

Ao iniciar a reação, a alimentação de nitrogênio é interrompida com o objetivo de evitar o carregamento do monômero durante a polimerização. O início da reação é marcado pelo aumento da temperatura no meio reacional, para tanto, um banho termostático modelo MQBTC, da marca Micro Química Equipamentos LTDA, promove o aquecimento da água que é circulada na camisa do reator, possibilitando a manutenção da temperatura do meio reacional no valor desejado. A temperatura do meio reacional pode ser acompanhada através do sistema de aquisição de dados do sinal de um termopar tipo J imerso ao meio reacional.

Um condensador acoplado ao reator evita a perda de massa do meio reacional por consequência da volatilização dos reagentes. O mesmo está conectado a um banho criostático, o qual promove o resfriamento da água que circula em sua carcaça. A Figura 3.4 apresenta um esquema simplificado da unidade experimental B.



**Figura 3.4** Esquema do reator de polimerização convencional.

### 3.4 CARACTERIZAÇÃO

Com a finalidade de estudar o processo de polimerização, assim como as características do polímero formado, análises quantitativas e qualitativas se tornaram necessárias. A metodologia adotada em cada uma dessas análises está descrita a seguir.

#### 3.4.1 CONVERSÃO OBTIDA POR GRAVIMETRIA

A conversão foi obtida através de dados gravimétricos, onde uma alíquota da amostra é retirada periodicamente e a reação é interrompida imediatamente com a adição de uma solução de 1% em massa de hidroquinona em cápsulas previamente pesadas de alumínio.

A conversão obtida por gravimetria ( $X_{grav}$ ) é a razão entre a massa do 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 convecção forçada que se encontra a temperatura constante de 60°C. Para calcular a massa de polímero é necessário subtrair a massa de hidroquinona adicionada e a fração de sólidos não poliméricos, tais como iniciador, surfatante e coestabilizador, presentes no resíduo seco, como apresenta Eq. 3.1.

$$F_p(t) = \frac{RS - HID}{LA} - F_{snp} \quad (\text{Eq. 3.1})$$

onde,  $F_p(t)$  é a fração mássica de polímero no reator,  $RS$  é a massa do resíduo seco,  $HID$  é a massa de hidroquinona adicionada à cápsula,  $LA$  é a massa de látex adicionada à cápsula e  $F_{snp}$  é a fração mássica de sólidos não poliméricos.

$$F_{snp} = \frac{m_{snp}}{m_r} \quad (\text{Eq. 3.2})$$

onde,  $m_{snp}$  é a massa de sólidos não poliméricos presente no reator, enquanto  $m_r$  é a massa do meio reacional presente no reator.

Para obter a conversão, é necessário calcular a fração de monômero alimentada no reator, Eq. 3.3. E a conversão é dada pela Eq. 3.4.

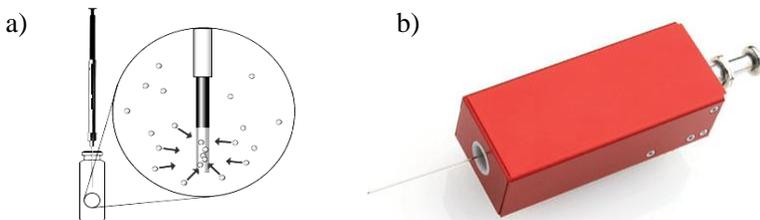
$$F_m = \frac{m_m}{m_r} \quad (\text{Eq. 3.3})$$

$$X_{grav} = \frac{F_p(t)}{F_m} \quad (\text{Eq. 3.4})$$

onde,  $m_m$  é a massa de monômero alimentada ao reator e  $F_m$  é a fração mássica de monômero.

### 3.4.2 CONVERSÃO POR CROMATOGRAFIA GASOSA

A cromatografia gasosa é uma técnica de separação e análises de misturas de substâncias voláteis. A técnica se baseia na diferença de solubilidade das substâncias a serem analisadas, as quais são distribuídas entre uma fase móvel e uma fase estacionária. Devido ao fato de a amostra ser polimérica, a fração volátil da amostra é previamente vaporizada antes de ser injetada a coluna. Sendo que a amostra sofreu uma evaporação total dentro do forno do *headspace*. Ou seja, todos os componentes voláteis são evaporados, e a coleta da amostra é realizada por uma agulha aquecida, evitando que a amostra condense na agulha, como apresenta a Figura 3.5.



**Figura 3.5** Apresentação (a) do vial do *headspace* com evaporação total e (b) seringa do cromatógrafo gasosa acoplada de um forno.

As medidas cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo gasoso modelo GC-2010AF acoplado a um *headspace* (modelo AOC-5000 Shimadzu), equipado com um detector por ionização de chama a temperatura de 220°C e, um sistema de injeção *split/splitless* com taxa de *split* igual a 10 e temperatura igual a 200°C. A programação linear da coluna do cromatógrafo gasoso (modelo RTX-5) foi de iniciar a 50°C

por 3 minutos, seguido por uma rampa até 190°C, para eliminar possíveis resíduos, com uma vazão de nitrogênio igual a 1,39 ml.min<sup>-1</sup>. As condições de operação do *headspace* foram de 4 minutos de incubação da amostra no forno com uma agitação baixa de 250 rpm a uma temperatura igual a 110°C e a seringa se encontra a uma temperatura igual a 120°C. A Figura 3.6 apresenta o cromatógrafo gasoso utilizado, sendo que os fornos do *headspace* e da seringa se encontram em vermelho.



**Figura 3.6** Apresentação do GC utilizado.

A curva de calibração foi obtida a partir de injeções em triplicata de miniemulsões com concentrações conhecidas de acetato de vinila (200 a 200000 ppm). Após a adição do VAc, esta solução foi homogeneizada com o auxílio de um banho de ultra-som (UltraCleaner 750, Unique) por 20 min e então, mantida sob refrigeração até o momento da análise. As amostras para análise foram preparadas pesando-se 45µl da solução de VAc no frasco para *headspace*. Uma relação linear entre a massa em gramas de VAc no vial ( $M_v$ ) e a área do pico integrado ( $A$ ) dado como resposta no cromatógrafo foi encontrado, Eq. 3.5.

$$A = 5,5827 \times 10^9 \cdot M_v \quad (\text{Eq. 3.5})$$
$$R^2 = 0,9915$$

A partir da Eq. 3.5, pode-se determinar a quantidade de VAc no látex com concentrações variando de 200 a 200000 ppm. Dessa forma, durante a polimerização via miniemulsão, amostras foram retiradas periodicamente e analisadas em duplicata por cromatografia gasosa. A partir dos cromatogramas obtidos, a conversão média ( $X_{mgc}$ ) pode ser calculada a partir da Eq. 3.6. Sendo que,  $X_{1gc}$  e  $X_{2gc}$  se referem às conversões para cada análise, calculadas a partir da Eq. 3.7.

$$X_m g c = \frac{\sum_{n=1}^2 X_n g c}{2} \quad (\text{Eq. 3.6})$$

$$X_n g c = 1 - H_n m \times TS \times F_m \quad (\text{Eq. 3.7})$$

onde  $n$  compreende as amostras 1 e 2.  $F_m$  é a fração mássica de monômero no reator, calculada segundo Eq. 3.3,  $TS$  é o teor de sólidos da miniemulsão calculado a partir da Eq. 3.8 e,  $H_n m$  é a fração média de monômero no *vial* do *headspace* da respectiva na análise (1 ou 2), Eq. 3.9.

$$TS = \frac{m_{snp} + m_m}{m_r} \quad (\text{Eq. 3.8})$$

$$H_n m = \frac{M_{vn}}{M_n a} \quad (\text{Eq. 3.9})$$

onde,  $n$  compreende as amostras 1 e 2,  $M_n a$  é a massa em gramas de amostra adicionada ao *vial* 1 ou 2, referente a mesma amostra, enquanto  $M_{vn}$  é a massa de acetato de vinila calculada a partir da Eq. 3.5 obtida por cromatografia gasosa para a respectiva análise.

### 3.4.3 TAMANHO MÉDIO DAS PARTÍCULAS

O tamanho médio das partículas poliméricas foi determinado por Espalhamento de Luz Dinâmico (*Dinamic Light Scattering – DSL*), utilizando o equipamento Zetasizer, Nano Series – Malvern Instruments. Tal análise é baseada na taxa de difusão das partículas através do fluido para mensurar o diâmetro médio das partículas. Para tanto, a amostra é iluminada por um feixe de luz a  $90^\circ$  com comprimento de onda igual a 532 nm, a qual se espalha pelas partículas e então é captada por um cabo de fibra ótica que se encontra em um determinado ângulo e transmitida para o tubo fotomultiplicador e pulso amplificador/discriminador, onde é transformada em um sinal elétrico. Devido ao fato de as partículas se movimentarem ao acaso, denominado movimento Browniano, a intensidade da luz espalhada por um conjunto de partículas sofre flutuações ao longo do tempo. Esta flutuação da intensidade de luz espalhada ocorrerá

com maior velocidade quando a dispersão contiver partículas pequenas, devido ao fato de estas se movimentarem mais rapidamente que as partículas maiores. Portanto, existe uma relação entre a velocidade de flutuação da intensidade de luz espalhada e o coeficiente de difusão das partículas. Assim, conhecendo-se o coeficiente de difusão das partículas e a partir da equação de Stokes-Einstein, obtém-se o tamanho médio das partículas.

Para realizar esta análise, 1 mL das amostras retiradas periodicamente foram diluídas em 5 mL de água saturada com 1% em massa de monômero para evitar que o monômero seja transferido da fase dispersa para a fase contínua.

### 3.4.4 NÚMERO DE PARTÍCULAS

O número de gotas e partículas por grama de látex foi calculado a partir da conversão obtida por gravimetria e do diâmetro médio das partículas ( $D_p$ ), obtido por dispersão dinâmica de luz. O número de partículas por grama de látex ( $N_p$ ) foi calculado através das Equações 3.10 a 3.12, as quais relacionam os dados de conversão ( $X_{grav}$ ) e de  $D_p$ .

$$N_p = \left( \frac{V_p^T}{V_{P1}} \right) / m_r \quad (\text{Eq. 3.10})$$

$$V_{P1} = \frac{\pi}{6} \times (D_p \cdot 10^{-7})^3 \quad (\text{Eq. 3.11})$$

$$V_p^T = \frac{(1 - X_{grav}) \times m_m}{\rho_m} + \frac{(X_{grav} \times m_m)}{\rho_p} + \frac{m_{co}}{\rho_{co}} \quad (\text{Eq. 3.12})$$

onde  $V_{P1}$  é o volume de uma partícula, enquanto  $V_p^T$  é o volume total das partículas. As densidades do monômero, polímero e co-estabilizador estão representadas como  $\rho_m$ ,  $\rho_p$  e  $\rho_{co}$ , respectivamente. Sendo consideradas 0,932 g.cm<sup>-3</sup> a densidade do acetato de vinila, 1,15 g.cm<sup>-3</sup> para o polímero e, para co-estabilizador, foi considerada 0,945 g.cm<sup>-3</sup> para o Miglyol 812, 0,773 g.cm<sup>-3</sup> para o n-hexadecano e 0,975 g.cm<sup>-3</sup> para o óleo de castanha do Pará, todas a 20°C (WISNIAK *et al.*, 2008; SOOD, 2010; RÜBE *et al.*, 2005; OUTCALT *et al.*, 2010 e CHUNHIENG *et al.*, 2004, respectivamente).

### 3.4.5 MORFOLOGIA DAS NANOPARTÍCULAS

Para análise de morfologia das partículas poliméricas, foram realizadas análises por microscopia eletrônica de transmissão (MET - JEOL JEM 1011) e por microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (JEOL JSM-6701F) com canhão de emissão de elétrons por efeito de campo (MEV-FEG), ambos alocados no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 3.4.5.1 Microscopia eletrônica de Transmissão (MET)

O procedimento de preparação de amostras apresentado foi baseado no procedimento de Ferguson *et al.* (2002). Devido ao fato de o poli(acetato de vinila), PVAc, apresentar uma baixa  $T_g$  (temperatura de transição vítrea), o mesmo se deforma tanto durante a secagem da amostra, quanto sob o feixe de elétrons do microscópio eletrônico de transmissão, dessa forma, é necessário proteger o látex contra esta deformação. Ferguson *et al.* (2002) usaram acetato de uranila (UAc), que proporciona um contraste negativo, possibilitando uma melhor observação do contorno de nanopartículas.

Dessa forma, uma solução contendo 0,1% em massa UAc foi previamente preparada com água destilada e filtrada em um filtro de Nylon com 0,45  $\mu\text{m}$  de diâmetro do poro. Com o objetivo de se avaliar o efeito da UAc, análises com e sem o contraste negativo foram realizadas. Para tanto, 1 mL da amostra foi diluído em 20 mL de solução contendo 0,1% em massa de UAc permanecendo por 30 minutos em contato com esta solução. Nos casos em que não se aplicou o contraste negativo, 1 mL da amostra foi diluído em 20 mL de água destilada. Após esta etapa, a amostra diluída foi gotejada sobre uma grade (*grid*) de 300 mesh de cobre recoberta com filme de carbono, carbono/Formvar® ou de parafina e, seca a temperatura ambiente sem contato com luz por um dia.

Pós-fixação com vapor de tetróxido de ósmio ( $\text{OsO}_4$ ) foi realizada. Sendo que o tetróxido de ósmio é um sólido cristalino de cor amarelada e volátil a temperatura ambiente, uma gota de uma solução contendo 1% em massa de  $\text{OsO}_4$  foi gotejada a aproximadamente a 1 cm de distância da grade de MET em um recipiente com tampa de rosca com aproximadamente 2 cm de diâmetro e 1 cm de altura. Para tanto, a grade foi previamente preparada e seca. O tempo de exposição ao vapor foi entre 1 e 3 horas. O tetróxido de ósmio oxida rapidamente e torna o material

escuro devido às ligações com os átomos de carbono (VASCONCELOS *et al.*, 2009).

Foram analisadas por MET no mínimo 8 (oito) regiões diferentes da grade de forma a certificar que os resultados apresentados são representativos da amostra.

### 3.4.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV-FEG)

Sob o feixe de elétrons do microscópio eletrônico de varredura, a deformação do PVAc também é esperada. Da mesma forma, para proteger a identidade do látex, a diluição deve ser o suficiente para evitar a proximidade das nanopartículas. Para tanto, 1 mL da amostra foi diluída em 20 mL de água destilada.

Após esta etapa, a solução diluída foi gotejada sobre o *stub* apropriado ao equipamento, seguida de uma secagem por 24 horas em temperatura ambiente e recoberta por uma fina camada de ouro para observação em microscópio.

### 3.4.6 MASSA MOLAR

As análises de massa molar foram realizadas por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, modelo LC-20A, Shimadzu). Para tanto, o HPLC está equipado com um detector RID-10A e injetor automático SIL-20A. Para realizar as análises, tetrahydrofurano, THF (Merck), foi utilizado como solvente. E, três colunas se encontram dispostas em série, sendo elas: GPC-801, a qual detecta polímero com massa molar até  $1,5 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ , GPC-804,  $4 \times 10^5 \text{ g.mol}^{-1}$  e, GPC-807,  $2 \times 10^8 \text{ g.mol}^{-1}$ . Cada coluna possui 30 cm de comprimento e 8 mm de diâmetro e são recheadas com um gel poroso esférico de copolímero estireno-divinilbenzeno, possibilitando a análise de cromatografia de permeação em gel (GPC).

A amostra é injetada a temperatura ambiente com volume igual a 20  $\mu\text{L}$ . A análise é realizada a uma temperatura igual a 35°C e, para tanto, a coluna é aquecida a partir de um forno CTO-20A.

A preparação da amostra a ser analisada consistiu em pesar 0,02g de poli(acetato de vinila) seco e, solubilizá-lo em 4 mL de tetrahydrofurano, THF. Após esta etapa, a solução foi filtrada em um filtro de Nylon com 0,45  $\mu\text{m}$  de diâmetro do poro. Para determinar a massa molar das amostras, padrões de estirenos foram utilizados com massas molares variando entre  $580 \text{ g.mol}^{-1}$  a  $3.800.000 \text{ g.mol}^{-1}$ .

### 3.4.7 TEOR DE GEL

O gel é o produto formado em reações de reticulação das cadeias poliméricas, resultando em cadeias não lineares e interligadas. Para mensurar o teor de gel nas reações aplicando-se um monômero trifuncional como agente modificador, o polímero previamente secado da amostra final do látex foi submetido a uma extração sólido-líquido em um extrator Soxhlet de 100 mL, utilizando clorofórmio (Labsynth) como solvente.

Primeiramente, pesou-se o papel filtro (8x8cm), do qual foi retirada a sua umidade em uma estufa a 60°C. Após esta etapa, o papel filtro é imerso na amostra final do látex obtido, permitindo a total impregnação do papel pelo látex. Novamente, o papel impregnado é secado em estufa a 60°C por 12 horas, possibilitando a total evaporação da água. O papel com o polímero seco é pesado e então colocado no extrator Soxhlet, o qual está conectado a um balão volumétrico contendo o solvente e a um condensador, onde a água que recircula em sua camisa se encontra a 15°C.

O solvente é aquecido por meio de uma manta térmica e, o vapor formado atinge o condensador. Neste instante, o vapor do solvente condensa-se sobre o papel de filtro contendo a amostra sólida enchendo lentamente o extrator. Após o acúmulo de determinado volume de solvente no extrator, este é sifonado para o balão volumétrico completando-se assim um ciclo. Durante cada ciclo, a porção solúvel do material sólido é dissolvida pelo solvente condensado e é sifonada para o balão volumétrico. Este procedimento é repetido por vários ciclos até que a porção solúvel seja completamente removida do papel de filtro. A etapa de extração apresenta duração de 10 horas. Ao final do processo, o papel de filtro é levado à estufa a 60°C para remoção do excesso de solvente por 12 horas. O teor de gel é obtido por análise gravimétrica a partir da razão entre a massa após a extração e a massa de polímero inicial.

Para fins de comparação, outra técnica foi realizada, baseada no procedimento proposto por Stubbs *et al.* (2006). A análise consiste em dissolver o polímero previamente seco em acetona, resultando em uma solução de 0,5% em massa de polímero. Esta solução então é centrifugada por 4 horas a 5000 rpm e, o sobrenadante contendo o polímero solúvel é descartado, enquanto que o sedimento é secado e pesado, uma vez que esta contém o polímero reticulado.

### 3.4.8 VISCOSIMETRIA

As medidas de viscosidade das soluções foram obtidas a partir da determinação do tempo requerido para que certa quantidade da solução polimérica escoe através de um tubo capilar, cujo período é comparado ao tempo de escoamento de uma mesma quantidade do solvente puro. A partir dos dados obtidos e da comparação realizada, tem-se a viscosidade relativa.

O equipamento utilizado na medida de viscosidades de soluções diluídas são viscosímetros capilares, como o viscosímetro Ubbelohde, esquematizado na Figura 3.7. O aparato de medição consistiu de um viscosímetro Ubbelohde imerso em um banho termostático, resistências elétricas para aquecimento e um termômetro. O tempo de eluição tanto do solvente quanto da solução foi considerado como sendo a média dos tempos de três medidas consecutivas.

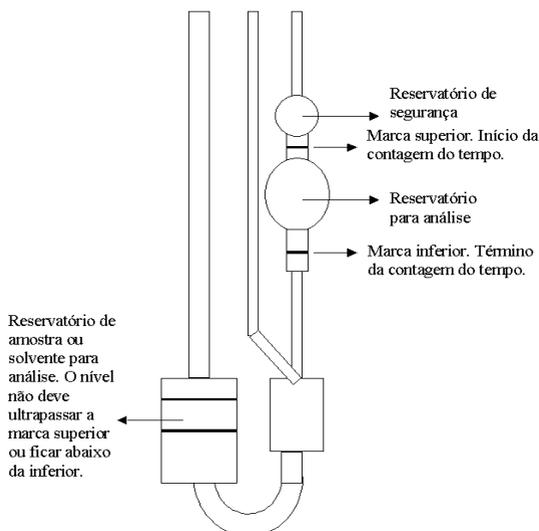


Figura 3.7 Esquema simplificado do viscosímetro Ubbelohde.

### 3.4.9 EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO

A eficiência de encapsulação da progesterona pelas nanopartículas foi investigada a partir de análise em um espectrofotômetro de UV/visível (modelo U-1900, Hitachi). Este foi utilizado objetivando-se obter informações sobre a absorvância da amostra, a qual foi inserida no

caminho óptico do equipamento. Dessa forma, a luz ultravioleta-visível em um certo comprimento de onda atravessa a amostra, enquanto que o espectrofotômetro mede a quantidade de luz que foi absorvida pela amostra. Para tanto, uma cubeta de quartzo de 3 mL foi utilizada, a qual não absorve luz UV.

Para quantificar a concentração de progesterona na amostra, uma curva de calibração foi previamente elaborada, onde soluções padrões de clorofórmio contendo concentrações conhecidas de progesterona, foram analisadas no comprimento igual a 253 nm, o qual apresenta absorbância máxima, resultando em uma relação linear da absorbância em função da concentração de progesterona foi obtida, apresentada na equação Eq. 3.12.

$$Abs = 39990 \times C_{pro} + 0,0076 \quad (\text{Eq. 3.12})$$
$$R^2 = 0,9999$$

onde  $Abs$  representa a absorbância máxima obtida no comprimento de onda igual a 253 nm e  $C_{pro}$  representa a concentração em gramas de progesterona por mililitro de clorofórmio na amostra.

Para efetuar a análise de eficiência da progesterona, primeiramente foi necessário determinar o comprimento de onda de absorbância máxima para cada composto. Observou-se que o hexadecano, Miglyol 812 e lecitina apresentam pico de absorbância máxima em 252 nm, 242 nm e 288 nm, respectivamente. Devido a proximidade dos comprimentos de onda dos diferentes componentes das reações em miniemulsão com o comprimento de onda do composto ativo, a aplicação desta técnica para quantificar a eficiência de encapsulação de progesterona só foi possível, aplicando-se as nanopartículas sem progesterona solubilizadas em clorofórmio como referência. Dessa forma, dois procedimentos foram adotados. O primeiro envolveu a análise de absorbância máxima das nanopartículas com e sem progesterona aplicando-se o clorofórmio como referência. Enquanto que no segundo, as nanopartículas sem progesterona, solubilizadas em clorofórmio, foram aplicadas como branco.

Previamente, nanopartículas estáveis foram obtidas a partir de reações de polimerização em miniemulsão. O látex foi então centrifugado em uma centrífuga Eppendorf 4515R a 14000 rpm por 90 minutos em um eppendorf contendo 1,5 mL do produto final. Após esta etapa, o sobrenadante resultante foi reservado, enquanto que o polímero precipitado foi secado em uma estufa a 60°C. Uma vez que clorofórmio é utilizado como solvente, associado ao fato de o látex ser previamente centru-

gado e seco, o comprimento de onda com pico de absorvância do Tween 80 não foi mensurado.

Para realizar a análise, o polímero previamente centrifugado e secado foi dissolvido em clorofórmio, aproximadamente 0,0050g de polímero solubilizado em 20 mL de clorofórmio. Com o auxílio de uma seringa, a amostra foi filtrada em um filtro teflon com 0,2  $\mu\text{m}$  de abertura de poro, seguida da análise. Enfatiza-se que o procedimento descrito é válido tanto para as nanopartículas sem progesterona, quanto para as com progesterona. As análises foram realizadas em duplicatas.

O cálculo da eficiência de progesterona envolve as seguintes etapas. Inicialmente calcula-se a fração em porcentagem de progesterona na fase orgânica da amostra real, segunda a Eq. 3.13.

$$\% \text{Pr} = (100 \times m_{\text{Pr}}) / (TS \times m_r + m_{\text{Pr}}) \quad (\text{Eq. 3.13})$$

onde,  $\%Pr$  é a fração em porcentagem de progesterona na fase orgânica,  $m_{Pr}$  e  $m_r$  representam a massa real de progesterona adicionada a miniemulsão e a massa do meio reacional e,  $TS$  é o teor de sólidos da miniemulsão.

A partir do resultado da fração de progesterona na fase orgânica real, calcula-se a concentração teórica,  $C_{TPr}$ , em massa de progesterona por mililitro de clorofórmio,  $V_{Clo}$ , Eq. 3.14.

$$C_{TPr} = m_{TPr} / V_{Clo} \quad (\text{Eq. 3.14})$$

onde a massa de progesterona teórica,  $m_{TPr}$ , contida no polímero previamente centrifugado e secado é calculada de acordo com a Eq. 3.15.

$$m_{TPr} = (\% \text{Pr} \times m_{CS}) / 100 \quad (\text{Eq. 3.15})$$

onde,  $m_{CS}$  representa a massa de polímero previamente centrifugado e secado, que deve se encontrar em torno de 0,0050g.

A partir do cálculo teórico da concentração de progesterona e, de acordo com a concentração real de progesterona obtida pela Eq. 3.12, obtém-se a eficiência de encapsulação,  $EE$ , segundo Eq. 3.16.

$$EE = C_{Pr} / C_{TPr} \times 100 \quad (\text{Eq. 3.16})$$



## CAPITULO IV

### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos em reações de polimerização em miniemulsão do acetato de vinila. Observou-se que o tipo e concentração de iniciador, co-estabilizador, surfatante afetam a estabilidade da miniemulsão, a cinética de reação e atuam sobre as características do látex obtido. Adicionalmente, também foram avaliados os efeitos da adição de agente reticulante, estabilizador polimérico e fármaco sobre a miniemulsão formada e a reação de polimerização.

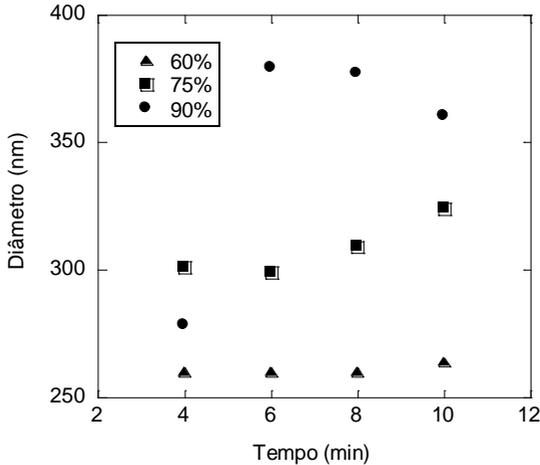
Para tanto, as reações de polimerização foram realizadas em ampolas, Unidade Experimental A, exceto nos casos em que é mencionado que as reações foram realizadas em reator tipo tanque agitado, Unidade Experimental B.

#### 4.1 UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES SURFATANTES PARA OBTENÇÃO DE UMA MINIEMULSÃO ESTÁVEL

Para aumentar a estabilidade de miniemulsões, co-estabilizador e surfatante são aplicados com o objetivo de minimizar ou retardar, respectivamente, a degradação difusional e coalescência. Contudo, para garantir a homogeneidade do látex, o processo de homogeneização deve ser eficiente, evitando-se a presença de nanogotas de monômero maiores e, conseqüentemente, o processo de degradação difusional (*Ostwald ripening*). Dessa forma, foram realizadas análises prévias do diâmetro inicial das nanogotas por DSL foram realizadas aplicando-se diferentes tempos e intensidades de energia de sonificação. Para tanto, as miniemulsões foram formadas com um teor de sólidos igual a 20%, contendo 3,0g de Miglyol 812; 3,0g de acetato de vinila; 0,09g de lecitina e 0,35g de AIBN. O tempo de ultra-som variou entre 4 a 10 minutos para as seguintes amplitudes, 60%, 75% e 90%. A Figura 4.1 apresenta os diâmetros médios iniciais obtidos.

A partir dos resultados, observa-se que o período de ultra-som com 4 min e 60% de amplitude apresentou o menor diâmetro médio das gotas, onde provavelmente, o surfatante está recobrando a maior área superficial das nanogotas possível. Acredita-se que, aumentando-se a energia ultrassônica, as nanogotas formadas são muito pequenas e, devido ao fato de o recobrimento do surfatante não ser suficiente, há coalescência imediatamente após o término da etapa de ultrassonificação, des-

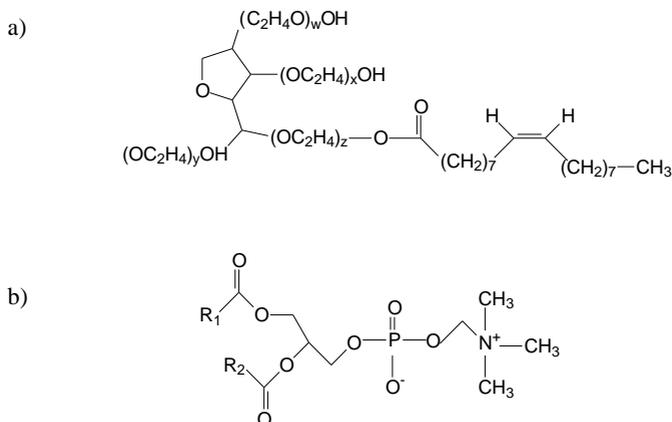
sa forma, as nanogotas apresentam um diâmetro maior. Tal fato pode ser o principal fator para o aumento de diâmetro gradativo com o aumento de amplitude aplicada e tempo de exposição à energia do ultra-som.



**Figura 4.1** Dependência do diâmetro inicial das nanogotas com relação ao tempo de exposição a diferentes energias de ultra-som.

Tais resultados também foram obtidos por Huang *et al.* (2006), que propuseram incrementar a estabilidade das miniemulsões a partir do aumento da área recoberta pelo surfatante. Para tanto, os autores não aumentaram a concentração do surfatante na miniemulsão original, (que pode resultar numa redução ainda maior do diâmetro médio durante a sonificação, acarretando em um aumento mais acentuado deste imediatamente após a sonificação), mas sim, adicionando-se o surfatante hidrossolúvel imediatamente após o término de etapa de sonificação.

Devido ao fato de um surfatante hidrossolúvel poder ser adicionado na fase contínua, no caso à fase aquosa, o surfatante Tween 80 foi escolhido como surfatante hidrossolúvel, o qual apresenta alto HLB, balanço hidrofílico-lipofílico, igual a 15 (AL-SABAGH, 2002 e SCHMIDTS *et al.*, 2009) enquanto a lecitina, surfatante organossolúvel, apresenta HLB baixo, entre 4 e 8 (SCHMIDTS *et al.*, 2009). A Figura 4.2 apresenta a estrutura molecular dos mesmos.



**Figura 4.2** Estrutura molecular a) Tween 80, onde W, X, Y e Z somam 20 e b) Lecitina, onde R1 e R2 são alquilas de cadeia longa.

As reações de polimerização em miniemulsão de acetato de vinila foram realizadas a 70°C em ampolas, Unidade experimental A, aplicando-se Miglyol 812 como co-estabilizador e AIBN como iniciador orgânico solúvel. A Tabela 4.1 apresenta as formulações das miniemulsões formadas a partir de uma exposição por 4 minutos ao ultra-som com amplitude igual a 60%.

**Tabela 4.1** Formulações das reações para síntese de nanocápsulas com diferentes tipos de surfatantes.

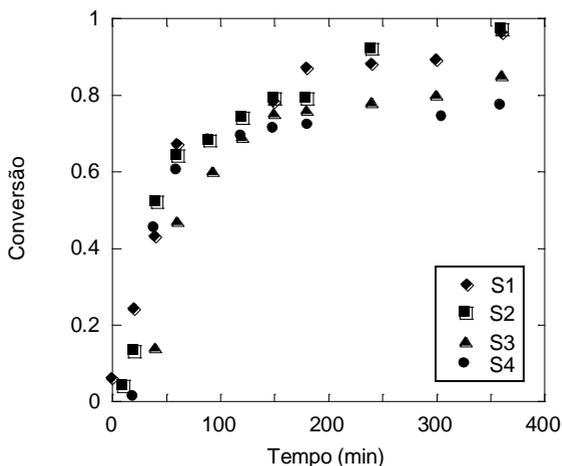
Reagentes	Látex			
	S1	S2	S3	S4
<b>Fase Orgânica</b>				
Vac (g)	3,000	3,000	3,000	3,000
Miglyol 812 (g)	3,000	3,000	3,000	3,000
Lecitina (g)	0,090	0,090	0,145	0,090
AIBN (g)	0,350	0,350	0,350	0,350
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,000	24,000	24,000	24,000
Tween 80 (g)	0,080*	0,080	-	-

\*adicionado após a ultrassonificação

Três procedimentos distintos foram adotados para adição do surfatante: (i) o primeiro procedimento consiste em dissolver a lecitina na

fase orgânica, enquanto o Tween 80 é dissolvido na fase aquosa e adicionado a miniemulsão original, S2, (ii) uma alíquota de água é separada para dissolução do Tween 80, a qual é adicionada a miniemulsão imediatamente após o término da sonificação, S1 e, (iii) por último apenas a lecitina como surfatante, S3 e S4. Com exceção do látex S4, as quantidades de surfatante utilizadas obedeceram ao mesmo número de moles total.

A Figura 4.3 apresenta os resultados obtidos para a cinética das reações. Observa-se que a presença do surfatante hidrossolúvel e os diferentes procedimentos de adição do Tween 80 não influenciaram a conversão da reação de forma muito acentuada. Contudo, a partir dos resultados apresentados na Figura 4.4, observa-se uma diferença de grande relevância nos diâmetros médios das nanopartículas, podendo-se afirmar que o procedimento de adição influencia no diâmetro obtido.

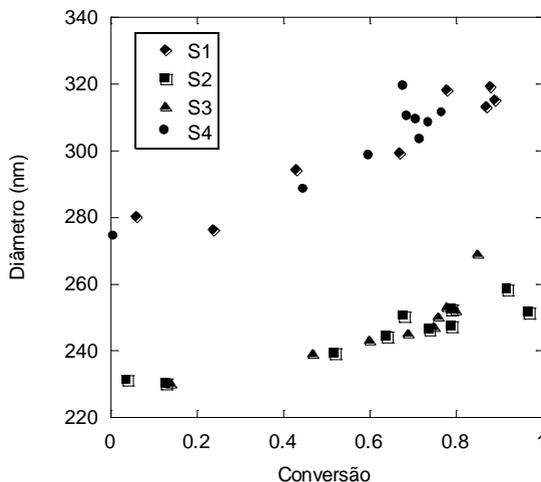


**Figura 4.3** Efeito do tipo e procedimento de adição do surfatante sobre a conversão.

As miniemulsões S1 e S4 apresentaram diâmetros iniciais iguais a 280 nm e 274 nm, respectivamente, enquanto os látices S2 e S3, diâmetros iniciais iguais a 332 nm e 222 nm, respectivamente. Conseqüentemente, a evolução do diâmetro médio das partículas durante a polimerização é função da quantidade de surfatante presente durante a etapa de sonificação, independente do tipo, somente lecitina, S3, ou lecitina e Tween 80, S2, desde que apresentem a mesma concentração molar.

Sendo que o último apresentou maior estabilidade na etapa final da reação.

Por outro lado, pode-se afirmar que, nestas reações, o diâmetro médio das partículas não interfere na cinética da reação, uma vez que os látices que apresentaram maior conversão foram os látices S1 e S2, sendo que o primeiro apresentou maior diâmetro que o segundo.

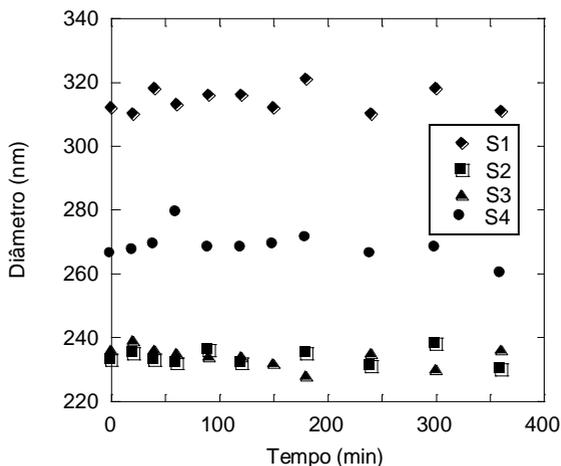


**Figura 4.4** Efeito do tipo e procedimento de adição do surfatante sobre o diâmetro médio das nanopartículas.

Adicionalmente, na Figura 4.4 pode ser observado um aumento gradual do diâmetro médio durante as reações realizadas. Para verificar se este aumento pode ser atribuído à falta de estabilidade das miniemulsões, o diâmetro médio das gotas das reações que obedeceram à mesma concentração molar de surfatante foi acompanhado durante 6 horas sem polimerização, primeiramente, a temperatura ambiente, de acordo com a formulação apresentada na Tabela 4.1. A Figura 4.5 apresenta os resultados obtidos.

Pode-se observar na Figura 4.5 que para cada formulação avaliada os diâmetros permaneceram constantes durante as 6 horas de ensaio. Entretanto, os diâmetros obtidos com diferentes procedimentos de adição do surfatante hidrofílico, antes e após a sonificação, são distintos entre si, iguais a 223 nm e 312 nm, de acordo também com os resultados apresentados na Figura 4.4. O mesmo foi obtido para as diferentes quantidades mássicas adicionadas de lecitina, as quais apresentaram diâmetro

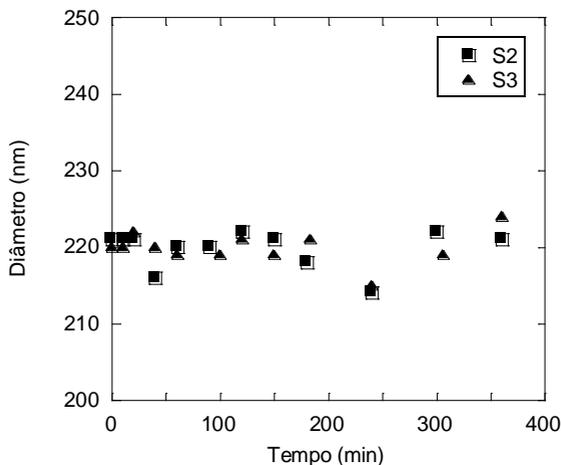
médio iguais a 233 nm e 266 nm, para 0,09g e 0,14g de lecitina, respectivamente.



**Figura 4.5** Evolução do diâmetro médio das gotas de miniemulsão em função do tempo a temperatura ambiente (sem polimerização).

Sabe-se que a estabilidade do sistema é diretamente afetada pelo aumento de temperatura, onde a instabilidade das gotas é um processo cinético e, segundo Bohórquez *et al.* (2008), é mais aparente quando há baixas taxas de polimerização. Dessa forma, testes de estabilidade das formulações S2 e S3 foram realizados a 70°C. Porém sem adição de AIBN. A Figura 4.6 apresenta os resultados.

A partir dos resultados obtidos e apresentados na Figura 4.6, pode-se afirmar que todos os procedimentos e formulações proporcionam uma miniemulsão estável, inclusive na temperatura de reação. Logo, o aumento gradativo do tamanho das partículas durante as reações, Figura 4.4, é uma característica deste sistema de polimerização do acetato de vinila. Segundo Fergusson *et al.* (2002), PVAc é um polímero maleável, devido a sua baixa temperatura de transição vítrea, entre 28 a 31°C, e que pode sofrer hidrólise durante a polimerização, levando a coalescência das partículas.



**Figura 4.6** Evolução de diâmetro médio das gotas da miniemulsão em função do tempo a temperatura de 70°C com 3,0g Miglyol 812 e surfatante iguais a (▲) S2 - lecitina e Tween 80 adicionado antes da sonificação, (■) S3 - lecitina, ambas sem polimerização.

Com objetivo de prevenir esta coalescência foram realizadas reações com teor de sólidos mais baixos. A Tabela 4.2 apresenta as formulações das miniemulsões, ambas formadas a partir de 24 g de água de fase aquosa.

**Tabela 4.2** Formulações das reações para síntese de nanocápsulas com diferentes teores de sólidos.

Látex	Reagentes				
	VAc (g)	Miglyol 812 (g)	Lecitina (g)	AIBN (g)	Tween 80 (g)
<b>T20</b>	3,00	3,00	0,090	0,350	0,08
<b>T10</b>	1,50	1,50	0,045	0,175	0,04

A Figura 4.7 apresenta os resultados de conversão, onde a miniemulsão com 10% de teor de sólidos, T10, foi sistematicamente mais lenta do que a reação T20. Tal fato pode estar associado ao menor diâmetro médio das partículas na reação T10, Figura 4.8, o qual aumenta a possibilidade de recombinação dos radicais do iniciador organossolúvel, ocasionando terminação instantânea, antes que estes possam dar início a reação de polimerização.

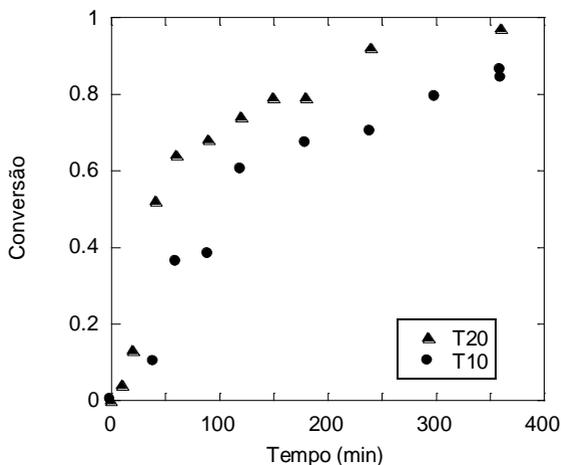


Figura 4.7 Efeito do teor de sólido sobre a conversão (▲) 20% de teor de sólidos e (●) 10% de teor de sólidos.

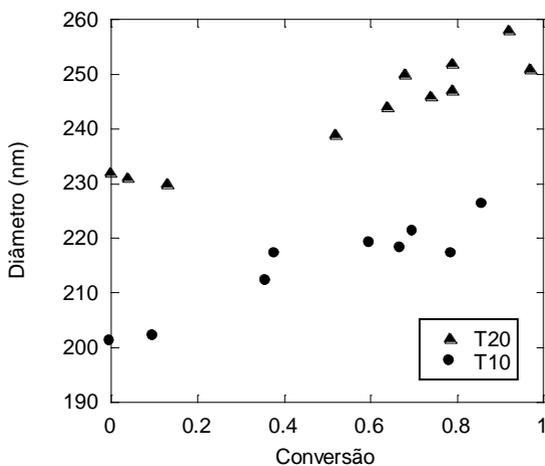
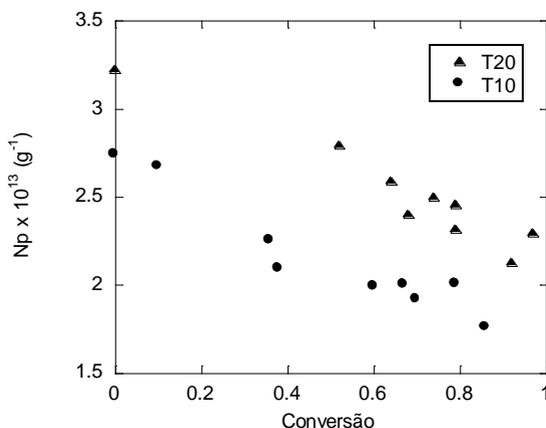


Figura 4.8 Efeito do teor de sólido sobre o diâmetro médio das nanopartículas (▲) 20% de teor de sólidos e (●) 10% de teor de sólidos.

O diâmetro menor das partículas da reação T10 também pode contribuir para a maior saída dos radicais orgâno-solúveis da fase orgânica para a água, devido a alta solubilidade do VAc (2,0 g/100 g a 20°C) (ALDUNCIN *et al.*, 1994). Entretanto, caso o radical ultrapasse o comprimento crítico descrito por Gilbert (1995), o mesmo retornará a uma partícula pré-existente, dando continuidade à reação de polimerização.

Na Figura 4.8 também pode ser observado que os diâmetros médios iniciais das gotas das miniemulsões com teores de sólidos de 10% e 20% foram, respectivamente, aproximadamente 200 nm e 230 nm. Segundo Fontenot *et al.* (1993), miniemulsões com maior quantidade de fase dispersa requerem menor concentração de surfatante e necessitam de menos energia e tempo de exposição na etapa de sonificação. Devido ao fato de estes parâmetros serem mantidos constantes, a miniemulsão com teor de sólidos igual a 10%, T10, apresentou menor diâmetro médio de partículas durante todo o período de reação. Por outro lado, a coalescência durante a reação não foi evitada, como corrobora a Figura 4.9, a qual apresenta o número de partículas durante a reação.



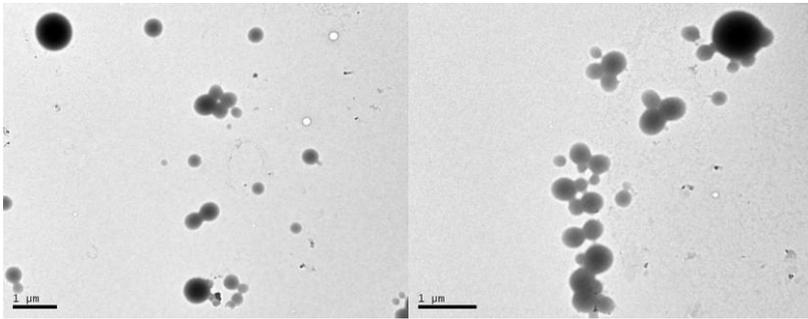
**Figura 4.9** Efeito do teor de sólidos sobre o número de partículas. (▲) 20% de teor de sólidos e (●) 10% de teor de sólidos.

O aumento do diâmetro médio das partículas durante reações de polimerização de acetato de vinila em miniemulsão também foi observado por Graillat *et al.* (2003), que atribuíram tal fato ao fenômeno de degradação por coalescência de nanogotas nucleadas e, que já formaram partículas de polímero inchadas com monômero, com outras nanogotas ainda não polimerizadas.

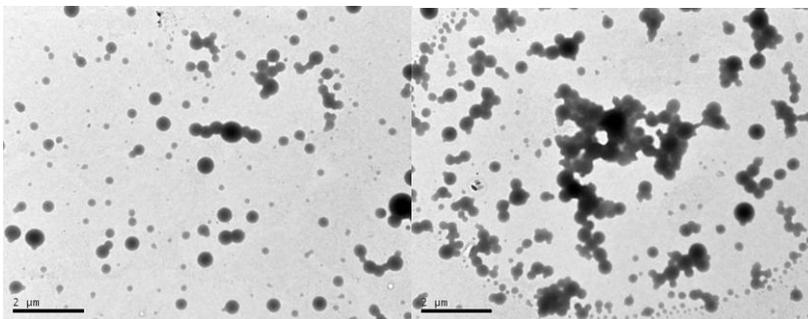
#### **4.1.1 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE PVAC POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO – MET**

A visualização da morfologia das nanopartículas e a determinação do tamanho médio são primordiais neste trabalho para avaliar a pre-

sença de nucleações secundárias e mecanismos de degradação. Para tanto, análises em microscopia eletrônica (MET) foram realizadas. Devido ao fato de o PVAc ser um polímero maleável, o qual se deforma durante a preparação das amostras e sob o feixe de elétrons no decorrer da análise, diversos procedimentos foram testados com o objetivo de se prevenir tal deformação, onde primeiramente foi avaliada a necessidade de recobrimento com carbono das amostras via *sputter coating*, e o efeito do contraste negativo proporcionado pelo acetato de uranila, UAc, em amostras preparadas em grades de cobre recobertas com filme Formvar®. A Figura 4.10 e a Figura 4.11 apresentam os resultados obtidos para o látex S1 sem recobrimento de carbono, a primeira sem e a segunda com UAc.



**Figura 4.10** Micrografias obtidas por MET do látex S1 sem tratamento de acetato de uranila e sem recobrimento com filme de carbono.

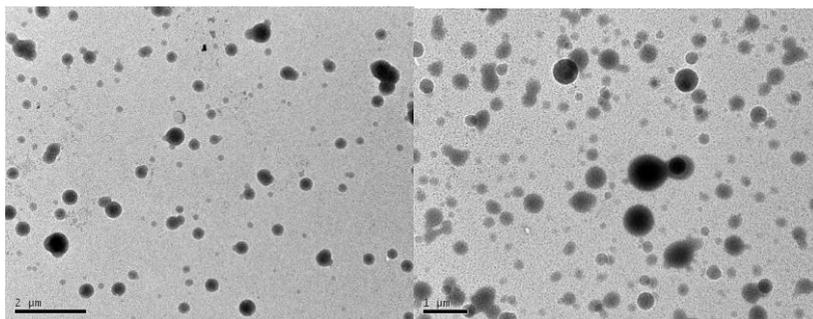


**Figura 4.11** Micrografias obtidas por MET do látex S1 com tratamento de acetato de uranila e sem recobrimento com filme de carbono.

A preparação da amostra para análise consistiu de uma diluição de 1 mL de látex para 20 mL de água ou solução de acetato de uranila, onde observa-se que esta diluição foi suficiente para a formação de ape-

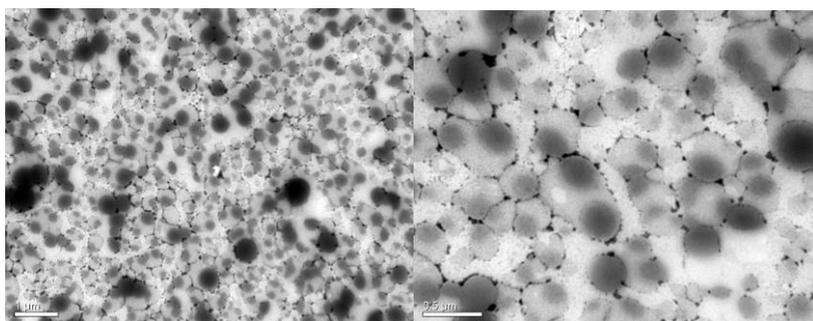
nas uma camada de partículas no *grid*. Contudo, a aglomeração visível das nanopartículas observada nas micrografias é um processo associado ao processo de secagem, devido a habilidade de o PVAc formar filme a temperatura ambiente.

Para aumentar a estabilidade do polímero sob o feixe de elétrons evitando a sua degradação, geralmente o recobrimento com uma fina camada de carbono é utilizado, Figura 4.12. Contudo, não foi observada melhora com a utilização do mesmo, apenas um escurecimento da imagem. Dessa forma, optou-se pela não utilização do mesmo.



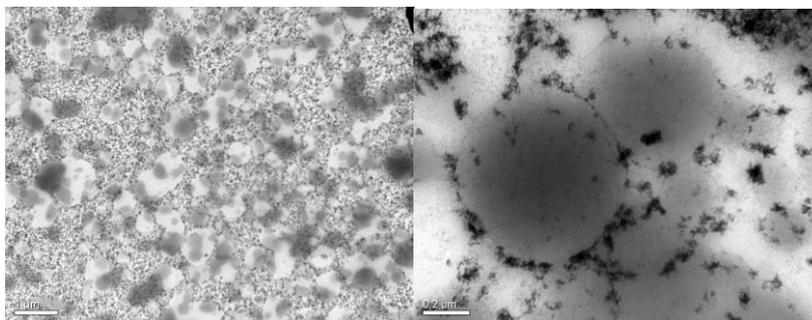
**Figura 4.12** Micrografias obtidas por MET do látex S1 com tratamento de acetato de uranila e com recobrimento com filme de carbono.

Para avaliar o efeito do tipo de recobrimento do filme na grade de cobre, análises com recobrimento de filme parlódio foram realizadas. A Figura 4.13 apresenta os resultados obtidos para o látex S1 tratado com solução de 0,1% de UAc por 30 minutos.



**Figura 4.13** Micrografias obtidas por MET do látex S1 preparado sobre uma grade de cobre recoberta com filme de parlódio e com tratamento de acetato de uranila.

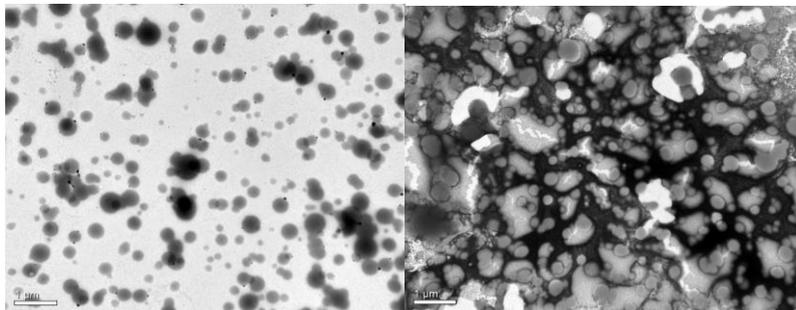
A partir dos resultados apresentados, observa-se que o filme de parlódio fornece uma imagem mais clara, promovendo um maior contraste entre a grade e as nanopartículas e, portanto, o contraste negativo fornecido pelo UAc é melhor visualizado. Resultados semelhantes foram obtidos em análise do látex S2, com o mesmo procedimento de preparação da amostra, como apresenta a Figura 4.14. É importante enfatizar que o acetato de uranila, UAc, precipita na presença de radicais fosfatos, grupos hidroxilas e aminas livres (VASCONCELOS *et al.*, 2009). Sabendo-se a lecitina é fosfolipídeo, como foi apresentado na Figura 4.2, o UAc se liga a lecitina, resultando neste contorno ao redor da nanopartículas.



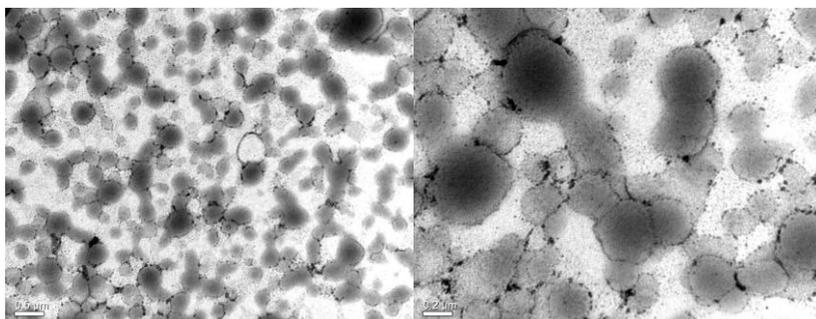
**Figura 4.14** Micrografias obtidas por MET do látex S2 preparado sobre uma grade de cobre recoberta com filme de parlódio e com tratamento de acetato de uranila.

Usualmente, citrato de chumbo é usado juntamente com acetato de uranila com o objetivo de aumentar o contraste, cuja Figura 4.15 apresenta as fotomicrografias. Os resultados obtidos revelam que o citrato de chumbo intensifica o contraste negativo, mas não melhorou a visualização da morfologia das partículas.

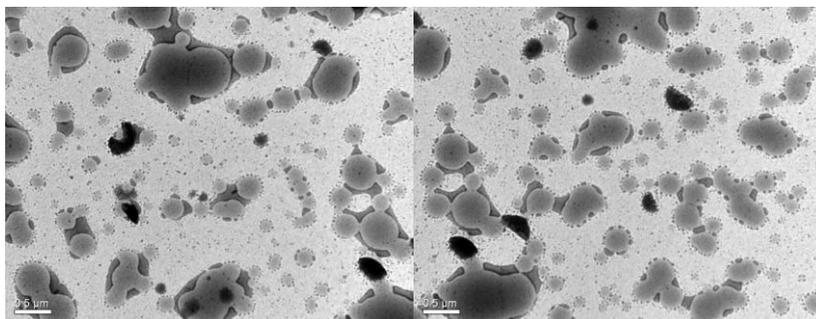
Apesar de todas as tentativas, não foi possível determinar com clareza a morfologia das nanopartículas. Para tanto, foi realizado um procedimento de contraste com vapor de tetróxido de ósmio com diferentes tempos de reação. Neste procedimento a grade previamente analisada e tratada com UAc foi colocada em torno de 1 cm de distância de uma gota de uma solução 1% em massa de tetróxido de ósmio,  $\text{OsO}_4$ , a temperatura ambiente. As Figura 4.16 e Figura 4.17 apresentam as fotomicrografias obtidas para látices S1 e S2, respectivamente, pós-fixados com  $\text{OsO}_4$  por 3 e 1 hora.



**Figura 4.15** Micrografias obtidas por MET do látex S1 com tratamento de acetato de uranila e citrato de chumbo.



**Figura 4.16** Micrografias obtidas por MET do látex S1 com tratamento de acetato de uranila e pós-fixação com tetróxido de ósmio por 3 horas.



**Figura 4.17** Micrografias obtidas por MET do látex S2 com tratamento de acetato de uranila e pós-fixação com tetróxido de ósmio por 1 hora.

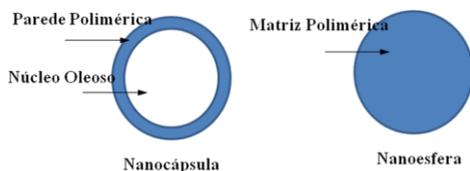
Comparando-se as Figura 4.14 e Figura 4.17, assim como Figura 4.13 e Figura 4.16, observa-se que o tetróxido de ósmio reorganizou o tingimento realizado com acetato de uranila. Isto se deve ao fato de o

tetróxido de ósmio estabilizar e fixar extraordinariamente gorduras e fosfolípídeos presentes nas membranas, segundo Vasconcelos *et al.* (2009). Porém, as gorduras capazes de serem fixadas pelo  $\text{OsO}_4$  são as que apresentam duplas ligações em sua estrutura molecular, o qual não é o caso do Miglyol 812.

A partir deste estudo preliminar de preparação de amostras para análise em microscopia eletrônica, definiu-se que o único tratamento utilizado seria o contraste negativo proporcionado com UAc, sem a necessidade de recobrimento com carbono e sem pós-fixação com tetróxido de ósmio.

#### 4.2 OBTENÇÃO DE NANOPARTÍCULAS COM DIFERENTES TIPOS E CONCENTRAÇÕES DE CO-ESTABILIZADOR

Sabe-se que a quantidade de agente hidrofóbico, ou ainda, co-estabilizador, influencia principalmente a morfologia da nanopartícula. O termo nanopartícula engloba tanto nanocápsulas e nanoesferas, as quais se diferenciam entre si na quantidade de óleo na sua composição. Segundo Schaffazick *et al.* (2003), as nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor do núcleo oleoso, enquanto nanoesferas são matrizes poliméricas contendo domínios de óleo. Na Figura 4.18 pode se observar as diferenças entre as duas configurações. Dessa forma, o co-estabilizador, além de prevenir a degradação difusional, também é responsável pela formação do núcleo em nanocápsulas.



**Figura 4.18** Representação esquemática de diferentes morfologias de nanopartículas, nanocápsulas e nanoesferas.

Segundo Aizpurua *et al.* (2000), tradicionalmente são utilizados álcool cetílico e hexadecano como co-estabilizadores em miniemulsão de acetato de vinila. Contudo a aplicação de hexadecano na formulação restringe a aplicação das nanopartículas na área biomédica. Dessa forma, hexadecano foi substituído por co-estabilizadores biocompatíveis, tais como Miglyol 812 e óleo de castanha do Pará.

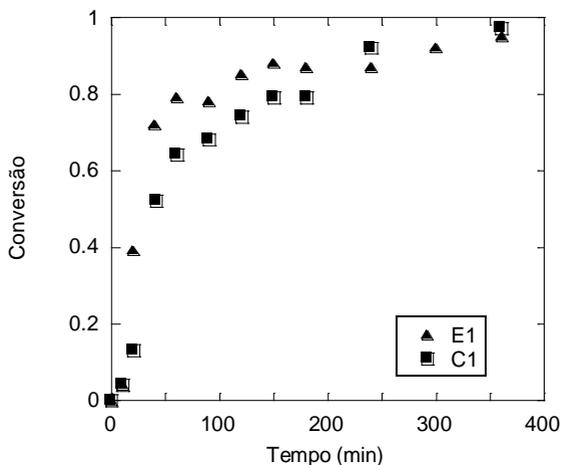
De acordo com os resultados obtidos anteriormente, o sistema de lecitina e Tween 80 foi utilizado como surfatante, sendo que o Tween 80 foi adicionado a miniemulsão original. AIBN foi usado como iniciador organossolúvel, sendo verificado também o efeito do uso de diferentes concentrações deste iniciador. As formulações para nanocápsulas contêm 50% em massa de agente hidrofóbico, enquanto as nanoesferas, apenas 5% em massa na fase orgânica. A Tabela 4.3 apresenta as formulações das reações de polimerização. Primeiramente, foi realizada uma avaliação da concentração de Miglyol 812 na cinética de polimerização do acetato de vinila. Estas reações foram conduzidas em ampolas a 70°C e a miniemulsão foi preparada com 4 minutos de exposição ao ultra-som 60% de energia.

**Tabela 4.3 Formulações das reações com Miglyol 812 para síntese de nanoesferas (E) e de nanocápsulas (C).**

Reagentes	Reações			
	C1	C2	E1	E2
<b>Fase Orgânica</b>				
VAc (g)	3,00	3,00	5,70	5,70
Miglyol 812 (g)	3,00	3,00	0,30	0,30
Lecitina (g)	0,09	0,09	0,09	0,09
AIBN (g)	0,35	0,07	0,35	0,07
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,0	24,0	24,0	24,0
Tween 80 (g)	0,08	0,08	0,08	0,08

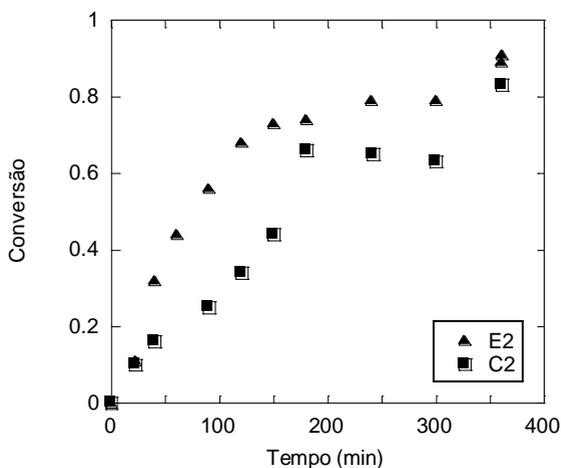
Segundo Fontenot *et al.* (1993), o teor de sólidos de uma miniemulsão, ou seja, a quantidade de fase orgânica em uma miniemulsão afeta fortemente tanto a quantidade de surfatante requerida, quanto o diâmetro médio das nanogotas. Dessa forma, ao analisar diferentes concentrações de co-estabilizador, o teor de sólidos foi mantido.

A Figura 4.19 apresenta a os resultados de conversão para as reações C1 e E1. Observa-se que a reação com Miglyol 812 em concentração mais elevada se tornou mais lenta. E, portanto, acredita-se que Miglyol 812 atua na cinética da polimerização do acetato de vinila.



**Figura 4.19** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,35g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0g de Miglyol 812.

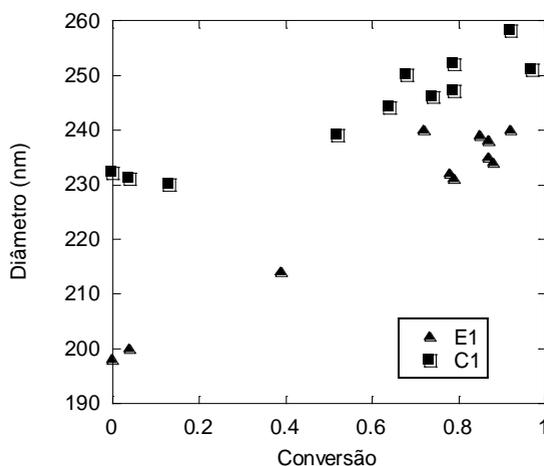
A diferença entre as cinéticas das reações se torna ainda mais acentuada quando a concentração do iniciador organossolúvel é diminuída. A Figura 4.20 apresentada a evolução da conversão em função do tempo para as reações C2 e E2.



**Figura 4.20** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,07g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0g de Miglyol 812.

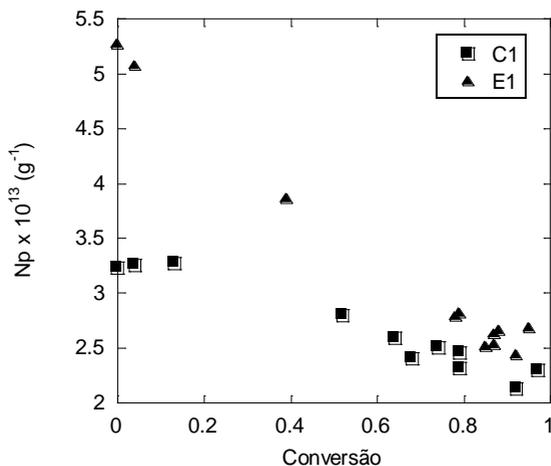
A redução da velocidade de reação com o aumento da concentração de Miglyol 812 pode ser devida a reações de transferência de cadeia para o hidrófobo. Estes resultados concordam com os obtidos por Bathfield *et al.* (2005) e Bernardy *et al.* (2008), que compararam a cinética de reações de polimerização de estireno e acetato de vinila e de metacrilato de metila e acetato de vinila, respectivamente, sempre com Miglyol 812 como co-estabilizador. Os autores observaram que as reações de polimerização do acetato de vinila apresentaram cinética mais lenta e atribuíram o fato a maior sensibilidade dos radicais de VAc em relação as reações de transferência de cadeia para ácidos graxos.

A Figura 4.21 apresenta os resultados obtidos para os diâmetros médios em função da conversão das reações C1 e E1. O diâmetro médio das nanogotas e nanopartículas depende da quantidade de Miglyol 812, apresentando valores iniciais 198 nm e 232 nm, respectivamente para esferas e cápsulas. Tal comportamento também foi observado por Rajot *et al.* (2003). Além disso, houve um aumento do diâmetro médio ao longo da reação, indicando alguma coalescência. A Figura 4.22 apresenta a evolução do número de partículas ao longo do tempo.

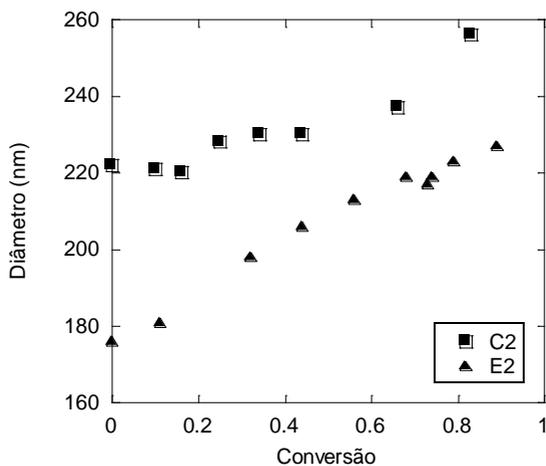


**Figura 4.21** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização com 0,35g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0 g de Miglyol 812.

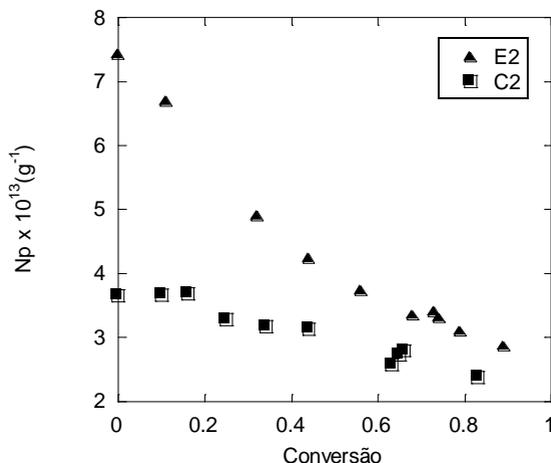
Os látices C2 e E2 apresentaram o mesmo efeito, como apresenta a Figura 4.23, evolução do diâmetro ao longo da conversão e, a Figura 4.24, evolução do número de partículas ao longo do tempo.



**Figura 4.22** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o número de partículas das reações de polimerização com 0,35g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0 g de Miglyol 812.



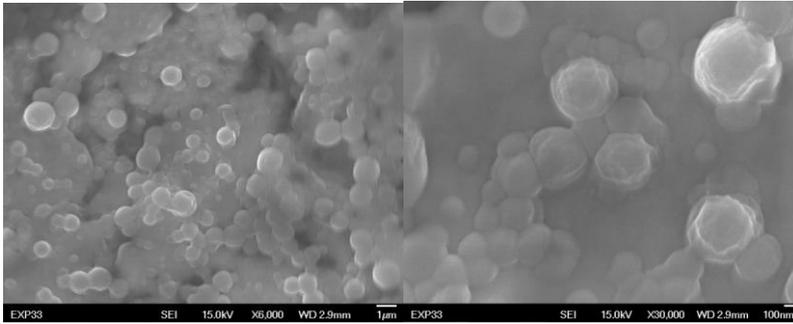
**Figura 4.23** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização com 0,07g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0 g de Miglyol 812.



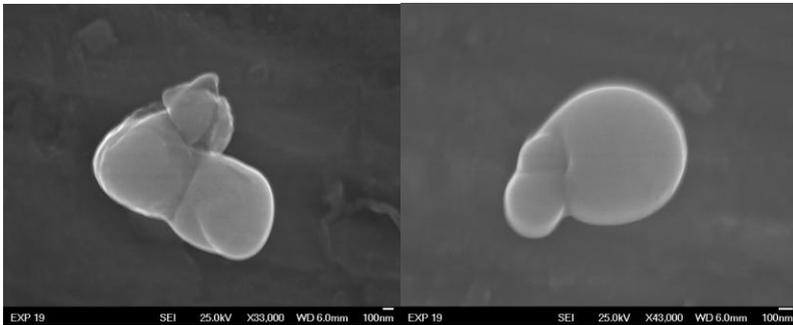
**Figura 4.24** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o número de partículas das reações de polimerização com 0,07g de AIBN de (▲) nanoesferas contendo 0,3g de Miglyol 812 e (■) nanocápsulas contendo 3,0 g de Miglyol 812.

A partir dos resultados apresentados na Figura 4.22 e Figura 4.24, pode-se observar inicialmente uma redução pronunciada do número de partículas, tendendo a valores constantes posteriormente. E, apesar de o teor de sólidos ser mantido constante nas duas reações, E1 e C1 e, E2 e C2, a diminuição é mais acentuada para a reação de nanoesferas (E1 e E2), onde a concentração de monômero é mais alta. Adicionalmente, como as gotas da formulação de esferas são menores que as das cápsulas, elas possuem uma área interfacial maior e, conseqüentemente, o grau de cobertura pela surfatante é menor, resultando em uma coalescência mais acentuada.

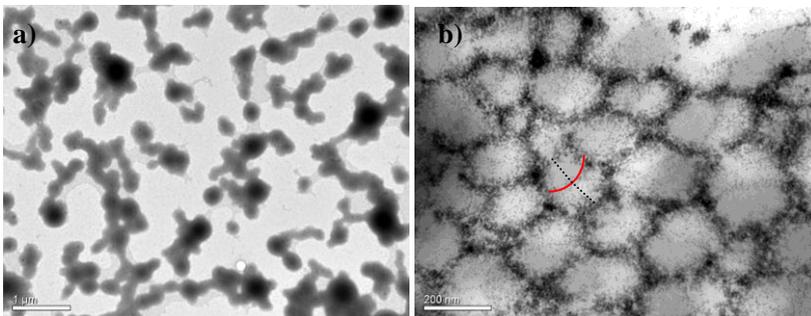
A Figura 4.25 e a Figura 4.26 apresentam micrografias de MEV-FEG das partículas sintetizadas na reação E2 e C1, respectivamente, onde pode ser observado que as partículas são esféricas e com uma distribuição relativamente larga de tamanhos. No caso da reação C1, Figura 4.26, as nanopartículas apresentam cavidades, que podem caracterizar nanocápsulas. Análises de MET foram realizadas aplicando-se apenas o tratamento com solução de 0,1% de acetato de uranila por 30 minutos das amostras E1 e C1, onde a Figura 4.27 apresenta as micrografias obtidas. Observa-se a boa concordância entre o diâmetro apresentado em MET com os dados obtidos por DSL e, as diferenças entre as morfologias de nanoesferas e nanocápsulas, onde as últimas apresentam uma morfologia com duplos hemisférios (Figura 4.27 b).



**Figura 4.25** Micrografias MEV-FEG de nanopartículas (nanoesferas) da reação E2. (barras de tamanho com 1  $\mu\text{m}$  (esquerda) e 100 nm (direita))



**Figura 4.26** Micrografias MEV-FEG de nanopartículas (nanocápsulas) da reação C1. (barras de tamanho com 100 nm).



**Figura 4.27** Micrografias obtidas por MET com contraste negativo usando acetato de uranila dos latices com formulação de nanoesferas E1, esquerda (a) e nanocápsulas C1, direita (b).

A transferência de cadeia se torna ainda mais acentuada quando Miglyol 812 é substituído por um co-estabilizador que apresenta insaturações em sua estrutura molecular, como por exemplo, óleo de castanha do Pará. Ambos os óleos são triacilgliceróis, Figura 4.28, sendo o Miglyol 812 formado por 50% a 65% em massa de ácido graxo caprílico e 35% em massa de ácido caprótico (RAJOT *et al.*, 2003). Enquanto que o óleo de castanha do Pará, 39,3% a 51% de ácido oléico, 34% a 36,1% de ácido linoléico e 13% a 11% em massa de ácido palmítico (CHUNH-ENG *et al.*, 2008; FERREIRA *et al.*, 2006). A Tabela 4.4 apresenta as formulações das reações de polimerização com óleo de castanha do Pará como co-estabilizador.

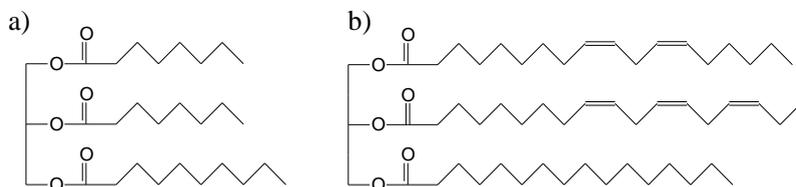


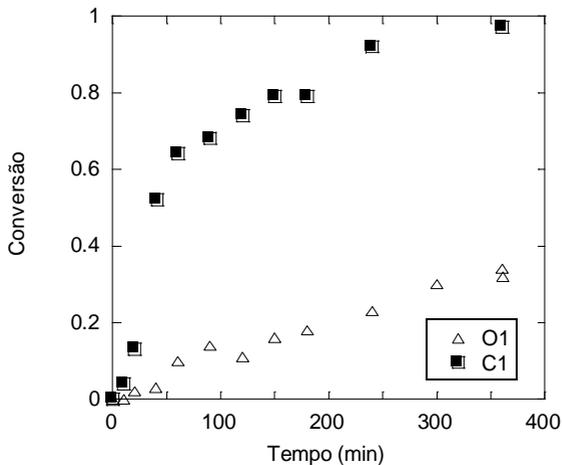
Figura 4.28 Estrutura molecular de a) Miglyol 812 e b) óleo de castanha do Pará.

Tabela 4.4 Formulações das reações com Miglyol 812 (C e E) e óleo de castanha do Pará (O) para síntese de nanocápsulas.

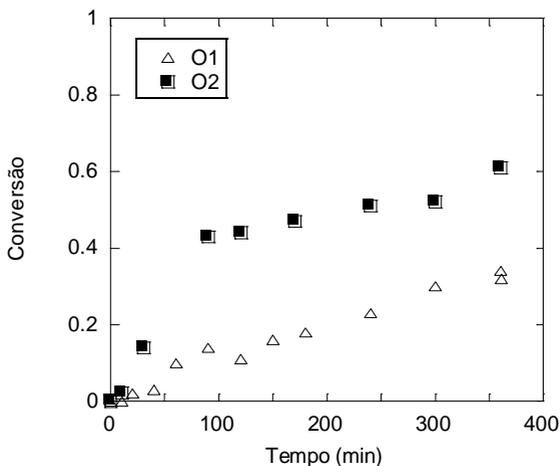
Reagentes	Reações				
	C1	E1	O1	O2	
<b>Fase Orgânica</b>					
VAc (g)	3,00	5,70	3,00	5,70	
Co-estabilizador (g)	3,00	0,30	3,00	0,30	
Lecitina (g)	0,09	0,09	0,09	0,09	
AIBN (g)	0,35	0,35	0,35	0,35	
<b>Fase Aquosa</b>					
Água (g)	24,0	24,0	24,0	24,0	
Tween 80 (g)	0,08	0,08	0,08	0,08	

A Figura 4.29 apresenta a evolução da conversão para as reações de nanocápsulas com diferentes co-estabilizadores, onde o efeito deste sobre a cinética da reação é mais acentuado e, a reação com óleo de cas-

tanha do Pará foi muito mais lenta do que a reação com Miglyol 812. A Figura 4.30 apresenta uma comparação entre as reações de polimerização de nanocápsulas e nanoesferas aplicando-se óleo de castanha do Pará como co-estabilizador.



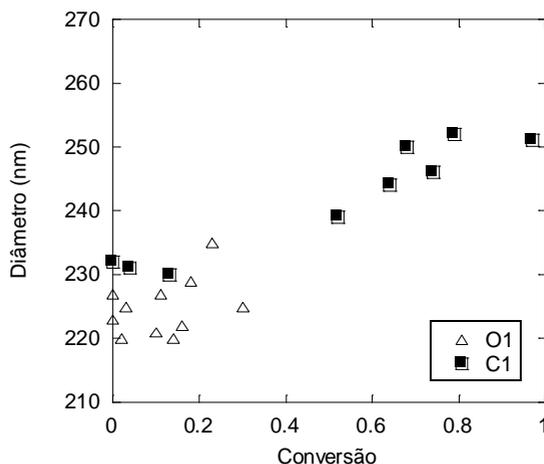
**Figura 4.29** Efeito do tipo de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização para síntese de nanocápsulas contendo ( $\Delta$ ) 3,0g de óleo de castanha do Pará e ( $\blacksquare$ ) 3,0g de Miglyol 812.



**Figura 4.30** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão ( $\Delta$ ) nanocápsulas contendo 3,0g de óleo de castanha do Pará e ( $\blacksquare$ ) nanoesferas contendo 0,3g de óleo de castanha do Pará.

Pode ser observado que a reação com maior quantidade de óleo, O1 para síntese de nanocápsulas, foi mais lenta. O fato de as reações com óleo de castanha do Pará apresentarem conversões mais baixas que as com Miglyol 812 se deve, provavelmente, a presença de insaturações nos ácidos graxos que formam o óleo de castanha do Pará, como apresentado na Figura 4.28. Dessa forma, além de ocorrer a transferência de cadeia para o óleo de castanha do Pará, há também reações com as duplas ligações deste co-estabilizador, resultando em uma cinética mais lenta que a com Miglyol 812.

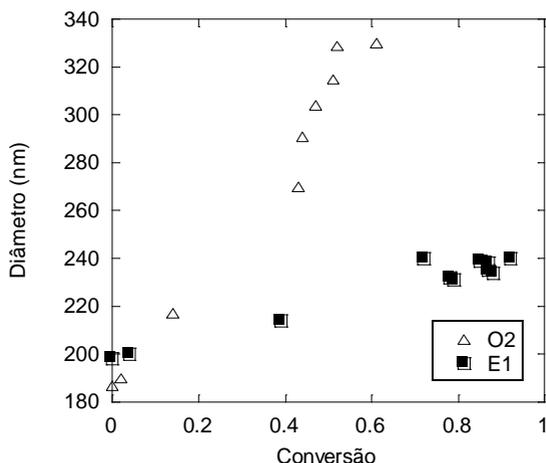
Comparando-se os diâmetros obtidos entre C1 e O1 e, E1 e O2, a partir da Figura 4.31 e da Figura 4.32, respectivamente, observa-se que os diâmetros iniciais com óleo de castanha do Pará foi ligeiramente menor que os obtidos com Miglyol 812. Contudo, na reação O2 para síntese de esferas com óleo de castanha do Pará como co-estabilizar pode-se observar um aumento acentuado do diâmetro médio das partículas.



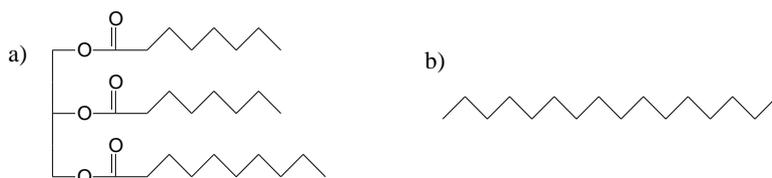
**Figura 4.31** Efeito do tipo de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização de AIBN de nanocápsulas contendo (Δ) 3,0g de óleo de castanha do Pará e (■) 3,0 g de Miglyol 812.

Com a substituição destes co-estabilizadores por um alcano de cadeia saturada, como o hexadecano, pode evitar as reações com duplas ligações do co-estabilizador e as reações de transferência de cadeia para este também seriam minimizadas, uma vez que a ligação C-H forte dos alcanos resulta em baixas constantes de transferência de cadeia. A Figu-

ra 4.33 compara as estruturas moleculares dos co-estabilizadores aplicados.



**Figura 4.32** Efeito do tipo de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização de nanoesferas contendo (Δ) 0,3g de óleo de castanha do Pará e (■) 0,3g de Miglyol 812.



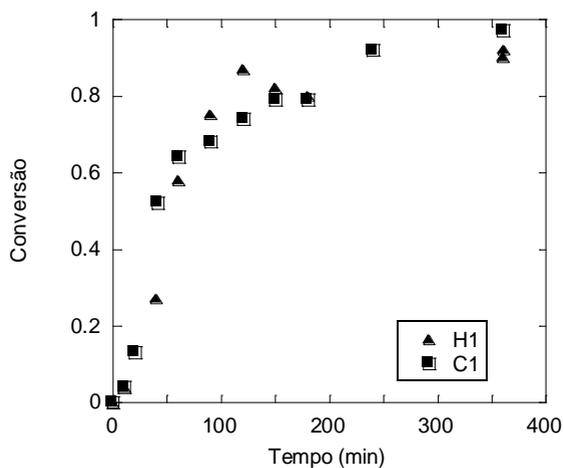
**Figura 4.33** Estrutura química dos co-estabilizadores (a) Miglyol 812 (b) Hexadecano.

Para tanto, reações com Miglyol 812 e com hexadecano foram realizadas. A Tabela 4.5 apresenta as formulações das reações de polimerização de acetato de vinila.

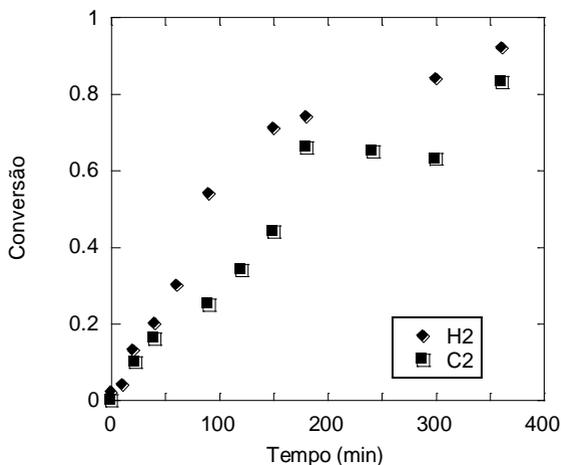
A Figura 4.34 apresenta os resultados de conversão para as reações de nanocápsulas com 0,35g de AIBN usando hexadecano ou Miglyol 812 como co-estabilizador, não podendo ser observado um efeito acentuado na cinética de reação devido a elevada concentração de iniciador utilizada. Nas reações para síntese de nanocápsulas com menos iniciador (0,07g de AIBN), por outro lado, a reação com hexadecano foi consideravelmente mais rápida, como pode ser observado na Figura 4.35.

**Tabela 4.5 Formulações das reações com Miglyol 812 (C) e Hexadecano (H) para síntese de nanocápsulas.**

Reagentes	Reações			
	C1	C2	H1	H2
<b>Fase Orgânica</b>				
VAc (g)	3,0	3,0	3,0	3,0
Co-estabilizador (g)	Miglyol 812	3,00	Hexadecano	3,00
Lecitina (g)		0,09		0,09
AIBN (g)		0,35		0,07
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,0	24,0	24,0	24,0
Tween 80 (g)	0,08	0,08	0,08	0,08



**Figura 4.34 Efeito do tipo de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com 0,35g de AIBN e contendo (▲) hexadecano e (■) Miglyol 812.**



**Figura 4.35** Efeito do tipo de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com 0,07g de AIBN e contendo (♦) hexadecano e (■) Miglyol 812.

Entretanto, é importante enfatizar que para o cálculo das conversões por gravimetrias do hexadecano, o mesmo foi considerado um componente volátil, devido a observação do arraste do hexadecano durante análise gravimétrica. Para tanto, uma miniemulsão contendo apenas co-estabilizador, Tween 80, lecitina, AIBN e água foi formada e secada na estufa de convecção formada a 60°C para verificar o teor de sólidos. Enquanto para o Miglyol 812 foi observada uma perda mássica de 4,5%, para o hexadecano esta perda foi de 100%. Para confirmar a conversão destas reações com hexadecano, esta foi determinada também por cromatografia gasosa, conforme será apresentado no item 4.2.1.

Com fins de confirmar a transferência de cadeia ao co-estabilizador, análises de massa molar foram realizadas dos polímeros formados em miniemulsões com Miglyol 812 ou hexadecano. A Tabela 4.6 apresenta os resultados.

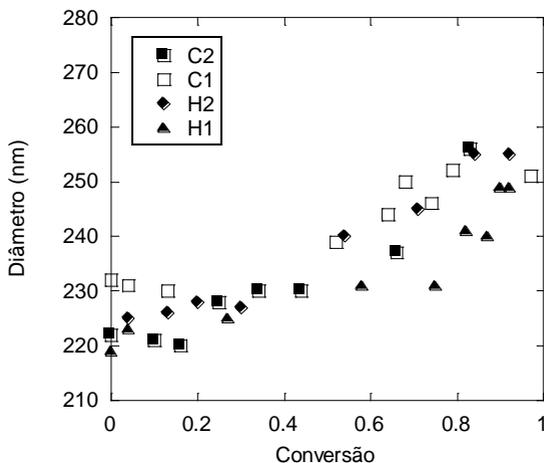
**Tabela 4.6** Resultados obtidos para as massas molares médias em número ( $M_n$ ) e em massa ( $M_w$ ) e o índice de polidispersão (IP) para o poli(acetato de vinila) no término das reações de polimerização para síntese de nanocápsulas e nanoesferas com Miglyol 812 e com hexadecano.

Látex	E1	C1	H1	E2	C2	H2
$M_n$ (g/mol)	11074	4015	12735	11710	5522	25862
$M_w$ (g/mol)	163173	122426	169826	432430	250100	407893
IP	15	30	13	37	45	16

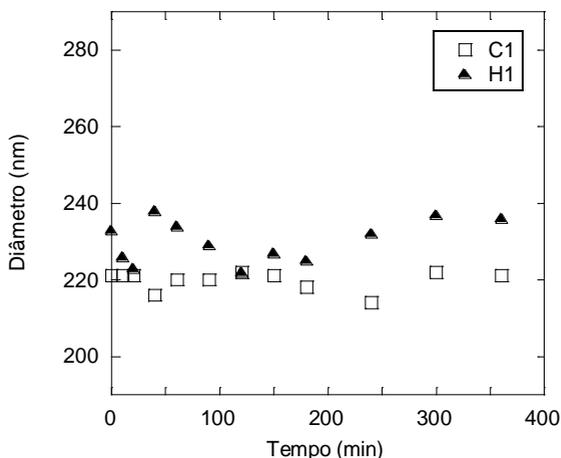
Os resultados obtidos corroboram as afirmações anteriores. Observa-se que a transferência de cadeia é predominante nas reações com maior concentração de Miglyol 812, resultando em uma massa molar do polímero menor e distribuição mais larga quando comparada a uma reação com menor quantidade do hidrófobo. Observa-se que as diferenças de massa molar entre o polímero a partir de reações para síntese de nanoesferas, E2, é muito maior que o de formulação de nanocápsulas, C2. Esta diferença é um pouco menos acentuada nas reações realizadas com concentração mais elevada de iniciador, como se observa nos resultados obtidos para E1 e C1. Comparando-se os resultados obtidos para as reações com hexadecano, observa-se que estas apresentam massa molar próxima ao de nanoesferas, podendo-se concluir que não há transferência de cadeia para alcanos de cadeia longa. As diferenças entre as massas molares E1 e E2; C1 e C2 e H1 e H2, se devem as diferenças nas concentrações de iniciador, onde pode-se concluir que a massa molar atingida é inversamente proporcional a concentração de iniciador, uma vez que nas reações com maior concentração, atingiu-se menor massa molar.

Substituindo o Miglyol 812, látices C1 e C2, pelo agente hidrofóbico hexadecano, látices H1 e H2, os diâmetros obtidos inicialmente nas reações foram em torno de 228 nm, como apresenta Figura 4.36. E nenhuma alteração foi observada na estabilidade da miniemulsão, como apresenta a Figura 4.37. Os testes de estabilidade foram realizados a temperatura igual a 70°C. As formulações dos testes são as mesmas das nanocápsulas apresentadas na Tabela 4.5, porém, sem a adição do iniciador.

A partir dos resultados obtidos para as conversões nas reações de nanopartículas com diferentes agentes hidrofóbicos, tais como óleo de castanha do Pará, O1, Miglyol 812, C1 e E1 e hexadecano, H1, foi possível aproximar o valor da densidade da fase orgânica, considerando que todo o agente hidrofóbico se encontra encapsulado. Realizando uma separação de fases entre aquosa e orgânica, a partir de uma centrifugação a 8000 rpm por 10 horas, pode-se analisar a estabilidade da miniemulsão e qualificar a eficiência de formação de nanocápsulas dos diferentes procedimentos adotados. A Figura 4.38 apresenta fotografias dos tubos de ensaio contendo 3 mL de cada látex após a etapa de centrifugação.



**Figura 4.36** Efeito do tipo de co-estabilizador e da concentração de iniciador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização de nano-cápsulas com hexadecano (♦) e 0,07 de AIBN e (▲) 0,35g de AIBN e de nano-cápsulas com Miglyol 812 (■) e 0,07g de AIBN e (□) 0,35g de AIBN.

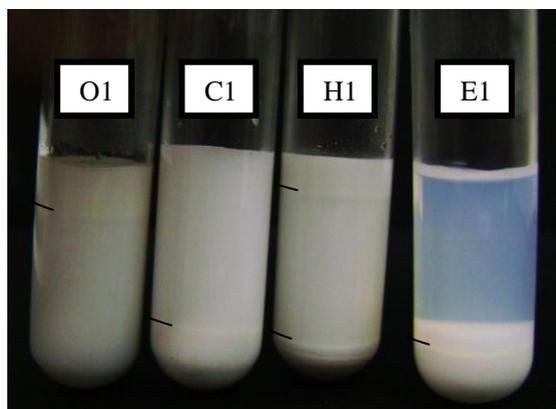


**Figura 4.37** Evolução do diâmetro médio das gotas da miniemulsão em função do tempo a temperatura de 70 °C (sem polimerização). (▲) Miglyol 812 e (□) hexadecano.

Sabendo-se que acetato de vinila apresenta densidade igual a  $0,932 \text{ g.cm}^{-3}$  e, o polímero  $1,15 \text{ g.cm}^{-3}$  (WISNIAK *et al.*, 2008 e SOOD, 2010, respectivamente), para os co-estabilizadores, foi considerada den-

sidade igual a  $0,945 \text{ g.cm}^{-3}$  para o Miglyol 812,  $0,773 \text{ g.cm}^{-3}$  para o hexadecano e  $0,975 \text{ g.cm}^{-3}$  para o óleo de castanha do Pará, todas a  $20^\circ\text{C}$  (RÜBE *et al.*, 2005; OUTCALT *et al.*, 2010 e CHUNHIENG *et al.*, 2004, respectivamente). E considerando as conversões das reações iguais a 34% para O1, 97% para C1, 92% para H1 e 95% para E1, obteve-se uma densidade para as diferentes fases orgânicas, como apresenta a Tabela 4.7.

Os cálculos de densidade média da fase orgânica corroboram com os resultados obtidos após a etapa de centrifugação, onde a fase polimérica dos látex O1 e H1 apresentam menor densidade que a fase aquosa, dessa forma, após separação de fases, as mesmas se encontram no sobrenadante, enquanto que nos látices C1 e, principalmente, E1, a fase polimérica sedimenta durante a centrifugação.



**Figura 4.38** Amostras finais de látex com diferentes co-estabilizadores após uma centrifugação a 8000 rpm por 10 horas.

**Tabela 4.7** Dados calculados de densidade da fase orgânica da amostra final dos respectivos látices.

Látex	O1	C1	H1	E1
Densidade ( $\text{g.cm}^{-3}$ )	0,986	1,034	0,920	1,123

O fato de o látex E1 conter menos de 5% em massa de co-estabilizador e em torno de 95% em massa de acetato de vinila na fase orgânica em sua formulação faz com que a densidade média final da fase polimérica seja maior em comparação com C1, o qual apresenta 50% de co-estabilizador e 50% de acetato de vinila. Dessa forma, a se-

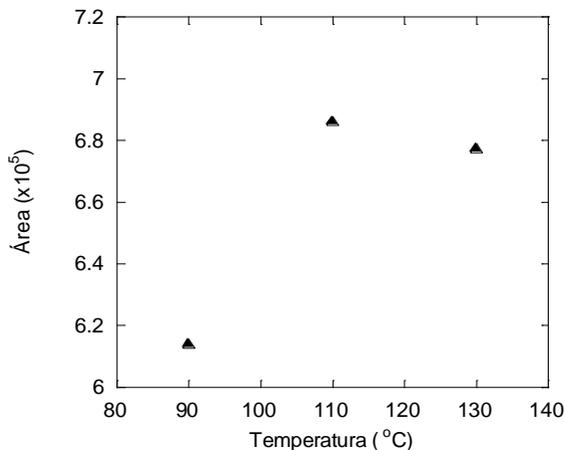
paração de fases em E1 após etapa de centrifugação é maior, resultando em um sobrenadante praticamente translúcido. Enquanto que, para as demais formulações a separação se torna mais difícil por apresentarem densidade próxima a da fase aquosa.

Enfatiza-se que, para os cálculos de densidade média foi considerado que todo o óleo se encontra encapsulado. Dessa forma, a partir do fato de o látex C1 apresentar apenas um precipitado, pode-se afirmar que nanocápsulas foram formadas. Enquanto que para o látex H1, esta afirmação não é verdadeira, onde a centrifugação resultou em três fases. Acredita-se que tal fato se deve a formação tanto de nanocápsulas, quanto de nanoesferas, onde as primeiras apresentam a densidade menor ou próxima da água, enquanto que as nanoesferas apresentam densidade maior que a água, sedimentando.

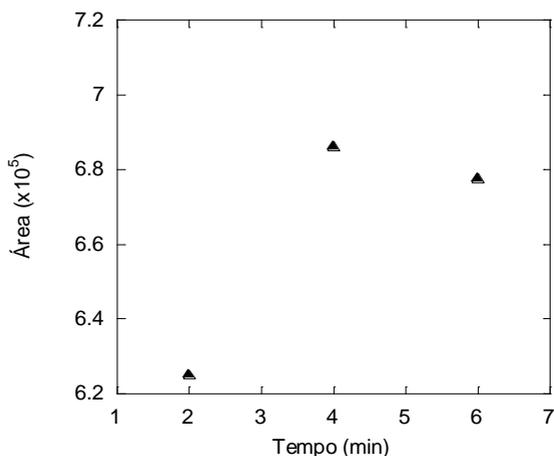
Contudo, com relação ao látex com óleo de castanha do Pará pode-se apenas afirmar que as partículas apresentaram densidade mais baixa que a da água devido à baixa conversão apresentada na reação de polimerização. Entretanto, pode-se afirmar que a miniemulsão é estável, onde não se observa separação de fases entre monômero, polímero e coestabilizador.

#### **4.2.1 VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO DE ANÁLISE DE CONVERSÃO POR CROMATOGRAFIA GASOSA**

Em latex poliméricos, o monômero está distribuído tanto na matriz polimérica quanto na fase aquosa. Nas análises por cromatografia gasosa, quando o látex é introduzido ao *headspace*, pode-se considerar a existência de três fases: líquida, sólida e vapor (CHAI *et al.*, 2004). Sendo que para realizar a análise com evaporação total, o monômero deve se encontrar apenas na fase vapor. Para tanto, as condições de operação do *headspace* devem garantir a total transferência do monômero das fases líquida e sólida, ao vapor. Para definir os parâmetros de operação do *headspace*, uma amostra contendo 2600 ppm de acetato de vinila foi utilizada. A Figura 4.39 e a Figura 4.40 apresentam os testes de temperatura e tempo de incubação da amostra no *headspace*, respectivamente.



**Figura 4.39** Efeito da temperatura do forno na evaporação total com 4 minutos de incubação da amostra no forno.

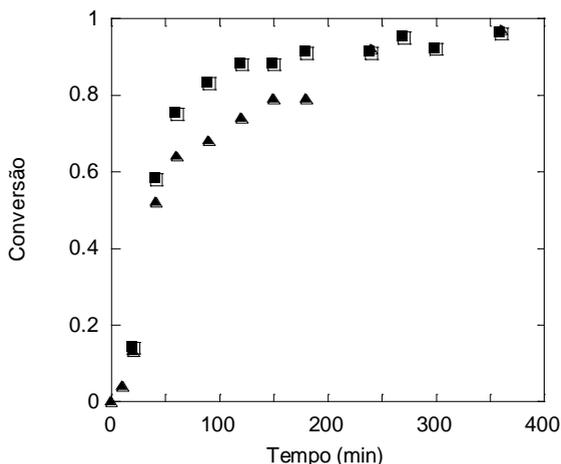


**Figura 4.40** Efeito do tempo de incubação na evaporação total com temperatura do forno igual a 110°C.

A partir dos resultados apresentados, pode-se observar que a evaporação total dos componentes é atingida com 4 minutos de incubação no forno do *headspace* a uma temperatura igual a 110°C. Nas condições de operação adotadas no cromatógrafo gasoso neste trabalho, descritas no capítulo anterior, o tempo de retenção do monômero é igual a 2,28 minutos.

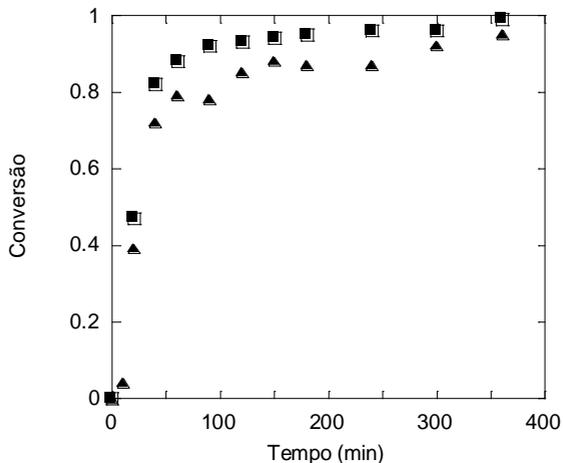
Posteriormente a definição das condições de operação do cromatógrafo gasosa, uma curva de calibração foi obtida injetando-se em triplicata (40 – 45mg) miniemulsões formadas a partir de água, Miglyol 812, lecitina e Tween 80, com diferentes massas conhecidas de VAc. E uma relação linear entre a massa em gramas de VAc no *vial* e a área do pico integrado dado como resposta no cromatograma foi obtida. A equação está descrita na Eq. 3.5.

Inicialmente, foram comparadas as conversões por gravimetria e por cromatografia gasosa de duas reações com Miglyol 812 como co-estabilizador, reações C1 e E1, Tabela 4.3. A Figura 4.41 e Figura 4.42 apresentam, respectivamente, os resultados para o látex C1 e látex E1. A diferença entre as curvas de conversão por gravimetria e por cromatografia gasosa pode ser atribuída à evaporação de monômero nas ampolas, o que resulta na subestimação da conversão obtida por gravimetria.



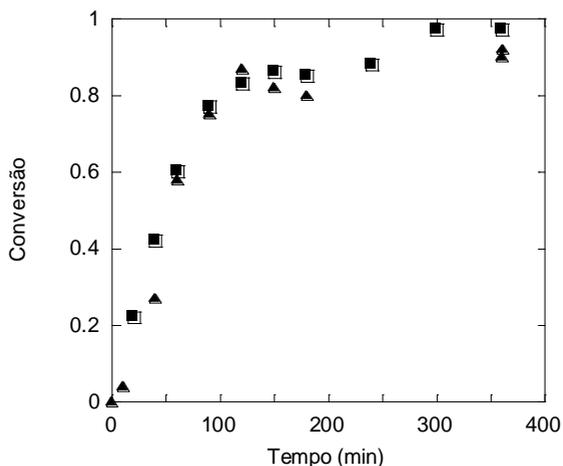
**Figura 4.41** Conversão obtida (▲) por gravimetria e (■) por cromatografia gasosa de uma reação contendo 3,0g de Miglyol 812 (C1).

A partir dos resultados obtidos, pode-se observar que o método empregado não depende da quantidade de co-estabilizador aplicado na miniemulsão, desde que levado em consideração a porcentagem (%) em massa do monômero no látex. A Figura 4.43 apresenta os resultados obtidos para a cinética de reação H1 com hexadecano, Tabela 4.3.



**Figura 4.42** Conversão obtida (▲) por gravimetria e (■) por cromatografia gasosa de uma reação contendo 0,3g de Miglyol 812 (E1).

A boa concordância entre a conversão por cromatografia gasosa e por gravimetria valida a forma adotada para o cálculo da conversão por gravimetria considerando que o hexadecano evapora durante a secagem da amostra.



**Figura 4.43** Conversão obtida (▲) por gravimetria e (■) por cromatografia gasosa de uma reação contendo 3,0g de hexadecano (H1).

### 4.3 APLICAÇÃO DE DIFERENTES TIPOS DE INICIADORES NA POLIMERIZAÇÃO EM MINIEMULSÃO DE ACETATO DE VINILA

Diversos estudos vêm sendo amplamente discutidos na literatura com o objetivo de determinar o efeito de diferentes variáveis sobre a cinética da reação de polimerização em miniemulsão (MILLER *et al.*, 1994). Apesar da possibilidade de se aplicar em reações de miniemulsão tanto o iniciadores orgâno-solúveis, quanto o hidrossolúveis, os últimos são aplicados com mais frequência. Enquanto que os primeiros apenas são aplicados em polimerizações que requerem a minimização da polimerização na fase aquosa (AUTRAN *et al.*, 2007).

Diferentes tipos de iniciadores foram utilizados com o objetivo de analisar a estabilidade do sistema, a cinética da reação e os efeitos sobre o diâmetro médio das nanopartículas. Para tanto, iniciador organossolúvel, AIBN e, dois iniciadores hidrossolúveis, KPS e um sistema de par redox composto por ácido ascórbico e peróxido de hidrogênio, foram aplicados. Enfatiza-se que em todas as reações, a miniemulsão foi formada a partir de 4 minutos de exposição a 60% de amplitude de energia do ultra-som. Primeiramente, reações de polimerizações foram realizadas aplicando-se Miglyol 812 como co-estabilizador. A Tabela 4.8 apresenta as formulações das reações realizadas com o par redox, ácido ascórbico e peróxido de hidrogênio, a temperatura constante e igual a 70°C.

**Tabela 4.8** Formulações das reações iniciadas com sistema par redox e, como co-estabilizador Miglyol 812.

Reagentes	A1	A2	A3	A4
<b>Fase Orgânica</b>				
Miglyol 812 (g)	0,30	3,00	3,00	3,00
Lecitina (g)	0,09	0,09	0,09	0,09
VAc (g)	5,70	3,00	3,00	3,00
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,00	24,00	24,00	24,00
Tween 80 (g)	-	-	-	0,080
Ácido Ascórbico (g)	0,013	0,009	0,009	0,014
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (g)	0,03	0,03	0,06	0,150
NaHCO <sub>3</sub> (g)	-	-	0,05	0,01

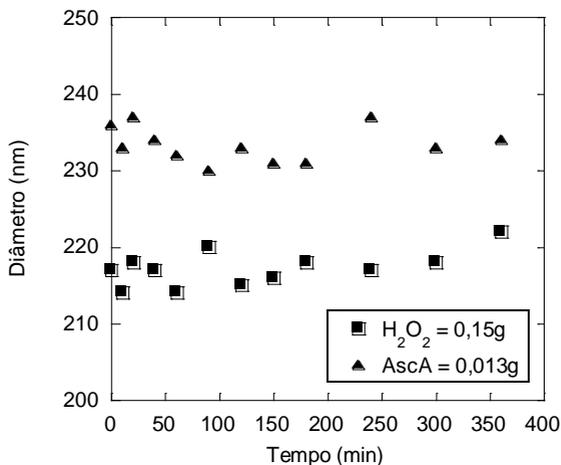
Apesar das diferentes concentrações de par redox utilizadas e diferentes razões entre monômero e co-estabilizador, observou-se instabilidade durante a reação de polimerização. Segundo Bahattab (2005), o poli(acetato de vinila), PVAc, tem facilidade de sofrer hidrólise a altas temperaturas, onde a adição do bicarbonato de sódio,  $\text{NaHCO}_3$ , poderia minimizar esta instabilidade, contudo, tal resultado não foi alcançado, miniemulsão A3.

Sabendo-se que o acetato de vinila possui uma alta hidrossolubilidade (2,0 g/100 g a 20°C), um surfatante hidrossolúvel foi adicionado à formulação, A4. Porém, não foram observadas alterações nos resultados, onde houve separação de fases em todas as reações. A falta de estabilidade durante as reações foi também observada nas reações realizadas com outro tipo de co-estabilizador (hexadecano). Segue as formulações apresentadas na Tabela 4.9.

**Tabela 4.9** Formulações das reações inicializadas com sistema par redox e, como co-estabilizador Hexadecano.

Reagentes	A5	A6	A7
<b>Fase Orgânica</b>			
Hexadecano (g)	3,000	3,000	3,000
Lecitina (g)	0,090	0,090	0,090
VAc (g)	3,000	3,000	3,000
<b>Fase Aquosa</b>			
Água (g)	24,000	24,000	24,000
Tween 80 (g)	-	0,080	0,080
Ácido Ascórbico (g)	0,013	0,014	0,014
$\text{H}_2\text{O}_2$ (g)	0,09	0,170	0,170
$\text{NaHCO}_3$ (g)	0,05	-	0,01

Para verificar se o problema está relacionado à falta de estabilidade da miniemulsão original, a estabilidade da miniemulsão, sem polimerização, foi acompanhada a 70°C e, para tanto, foram formadas duas miniemulsões, a primeira contendo apenas ácido ascórbico, enquanto a segunda, apenas peróxido de hidrogênio, evitando assim a reação. Ambas são formadas a partir de 24g de água, 0,08g de Tween 80, 3,0g de co-estabilizador (Miglyol 812), 3,0g de VAc e 0,09g de lecitina. A Figura 4.44 apresenta os resultados. Pode-se observar que as miniemulsões contendo peróxido de hidrogênio e ácido ascórbico são estáveis.



**Figura 4.44** Evolução do diâmetro médio das gotas da miniemulsão em função do tempo a temperatura de 70 °C (sem polimerização) com (▲) 0,013g de ácido ascórbico e (■) 0,15g de peróxido de hidrogênio.

Para realizar a comparação entre um iniciador organossolúvel e um hidrossolúvel, AIBN e KPS foram aplicados, respectivamente. Primeiramente, foi verificada a quantidade de iniciador hidrossolúvel nas reações de polimerização de obtenção de nanocápsulas e de nanoesferas. A Tabela 4.10 apresenta as formulações das reações realizadas a 70°C.

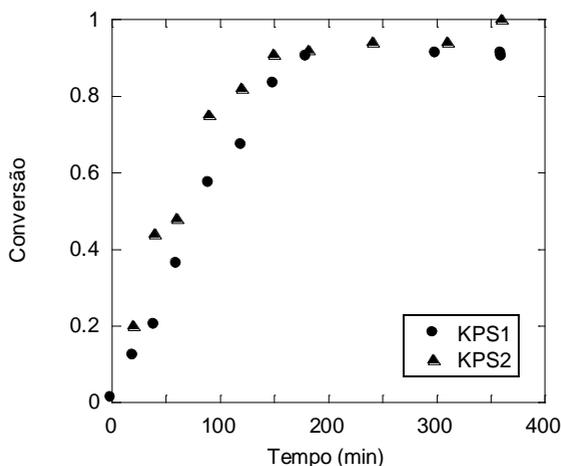
**Tabela 4.10** Formulações das reações de polimerização em miniemulsão com diferentes concentrações de KPS e co-estabilizador.

Reagentes	KPS1	KPS2	KPS3	KPS4
<b>Fase Orgânica</b>				
VAc (g)	3,00	5,70	3,00	5,70
Miglyol 812 (g)	3,00	0,30	3,00	0,30
Lecitina (g)	0,09	0,09	0,09	0,09
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,00	24,00	24,00	24,00
Tween 80 (g)	0,08	0,08	0,08	0,08
KPS (g)	0,07	0,07	0,035	0,035
KPS (%)*	0,84	0,44	0,42	0,22

\* % molar com relação ao monômero

Dessa forma, serão apresentados os resultados dos látices KPS1 e KPS2, os quais são miniemulsões formadas com diferentes concentrações de co-estabilizador, para verificar o efeito do Miglyol 812. A Figura 4.45 compara as conversões das reações KPS1 e KPS2.

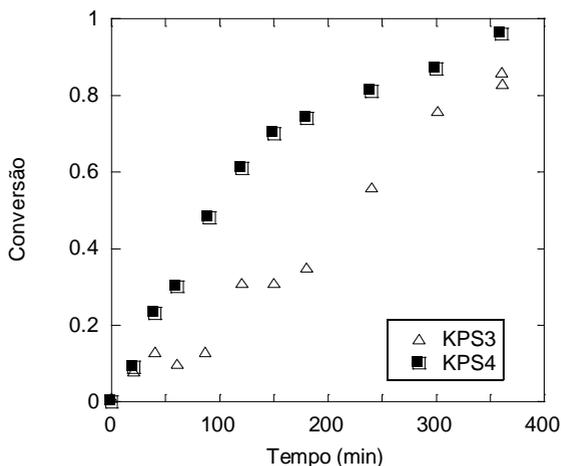
A partir dos resultados obtidos pode-se observar que apesar de a reação KPS2 ter sido realizada com um percentual molar de iniciador em relação ao monômero menor que a reação KPS1, a reação KPS2 com concentração menor de Miglyol 812 apresentou maior velocidade de reação. Este resultado mostra que, independentemente da utilização de um iniciador organossolúvel (Figura 4.19 e Figura 4.20) ou de iniciador hidrossolúvel (Figura 4.45), o aumento da concentração de Miglyol 812 resultou na redução da velocidade de reação. Reações realizadas com menor concentração de KPS corroboram com tais afirmações. Na Figura 4.46 é apresentada uma comparação entre as cinéticas das reações KPS3 e KPS4, onde o efeito do Miglyol 812 sobre a velocidade da reação é mais pronunciado.



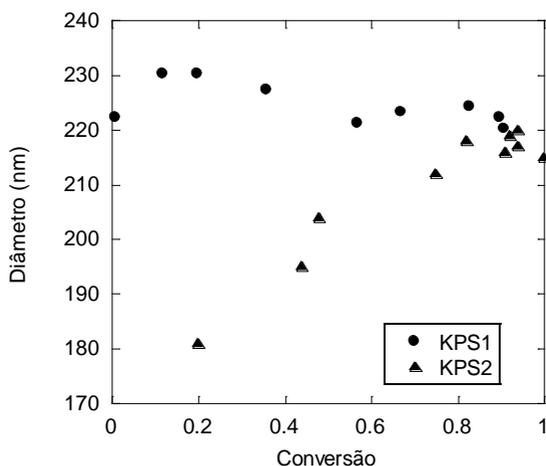
**Figura 4.45** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,07g de KPS para (▲) nanoesferas, com 0,3g de Miglyol 812 e (●) nanocápsulas, com 3,0g de Miglyol 812.

A Figura 4.47 apresenta os resultados de diâmetro médio das nanopartículas. A reação para síntese de cápsulas, KPS1, se apresentou bastante estável em relação ao diâmetro das partículas, sendo que o ligeiro decréscimo é devido a contração volumétrica causada pela diferença de densidades entre o monômero e o polímero. A reação para sín-

tese de esferas, KPS2, por outro lado, apresentou um diâmetro inicial menor e uma tendência crescente das partículas durante a reação.



**Figura 4.46** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,035g de KPS para (■) nanoesferas, com 0,3g de Miglyol 812 e (△) nanocápsulas, com 3,0g de Miglyol 812.



**Figura 4.47** Efeito da concentração de co-estabilizador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização com 0,07g de KPS e (▲) nanoesferas, com 0,3g de Miglyol 812 e (●) nanocápsulas, com 3,0g de Miglyol 812.

O diâmetro inicial menor obtido para as nanoesferas pode ser atribuído a menor viscosidade da fase dispersa na reação KPS2, da mesma forma como nas reações com iniciador organossolúvel (Figura 4.21 e Figura 4.22). Este diâmetro inicial menor resulta numa maior área interfacial total e, conseqüentemente, num percentual menor de cobertura pelo surfatante. Contudo, cabe mencionar que o menor diâmetro inicial das gotas e das partículas da reação KPS2 (esferas) e, o conseqüente maior número de partículas também pode ter contribuído para a maior velocidade desta reação.

Uma vez esclarecido o efeito do co-estabilizador sobre a cinética das reações de polimerização, o efeito do tipo de iniciador pode ser avaliado, Tabela 4.11. Sendo a massa molar do AIBN igual a  $164,2 \text{ g.mol}^{-1}$ , enquanto que do KPS,  $238,3 \text{ g.mol}^{-1}$ .

**Tabela 4.11** Formulações das reações de polimerização em miniemulsão com diferentes tipos e concentrações de iniciadores.

Reagentes	AIBN1	AIBN2	KPS1	KPS2
<b>Fase Orgânica</b>				
VAc (g)	3,00	5,70	3,00	5,70
Miglyol 812 (g)	3,00	0,30	3,00	0,30
Lecitina (g)	0,09	0,09	0,09	0,09
AIBN (g)	0,07	0,07	-	-
AIBN (%)*	1,22	0,64	-	-
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,00	24,00	24,00	24,00
Tween 80 (g)	0,08	0,08	0,08	0,08
KPS (g)	-	-	0,07	0,07
KPS (%)*	-	-	0,84	0,44

\* % molar com relação ao monômero

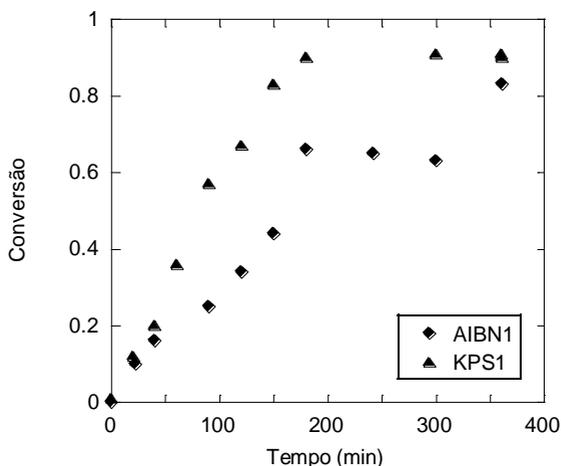
A Figura 4.48 apresenta a evolução das conversões das reações para formação de nanocápsulas, onde pode ser observado que a reação com KPS foi mais rápida, apesar de a reação KPS1 ter sido realizada com um percentual molar de iniciador em relação ao monômero menor que a reação AIBN1 e da constante de decomposição térmica do KPS ser aproximadamente a metade da constante de decomposição do AIBN, como apresenta a Tabela 4.12. As reações para síntese de nanoesferas

apresentaram o mesmo comportamento, ou seja, reação mais rápida com KPS, Figura 4.49.

**Tabela 4.12** Valores das constantes cinéticas de decomposição e das solubilidades dos iniciadores avaliados.

Iniciador	AIBN	KPS
$k_d$ (s <sup>-1</sup> )	$4,72 \times 10^{-5a}$	$2,25 \times 10^{-5b}$
Solubilidade (g/100g de H <sub>2</sub> O)	0,04 <sup>c</sup>	4,7 <sup>a</sup>

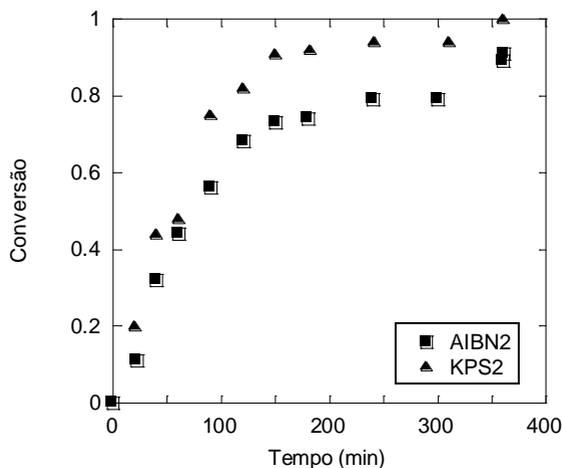
- a) Brandrup *et al.*, 1999;  
 b) Gilbert (1995);  
 c) Alduncin *et al.*, 1994.



**Figura 4.48** Efeito do tipo de iniciador sobre a conversão nas reações de polimerização com 3,0g de Miglyol 812 e (♦) 0,07g de AIBN e (●) 0,07g de KPS.

A partir dos dados de constante cinética de decomposição e das solubilidades dos iniciadores, pode-se observar que a cinética da reação é principalmente influenciada fortemente pelo *locus* de formação dos radicais. Uma vez que os iniciadores orgâno-solúveis se encontram no *locus* da polimerização, os radicais formados aos pares na decomposição destes estão confinados dentro das gotas monoméricas e partículas de polímeros submicrométricas. A probabilidade de dois radicais se encontrarem e sofrerem terminação bimolecular instantânea é alta, antes mesmo de iniciar uma cadeia polimérica, reduzindo a eficiência de iniciadores orgâno-solúveis (ALDUNCIN *et al.*, 1994). Por outro lado, o inicia-

dor hidrossolúvel se decompõe em radicais na fase aquosa, seguida de uma reação com monômero dissolvido nesta fase até se tornarem suficientemente hidrofóbicos para reentrarem nas gotas de monômero e partículas poliméricas, reduzindo a terminação instantânea.



**Figura 4.49** Efeito do tipo de iniciador sobre a conversão nas reações de polimerização com 0,3g de Miglyol 812 e (■) 0,07g de AIBN e (●) 0,07g de KPS.

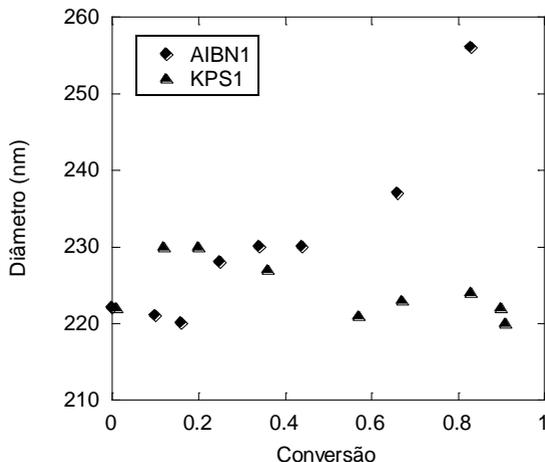
Adicionalmente, como apresenta Figura 4.50, ao contrário do que ocorre com reações com AIBN, o diâmetro das nanopartículas permanece praticamente constante na reação com KPS como iniciador. A Tabela 4.13 apresenta os diâmetros iniciais das gotas e finais das partículas para estas reações.

**Tabela 4.13** Influência do iniciador sobre o diâmetro das gotas e partículas de nanocápsulas.

Látex	Iniciador	$D_m$ (nm)	$IPd_m$	$D_p$ (nm)	$IPd_p$	$N_p/N_m$
AIBN1	AIBN	222	0,164	256	0,177	0,65
KPS1	KPS	222	0,121	220	0,116	0,93

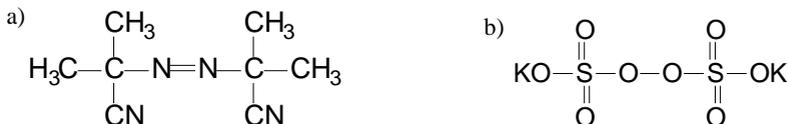
Nos resultados apresentados na Tabela 4.13 pode ser observado que na reação com KPS a razão entre o número de partículas de polímero ( $N_p$ ) e número de gotas de monômero ( $N_m$ ) apresenta um valor próximo ao unitário. Este resultado indica que o número de partículas se manteve relativamente constante durante esta reação, apesar da presença

de iniciador hidrofílico (KPS) e da solubilidade relativamente alta de acetato de vinila, igual a 2,0 g/100 g a 20°C, e que, portanto, provavelmente os mecanismos de nucleação micelar e homogênea e de degradação por coalescência ou degradação difusional não foram acentuados.



**Figura 4.50** Efeito do tipo de iniciador sobre o diâmetro médio das partículas das reações de polimerização com 3,0g de Miglyol 812 e (♦) 0,07g de AIBN e (▲) 0,07g de KPS.

Por outro lado, o reduzido valor de  $N_p/N_m$  e o aumento do valor índice de polidispersão (IPd) observado na reação AIBN1 indica coalescência de partículas durante esta reação. Um fator relevante que pode ter influenciado nos resultados se encontra na diferença entre os radicais formados dos diferentes iniciadores. A Figura 4.51 apresenta a estrutura molecular dos iniciadores.



**Figura 4.51** Estrutura molecular do (a) AIBN e (b) KPS.

O KPS é um iniciador iônico, íons  $\text{SO}^{4-}$  são formados na sua decomposição e, segundo Luo *et al.* (2004) os polímeros que possuem na sua terminação  $\text{SO}^{4-}$  contribuem para a diminuição da tensão interfacial e, atuam como surfatante polimérico. Dessa forma, os íons formados

pela decomposição do KPS proporcionam uma estabilidade eletrostática. Ao contrário do que acontece com o AIBN, o qual é um iniciador não iônico e a estabilidade da miniemulsão é proporcionada apenas pelos surfatantes não iônicos, os quais fornecem uma repulsão estérica entre as partículas.

#### 4.4 UTILIZAÇÃO DE UM ESTABILIZADOR POLIMÉRICO

O poli(álcool vinílico), PVOH, é um dos poucos polímeros semi-cristalinos solúveis em água com boas características interfaciais e mecânicas (ARANHA *et al.*, 2001). Devido a este fato, látices estabilizados com este polímero vêm sendo amplamente aplicados, sendo que o grau de hidrólise do PVOH é o fator fundamental e responsável pela estabilidade coloidal. Dessa forma, nesta etapa do trabalho foi avaliado o efeito da utilização de diferentes tipos de PVOH, com graus de hidrólise e polimerização distintos. A Tabela 4.14 apresenta as formulações das reações realizadas com PVOH contendo 98% de grau de hidrólise e massa molar em torno de  $25000 \text{ g.mol}^{-1}$  (FICHA TÉCNICA 04397). As miniemulsões foram homogeneizadas a partir de 4 minutos de exposição ao ultra-som com 60% de amplitude de energia e, as reações foram realizadas a  $70^\circ\text{C}$  de temperatura.

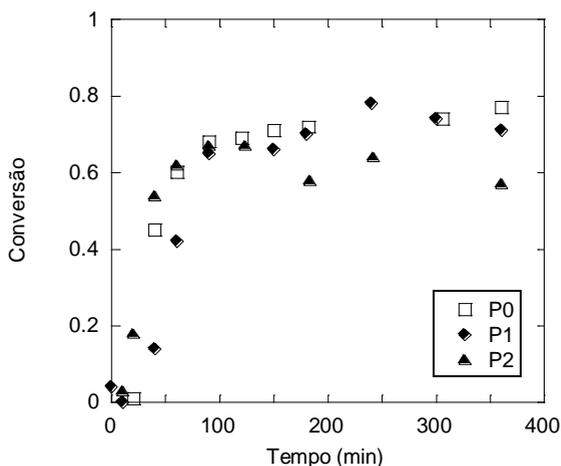
**Tabela 4.14** Formulações de reações de polimerização de acetato de vinila a  $70^\circ\text{C}$  estabilizadas com PVOH 98% hidrolisado e  $25000 \text{ g.mol}^{-1}$  de massa molar.

Reagentes	Látex				
	P0	P1	P2	P3	P4
<b>Fase Orgânica</b>					
VAc (g)	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000
Miglyol 812 (g)	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000
Lecitina (g)	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090
AIBN (g)	0,350	0,350	0,350	0,350	0,350
<b>Fase Aquosa</b>					
Água (g)	24,000	24,000	24,000	24,000	24,000
PVOH (g)	-	0,150	0,300	0,600	1,200
PVOH (%)*	0,00	5,00	10,00	20,00	40,00

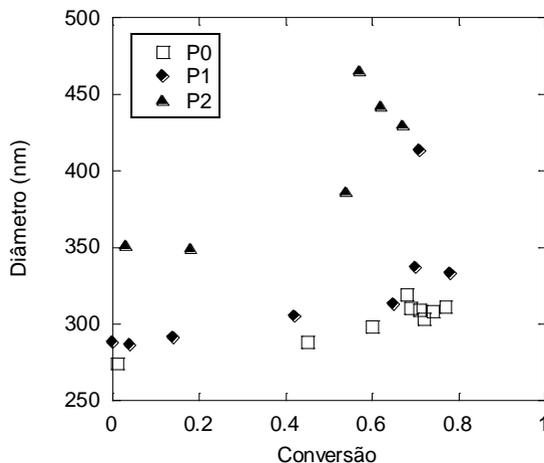
\* % mássica com relação ao monômero

Apenas as reações contendo PVOH em baixa concentração, tais como P1 e P2 apresentaram um diâmetro médio das nanogotas dentro da faixa esperada, até 500 nm. Dessa forma, a Figura 4.52 apresenta os resultados de conversão ao longo do tempo para os látices P0, P1 e P2. Enquanto a Figura 4.53 apresenta os resultados obtidos para o diâmetro médio das nanogotas e nanopartículas para os respectivos látices.

A partir dos resultados apresentados, pode-se observar que o aumento da concentração de poli(álcool vinílico) se reflete nos diâmetros médios obtidos e, conseqüentemente, influencia a cinética da reação. Sendo que o látex P2 não atinge um diâmetro constante a conversões altas, como ocorreu com o látex P0. E, apesar de o látex P1 apresentar um diâmetro constante a altas conversões, o mesmo atingiu valores maiores comparados ao látex P0. O aumento do diâmetro inicial das gotas pode estar associado ao aumento da viscosidade na fase contínua, a qual atua dificultando o quebramento das gotas.



**Figura 4.52** Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 98% hidrolisado e massa molar em torno de  $25000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  na conversão das reações com concentrações iguais a (□) 0% em massa, (◆) 5% em massa e (▲) 10% em massa com relação ao monômero.

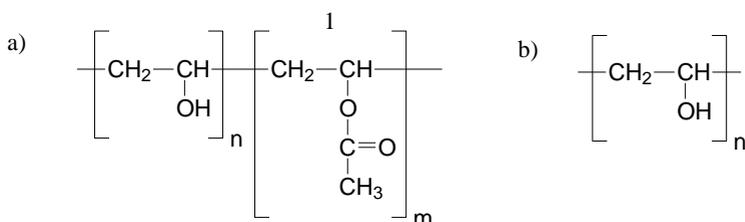


**Figura 4.53** Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 98% hidrolisado e massa molar em torno de  $25000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  no diâmetro médio das partículas das reações com concentrações iguais a (□) 0% em massa, (◆) 5% em massa e (▲) 10% em massa de PVOH com relação ao monômero.

Os látex contendo 20 e 40% em massa de PVOH com relação ao monômero, P3 e P4, apresentaram diâmetros médios iniciais das nanogotas foram iguais a 404 nm e 552 nm, respectivamente. E durante o decorrer das reações, aos 60 minutos o látex P3 estava com 614 nm de diâmetro médio, enquanto aos 20 minutos, o látex P4, estava com 1830 nm. Acredita-se que tal fato se deve ao alto grau de hidrólise do PVOH utilizado, o qual contém um elevado número de hidroxilas, o que leva a formação de ligações de hidrogênio fortes entre os grupos intra e intermolecular e, não atuando como surfatante.

A Figura 4.54 apresenta a estrutura molecular do PVOH parcialmente e completamente hidrolisado. Uma vez que o PVOH é obtido pela hidrólise do PVAc, a reação de hidrólise não completa, resulta em um copolímero de PVOH e PVAc. Sendo que os grupos residuais de acetato, representados pelo número 1 na Figura 4.54, são essencialmente hidrofóbicos e, realizam a quebra de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares dos grupos vizinhos.

Poli(álcool vinílico) é conhecido como um estabilizador estérico e, para exercer esta função, o mesmo deve conter uma parte hidrofílica e outra hidrofóbica. Uma vez que os grupos hidrofóbicos se direcionam a partícula polimérica enquanto as seções hidrofílicas se encontram na fase aquosa, estabilizando a nanopartícula.



**Figura 4.54** Estrutura molecular do poli(álcool vinílico) (a) parcialmente hidrolisado, (b) completamente hidrolisado.

Segundo Carrà *et al.* (2004), o PVOH 88% hidrolisado é amplamente aplicado como estabilizador por explorar características hidrofílicas e hidrofóbicas. Por tanto, reações de polimerização de acetato de vinila foram realizadas a 70°C com PVOH com 80% e 88% de grau de hidrólise. Primeiramente, a Tabela 4.15 apresenta as formulações das reações com PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a 6000 g.mol<sup>-1</sup> (FICHA TÉCNICA 22225).

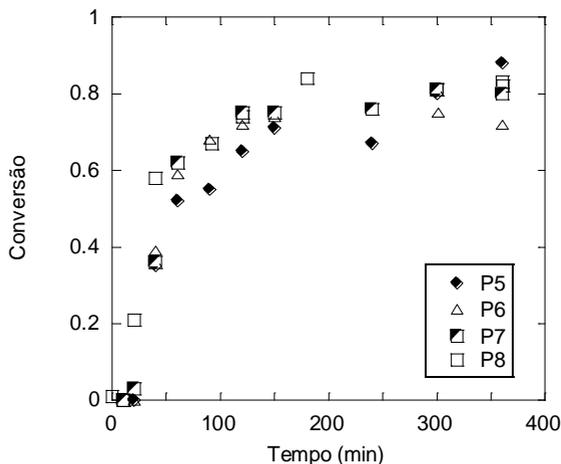
**Tabela 4.15** Formulação de reações de polimerização a 70°C de acetato de vinila estabilizadas com PVOH 80% hidrolisado e 6000 g.mol<sup>-1</sup> de massa molar.

Reagentes	Látex			
	P5	P6	P7	P8
<b>Fase Orgânica</b>				
VAc (g)	3,000	3,000	3,000	3,000
Miglyol 812 (g)	3,000	3,000	3,000	3,000
Lecitina (g)	0,090	0,090	0,090	0,090
AIBN (g)	0,350	0,350	0,350	0,350
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,000	24,000	24,000	24,000
PVOH (g)	0,075	0,150	0,300	0,450
PVOH (%)*	2,50	5,00	10,00	15,00

\* % mássica com relação ao monômero

A Figura 4.55 apresenta os resultados obtidos para conversão das reações. Onde as curvas não apresentaram diferenças significativas na cinética de reação. Com relação ao diâmetro médio, a Figura 4.56 apresenta os resultados obtidos. Pode-se observar que, aumentando-se a con-

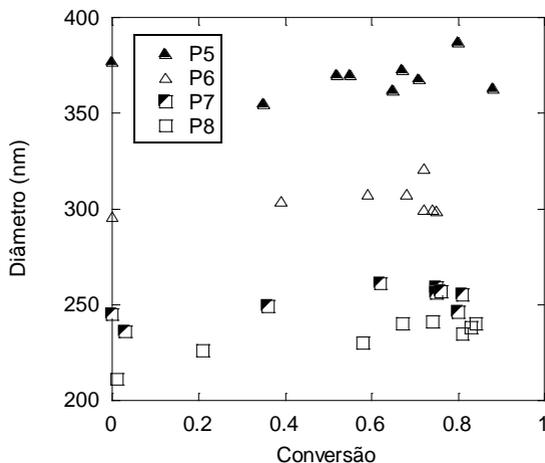
centração de PVOH, obtém-se um diâmetro de nanogotas menor. Sendo o maior diâmetro obtido foi com 2,5% em massa com relação ao monômero, igual a 377nm. Os diâmetros intermediários foram iguais a 296 e 245 nm, para 5% e 10% em massa de PVOH com relação ao monômero, respectivamente. Enquanto que o menor diâmetro médio das nanogotas foi igual a 211 nm, para uma razão de 15% em massa de PVOH ao monômero.



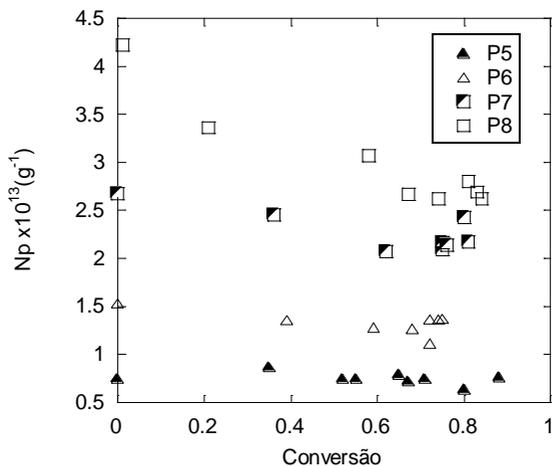
**Figura 4.55** Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 80% hidrolisado e massa molar em torno de  $6000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  na conversão das reações com concentrações iguais a (♦) 2,5% em massa, (Δ) 5% em massa, (◻) 10% em massa (◻) e 15% em massa de PVOH com relação ao monômero.

Contudo, apesar de o látex P8 apresentar o menor diâmetro médio das nanogotas, o mesmo sofreu a maior variação de número de partículas durante a reação, Figura 4.57.

Acredita-se que tal variação no número de partículas durante a reação P8 se deve ao fato de o diâmetro médio das gotas ser menor, resultando em uma área superficial total das nanogotas maior e, conseqüentemente, em um percentual menor de recobrimento pela lecitina, logo, mais coalescência. Para a reação P7, o diâmetro médio foi em torno de 250 nm, e a variação no número de nanopartículas por grama de látex é menor. A Tabela 4.16 apresenta a influência da concentração de PVOH sobre a razão entre o número de nanopartículas e número de nanogotas. Sendo que, quanto mais próximo de um valor unitário se encontra esta razão, menor é a taxa de coalescência das partículas.



**Figura 4.56** Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 80% hidrolisado e massa molar em torno de  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$  no diâmetro médio das partículas das reações com concentrações iguais a ( $\blacktriangle$ ) 2,5% em massa, ( $\triangle$ ) 5% em massa, ( $\blacksquare$ ) 10% em massa ( $\square$ ) e 15% em massa de PVOH com relação ao monômero.



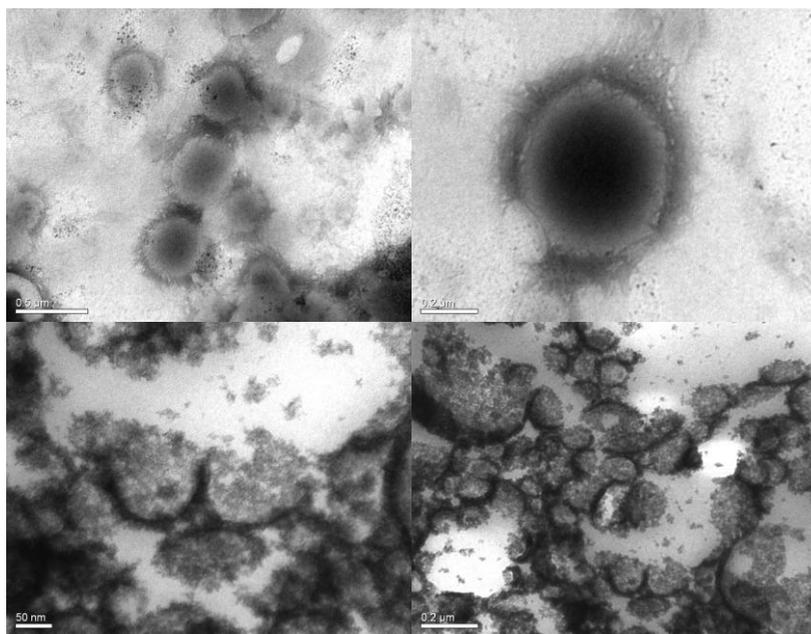
**Figura 4.57** Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 80% hidrolisado e massa molar em torno de  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$  no número de partículas das reações com concentrações iguais a ( $\blacktriangle$ ) 2,5% em massa, ( $\triangle$ ) 5% em massa, ( $\blacksquare$ ) 10% em massa ( $\square$ ) e 15% em massa de PVOH com relação ao monômero.

**Tabela 4.16 Influência da concentração de PVOH 80% hidrolisado sobre a razão entre o número de nanopartículas e número de nanogotas.**

Látex	P0	P5	P6	P7	P8
<b>PVOH (%)*</b>	0	2,5	5,0	10,0	15,0
<b>N<sub>p</sub>/N<sub>m</sub></b>	0,644	0,669	0,890	0,91	0,638

\* % mássica com relação ao monômero

Para visualizar a morfologia, análises em microscopia eletrônica foram realizadas com as amostras finais da reação P8. Para tanto, a amostra foi preparada com contraste negativo com acetato de uranila. Devido ao fato de o acetato de uranila precipitar ao contato com a luz, esta foi filtrada, evitando-se que estes precipitados interferissem na análise, permitindo que o UAc precipitasse apenas nas hidroxilas presentes na estrutura do PVOH. A Figura 4.58 apresenta as micrografias obtidas.



**Figura 4.58 Micrografias obtidas por MET do látex P8, estabilizado com PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a 6000 g.mol<sup>-1</sup>.**

Uma vez que o PVAc encontra enxertado no PVOH, este último se situa na interface da nanopartículas, onde a parte hidrofóbica de sua estrutura molecular se encontra no interior da partícula, enquanto a parte

hidrofilica, que contém hidroxilas, forma um tipo de “cabeleira” para fora da partícula. Dessa forma, o acetato de uranila se fixa nas hidroxilas, resultando em um contorno mais definido.

A seguir serão apresentadas as formulações das miniemulsões com poli(álcool vinílico) com grau de hidrólise igual a 88% e massa molar em torno de  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  (FICHA TÉCNICA 15132), Tabela 4.17. Devido ao fato de o poli(álcool vinílico) utilizado nestes experimentos apresentar maior massa molar, houve a necessidade de aumentar o tempo de exposição ao ultra-som para 8 minutos.

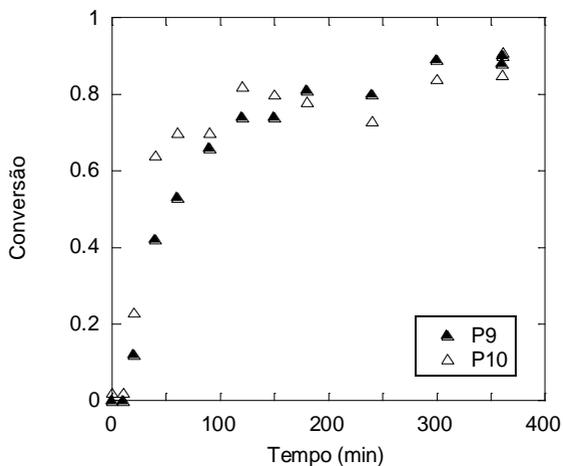
A Figura 4.59 apresenta os resultados de conversão obtidos para as reações P9 e P10, as quais se diferenciam entre si pelo tempo de exposição ao ultra-som. Pode-se observar que o aumento do período de exposição à energia ultrassônica aumentou um pouco a velocidade de reação. Isto possivelmente pode ser atribuído ao menor diâmetro médio das nanopartículas, como pode ser observado na Figura 4.60.

A partir dos resultados, pode-se observar que com o tempo maior de exposição ao ultra-som, obteve-se um látex com diâmetro menor e mais estável. O mesmo observa-se na Figura 4.61, a qual apresenta a evolução do número de partículas ao longo do tempo de reação.

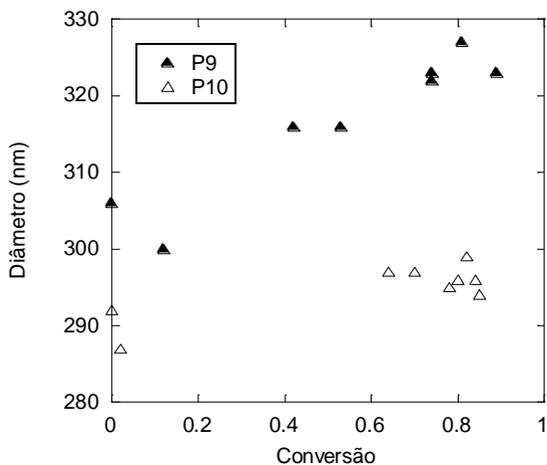
**Tabela 4.17 Formulações de reações de polimerização de acetato de vinila a 70°C estabilizadas com PVOH 88% hidrolisado e  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  de massa molar.**

Reagentes	Látex			
	P9	P10	P11	P12
<b>Fase Orgânica</b>				
Vac (g)	3,000	3,000	3,000	3,000
Miglyol 812 (g)	3,000	3,000	3,000	3,000
Lecitina (g)	0,090	0,090	0,090	0,090
AIBN (g)	0,350	0,350	0,350	0,350
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,000	24,000	24,000	24,000
PVA (g)	0,450	0,450	0,750	0,910
PVOH (%)*	15	15	25	30
<b>Ultrasonificação</b>	4" 60%	8" 60%	8" 60%	8" 60%

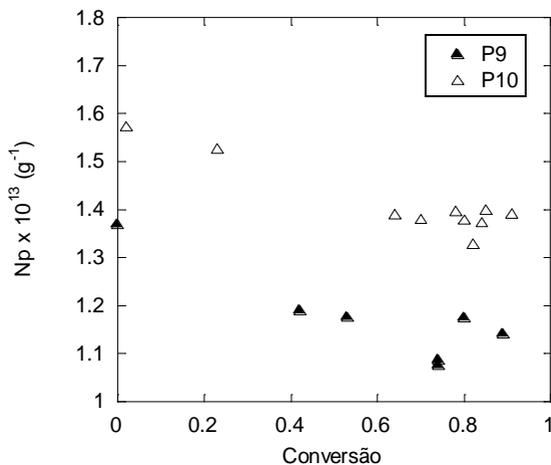
\* % mássica com relação ao monômero



**Figura 4.59** Efeito do tempo de ultra-som na conversão de reações com 15% em massa de PVOH 88% hidrolisado e massa molar em torno de  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  expostas a 60% de amplitude do ultra-som por (▲) 4 minutos e (△) 8 minutos.



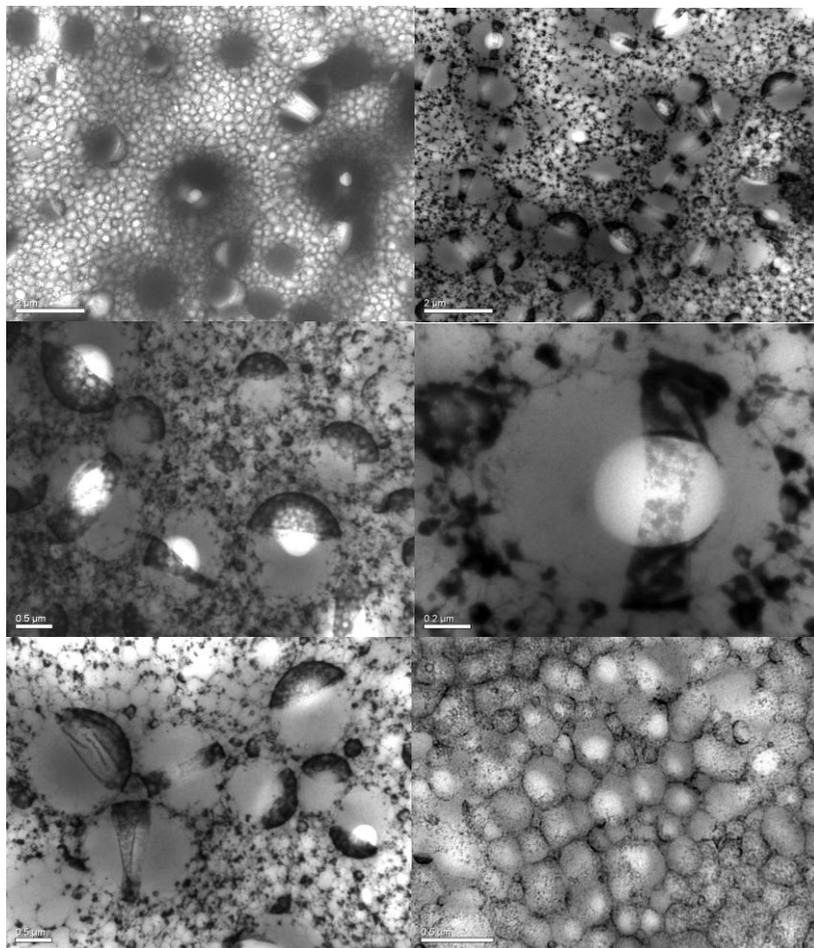
**Figura 4.60** Efeito do tempo de ultra-som no diâmetro médio das partículas de reações com 15% em massa de PVOH 88% hidrolisado e massa molar em torno de  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  expostas a 60% de amplitude do ultra-som por (▲) 4 minutos e (△) 8 minutos.



**Figura 4.61** Efeito do tempo de ultra-som no número de partículas de reações com 15% em massa de PVOH 88% hidrolisado e massa molar em torno de  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  expostas a 60% de amplitude do ultra-som por (▲) 4 minutos e (△) 8 minutos.

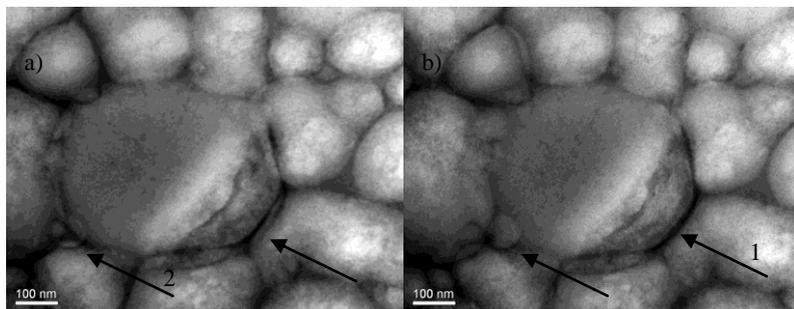
Para avaliar a morfologia das partículas, análises de microscopia eletrônica por transmissão, MET, foram realizadas da amostra final da reação P9. A Figura 4.62 apresenta as micrografias obtidas.

A microscopia eletrônica de transmissão revela também que, o PVOH adsorvido e enxertado nas nanopartículas tende a se agrupar, formando uma espécie de calota ou ainda, um cinturão em torno da nanopartícula, como é observado nas diversas microscopias apresentadas. Para verificar a tridimensionalidade desta estrutura, alterou-se o ângulo com que o feixe de elétrons no microscópio eletrônico incide na amostra, totalizando em variação de  $40^\circ$  entre as análises, Figura 4.63. A partir da fotomicroscopia apresentada, observa-se que, alterando o ângulo de incidência, a vista da calota muda, representada pelo número 1, assim como, a vista de uma sobreposição entre três nanopartículas, número 2. Tais alterações sutis caracterizam uma estrutura tridimensional, sendo o material mais escuro PVOH fixado com UAc, o material cinza claro, PVAc e, possivelmente, o núcleo claro, Miglyol 812.

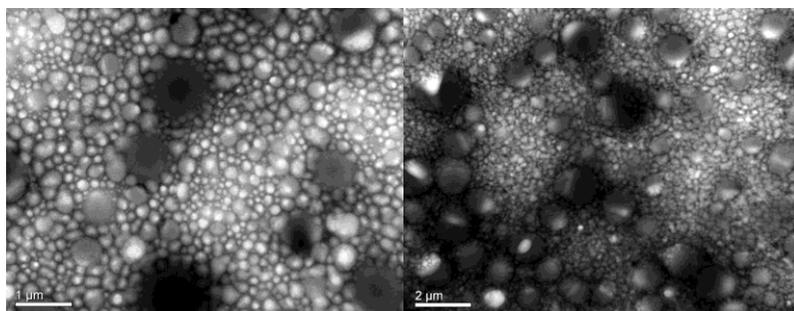


**Figura 4.62** Micrografias obtidas por MET do látex P9, estabilizado com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Segundo Ferguson *et al.* (2003), tetróxido de ósmio reage com PVOH, formando reticulações, evitando a deformação da partícula. Dessa forma, análises em microscopia foram realizadas da amostra P9 com pós-fixação de vapor de tetróxido de ósmio, Figura 4.64. Os resultados obtidos corroboram com a afirmação anterior, em que o material mais escuro é o PVOH.

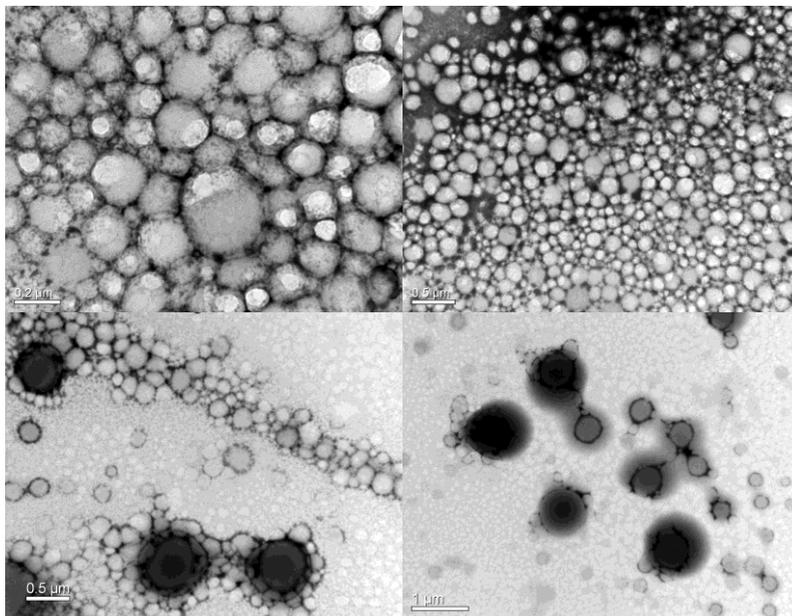


**Figura 4.63** Micrografias obtidas por MET do látex P9, estabilizado com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$ , aplicando-se diferentes ângulos de incidência do feixe de elétrons sobre a amostra a) ângulo  $-20^\circ$  e b)  $+20^\circ$ .



**Figura 4.64** Micrografias obtidas por MET do látex P9, estabilizado com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  tratado com UAc e pós-fixado com vapor de tetróxido de ósmio.

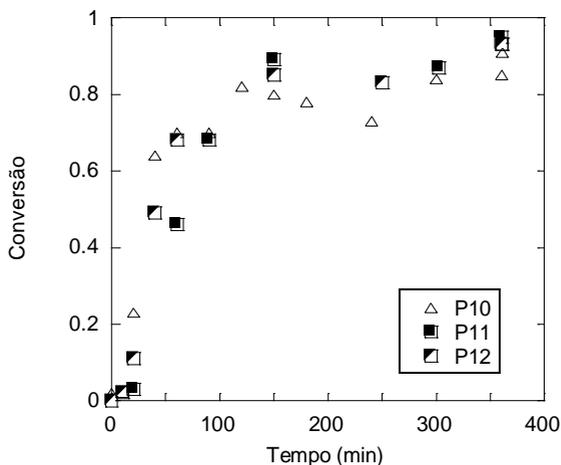
Para verificar o efeito do filme de recobrimento, grades recobertas com um filme inerte de carbono foram utilizadas para realizar as análises de MET. Para tanto, uma diluição da solução de UAc com látex foi realizada, igual a 1 mL de látex em 40 mL de solução contendo 0,1% em massa de acetato de uranila. A metodologia de preparado desta amostra também foi diferenciada, onde uma gota de  $5\mu\text{L}$  foi gotejada exatamente sobre a grade suspensa. Evitando-se que parte da gota escorresse para fora da grade, levando material. Dessa forma, todo o material contido na gota não-volátil, se encontra na grade. A Figura 4.65 apresenta as micrografias obtidas por MET do látex P9.



**Figura 4.65** Micrografias obtidas por MET do látex P9, estabilizado com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  tratado com UAc e gotejado sobre grade recoberta com carbono.

A partir dos resultados obtidos pode-se observar que o látex P9 apresenta uma distribuição bimodal de tamanho de partículas, sendo que a análise de tamanho médio por DSL corrobora com tal afirmação, a qual apresentou dois picos de distribuição de tamanho, sendo o primeiro de 298 nm e o segundo, compreendendo a 13% do número de partículas, igual a 808 nm. Este resultado está de acordo com os obtidos por Bohórquez *et al.* (2008), onde os autores observaram que, apesar de a minimulsão apresentar uma boa estabilidade, uma fração de gotas são nucleadas, no entanto, partículas grandes também foram formadas. Os autores sugerem a existência de coalescência no sistema, devido a baixa percentagem de área recoberta pelo PVOH.

Dessa forma, ao aumentar a concentração de PVOH 88% hidrolisado e com massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$ , padronizou-se o tempo exposição ao ultra-som em 8 minutos, sendo que a Figura 4.66 apresenta os dados de conversão para os látex com 15%, 25% e 30% em massa com relação ao monômero de PVOH, látexes P10, P11 e P12, respectivamente. Estas concentrações mássicas foram escolhidas de modo que as concentrações molares fossem iguais as dos demais tipos de PVOH.

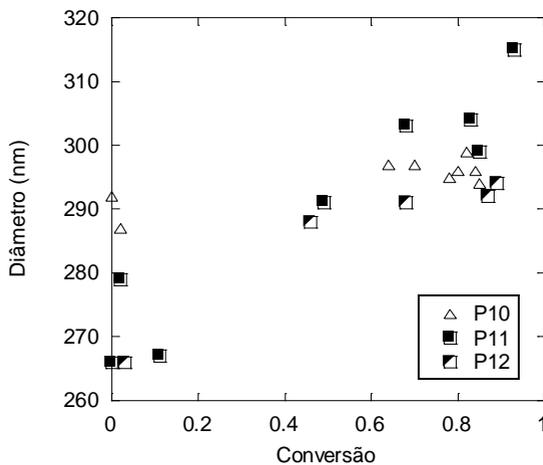


**Figura 4.66** Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  na conversão ( $\Delta$ ) 15% em massa, ( $\blacksquare$ ) 25% em massa e ( $\square$ ) 30% em massa com relação ao monômero.

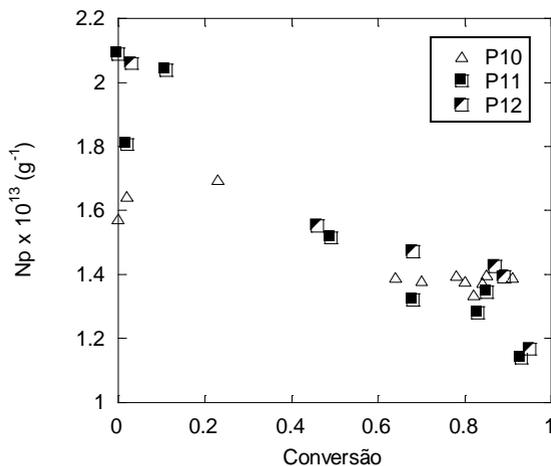
O aumento da concentração de PVOH teve uma certa ação de redução sobre os diâmetros médios iniciais das gotas obtidos, Figura 4.67, sendo iguais a 292 nm, 266 nm e 258 nm para os látices contendo 15%, 25% e 30% em massa de PVOH com relação ao monômero, respectivamente. Entretanto, no decorrer da reação, todos os diâmetros aumentaram devido a coalescência. A evolução do número de partículas é apresentada na Figura 4.68.

A seguir será apresentada a Tabela 4.18, na qual são comparados diversos dados das reações realizadas com diferentes tipos (grau de hidrólise e massa molar) e concentrações de PVOH.

Um comportamento interessante observado a partir dos resultados apresentados foi que, aumentando-se a concentração de PVOH na fase aquosa das miniemulsões, menor é o diâmetro inicial das nanogotas obtidos, uma vez que o estabilizador polimérico está recobrando maior área superficial das gotas. Por outro lado, observando-se as razões entre número de partículas e número de nanogotas, obtêm-se diferentes taxas de coalescência obtidas para as diferentes concentrações e tipos de PVOH aplicado. Segundo Hiemenz (1997, *apud* RAMIREZ *et al.*, 2006), a taxa de coagulação para partículas idênticas dispersas é dada pela equação Eq 4.1.



**Figura 4.67** Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  no diâmetro médio das partículas ( $\Delta$ ) 15% em massa, ( $\blacksquare$ ) 25% em massa e ( $\square$ ) 30% em massa com relação ao monômero.



**Figura 4.68** Efeito da concentração de estabilizador polimérico PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  no número de partículas ( $\Delta$ ) 15% em massa, ( $\blacksquare$ ) 25% em massa e ( $\square$ ) 30% em massa com relação ao monômero.

**Tabela 4.18** Influência de diferentes concentrações e tipos de PVOH usado como estabilizador em reações de polimerização em miniemulsão de acetato de vinila

Látex	PVOH (%)*	PVOH x 10 <sup>-2</sup> (%)**	D <sub>m</sub> (nm)	N <sub>m</sub> x 10 <sup>13</sup> (g <sup>-1</sup> )	D <sub>p</sub> (nm)	N <sub>p</sub> x 10 <sup>13</sup> (g <sup>-1</sup> )	N <sub>p</sub> /N <sub>m</sub>
<b>P0</b>	0,0	0,0	274	1,98	311	1,23	0,62
<b>PVOH 98% hidrolisado e massa molar igual a 25000 g.mol<sup>-1</sup></b>							
<b>P1</b>	5,0	1,72	286	1,68	325	1,06	0,63
<b>P2</b>	10,0	3,44	298	1,49	455	0,41	0,28
<b>PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a 6000 g.mol<sup>-1</sup></b>							
<b>P5</b>	2,5	3,59	328	1,14	363	0,76	0,67
<b>P6</b>	5,0	7,17	296	1,53	300	1,37	0,90
<b>P7</b>	10,0	14,3	245	2,68	246	2,43	0,91
<b>P8</b>	15,0	21,5	211	4,22	238	2,70	0,64
<b>PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a 78000 g.mol<sup>-1</sup></b>							
<b>P9</b>	15,0	1,82	306	1,37	315	1,14	0,83
<b>P10</b>	15,0	1,82	292	1,57	294	1,40	0,89
<b>P11</b>	25,0	2,99	266	2,08	315	1,65	0,79
<b>P12</b>	30,0	3,64	258	2,26	311	1,17	0,52

\* % mássica com relação ao monômero

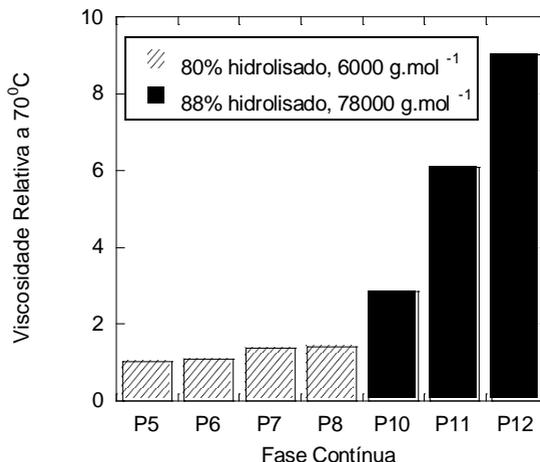
\*\* % molar com relação ao monômero

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k_r}{W} N^2 \quad (\text{Eq. 4.1})$$

onde  $k_r$  é a taxa constante para coagulações rápidas, dada pela Eq. 4.2, enquanto  $W$  é a razão de estabilidade a qual compreende as barreiras contra a coagulação, sendo que quanto mais elevado é o valor de  $W$ , maior é a estabilidade coloidal das nanopartículas.

$$k_r = \frac{4k_B T}{3\eta} \quad (\text{Eq. 4.2})$$

onde  $k_B$ ,  $T$  e  $\eta$  são a constante de Boltzmann, a temperatura absoluta e a viscosidade do fluido, respectivamente. Dessa forma, aumentando-se a viscosidade do fluido, diminui-se a taxa de coagulações rápidas, aumentando a estabilidade do sistema coloidal. Para tanto, um estudo sobre a viscosidade da fase contínua (aquosa) foi realizado com diversas concentrações dos diferentes tipos de PVOH, apresentado na Figura 4.69 a seguir uma comparação entre os resultados.



**Figura 4.69** Dados de viscosidade relativa com relação a água a 70°C das fases contínuas das miniemulsões aplicando-se diferentes tipos e concentrações de PVOH.

A partir dos resultados apresentados, observa-se que o aumento da viscosidade da fase contínua da miniemulsão está diretamente rela-

cionado a concentração de PVOH na solução, sendo que, quanto maior a massa molar do polímero utilizado, maior é o seu efeito sobre a viscosidade, como esperado. Este resultado corrobora com o fato de a miniemulsão formada com o PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  requerer maior intensidade de energia na etapa da sonificação. Uma vez que, quanto maior a viscosidade da fase contínua, maior é a resistência ao rompimento das nanogotas.

A equação Eq. 4.1 pode ser facilmente resolvida, obtendo-se a Eq. 4.3, onde  $N_m$  é o número de gotas iniciais. Plotando-se o termo esquerdo da equação em função do tempo, a razão entre  $k_r$  e  $W$  pode ser obtida a partir do coeficiente angular da reta. A partir dos dados obtidos para viscosidade relativa e, considerando que a viscosidade da água a  $70^\circ\text{C}$  é igual a  $0,404 \text{ g}\cdot(\text{s}\cdot\text{m})^{-1}$ ,  $W$  pode ser estimado. A Tabela 4.19 apresenta os resultados obtidos.

$$\frac{1}{N} - \frac{1}{N_m} = \left( \frac{k_r}{W} \right) t \quad (\text{Eq. 4.3})$$

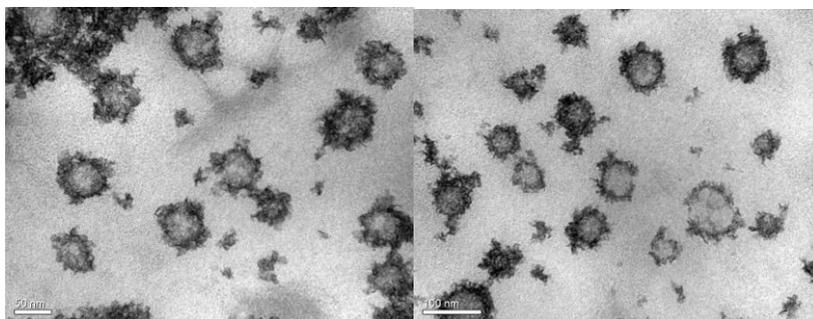
**Tabela 4.19 Razões de estabilidade de acordo com a Eq. 4.3.**

<b>Látex</b>	<b>W (<math>\text{m}^3\cdot\text{g}^{-1}</math>)</b>
P0	8,87
P5	3,47
P6	8,05
P7	11,31
P8	11,81
P9	4,06
P10	9,92
P11	1,34
P12	1,06

Apesar do aumento da viscosidade estar relacionado diretamente ao aumento da estabilidade, não é o que se observa nos resultados de evoluções dos diâmetros médios no decorrer das reações P11 e P12, Figura 4.67, as quais apresentam maior viscosidade que P10, contudo, menor estabilidade de acordo com os valores de  $W$ . Dessa forma, látices com uma distribuição larga e bimodal foram obtidos e, tais resultados também foram obtidos por Bohórquez *et al.* (2008), apesar de as miniemulsões se apresentarem estáveis, quando um iniciador organossolúvel foi aplicado.

Sendo o PVOH um polímero anfifílico, ou seja, que apresenta uma cadeia principal hidrofílica, com ramificações hidrofóbicas (LARA-CENICEROS *et al.*, 2007), PVOH de alta massa molar tende a formar uma estrutura, onde a parte hidrofóbica se encontra envolta pela parte hidrofílica, quando em solução aquosa (RAMIREZ *et al.*, 2006). Contudo, a morfologia dos agregados adotada por estes polímeros também depende de fatores externos, tal como o surfatante aplicado (LARA-CENICEROS *et al.*, 2007). Ramirez *et al.* (2006) analisaram o efeito da concentração de surfatante sobre a tensão interfacial entre tolueno, molécula similar ao do estireno e, soluções aquosas contendo somente SDS – surfatante hidrofílico, somente PVOH (87-89% hidrolisado de massa molecular em torno de 85000 e 146000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e, do sistema SDS-PVOH. Os autores obtiveram que a tensão interfacial fornecida pelo conjunto SDS e PVOH foi maior que as demais tensões interfaciais. A partir deste fato, os autores concluíram que neste sistema, a fração hidrofóbica do complexo SDS-PVOH não se encontrava disponível para ser adsorvida na nanopartícula, assim como estavam SDS e PVOH isoladamente. Os autores sugerem inclusive a formação de uma estrutura núcleo-casca dos agregados formados pelo PVOH.

Análises em microscopia eletrônica estão de acordo com os resultados obtidos por Ramirez *et al.* (2006), onde a Figura 4.70 apresenta micrografias de possíveis agregados de PVOH. Sabendo-se que o acetato de uranila fixa hidroxilas (VASCONCELOS *et al.*, 2009), acredita-se possível visualizar a cabeleira formada pela parte hidrofílica do PVOH, formando uma estrutura de casca-núcleo.



**Figura 4.70** Micrografias obtidas por MET do látex P8, estabilizado com PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Bohórquez *et al.* (2008) sugerem que quando são usadas altas concentrações de PVOH, uma maior fração deste se encontra livre na

fase aquosa. Os autores estudaram a aplicação de diferentes concentrações de PVOH 87-89% hidrolisado e massa molar entre 30000 e 56000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  em miniemulsões de acetato de vinila. Os autores observaram que a fração de poli(álcool vinílico) enxertado no PVAc é constante até uma concentração de 3,5% em massa com relação a formulação total. Com concentrações acima desta, há uma queda na fração enxertada e, um aumento significativo na fração livre, ou seja, que se encontra na fase aquosa, promovendo a síntese de novas partículas pela nucleação micelar. Este tipo de nucleação está mais evidente quando um iniciador hidrossolúvel é aplicado. Para tanto, KPS foi utilizado e a Tabela 4.20 apresenta as formulações das reações.

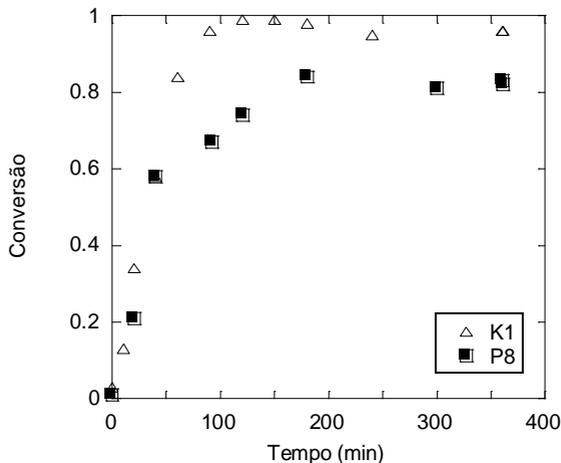
**Tabela 4.20** Formulações das reações aplicando-se diferentes PVOH e iniciadores hidrossolúvel e organossolúvel.

Reagentes	Reações			
	K1 <sup>a*</sup>	K2 <sup>b*</sup>	P8 <sup>a*</sup>	P10 <sup>b*</sup>
<b>Fase Orgânica</b>				
Vac (g)	3,00	3,00	3,00	3,00
Miglyol 812 (g)	3,00	3,00	3,00	3,00
Lecitina (g)	0,09	0,09	0,09	0,09
Iniciador (g)	0,07	0,07	0,35	0,35
	KPS		AIBN	
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,00	24,00	24,00	24,00
PVA (g)	0,45	0,45	0,45	0,45
PVOH (%) <sup>*</sup>	15	15	15	15

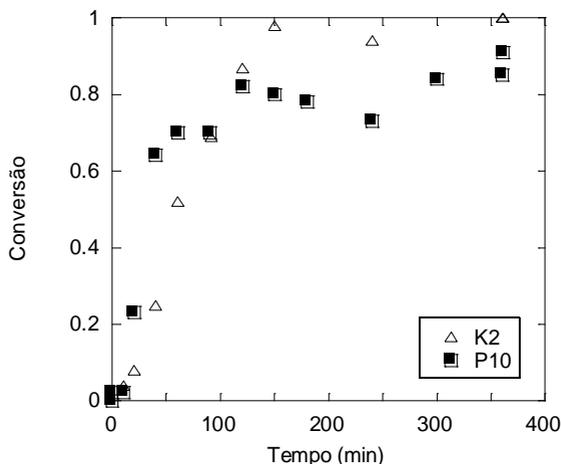
<sup>a\*</sup> PVOH 80% hidrolisado e massa molar em torno de 6000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;

<sup>b\*</sup> PVOH 88% hidrolisado e massa molar em torno de 78000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

O procedimento experimental adotado em P10 foi mantido na reação K2, o qual compreendeu em 8 minutos de exposição ao ultra-som na etapa de sonificação. Primeiramente, segue uma comparação entre as cinéticas das reações, onde a Figura 4.71 e a Figura 4.72 apresentam as curvas de conversão para as reações K1 e P8, com PVOH 80% hidrolisado e massa molar 6000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , e para as reações K2 e P10, PVOH 88% hidrolisado e massa molar em torno de 78000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , respectivamente.



**Figura 4.71** Efeito do tipo de iniciador na conversão de reações com miniemulsões expostas por 4 minutos ao ultra-som contendo PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN.

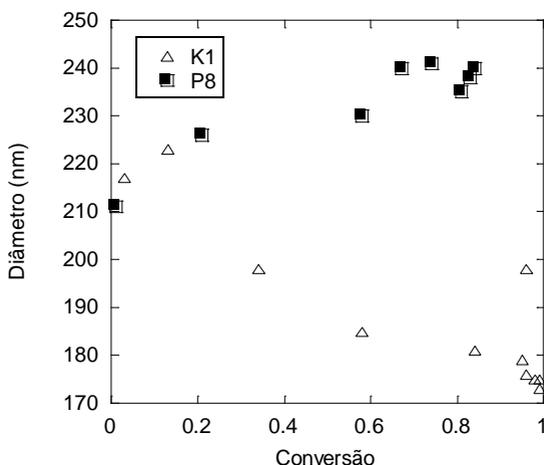


**Figura 4.72** Efeito do tipo de iniciador na conversão de reações com miniemulsões expostas por 8 minutos ao ultra-som contendo PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN.

De acordo com os resultados e discussões apresentados no item 4.3, reações realizadas com KPS são mais rápidas devido a maior efici-

ência da etapa de iniciação deste iniciador. Por isto as reações K1 e K2 com KPS foram realizadas com menos iniciador do que as reações com AIBN, P8 e P10, para tentar diminuir as diferenças na velocidade de reação.

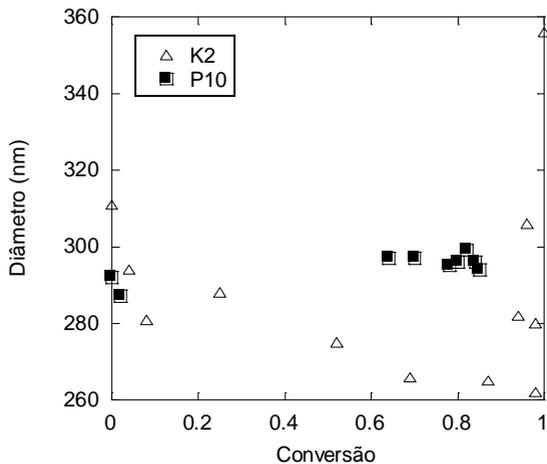
A partir dos resultados obtidos para o diâmetro médio, as reações K1 e P8, com PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$  e, as reações K2 e P10, com PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  atingem o mesmo diâmetro médio inicial das gotas monômero, apresentados na Figura 4.73 e na Figura 4.74, respectivamente. Tal resultado se deve ao fato de as reações serem realizadas com as mesmas concentrações de lecitina e co-estabilizador, além de os mesmos procedimentos experimentais.



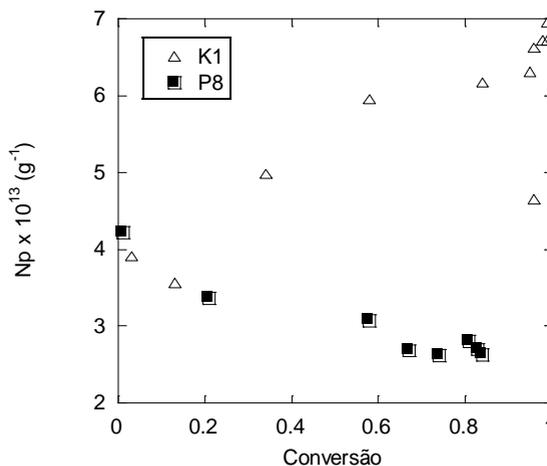
**Figura 4.73** Efeito do tipo de iniciador no diâmetro médio das partículas de reações com miniemulsões expostas por 4 minutos ao ultra-som contendo PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$ , iniciadas com (Δ) 0,07g de KPS e, (■) 0,35g de AIBN.

Contudo, na Figura 4.73, observa-se uma redução dos diâmetros médios das partículas de polímero durante as reações realizadas com KPS. Este fato tem como consequência o aumento do número de partículas ao longo da reação de polimerização com KPS, enquanto que as reações com AIBN, devido a coalescência, tem uma diminuição no número de partículas no decorrer da reação, como apresentam a Figura 4.75, onde se compara os resultados das reações com PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$ . Nas reações com PVOH 88%

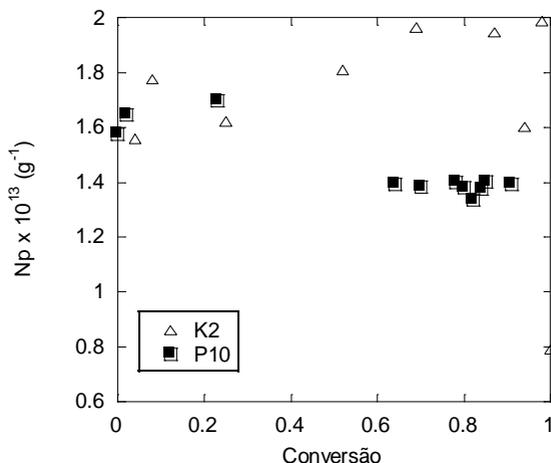
hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , a variação do diâmetro e número de partículas foi bem menos pronunciada, Figura 4.74 e Figura 4.76.



**Figura 4.74** Efeito do tipo de iniciador no diâmetro médio das partículas de reações contendo PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , iniciadas com (Δ) 0,07g de KPS e, (■) 0,35g de AIBN.



**Figura 4.75** Efeito do tipo de iniciador no número de partículas de reações em miniemulsões contendo PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , iniciadas com (Δ) 0,07g de KPS e, (■) 0,35g de AIBN.

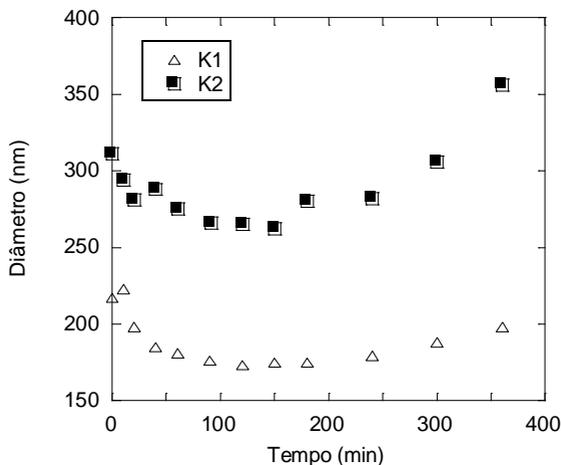


**Figura 4.76** Efeito do tipo de iniciador no número de partículas de reações com miniemulsões expostas por 8 minutos ao ultra-som contendo PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , iniciadas com ( $\Delta$ ) 0,07g de KPS e, ( $\blacksquare$ ) 0,35g de AIBN.

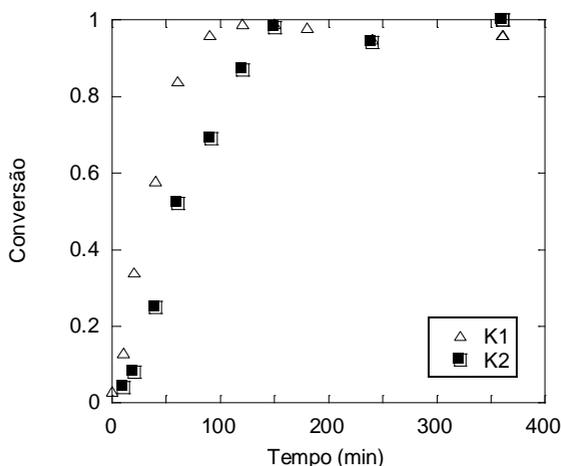
Os resultados apresentados acima para as reações iniciadas com KPS indicam que, além da nucleação das gotas de monômero, também ocorreu o mecanismo de nucleação micelar Segundo Bohórquez *et al.* (2008), tal fato é potencializado pelo uso de altas concentrações de PVOH, onde o seu caráter anfílico apresenta a formação de agregados que atuam como micelas.

Entretanto, a partir da Figura 4.77, a qual apresenta a evolução dos diâmetros médios das reações de KPS com diferentes tipos de PVOH ao longo do tempo de reação, observa-se que um mecanismo de degradação ocorreu no final reação K2.

Associado a nucleação de partícula, ocorreu o mecanismo de degradação por coalescência ao final da reação, apesar de ambas as reações apresentarem, em torno de 150 minutos de reação, conversões acima de 90%, como apresenta a Figura 4.78. Dessa forma, se basear na razão entre número final de partículas poliméricas e número inicial de gotas monoméricas para avaliar a estabilidade fornecida pelo PVOH, pode não ser representativo para o sistema.



**Figura 4.77** Efeito do tipo de estabilizador polimérico sobre o diâmetro das reações em miniemulsões iniciadas com 0,07g de KPS contendo (Δ) PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$  e, (■)PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$ .



**Figura 4.78** Efeito do tipo de estabilizador polimérico sobre a conversão de reações iniciadas com 0,07g de KPS contendo (Δ) PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$  e, (■)PVOH 88% hidrolisado e massa molar igual a  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$ .

As diferenças entre as cinéticas das reações apresentadas na Figura 4.78 pode ser uma consequência do efeito do diâmetro médio das partículas. Sendo que, K1 apresenta um diâmetro médio menor ao longo do

tempo de reação, conseqüentemente, um maior número de partículas, o que contribui para a maior velocidade obtida para esta reação. Nota-se que, K1 e P8 contêm a mesma fase aquosa e, o mesmo ocorre entre K2 e P10, dessa forma, a partir dos dados de viscosidade apresentados anteriormente na Figura 4.69, K1 é menos viscosa que K2, o que contribui na obtenção de menor diâmetro médio no início da reação.

#### 4.5 UTILIZAÇÃO DE MONÔMERO TRIFUNCIONAL

Agentes modificadores auxiliam no processo de recombinação dos radicais formados pela decomposição dos iniciadores, aumentando com isso a probabilidade de enxertia destes agentes na cadeia principal do polímero e/ou entrecruzamento das cadeias, reticulação, dependendo da concentração do agente utilizado na reação (OTAGURO *et al.*, 2004). A escolha do agente modificador em paralelo ao controle adequado dos parâmetros serão os responsáveis pelo sucesso do produto desejado (OTAGURO *et al.*, 2004). Para tanto, com os objetivos de aumentar a resistência mecânica das partículas poliméricas e melhorar a sua visualização por microscopia eletrônica de transmissão, esta etapa do trabalho propõe a utilização de um monômero trifuncional, 2,4,6 – Trialiloxi – 1,3,5 – Triazin , também conhecido como tri-alil-cianureto, TAC, como agente modificador e controlador de formação de ramificações e/ou reticulações. A Figura 4.79 apresenta a estrutura molecular do TAC.

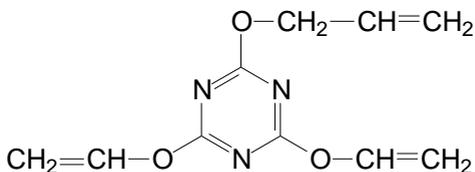


Figura 4.79 Estrutura molecular do monômero acrílico tri-alil-cianureto, TAC.

Para avaliar o efeito da adição de um agente reticulante à reação de polimerização de em miniemulsão de acetato de vinila, dois procedimentos foram adotados, i) adição do TAC na fase orgânica da miniemulsão original e ii) adição TAC aos 150 minutos de reação, com uma vazão de  $0,3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ . Este segundo procedimento foi adotado porque a reticulação prematura do polímero pode eventualmente dificultar a separação de fases durante a polimerização e a formação de partículas com morfologia de nanocápsulas. Sendo que a eficiência do agente reticulan-

te e da metodologia proposta foi avaliada pelo teor de gel formado no sistema em solução e será discutido posteriormente.

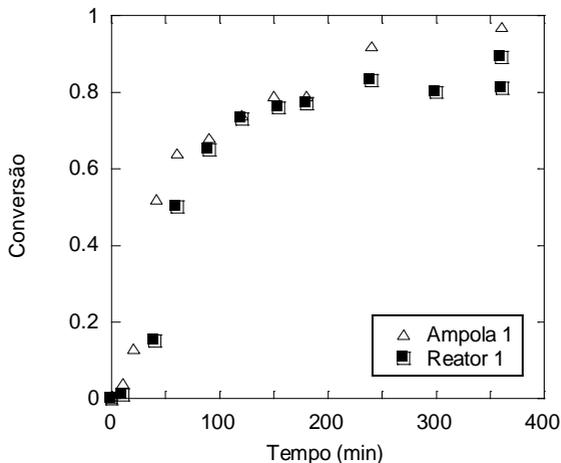
Para realizar o segundo procedimento, experimento (ii), foi necessária que a reação ocorresse em um reator, Unidade experimental B, com agitação, para garantir homogeneidade do sistema após a adição do TAC. Dessa forma, um estudo prévio foi realizado comparando as duas unidades experimentais, ampolas e reator, A e B, respectivamente, com o intuito de verificar o comportamento das reações em miniemulsão para cada sistema. A Tabela 4.21 apresenta as formulações das reações de polimerização em miniemulsão.

Observa-se que, devido ao fato da miniemulsão formada para a reação em reator apresentar maior volume, o tempo de exposição à energia do ultra-som foi aumentado para resultar no mesmo diâmetro inicial das nanogotas obtido para a formulação das reações em ampolas.

A Figura 4.80 apresenta os resultados de conversão. Não foram observadas diferenças pronunciadas nas cinéticas de reação entre as diferentes unidades experimentais. Os resultados obtidos estão de acordo com os resultados de Costa (2008) e de Colmán (2008), respectivamente para reações de polimerização de estireno e de copolimerização de estireno e acrilato de butila, ambas em miniemulsão.

**Tabela 4.21** Formulações das reações de polimerização de acetato de vinila em miniemulsão a 70°C em diferentes unidades experimentais.

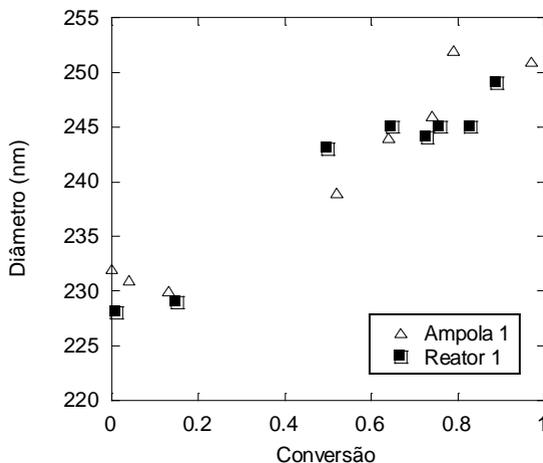
Reagentes	Reação	
	Ampola 1	Reator 1
<b>Fase Orgânica</b>		
VAc (g)	3,000	9,810
Miglyol 812 (g)	3,000	9,810
Lecitina (g)	0,090	0,294
AIBN (g)	0,35	1,145
<b>Fase Aquosa</b>		
Água (g)	24,000	78,480
Tween 80 (g)	0,080	0,262
<b>Temperatura (°C)</b>	70	70
<b>Ultrasonificação</b>	4" 60%	8" 60%
<b>Unidade Experimental</b>	Ampola	Reator



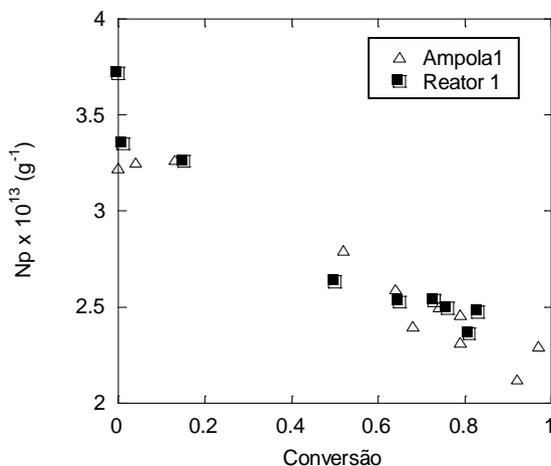
**Figura 4.80** Efeito do tipo de reator sobre a conversão de reações de polimerização realizadas em ( $\Delta$ )ampolas e ( $\blacksquare$ ) reator convencional a 70°C.

Em relação ao diâmetro médio das partículas, Figura 4.81, pode-se observar que, apesar da presença de agitação no reator, ainda ocorre um aumento gradativo do diâmetro ao longo da reação (Reator 1), uma vez que a agitação do meio reação promove também choques entre as partículas, podendo levar também a coalescência. Dessa forma, este aumento no diâmetro médio das partículas e a conseqüente redução do número de partículas, Figura 4.82, são muito similares nas duas unidades experimentais. Dessa forma, apesar das diferenças nas condições de reação de polimerização, tais como, a agitação do sistema, pode-se afirmar que a ausência desta não é um fator que influencia no diâmetro obtido ao longo das reações em ampolas, devido ao fato de o volume de miniemulsão presente por ampola ser inferior a 2 mL.

Visto que não há diferenças importantes entre os resultados obtidos para as diferentes unidades experimentais, o estudo de adição do agente reticulante em diferentes procedimentos experimentais pode ser realizado segundo as formulações apresentadas na Tabela 4.22. Nas reações Ampola 2 e Reator 2, observa-se que 5% de monômero de acetato de vinila foi substituído pelo agente reticulante, TAC. Enfatiza-se que, na reação Ampola 2, a adição do agente reticulante foi no início da reação, juntamente com a fase orgânica da miniemulsão original. Enquanto que no látex Reator 2, o TAC foi adicionado aos 150 minutos de reação com uma vazão de  $0,3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ .



**Figura 4.81** Efeito do tipo de reator sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização realizadas em (Δ)ampolas e (■) reator convencional a 70°C.



**Figura 4.82** Efeito do tipo de reator sobre o número de partículas de reações de polimerização realizadas em (Δ)ampolas e (■) reator convencional a 70°C.

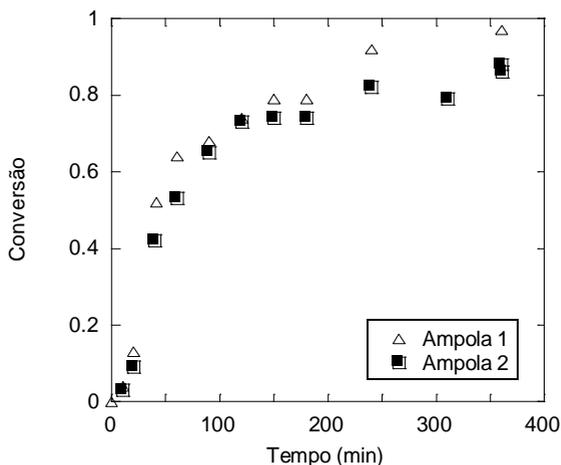
A Figura 4.83 apresenta uma comparação entre as cinéticas de reação dos látices Ampola 1 e Ampola 2. Como pode ser observado nos resultados, as duas reações apresentam evoluções de conversão ao longo do tempo de reação parecidas. Este mesmo comportamento foi observado nas reações no reator, Figura 4.84.

**Tabela 4.22** Formulações das reações de polimerização em miniemulsões a 70°C com diferentes procedimentos de adição do TAC.

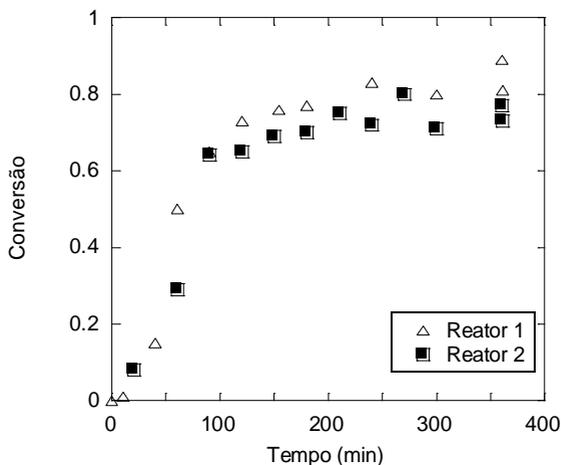
Reagentes	Reação			
	Ampola 1	Reator 1	Ampola 2	Reator 2
<b>Fase Orgânica</b>				
VAc (g)	3,000	9,810	2,850	9,319
Miglyol 812 (g)	3,000	9,810	3,000	9,810
Lecitina (g)	0,090	0,294	0,090	0,294
AIBN (g)	0,35	1,145	0,350	2,145
TAC (g)	-	-	0,15*	0,491**
<b>Fase Aquosa</b>				
Água (g)	24,000	78,480	24,000	78,480
Tween 80 (g)	0,080	0,262	0,080	0,262
<b>Ultrasonificação</b>				
	4" 60%	8" 60%	4" 60%	8" 60%
<b>Unidade Experimental</b>				
	Ampola	Reator	Ampola	Reator

\* TAC adicionado a fase orgânica antes da dispersão.

\*\* TAC adicionado aos 150 minutos de reação.



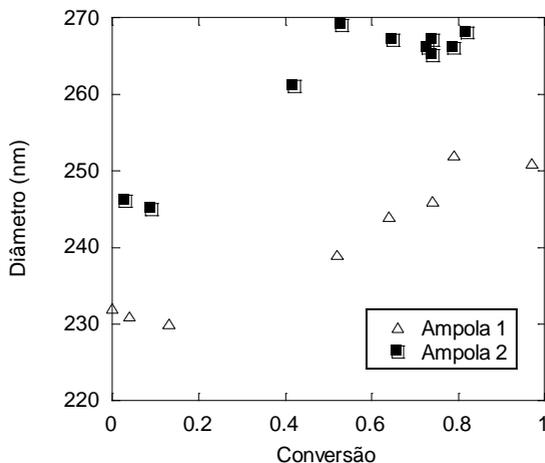
**Figura 4.83** Efeito do TAC sobre a conversão de reações de polimerização realizadas em ampolas (Δ) sem adição e (■) com adição de TAC.



**Figura 4.84** Efeito do TAC sobre a conversão de reações de polimerização realizadas em reator (Δ) sem adição e (■) com adição de TAC.

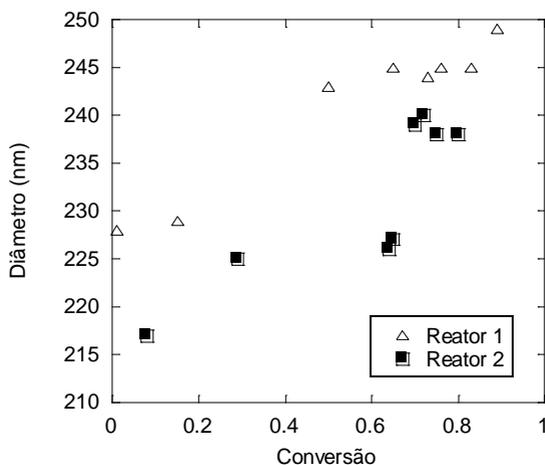
Contudo, diferenças entre os diâmetros médios das partículas obtidos para reações com e sem TAC foram observadas. A Figura 4.85 apresenta as evoluções dos diâmetros em função da conversão das reações realizadas em ampola. Sendo que o diâmetro inicial das nanogotas obtido para o látex Ampola 1, sem TAC na fase orgânica, foi igual a 232 nm, enquanto que para a reação Ampola 2, as nanogotas apresentaram diâmetro médio igual a 243 nm.

A diferença entre os diâmetros iniciais das nanogotas com e sem TAC, Ampola 1 e Ampola 2, se deve principalmente ao aumento da viscosidade proporcionado pelo TAC (13 cP a 30°C, segundo Ficha Técnica versão 1.7, fornecida por Sigma-Aldrich, enquanto que o monômero acetato de vinila apresenta viscosidade igual 0,43 cP a 20°C, segundo *Vinyl Acetate Council*), o que dificulta o quebraimento das nanogotas. Os resultados obtidos para as reações no reator corroboram com tal afirmação, onde ambas as miniemulsões não contêm TAC no início. A Figura 4.86 apresenta as evoluções dos diâmetros médios das reações Reator 1 e Reator 2 em função da conversão.

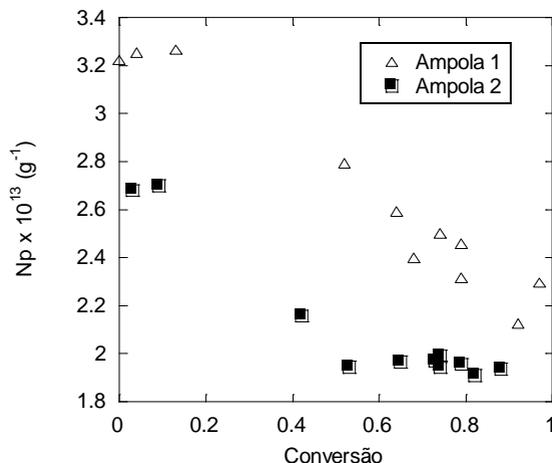


**Figura 4.85** Efeito do TAC sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização realizadas em ampolas ( $\Delta$ ) sem adição e ( $\blacksquare$ ) com adição de TAC.

O fato de a reação Ampola 2 ter apresentado um maior diâmetro tem como consequência um menor número de gotas para esta reação, como se observa na Figura 4.87, a qual apresenta a evolução do número de partículas em função da conversão das reações Ampola 1 e Ampola 2.



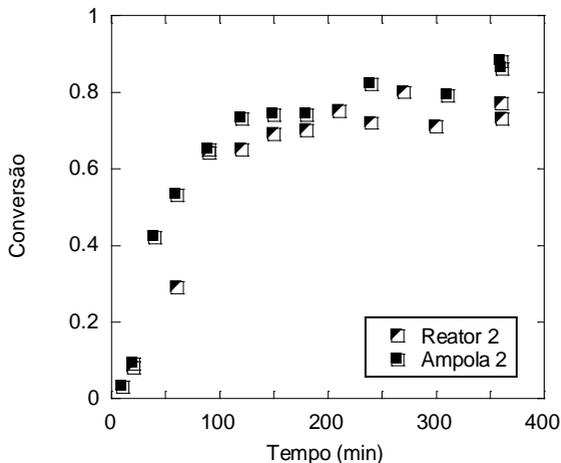
**Figura 4.86** Efeito do TAC sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização realizadas em reator ( $\Delta$ ) sem adição e ( $\blacksquare$ ) com adição de TAC.



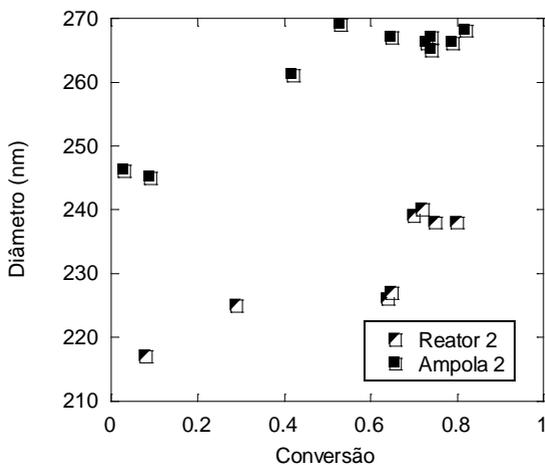
**Figura 4.87** Efeito do TAC sobre o número das partículas de reações de polimerização realizadas em ampolas (Δ) sem adição e (■) com adição de TAC.

Nota-se que, o látex que contém o agente reticulante apresentou o número de partículas constante a partir de 50% de conversão. Primeiramente, devido ao maior diâmetro médio e menor número de gotas e partículas, tem-se uma área superficial total menor, conseqüentemente, um melhor recobrimento das nanopartículas pelo surfatante, evitando assim a coalescência. Outro fator que pode contribuir para tal fato é a adição do TAC, indicando que o mesmo atuou como agente modificador e controlador de formação de ramificação durante a polimerização do acetato de vinila. Onde as nanopartículas se tornam mais rígidas devido à presença de redes de ramificações, evitando a coagulação intrínseca.

A Figura 4.88 e a Figura 4.89 apresentam as evoluções das conversões e dos diâmetros médios das nanopartículas das reações com adição de TAC, Ampola 2 e Reator 2. Enfatiza-se que na reação Reator 2, o agente reticulante é adicionado aos 150 minutos. Observa-se nos resultados um aumento de aproximadamente 6% no diâmetro médio em torno de 68% de conversão para esta reação.



**Figura 4.88** Efeito do tipo de reator sobre a conversão de reações de polimerização com adição de TAC realizadas (□) em reator e (■) em ampola.

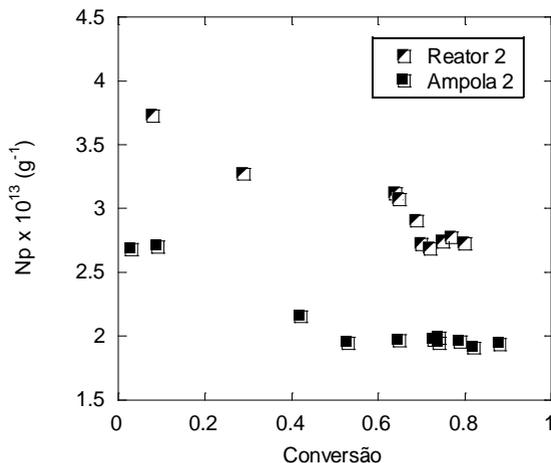


**Figura 4.89** Efeito do tipo de reator sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização com adição de TAC realizadas (□) em reator e (■) em ampola.

Este período corresponde exatamente aos 180 minutos de reação, período que corresponde a primeira amostra retirada após a adição do TAC, como apresenta a Figura 4.88. Para adicionar o agente reticulante, o mesmo é dissolvido em um grama (1g) de acetato de vinila, o qual

pode ser responsável por este aumento de diâmetro, o qual se torna constante após a adição do agente controlador de reticulações.

A Figura 4.90 apresenta a evolução do número de partículas das reações realizadas em diferentes unidades experimentais e com adição de TAC. Observa-se que ambas apresentam número de partículas distinto, entretanto, ambas as reações atingem valores constantes de número de partículas em altas conversões.



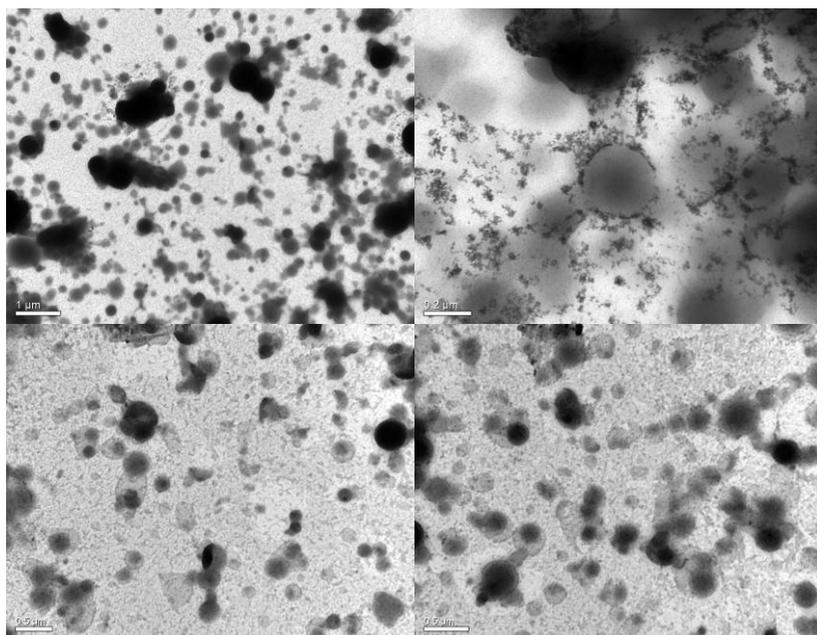
**Figura 4.90** Efeito do tipo de reator sobre o número de partículas de reações de polimerização com adição de TAC realizadas (□) em reator e (■) em ampola

Para avaliar se este efeito corresponde ao TAC, bem como a eficiência dos procedimentos experimentais aplicados na reticulação do polímero, análises de teor de gel pela fração de polímero solúvel em solução foram realizadas com dois procedimentos diferentes. O primeiro consistiu de uma extração com clorofórmio em extrator soxhlet e o segundo, de uma centrifugação com acetona. Os resultados obtidos para o látex Reator 2 foram iguais a 26,5% em massa de polímero reticulado a partir da técnica de extração e, 59,5% em masas a partir de centrifugação com acetona. A diferença entre as técnicas se manteve na análise do látex Ampola 2, onde com a primeira foi obtido 60% em massa de polímero reticulado e com a segunda técnica, 100% de retilação, como apresenta a Tabela 4.23. Portanto, possivelmente na centrifugação com acetona parte do polímero solúvel (não reticulado) ficou retido junto com o polímero insolúvel e, conseqüentemente, esta técnica sobreestimou o teor de polímero insolúvel.

**Tabela 4.23 Resultados obtidos em análise de teor de gel com diferentes técnica para as reações Reator 2 e Ampola 2.**

<b>Látex</b>	<b>Reator 2</b>	<b>Ampola 2</b>
<b>Extrator Soxhlet</b>	26,5%	60%
<b>Centrifugação</b>	59,5%	100%

Em todos os casos uma fração considerável de polímero insolúvel, maior na reação em ampolas na qual o TAC estava presente desde o início, foi formada. Dessa forma, pode-se afirmar que o TAC apresenta a capacidade de reticular o PVAc e, para avaliar o efeito deste na morfologia da partícula, análises por microscopia eletrônica foram realizadas. A Figura 4.91 apresenta os resultados obtidos. Observa-se que a morfologia da nanopartícula não pode ser definida, possivelmente, pelo fato de o agente reticulante dificultar a separação de fases entre polímero e coestabilizador.



**Figura 4.91 Micrografias obtidas a partir de MET da amostra Ampola 2 tratada com solução de 0,1% em massa de UAc filtrada por 30 minutos.**

#### 4.6 APLICAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS PARA A ENCAPSULAÇÃO DA PROGESTERONA

A progesterona, hormônio feminino, é um composto que pode ser incorporado em nanopartículas poliméricas a partir de polimerização em miniemulsão utilizando agentes hidrofóbicos como co-estabilizadores por este ser essencialmente hidrofóbico. A Figura 4.92 apresenta a estrutura molecular da progesterona.

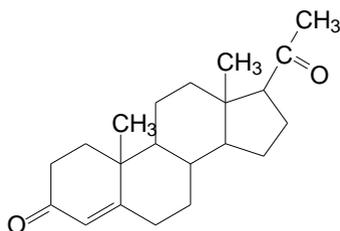


Figura 4.92 Estrutura molecular da progesterona.

Para tanto, reações de polimerização em miniemulsão foram realizadas em ampolas a 70°C, utilizando dois diferentes agentes hidrofóbicos: Miglyol 812 e hexadecano, os quais apresentaram altas conversões ao final da reação, seção 4.2. Sendo que, para verificar a eficiência de encapsulação com os diferentes co-estabilizadores, diferentes morfologias das nanopartículas foram avaliadas: nanoesferas e nanocápsulas. A Tabela 4.24 apresenta as formulações das reações de polimerização em miniemulsão realizadas com progesterona. As formulações das reações análogas sem o hormônio feminino foram apresentadas na seção 4.2, Tabela 4.3. Sendo que o látex N1 corresponde ao látex E1, onde o primeiro contém progesterona e o segundo, não. O mesmo ocorre entre os látices, N2 e C1, e entre N3 e H1. Esta correspondência se refere aos látices apresentados na Tabela 4.24 e Tabela 4.3.

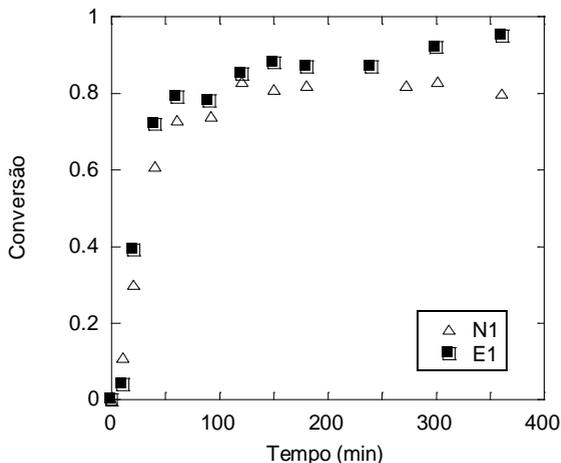
A Figura 4.93 apresenta a evolução das conversões em função do tempo de reação de polimerização visando a formação de nanoesferas sem progesterona, E1, e contendo progesterona, N1.

Pode-se observar que não há um efeito marcante da progesterona sobre a cinética das reações, Figura 4.93, Figura 4.95 e Figura 4.97. O mesmo resultado é obtido para o diâmetro médio das nanoesferas, Figura 4.94 e nanocápsulas de hexadecano, Figura 4.98. Enquanto que, para reações de nanocápsulas com Miglyol 812, observa-se um aumento razoável do diâmetro médio das partículas

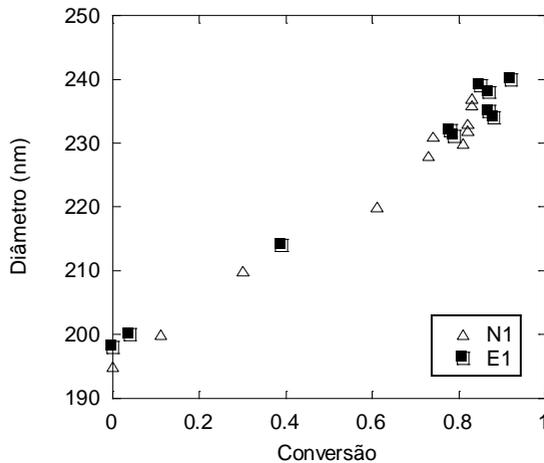
**Tabela 4.24** Formulações das reações em miniemulsão visando a encapsulação da progesterona.

Reagentes	Látex		
	N1	N2	N3
<b>Fase Orgânica</b>			
VAc (g)	5,7	3,0	3,0
Co-estabilizador (g)	0,3	3,0	3,0
Lecitina (g)	Miglyol 812	0,09	Hexadecano
AIBN (g)		0,35	
Progesterona (g)		0,032	
<b>Fase Aquosa</b>			
Água (g)	24,0	24,0	24,0
Tween 80 (g)	0,08	0,08	0,08

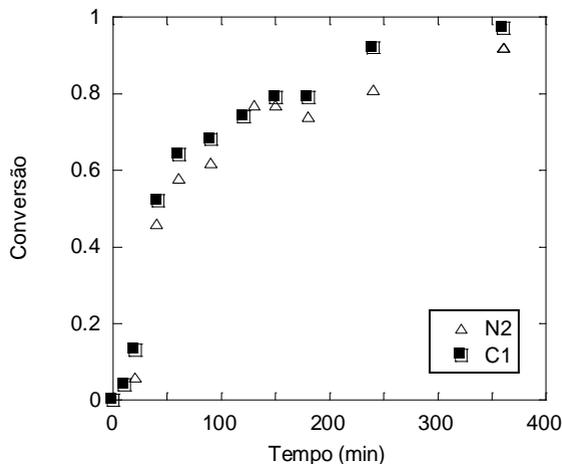
A partir deste estudo comparativo, pode-se avaliar a eficiência de encapsulação da progesterona em nanoesferas e nanocápsulas de Miglyol 812 e hexadecano a partir de espectrometria de UV.



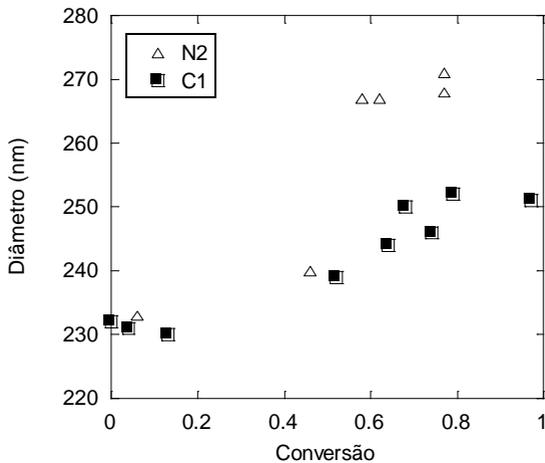
**Figura 4.93** Efeito da progesterona sobre a conversão de reações de polimerização para síntese de nanoesferas (Δ) com 0,032g de progesterona e (■) sem progesterona.



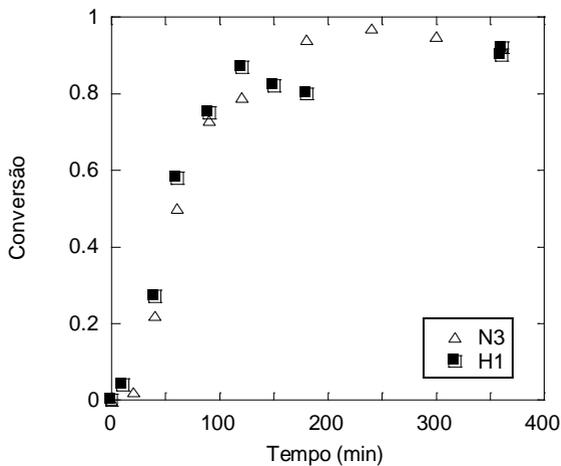
**Figura 4.94** Efeito da progesterona sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização para síntese de nanoesferas (Δ) com 0,032g de progesterona e (■) sem progesterona.



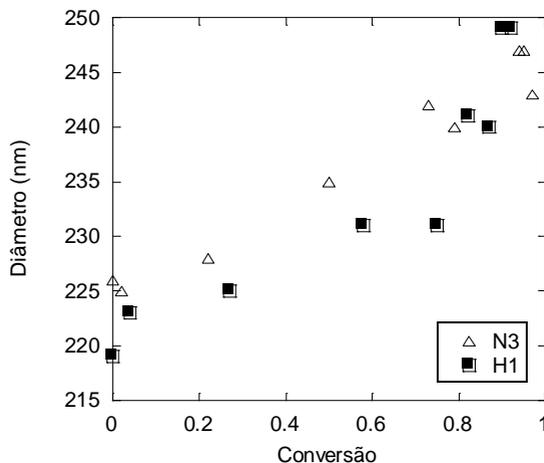
**Figura 4.95** Efeito da progesterona sobre a conversão de reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com Miglyol 812 (Δ) com 0,032g e (■) sem progesterona.



**Figura 4.96** Efeito da progesterona sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com Miglyol 812 (Δ) com 0,032g e (■) sem progesterona.

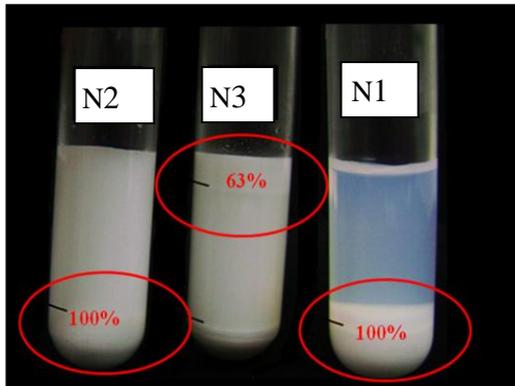


**Figura 4.97** Efeito da progesterona sobre a conversão de reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com hexadecano (Δ) com 0,032g de progesterona e (■) sem progesterona.



**Figura 4.98** Efeito da progesterona sobre o diâmetro médio das partículas de reações de polimerização para síntese de nanocápsulas com hexadecano (Δ) com 0,032g de progesterona e (■) sem progesterona.

Os resultados de absorvância foram bem coerentes nos dois procedimentos de análise, apresentados no item 3.4.9. A partir desta metodologia, observou-se que tanto as nanocápsulas quanto as nanoesferas com Miglyol 812 apresentaram 100% eficiência de encapsulação de progesterona. Com relação as nanopartículas de hexadecano, segundo apresentado na seção 4.2, Figura 4.38, o hexadecano forma tanto nanocápsulas de baixa densidade, quanto nanoesferas, sendo que, a coexistência destes dois sistemas na mesma formulação se deve, provavelmente, ao fato de haver outros mecanismos de nucleação. Dessa forma, após a centrifugação do látex com hexadecano, as nanocápsulas se encontram no sobrenadante e, as nanoesferas precipitadas. A fração analisada em espectrofotometria foi apenas a que se encontrava no sobrenadante, resultando em 63% de encapsulação. A Figura 4.99 apresenta uma ilustração das frações analisadas em espectrofotometria em UV/visível, com as respectivamente eficiências de encapsulação obtidas.



**Figura 4.99** Ilustração das frações analisadas em UV com as respectivas eficiências de encapsulação obtidas.

Como sugerem os resultados obtidos com Miglyol 812, as diferentes morfologias das nanopartículas não influenciam na eficiência de encapsulação. Porém, o que determinar o alto teor de encapsulação em nanocápsulas e nanoesferas de Miglyol 812 é provavelmente a alta solubilidade da progesterona neste meio.

## CAPITULO V

### 5 CONCLUSÕES GERAIS

Neste trabalho foram apresentadas diversas polimerizações em miniemulsão de acetato de vinila, onde nanopartículas não iônicas, bi-compatíveis e estáveis foram obtidas, atendendo os pré requisitos para aplicação na área biomédica.

Quantificar o diâmetro médio das miniemulsões e, qualificar a estabilidade das mesmas a temperatura de reação, foram necessários e de extrema importância, pois na ausência de tais resultados se tornaria difícil estabelecer uma boa reprodutibilidade das miniemulsões subsequentes. A partir dos resultados, observou-se que lecitina e Tween 80 atuam como um bom sistema de surfatante, porém o procedimento de adição do surfatante hidrofílico tem forte ação sobre o diâmetro médio das nanopartículas.

Com relação as cinéticas das reações, assim como a evolução da massa molar, observou-se que ambos dependem fortemente do tipo e quantidade de co-estabilizador aplicado. Miglyol 812 e óleo de castanha do Pará foram aplicados como co-estabilizadores e, os resultados de conversão indicaram que as cinéticas das reações com maior quantidade destes co-estabilizadores são mais lentas. Análises de massa molar do polímero formado a partir de polimerização em miniemulsão com diferentes co-estabilizadores: hexadecano e Miglyol 812 apresentaram uma menor massa molar e distribuição mais larga para o polímero co-estabilizado com Miglyol 812. Tais resultados revelam que este fato se deve, possivelmente, a reações de transferência de cadeia para os triacilgliceróis.

O efeito de diferentes iniciadores também foi avaliado. Os resultados confirmam que a eficiência do iniciador está associada ao *locus* de decomposição dos iniciadores. Iniciador organossolúvel apresenta maior probabilidade de terminação bimolecular, devido ao volume restrito das nanogotas e nanopartículas em que estão confinados. Enquanto que iniciadores hidrossolúveis formam radicais na fase aquosa e, dão início a novas cadeias poliméricas capazes de entrarem nas partículas poliméricas. Como consequência, a cinética das reações com iniciador hidrossolúvel foi mais rápida comparada a com organossolúvel.

Diferentes tipos de PVOH, com diferentes massas molares e grau de hidrólise foram avaliados e os resultados revelam que PVOH com grau de hidrólise entre 80% e 88% proporcionaram maior estabilidade as partículas poliméricas, sendo que os melhores resultados foram obtidos

com 10% em massa com relação ao monômero de PVOH 80% hidrolisado e massa molar igual a  $6000 \text{ g.mol}^{-1}$  e, também com 15% em massa com relação ao monômero de PVOH 88% hidrolisado e  $78000 \text{ g.mol}^{-1}$  de massa molar. Acredita-se que estas concentrações maximizaram a nucleação das gotas. Enquanto que, concentrações acima destas proporcionou a formação de agregados de PVOH na fase aquosa, facilitando a nucleação das partículas por diferentes mecanismos. Concentrações abaixo destas ocasionou coagulação. A estabilidade proporcionada pelo PVOH em polimerização de acetato de vinila é mais complexa do que originalmente se esperava.

Um monômero trifuncional como agente modificador, TAC, foi aplicado com o objetivo de aumentar a resistência mecânica das nanopartículas. Dois procedimentos de adição do TAC a miniemulsão foram adotados, o primeiro no início da reação e o segundo, aos 150 minutos de reação. Para tanto, foi necessário avaliar os efeitos das unidades experimentais sobre a cinética da reação e diâmetro médio das partículas. As reações realizadas em reator e em ampola apresentaram um comportamento semelhante tanto para a cinética, quanto para o diâmetro médio das partículas. Contudo, análises extração por solubilidade apresentaram que o procedimento experimental adotado tem influência sobre o teor de gel. Adicionando o monômero trifuncional no início da reação consegue-se aproximadamente 59,5% em massa de polímero reticulado, enquanto que, adicionando aos 150 minutos de reação, apenas 26%.

Análises de eficiência de encapsulação da progesterona apresentaram que nanopartículas estabilizadas com lecitina e Tween 80 e, com co-estabilizador Miglyol 812 apresentam alta eficiência de encapsulação, provavelmente devido a afinidade do ativo pelos componentes da formulação. Dessa forma, a técnica de polimerização em miniemulsão se apresentou versátil na preparação de nanopartículas contendo componentes hidrofóbicos em apenas uma etapa.

## **5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS**

Para trabalhos futuros, sugere-se verificar a redução da tensão interfacial das gotas com a aplicação de lecitina e Tween 80. Assim como, para descrever detalhadamente como o PVOH se comporta na fase aquosa e proporciona estabilidade ao sistema, sugerem-se estudos da tensão interfacial fornecida pelo sistema PVOH – lecitina.

Acredita-se que, assim como o co-estabilizador, o tipo de iniciador apresente forte influência sobre a massa molar do polímero devido

ao *locus* de decomposição e formação de radicais, para tanto, sugere-se análises de massa molar.

Para verificar a cinética de liberação do hormônio em nanopartículas poliméricas, sugere-se análise de liberação *in vitro*, permitindo verificar o efeito da morfologia da nanopartícula sobre a taxa de liberação, assim como, a influência da massa molar do polímero. Sendo o poli(acetato de vinila) um polímero biodegradável, verificar como a taxa de erosão da partícula influencia na liberação controlada do fármaco e, o efeito da reticulação do polímero com TAC sobre estes dois fatores.



## CAPITULO VI

### 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIZPURUA, I.; AMALVY, J. I.; BARANDIARAN, M. J.; Influence of the Polymeric Hydrophobe on the Kinetics of Vinyl Acetate Miniemulsion Polymerization; *Colloids and Surfaces A: Physico-chemical and Engineering Aspects*, v. 166; pp 59–66; 2000;
- AIZPURUA, I.; BARANDIARAN, M. J.; Comparison Between Conventional Emulsion and Miniemulsion Polymerization of Vinyl Acetate in a Continuous Stirred Tank Reactor; *Polymer*, v. 40, pp. 4105 – 4115, 1999;
- AL-SABAGH, A. M.; The Relevance HLB of Surfactants on The Stability of Asphalt Emulsion, *Colloids and Surfaces*, v. 204, pp. 73 – 83, 2002;
- ALDUNCIN, J. A.; FORCADA, J.; ASUA, J. M.; Miniemulsion Polymerization Using Oil – Soluble Initiators; *Macromolecules*, v. 27, n. 8; pp 2256 – 2261, 1994;
- ANTONIETTI, M.; LANDFESTER, K.; Polyreactions in Miniemulsions, *Progress in Polymer Science*, v. 27, pp 689 – 757, 2002;
- ARANHA, I. B.; LUCAS, E. F.; Poli(álcool vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrofílico/Lipófilo; *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 11, n. 4, PP 174 – 181, 2001;
- ASUA, J. M.; Miniemulsion Polymerization, *Progress in Polymer Science*, v. 27, pp. 1283 – 1346, 2002;
- AUTRAN, C.; CAL, J. C.; ASUA, J. M.; (Mini)emulsion Polymerization Kinetics Using Oil-Soluble Initiators; *Macromolecules*, v. 40, n. 17, pp 6233 – 6238, 2007.
- AZEVEDO, M. M. M., Nanoesferas e Liberação Controlada de Fármacos, *Revisão Bibliográfica do LQES – Instituto de Química, UNICAMP*, pp. 1-16, 2002;
- BAHATTAB, M. A.; Preparation of Poly(vinyl acetate) Latex with Ultrasonic and Redox Initiation; *Journal of Applied Polymer Science*, v. 98, pp 812 – 817, 2005;
- 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*, v. 206, pp 2284-2291, 2005;

- BERNARDY, N.; BARCELOS, E. I.; SENNA, E. L.; ARAUJO, P. H. H.; SAYER, C.; Miniemulsion Polymerization Reactions For The Formation Of Biocompatible Nanocapsules. Effect Of Monomer Type; in *Anais XVII COBEQ*, Recife, 2008;
- BOHÓRQUEZ, S. J.; ASUA, J. M.; Poly(vinyl alcohol) Grafting in Miniemulsion Polymerization; *Macromolecules*, v. 41, n. 22, pp 8597 – 8602, 2008;
- BRANDRUP, J.; IMMERGUT, E. H.; GRULKE, E. A.; BLOCH, D.; Polymer Handbook, 4<sup>th</sup> Edition, 1999;
- BRIGGER, I.; CHAMINADE, P.; MARSAUD, V.; APPEL, M.; BERNARD, M.; GURNY, R.; RENOIR, M.; COUVREUR, P.; Tamoxifen Encapsulation within Polyethylene Glycol-Coated Nanospheres. A New Antiestrogen Formulation. *Int J Pharm.*, v. 214, pp. 37-42, 2001;
- CARRÀ, S.; SLIEPCEVICH, A.; CANEVAROLO, A.; CARRÀ, S.; Grafting and Adsorption of Poly(vinyl alcohol) in Vinyl Acetate Emulsion Polymerization; *Polymer*, v. 46, pp 1379 – 1384, 2005;
- CHAI, X.-S.; HOU, Q. X.; SCHORK, F. J.; Determination of Residual Monomer in Polymer Latex by Full Evaporation Headspace Gas Chromatography; *Journal of Chromatography A*, v. 1040, pp 163 – 167, 2004;
- CHELLAT, F.; MERHI, Y.; MOREAU, A.; YAHIA, L.; Therapeutic Potencial of Nanoparticulate Systems for Macrophage Targeting; *Biomaterials*; v. 26, pp. 7260 – 7275, 2005;
- CHOU Y.J.; EL-AASSER, M. S.; VANDERHOFF J.W.; Mechanism of Emulsification of Styrene Using Hexadecyltrimethylammonium Bromide-cetyl Alcohol Mixture, *Journal. Dispers. Sci. Technol.*, v. 1, pp. 129-150, 1980;
- CHUNHIENG, T.; GOLI, T.; PIOMBO, G.; PIOCH, D.; BROCHIER, J.; MONTET, D.; Recent Analysis of the Composition of Brazil Nut *Bertholletia Excelsa*, *Bois Et Forêts des Tropiques*, v. 2, n 280, pp. 91 – 98; 2004;
- COLMÁN, M. M. E.; Incorporação de Poliestireno em Reações de polimerização em Miniemulsão, *Dissertação de Mestrado em Eng. Química – Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, UFSC, Florianópolis*, 2008;
- COSTA, L.; Nanoencapsulação de Partículas Inorgânicas através da Técnica de Polimerização em Miniemulsão, *Qualificação de Doutorado em Eng. Química – Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, UFSC, Florianópolis*, 2008;

- EGRET, H.; DIMONIE, V. L.; SUDOL, E. D.; KLEIN, A.; EL-AASSER, M. S.; Characterization of Grafting in the Emulsion Polymerization of Vinyl Acetate Using Poly(vinyl alcohol) as Stabilizer, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 82, pp. 1739 – 1747, 2001;
- EL-AASSER, M. S.; MILLER, C. M.; Preparation of Latexes Using Miniemulsion, In: *Asua J. M., editor. Polymeric Dispersions. Principles and Applications. Dordrecht: Kluwer*, pp. 109 – 126, 1997;
- FERGUSSON, C. J.; RUSSELL, G. T.; GILBERT, R. G.; Synthesis of Latices with Polystyrene Cores and Poly(vinyl acetate) Shells. 1. Use of Polystyrene Seeds; *Polymer*, v. 43, pp 6371 – 6382, 2002;
- FERGUSSON, C. J.; RUSSELL, G. T.; GILBERT, R. G.; Synthesis of Latices with Hydrophobic Cores and Poly(vinyl acetate) shells. 2. Use of Poly(vinyl acetate) seeds; *Polymer*, v. 44, pp. 2607 – 2619, 2003;
- FERREIRA, E. S.; SILVEIRA, C. S.; LUCIEN, V. G.; AMARAL, A. S.; Caracterização Físico-Química da Amêndoa, Torta e Composição dos Ácidos Graxos Majoritários do Óleo Bruto da Castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa* H.B.K), *Alim. Nutr., Araraquara*, v. 17, pp. 203 – 208, 2006;
- FICHA TÉCNICA 22225 disponível em <http://www.polysciences.com/SiteData/docs/22225/c0fa5c74d68e607bc12b8aeb19172717/22225.pdf>, acesso em fevereiro de 2010;
- FICHA TÉCNICA 15132 disponível em <http://www.polysciences.com/SiteData/poly/uploads/15132.pdf>, acesso em fevereiro de 2010;
- FICHA TÉCNICA 04397 disponível em <http://www.polysciences.com/SiteData/poly/uploads/04397.pdf>, acesso em fevereiro de 2010;
- FICHA TÉCNICA 291609 versão 1.7, fornecida por Sigma-Aldrich em julho de 2009;
- FONTENOT, K.; SCHORK, F. J.; Sensitivities of Droplet Size and Stability in Monomeric Emulsions; *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 32, n. 2, pp 373 – 385, 1993;
- GHAZALY, H. M.; DANIELS, E. S.; DIMONIE, V. L.; KLEIN, A.; EL-AASSER, M. S.; Miniemulsion Copolymerization of n-Butyl Methacrylate with Crosslinking Monomers, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 81, pp. 1721 – 1730, 2001;
- GIBBS, B. F.; Encapsulation in the Food Industry: A Review, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v. 50, pp. 213 – 224, 1999;

- GILBERT, R. G.; Emulsion Polymerization, A Mechanistic Approach, *Academic Press: San Diego*, 1995;
- GONZÁLEZ-ORTIZ, L. J.; ASUA, J. M.; Development of Particle Morphology in Emulsion Polymerization. 1. Cluster Dynamics, *Macromolecules*; v. 28, pp. 3135 – 3145, 1995;
- GRAILLAT, C.; GUYOT, A.; High Solids Vinyl Acetate Polymers from Miniemulsion Polymerization; *Macromolecules*, v. 36, n. 17, pp 6371 – 6377, 2003;
- HANSEN, F. K.; UGELSTAD, J.; Particle Nucleation in Emulsion Polymerization. IV. Nucleation in Monomer Droplets, *Journal of Polymer Science*, v. 17, pp. 3069 – 3082, 1979;
- HEREDIA, V.; BIANCO, I. D.; TRÍBULO, H.; FERRO SEOANE, M.; FAUDONE, S.; CUFFINI, S. L.; DEMICHELIS, N. A.; SCHALLIOL, H.; BELTRAMO, D. M.; Polyisoprene Matrix for Progesterone Release: In Vitro and In Vivo Studies, *International Journal of Pharmaceutics*, v 382, pp. 98 – 103, 2009;
- HUANG, H.; ZHANG, H.; LI, J.; CHENG, S.; HU, F.; TAN, B.; Miniemulsion Copolymerization of Styrene and Butyl Acrylate Initiated by Redox System at Lower Temperature – Preparation and Polymerization of Miniemulsion; *Journal of Applied Polymer Science*, v. 68, pp. 2029 – 2039, 1998;
- HUANG, X.; SUDOL, E. D.; DIMONIE, V. L.; ANDERSON, C. D.; EL-AASSER, M. S.; Stability in Styrene/HD Miniemulsions Containing a RAFT agent; *Macromolecules*, v.39, n. 20, pp. 6944 – 6950, 2006;
- KIM, J.W; JOE, Y. G.; SUH, K. D., Poly(methyl methacrylate) Hollow Particles by Water-in-Oil Emulsion Polymerization, *Colloids Polym. Sciences*, v. 277, pp. 252-256, 1999;
- KIM, N.; SUDOL, E. D.; DIMONIE, V. L.; EL-AASSER, M. S.; Poly(vinyl alcohol) Stabilization of Acrylic Emulsion Polymers Using Miniemulsion Approach; *Macromolecules*, v. 36, n. 15, pp 5573 – 5579, 2003;
- KREUTER, J., Nanoparticle-based drug delivery systems; *Journal Control Release*, v. 16, pp 169- 176; 1991;
- LAMBERT, G.; FATTAL, E.; COUVREUR, P.; Nanoparticulate Systems for the Delivery of Antisense Oligonucleotides, *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 47, pp. 99 – 112, 2001;
- LANDFESTER, K.; Preparation of Polymer and Hybrid Colloids by Miniemulsion for Biomedical Applications; *Colloidal Polymers – Synthesis and Characterization*, Chapter 9, 2003;

- LANDFESTER, K.; Synthesis of Colloidal Particles in Miniemulsions; *Annu. Rev. Mater. Res.*, v. 36, pp. 231 – 279, 2006;
- LANDFESTER, K.; BECHTHOLD, N.; TIARKS, F.; ANTONIETTI, M.; Formulation and Stability Mechanisms of Polymerization Miniemulsions, *Macromolecules*, v. 32, pp. 5222 – 5228, 1999;
- LARA-CENICERAS, A. C.; RIVERA-VALLEJO, C.; JIMÉNEZ-REGALADO, E.; Synthesis and Characterization of Telechelic Polymers Obtained by Micellar Polymerization, *Polymer Bulletin*, v. 59, pp. 499 – 508, 2007;
- LATHA, M. S.; LAL, A. V.; KUMARY, T. V.; SREEKUMAR, R.; JAYAKRISHNAN, A.; Progesterone Release from Glutaraldehyde Cross-linked Casein Microspheres: In Vitro Studies and In Vivo Response in Rabbits; *Contraception*, v. 61, pp. 329 – 334, 2000;
- LOWE, P. J.; TEMPLE C. S., Calcitonin and insulin in isobutylcyanoacrylate nanocapsules: protection against proteases and effect on intestinal absorption in rats. *Journal Pharm. Pharmacol*, v.46, pp. 547-552, 1994;
- LUO, Y.; SCHORK, F. J.; Emulsion and Miniemulsion Polymerizations with an Oil-Soluble Initiator in the Presence and Absence of an Aqueous-Phase Radical Scavenger; *Journal of Polymer Science*, v. 40, pp. 3200 – 3211, 2002;
- LUO, Y.; ZHOU, X.; Nanoencapsulation of Hydrophobic Compound by a Miniemulsion Polymerization Process; *Journal of Polymer Science*, v. 42, pp. 2145 – 2154, 2004;
- MAGALLANES GONZÁLES, G. S.; DIMONIE, V. L.; SUDOL, E. D.; YUE, H. J.; KLEIN, A.; EL-AASSER, M. S.; Characterization of Poly(vinyl alcohol) during the Emulsion Polymerization of Vinyl Acetate using Poly(vinyl alcohol) as Emulsifier, *Journal of Polymer Science*, v.34, pp. 849 – 862, 1996;
- MILLER, C. M.; BLYTHE, P. J.; SUDOL, E. D.; SILEBI, C. A.; EL-AASSER, M. S.; Effect of the Presence of Polymer in Miniemulsion Droplets on the Kinetics of Polymerization; *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, v. 32, pp 2365 – 2376, 1994;
- ODIAN, G.; Principles of Polymerization; 3<sup>a</sup> Edição, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991;
- OTAGURO, H.; ARTEL, B. W. H.; PARRA, D. F.; CARDOSO, E. C. L.; LIMA, L. F. C. P.; LUGÃO, A. B.; Comportamento do Polipropileno em Presença de Monômeros Trifuncionais no Estado

- Fundido e sua Influência na Morfologia; *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 14; n. 2; PP. 99 – 104; 2004;
- OUTCALT, S.; LAESECKE, A.; FORTIN, T. J.; Density and Speed of Sound Measurements of Hexadecane; *Journal Chem. Thermodynamics*, doi:10.1016/j.jct.2010.01.003, 2010;
- PARK, S-J; KIM, K-S; Influence of Hydrophobe on the Release Behavior of Vinyl Acetate Miniemulsion Polymerization, *Colloids and Surfaces B*, v. 46, pp 52 – 56, 2005;
- RAJOT, I., BÔNE, 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*, v. 36, n. 20, pp 7484-7490, 2003;
- RAMIREZ, J. C.; HERRERA-ORDONEZ, J.; GONZALEZ, V. A.; Kinetics of Styrene Minisuspension Polymerization Using a Mixture PVA-SDS as Stabilizer; *Polymer*, v. 47, pp 3336 – 3343, 2006;
- RÜBE, A.; HAUSE, G.; MÄDER, K.; KOHLBRECHER, J.; Core-shell Structure of Miglyol/poly(D,L-Lactide)/Poloxamer nanocápsulas Studied by Small-angle Neutron Scattering, *Journal of Controlled Release*, v. 107, pp. 244 – 252, 2005;
- SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R; Caracterização e Estabilidade Físico-química de Sistemas Poliméricos Nanoparticulados para Administração de Fármacos; *Química Nova*, v. 26, n 5, PP 726 – 737, 2003;
- SCHMIDTS, T.; DOBLER, D.; NISSING, C.; RUNKEL, F.; Influence of Hydrophilic Surfactants on the Properties of Multiple W/O/W Emulsions, *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 338, pp 184 – 192, 2009
- SCHORK, F. J.; LUO, Y.; SMULDERS, W.; RUSSUM, J. P; BUTTÉ, A.; FONTENOT, K.; Miniemulsion Polymerization, *Adv. Polym. Sci.*, v. 175, pp. 129 – 255, 2005;
- SOOD, A.; Increasing PVAc Emulsion Polymerization Productivity an Industrial Application, *Indian Journal of Chemical Technology*, v. 17, pp. 34 – 42, 2010;
- STUBBS, J. M.; SUNDBERG, D. C.; Nonequilibrium Morphology Development in Seeded Emulsion Polymerization. V. The Effect of Crosslinking Agent, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 102, pp. 2043 – 2054, 2006;

- SOPPIMATH, K. S.; AMINABHAVI, T. M.; KULKARNI, A. R.; RUDZINSKI, W. E.; Biodegradable Polymeric Nanoparticles as Drug Delivery Devices; *Journal of Controlled Release*, v. 70, pp 1 – 20, 2001;
- TIARKS, F.; LANDFESTER, K.; ANTONIETTI, M.; Preparation of Polymeric Nanocapsules by Miniemulsion Polymerization, *Langmuir*, v. 17, pp. 908-918, 2001;
- VASCONCELOS, C. A. C.; FAZAN, V. P. S.; MOORE, K. C.; VALENÇA, M. M.; Histologic Protocol for Preparation of Peripheral Nerves for Transmission Electron Microscopy, *Neurobiology*, v. 72, pp. 175 – 181, 2009;
- VINYL ACETATE COUNCIL (VAC), disponível em <http://www.vinylacetate.org/properties.pdf>, ultimo acesso em fevereiro de 2010;
- WANG, S.; SCHORK, F. J.; Miniemulsion Polymerization of Vinyl Acetate with Nonionic Surfatant, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 54, pp. 2157 – 2164, 1994;
- WATNASIRICHAIKUL, S.; DAVIES, N. M.; RADES, T.; TUCKER, I. G., Preparation of biodegradable insulin nanocapsules from biocompatible microemulsions, *Pharm Res*, v. 17, pp. 684-689, 2000;
- WISNIAK, J.; CORTEZ, G.; PERALTA, R. D.; INFANTE, R.; ELIZALDE, L. E.; AMARO, T. A.; GARCÍA, O.; SOTO, H.; Density, Excess Volume, and Excess Coefficient of Thermal Expansion of the Binary Systems of Dimethyl Carbonate, with Butyl Methacrylate, Allyl Methacrylate, Styrene, and Vinyl Acetate at T = (293,5, 303,15, and 313,15)K, *Journal Chem. Thermodynamics*, v 40, pp. 1671 – 1683, 2008;
- WU, H.; SUN, F.; DIMONIE, V.; KLEIN, A., US Patent, 5,834,526, *Chem. Abstr.*, 129, 344039, 1998;
- YUKI, K.; NAKAMAE, M.; SATO, T.; MARUYAMA, H.; OKAYA, T.; Physical Properties of Acrylic Copolymer Emulsions Using Poly(vinyl alcohol) as a Protective Colloid in Comparison with those Using Surfactants, *Polymer International*, v. 49, pp. 1629 – 1635, 2000;