

PUCRS

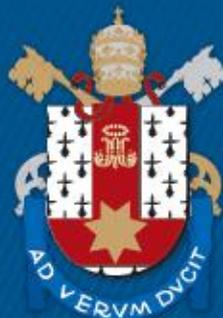
ESCOLA POLITÉCNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS
MESTRADO EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS

ARTHUR FAGUNDES CAVASSA

**PROJETO E IMPLANTAÇÃO DE UMA UNIDADE DE ENCAPSULAÇÃO PELA TECNOLOGIA
SAILA**

Porto Alegre
2021

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

Ficha Catalográfica

C377p Cavassa, Arthu Fagundes

Projeto e implantação de uma unidade de encapsulação pela tecnologia SAILA / Arthu Fagundes Cavassa. – 2021.
100.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Cassel.

1. Nanocápsulas. 2. SAILA. 3. Supercrítico. 4. Equipamento. I. Cassel, Eduardo. II. Título.



PROJETO E IMPLANTAÇÃO DE UMA UNIDADE DE ENCAPSULAÇÃO PELA TECNOLOGIA SAILA

ARTHUR FAGUNDES CAVASSA
ENGENHEIRO QUIÍMICO

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS**

Porto Alegre
Janeiro, 2021



PROJETO E IMPLANTAÇÃO DE UMA UNIDADE ENCAPSULAÇÃO PELA TECNOLOGIA SAILA

ARTHUR FAGUNDES CAVASSA
ENGENHEIRO QUÍMICO

ORIENTADOR: PROF. DR. EDUARDO CASSEL

Dissertação de Mestrado realizada no Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais (PGETEMA) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre/Doutor em Engenharia e Tecnologia de Materiais.

**Porto Alegre
Janeiro, 2021**



PROJETO E IMPLANTAÇÃO DE UMA UNIDADE DE ENCAPSULAÇÃO PELA TECNOLOGIA SAILA

CANDIDATO: ARTHUR FAGUNDES CAVASSA

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

DR. EDUARDO CASSEL - ORIENTADOR

BANCA EXAMINADORA

DR. RAFAEL NOLIBOS ALMEIDA - PUCRS

DRA. NARA REGINA DE SOUZA BASSO - PGETEMA - PUCRS

*“Se a educação sozinha não
transforma a sociedade, sem ela
tampouco a sociedade muda”
(Paulo Freire)*

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, amigos e colegas de laboratório (LOPE).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a todos os meus familiares, em especial minha mãe Regina Fagundes e minha namorada Tatiana Swatek, que sempre me deram forças e me apoiaram incondicionalmente, incentivando e acreditando em mim e no meu potencial.

Ao orientador Prof. Dr. Eduardo Cassel pelo apoio constante e irrefutável, pela confiança depositada em mim, e pelos inúmeros auxílios indispensáveis para o desenvolvimento deste trabalho.

À CAPES, pela oportunidade de bolsa de estudos.

E por fim, aos colegas do Laboratório de Operações Unitárias (LOPE) da PUCRS pelo convívio diário, paciência, amizade e pelo companheirismo nos momentos de necessidade e nervosismo.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	7
AGRADECIMENTOS	8
SUMÁRIO	9
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE QUADROS	14
LISTA DE SÍMBOLOS	15
LISTA DE ABREVIATURAS	16
RESUMO	17
ABSTRACT	18
1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivos Específicos	22
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1. Micro/nano cápsulas	23
3.1.1. Micro/nanocápsulas Poliméricas.....	25
3.1.2. Fluidos Supercríticos.....	29
3.2. Técnicas de formação de micro/nanocápsulas	32
3.2.1. <i>Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)</i>	34
3.2.2. <i>Supercritical Antisolvent (SAS)</i>	36
3.2.3. <i>Supercritical Assisted Injection in Liquid Antisolvent (SAILA)</i>	37
3.3. Formação de partículas	39
3.3.1. Equilíbrio termodinâmico.....	39
3.3.2. Solubilidade.....	42
3.3.3. Nucleação e crescimento de partículas	45
4. MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.1. Avaliação da planta existente	47
4.2. Projeto do fluxograma teórico.....	52
4.3. Componentes e equipamentos	54
4.3.1. Bomba.....	54

4.3.2. Vasos	56
4.3.3. Trocador de calor	58
4.3.4. Injetor	59
4.3.5. Válvulas, sensores e conexões.....	60
4.4. Testes de funcionamento	61
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	69
5.1. Fluxograma do processo SAILA	69
5.2. Adequações mecânicas	70
5.3. Incorporação do fluxograma na unidade híbrida existente	74
5.4. Testes de funcionamento	77
5.5. Produção de nanopartículas	82
6. CONCLUSÕES	88
7. PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
APÊNDICE A – MANUAL DE OPERAÇÃO DA UNIDADE SAILA	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 - Tipos de nanopartículas.....	26
Figura 3.2 - Diagrama de fases	30
Figura 3.3 - Resumo das contribuições de polímeros e CO ₂ na formação de nanopartículas.....	33
Figura 3.4 - Representação do processo RESS.....	35
Figura 3.5 - Representação do processo SAS	37
Figura 3.6 - Equipamento SAILA simplificado	38
Figura 3.7 - Equilíbrio de fases entre CO ₂ e um solvente orgânico	44
Figura 3.8 - Projeção da mudança de fase com a adição de um antissolvente.....	45
Figura 4.1 - Fluxograma de blocos das etapas constituintes da metodologia.	47
Figura 4.2 - Fluxograma de processo da unidade de extração supercrítica.....	48
Figura 4.3 - Fluxograma de processo da unidade híbrida	49
Figura 4.4 - Descrição esquemática do processo SAILA	53
Figura 5.1 - Fluxograma do processo SAILA.....	69
Figura 5.2 - Injetor utilizado e sua visão inferior (A), superior (B) e lateral (C)	72
Figura 5.3 - Adaptação realizada para alimentar o fluido resultante do vaso de mistura para o injetor no vaso expensor	74
Figura 5.4 - Ilustração da unidade de precipitação de partículas pela técnica SAS ..	75
Figura 5.5 - Ilustração da unidade de precipitação de partículas pela técnica SAILA	75
Figura 5.6 - Fluxograma da unidade híbrida após a implantação do processo SAILA	76

Figura 5.7 - Unidade híbrida de extração supercrítica e encapsulação pela tecnologia SAILA	77
Figura 5.8 - Tempo de retenção da fase orgânica na unidade SAILA.....	79
Figura 5.9 - Vazão mássica de CO ₂ e vazão volumétrica da fase orgânica na unidade SAILA em diferentes pressões	80
Figura 5.10 – Distribuição do tamanho das partículas de α -bisabolol e PLA analisadas pelo Zetasizer.....	84
Figura 5.11 - Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura das nanocápsulas I.	86
Figura 5.12 - Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura II das nanocápsulas I	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Composição da fase orgânica utilizada na encapsulação de α -bisabolol em PLA.....	65
Tabela 4.2 - Composição do líquido antissolvente utilizado na encapsulação de α -bisabolol em PLA.	65
Tabela 4.3 - Condições de processo utilizados na encapsulação de α -bisabolol em PLA.....	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 3.1 - Classificação e exemplo de polímeros biodegradáveis.....	27
Quadro 3.2 - Polímeros sintéticos usualmente aplicados na formulação de nanocápsulas	28
Quadro 5.1 - Valores parciais de volume da unidade SAILA.....	78
Quadro 5.2 - Volume total médio da unidade SAILA.....	78
Quadro 5.3 - Vazão de CO ₂ na unidade SAILA a diferentes pressões.....	80
Quadro 5.4 - Comparativo entre a vazão de CO ₂ obtido experimentalmente x calculado.	82
Quadro 5.5 - Valores médios de diâmetro e potencial zeta das partículas de α -bisabolol e PLA.....	84

LISTA DE SÍMBOLOS

f_i	Fugacidade	Adimensional
ϕ_i	Coeficiente de atividade	Adimensional
p_i^{Sat}	Pressão de saturação	bar
\bar{v}_i	Volume molar	$\text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$
P	Pressão	bar
R	Constante dos gases ideais	$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \text{K}^{-1}$
T	Temperatura	K
y_i	Fração molar na fase gasosa	Adimensional
S	Saturação	Adimensional
ΔG	Variação da energia livre de Gibbs	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
k	Constante de Boltzmann	$\text{J} \cdot \text{K}^{-1}$
σ	Tensão superficial	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
T_n	Taxa de nucleação	$\text{Nucleos} \cdot \text{m}^{-3} \text{s}^{-1}$
r	Raio	m
C_p	Capacidade calorífica a pressão constante	$\text{kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \text{K}^{-1}$
V	Volume	m^3
α	Coeficiente de expansão térmica	K^{-1}
μ_{JT}	Coeficiente Joule-Thomson	$\text{K} \cdot \text{bar}^{-1}$

LISTA DE ABREVIATURAS

RESS	<i>Rapid Expansion of Supercritical Solutions</i>
SAS	<i>Supercritical Antisolvent</i>
SAILA	<i>Supercritical Assisted Injection on a Liquid Antisolvent</i>
NP	Nanopartículas
NC	Nanocápsulas
NCP	Nanocápsulas poliméricas
FSC	Fluido supercrítico
LAS	Líquido antisolvente
LEX/GXL	Líquido expandido

RESUMO

CAVASSA, Arthur F. **PROJETO E IMPLANTAÇÃO DE UMA UNIDADE DE ENCAPSULAÇÃO PELA TECNOLOGIA SAILA**. Porto Alegre. 2021. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL.

A nanotecnologia oferece novos usos a materiais e/ou produtos, seja devido à reduzida escala, permitindo uma melhor dissolução e penetração, ou à mudança em suas propriedades. Neste contexto, nanoencapsulação emerge como uma forte e eficaz alternativa na proteção de compostos, prolongamento no tempo de vida ou facilitação no transporte. Alicerçado nesses conceitos, as nanocápsulas impulsionam diferentes avanços na entrega, formulação e aplicabilidade de diversos produtos, com destaque aos compostos naturais. *Supercritical Assisted Injection in a Liquid Antisolvent* (SAILA) é uma técnica que deriva da tecnologia *Supercritical Antisolvent* (SAS), sendo destinada à formação de nanocápsulas. Esta se resume à promoção de contato entre um fluido no estado supercrítico e uma fase orgânica pré-preparada, resultando em uma mistura líquida que, direcionada para um injetor, é expandida em um vaso contendo líquido antissolvente, atuando como força motriz para a atomização e formação das nanocápsulas. Neste contexto, este trabalho tem por objetivo projetar e implantar uma unidade piloto do processo SAILA. Inicialmente foi proposto um fluxograma de processo, seguido do dimensionamento e aquisição de vasos, tubulações, conexões, válvulas e outros acessórios necessários. Para validação do equipamento, nanocápsulas de α -bisabolol em um revestimento polimérico de políácido láctico (PLA) foram produzidas e analisadas através de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espalhamento dinâmico de luz (DLS). Como resultado, nanocápsulas esféricas de diâmetro médio $169,4 \pm 3,5$ nm e potencial zeta de $-25,3 \pm 0,816$ mV foram obtidos. Os ensaios foram realizados em triplicata e os baixos valores dos coeficientes de variação, sendo 2,06% e 3,22% respectivamente, indicam uma boa estabilidade e reprodutibilidade das amostras. O equipamento resultante atuará como instrumento de inovação e tecnologia na produção de nanopartículas, impulsionando uma série de novos estudos na área acadêmica.

Palavras-Chave: nanocápsulas, SAILA, supercrítico, equipamento.

ABSTRACT

CAVASSA, Arthur F. **DESIGN AND IMPLEMENTATION OF AN ENCAPSULATION UNIT BY SAILA TECHNOLOGY**. Porto Alegre. 2021. Master Dissertation. Graduation Program in Materials Engineering and Technology, PONTIFICAL CATHOLIC UNIVERSITY OF RIO GRANDE DO SUL.

Nanotechnology offers new usages for materials and products, either due to their small size scale, allowing a better dissolution and penetration, or due to the change in its properties. When it is necessary to protect compounds, extend life or enhance their transportation, the encapsulation technique emerges as a strong and effective alternative. Based on these concepts, nanocapsules shows different advances in the delivery, formulation and applicability of the most diverse products. *Supercritical Assisted Injection in a Liquid Antissolvent* (SAILA) is a technique that derives from *Supercritical Antisolvent* (SAS) technology, and it is intended for the formation of nanocapsules. Through the use of pumps and heat exchangers, contact is promoted between a fluid in the supercritical state (FSC) and a pre-prepared organic phase. The result is a liquid that, directed to an injector, is expanded in a vessel containing anti-solvent liquid, acting as a driving force for the atomization and formation of the capsules. In this context, this work aims to design and implement a pilot unit of the SAILA process. Initially, a process flow chart was proposed, followed by the dimensioning and acquisition of vessels, pipes, connections, valves and other necessary accessories. To validate the equipment, α -bisabolol nanocapsules in a polymeric lactic acid (PLA) coating were produced and analyzed using scanning electron microscopy (SEM) and dynamic light scattering (DLS), resulting in spherical nanocapsules with a size of $169,4 \pm 3,5$ nm and zeta potential of $-25,3 \pm 0,816$ mV, in average. The samples were carried out in triplicate, showing a coefficient of variation of 2,06% for size and 3,22% for zeta potential, indicating that the prepared nanocapsules shows stability and reproducibility. The resulting equipment will act as an instrument of innovation and technology in the production of nanoparticles, leading to a series of new studies in the academic area.

Keywords: nanoparticles, SAILA, supercritical, equipment.

1. INTRODUÇÃO

É possível obter compostos, oriundos de matérias vegetais, que proporcionam efeitos benéficos à saúde através de atividades biológicas, como antioxidantes e anti-inflamatórios. Entretanto, estes compostos que recebem a classificação de bioativos apresentam uma considerável instabilidade frente à altas temperaturas, exposição à luz e umidade (DONG et al., 2019). Para efetivamente desfrutar de seus benefícios, deve-se promover uma maior estabilidade para estas substâncias através de ações como produção de emulsões ou cápsulas, ou a adição de conservantes na formulação (REHMAN et al., 2019).

Os polímeros biodegradáveis sintéticos são tradicionalmente utilizados como materiais encapsulantes em formulações de compostos bioativos, pois mantém a biocompatibilidade dos componentes e possibilitam postergar a liberação dos mesmos. Predominantemente essas cápsulas são empregadas nas indústrias farmacêuticas, cosméticas e nutracêuticas (MARTÍNEZ RIVAS et al., 2017).

Numerosas técnicas de encapsulação são referenciadas na literatura, dentre elas estão os processos que se baseiam na utilização de fluidos no estado supercrítico. Propriedades do estado supercrítico se valem para o favorecimento no transporte de massa, como aliar uma baixa viscosidade com um elevado coeficiente de difusão, assim como no transporte de calor, visto que a capacidade térmica isobárica, coeficiente de expansão e compressibilidade isotérmica possuem valores elevados no estado supercrítico (DONG et al., 2019). Técnicas baseadas em fluidos supercríticos, em especial CO₂ supercrítico, suprem a busca de produtos classificados como verdes ou ecologicamente amigáveis. Indústrias, como a farmacêutica, fomentam o desenvolvimento e/ou o aprimoramento de processos que garantam este rótulo a seus produtos. O custo para implementar um processo que emprega fluidos supercríticos está atrelado ao investimento em equipamentos que operam a alta

pressão (vasos, bombas, trocadores de calor, condensadores). Nas últimas décadas o crescimento do número de empresas que ofertam este tipo de equipamento, somados a uma maior demanda do mercado, reduziram o valor desse investimento inicial (PADRELA et al., 2018).

Considerando que diferentes técnicas como extração supercrítica, determinação de dados de equilíbrio, produção de partículas (SAS), podem compartilhar os mesmos equipamentos, a criação de uma unidade híbrida, capaz de desenvolver mais de uma técnica, torna o investimento em equipamentos de alta pressão ainda mais rentável. Em termos de custos operacionais, os processos que empregam fluidos supercríticos apresentam um baixo valor, visto que o CO₂ é um solvente barato e abundante, a quantidade normalmente é pequena, o controle e automatização do processo minimiza gastos e a elevada pressão e reduzida temperatura do processo, diminui o gasto com energia para aquecimento/refrigeração e despressurização/atomização (PADRELA et al., 2018).

Supercritical Assisted Injection in Liquid Antisolvent (SAILA), proposta por Campardelli et al. (2012), é uma técnica capaz de produzir continuamente partículas e, através da co-precipitação simultânea de um material encapsulante (polímero), realizar sua encapsulação em partículas de tamanho específico nano ou micro, proporcionando a geração de cápsulas com diâmetro médio menor que 100nm. Sua concepção é fundamentada em solucionar a limitação de técnicas como *Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)*, onde a solubilidade do soluto no fluido supercrítico é uma condição obrigatória, e corrigir a aglomeração das partículas resultantes, problema relatado em diversos ensaios de técnicas como *Supercritical Antisolvent (SAS)*. Para tal, o processo SAILA utiliza um cossolvente e um antissolvente. O cossolvente atua para aumentar a solubilidade do sistema ao criar uma mistura fluido supercrítico-cossolvente e o antissolvente age na formação de partícula ao produzir justamente o efeito contrário do cossolvente, tornando o meio pobre em solvente e induzindo a separação do sistema partícula-solvente. Ainda, age dificultando a aglomeração das partículas por conter um surfactante em sua formulação.

Dentro deste cenário, o presente trabalho visa realizar a adequação de uma unidade, inicialmente projetada para realizar a extração supercrítica e precipitação de partículas SAS (ROSSA, 2015), implementando o processo de geração de micro/nanocápsulas pela técnica SAILA. Destaca-se a importância de realizar tal tarefa com o menor custo possível, utilizando ao máximo a estrutura do equipamento existente. Para a avaliação do correto funcionamento do equipamento proposto, micro/nanocápsulas de α -bisanobol, revestidas por poliácido láctico (PLA) foram produzidas. PLA é um polímero sintético e biocompatível com uso bem estabelecido no transporte de fármacos. O α -bisanobol é um óleo aromático e biocompatível, possui ação anti-inflamatória e antimicrobiana, sendo empregado na formulação de loções cosméticas para tratar irritações, vermelhidão ou ferimentos leves na pele.

Para a produção das micro/nanocápsulas, as etapas subseqüente foram realizadas: avaliação da planta da unidade piloto híbrida instalada no Laboratório de Operações Unitárias (ROSSA, 2015), desenvolvimento de um fluxograma da técnica SAILA, realização de um planejamento e instalação mecânica, revisão e substituição de equipamentos, válvulas, conexões e sensores de maneira que tal unidade seja capacitada a operar com o processo SAILA. Por fim, a produção de micro/nanocápsulas pelo processo SAILA e análise delas por microscopia eletrônica de varredura e espalhamento dinâmico de luz.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral é projetar, construir e testar uma unidade piloto de produção de micro/nanocápsulas pela metodologia SAILA, realizando a encapsulação de α -bisabolol em políácido láctico (PLA).

2.1. Objetivos Específicos

- Avaliar e projetar a unidade SAILA no ambiente do equipamento híbrido de extração supercrítica e *Supercritical Antisolvent* (SAS).
- Instalar equipamentos, válvulas & conexões, sensores de pressão & temperatura e medidor de vazão da tecnologia SAILA na unidade piloto híbrida extração supercrítica e *Supercritical Antisolvent*.
- Proceder testes de estanqueidade, funcionamento de válvulas e de aquisição de dados das variáveis de processo: pressão, temperatura, vazões do fluido supercrítico, do solvente e do antissolvente, realizando ensaios de deferimento dos sistemas de obtenção de dados pelo software supervisor da unidade híbrida
- Realizar ensaios de produção de micro/nanocápsulas para deferir a nova tecnologia, utilizando como material encapsulante políácido láctico (PLA) e material encapsulado o α -bisabolol.
- Caracterizar as micro/nanocápsulas obtidas através da microscopia eletrônica de varredura e espalhamento dinâmico de luz.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Micro/nano cápsulas

Encapsulação se refere à criação de um revestimento externo que recobre um ou mais materiais, a fim de proteger ou preservar seus compostos de uma deterioração, seja ela química ou térmica (SAIFULLAH et al., 2019). O material a ser encapsulado pode ser uma substância pura ou uma mistura com diferentes componentes. Já o material utilizado para o revestimento, material encapsulante, é comumente composto por polissacarídeos naturais ou modificado, proteínas, lipídios e/ou polímeros. Duas abordagens são as mais comuns na formação de cápsulas: a formação de uma partícula de polímero puro, que é posteriormente impregnado com composto ativo; a produção conjunta de uma cápsula que contenha tanto o polímero quanto o composto ativo (DE SOUZA SIMÕES et al., 2017).

Pode-se exemplificar a aplicação de cápsulas na indústria alimentícia, onde a encapsulação é realizada para preservar aromas e sabores originais dos alimentos, já que ambas são moléculas orgânicas com baixo peso molecular, voláteis e sensíveis ao ar, calor, luz e umidade, assim como são facilmente degradados nas etapas de processamento e estocagem (BAKRY et al., 2016). Outro exemplo de aplicação é na indústria farmacêutica, onde cerca de 80% dos fármacos são ministrados em seu estado sólido e parâmetros como tamanho, formato e morfologia afetam diretamente na atividade dos compostos encapsulados. Cápsulas possibilitam a manipulação destas propriedades, aprimorando o emprego de fármacos (TÜRK, 2014).

Microcápsulas e nanocápsulas são cápsulas de tamanho específico, diversas vezes funcionais e desejáveis no processo de encapsulação. A classificação é relativamente subjetiva, mas usualmente recebem a denominação de microcápsulas as cápsulas que possuem tamanho entre 1 μm e 800 μm , e nanocápsulas as cápsulas

de dimensões de 1 nm a 400 nm. Partículas entre essas definições são chamadas de partículas submicrônicas. Acima das microcápsulas as partículas são conhecidas como macropartículas (SAIFULLAH et al., 2019).

A notoriedade das micro/nanocápsulas está fundamentada na mudança de propriedades físicas e químicas desencadeadas pela redução de escala. A mais intuitiva dessas mudanças é uma maior área superficial por unidade de massa. Esse aumento de área superficial implica em uma relação maior de átomos existentes na superfície em contraponto com os átomos presentes no volume interno do material. Os átomos presentes na superfície são menos estáveis e, conseqüentemente, mais reativos que os átomos internos, o que resulta em uma superfície mais reativa quando disposta em uma escala reduzida (TANTRA, 2016). Especificamente na escala nano ocorre a substituição dos subníveis eletrônicos, classicamente descritos pelo princípio de repulsão de Pauli, por níveis eletrônicos discretos, possibilitando a ocorrência de propriedades inexistentes em estruturas macro, como superparamagnetismo (DÚRAN, 2006).

A difusão mássica é uma das propriedades alavancada com a redução do tamanho. Uma simples análise da lei de Fick esclarece essa relação ao demonstrar que a transferência de massa de uma partícula sólida é diretamente proporcional à área superficial dessa partícula, conseqüentemente, seu tamanho. Ressalta-se que as forças de interação entre as cápsulas são intensificadas com a redução de seu tamanho, tornando as nanopartículas, quando coaguladas, de difícil dispersão mesmo se aplicada uma força externa (TÜRK, 2014).

A produção de cápsulas em escala nanométrica, comparado com a produção em escala micro, é consideravelmente mais difícil de ser alcançada, tornando as técnicas de nanoencapsulação mais complexas que as de microencapsulação (REHMAN et al., 2019). Entretanto, a nanoencapsulação apresenta altos índices de eficiência de encapsulação, elevada estabilidade e controle mais preciso de liberação dos compostos encapsulados se comparados à microencapsulação. As nanocápsulas oferecem uma gama de possibilidades como a melhor entrega, biodisponibilidade e vetorização dos ativos (SHISHIR et al., 2018; TRAN, 2013).

Quanto à escolha do material encapsulante, deve-se atentar a três fatores: a natureza do material a ser encapsulado, hidrofílico ou hidrofóbico; a técnica utilizada para realizar a encapsulação e a finalidade desejada para o produto (SAIFULLAH et al., 2019). Dentre os materiais encapsulantes estudados, lipídeos e polímeros são os mais utilizados (DIANZANI et al., 2014). Os polímeros biodegradáveis ainda podem ter sua superfície funcionalizada e suas propriedades físico-químicas ajustadas, viabilizando a encapsulação ou absorção tanto de compostos hidrofóbicos quanto hidrofílicos (RANCAN et al., 2012).

3.1.1. Micro/nanocápsulas Poliméricas

Polímeros destacam-se por proporcionar uma grande variedade de usos em biomateriais. Exemplos de uso são em biossensores, catálises e na preparação de cápsulas para a entrega de compostos ativos. Formulações específicas podem ser arranjadas de maneira a assegurar a proteção dos compostos, realizar a entrega em um sítio específico, aprimorar funcionalidades e minimizar efeitos adversos. O desenvolvimento de novos polímeros é constantemente investigado a fim de desenvolver formulações mais eficientes, principalmente para usos farmacêuticos, produtos de cuidado pessoal e alimentos (DONG et al., 2019).

Como veículos de entrega, Yadav et al. (2019) classificam os polímeros em dois grandes grupos de nanocarregadores: as micelas poliméricas e as cápsulas poliméricas. Ambos conhecidos por suas propriedades atrativas como tamanho reduzido, biodegradabilidade, solubilidade em água, não toxicidade, elevada vida útil e estabilidade durante a armazenagem. As micelas poliméricas são moléculas de tamanho nanométrico formadas pela associação de blocos poliméricos anfífilos, quando adicionados em uma solução aquosa, onde o núcleo hidrofóbico carrega o composto ativo, enquanto a parte hidrofílica promove a estabilidade do núcleo.

Partículas poliméricas são partículas coloidais sólidas compostas de polímeros biodegradáveis e biocompatíveis. Quando dentro da escala de 1 a 400 nm a nomenclatura nanopartículas poliméricas é adotada. Nanopartículas poliméricas podem ser formuladas para a entrega de compostos ativos, tanto de maneira sequencial, onde primeiramente a nanopartícula polimérica é formada e

posteriormente o composto ativo é inserido na matriz, quanto conjunta, onde a formação da nanopartícula é realizada simultaneamente com o polímero e o composto ativo (YADAV et al., 2019).

A forma com que o composto ativo fica retido no polímero, ou seja, a configuração composto/polímero da nanopartícula, origina duas classificações: as nanoesferas e as nanocápsulas. A figura 3.1 ilustra as duas classificações de nanopartículas poliméricas. A nanoesfera é a configuração onde o composto fica retido em uma matriz polimérica, e a nanocápsula é a configuração onde o composto é revestido de uma membrana polimérica (FERREIRA; NUNES, 2019).

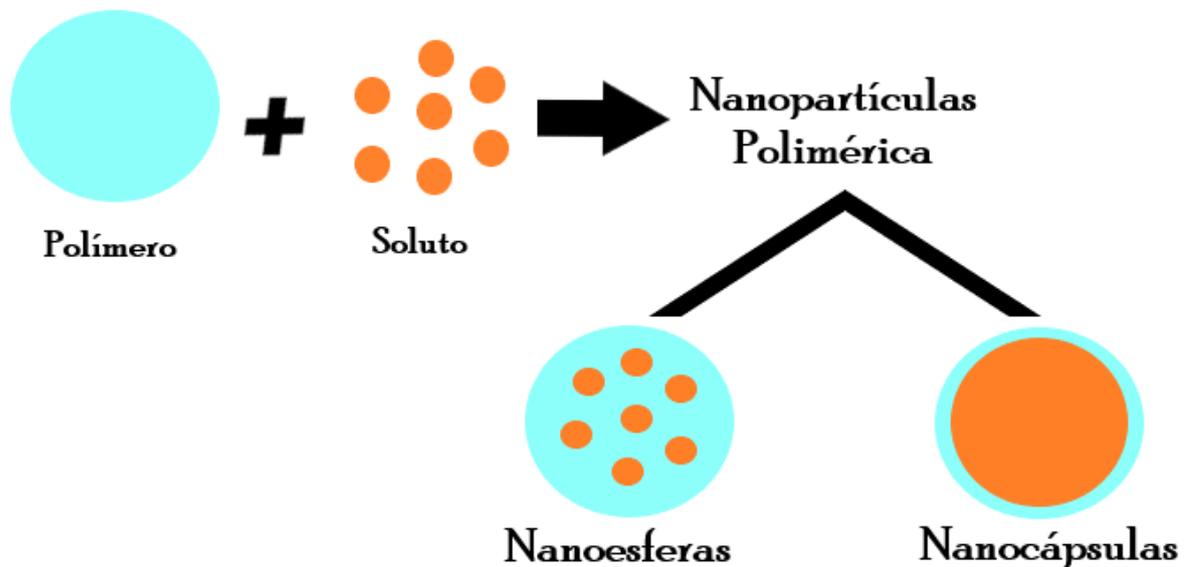


Figura 3.1 - Tipos de nanopartículas
 Fonte: Adaptado de Yadav et al. (2019).

A tecnologia de entrega controlada de compostos ativos tem como principal objetivo o desenvolvimento de sistemas que mantenham a biodisponibilidade dos mesmos no sítio afetado a partir de uma taxa controlada (SACKETT; NARASIMHAN, 2011). Ao incorporar os compostos em matrizes poliméricas a taxa de entrega pode ser controlada através da difusão ou erosão da matriz. O fenômeno controlador do processo de liberação dependerá de qual matriz polimérica está sendo utilizada (KAUNISTO et al., 2010).

A seleção do polímero a ser empregado é baseada inicialmente na toxicidade e aplicação do produto. Quando se usa polímeros biodegradáveis na encapsulação de compostos, busca-se a não toxicidade. A liberação de substâncias encapsuladas em polímeros biodegradáveis depende majoritariamente da cinética de degradação do polímero optado no meio em que ele se encontra, permitindo uma manipulação desta taxa de liberação na síntese do polímero.

Um exemplo é o PLGA que tem sua degradação controlada pela relação de peso molar entre o ácido láctico (lenta degradação) e o ácido glicólico (rápida degradação). Outras propriedades que a utilização de polímeros possibilita modificar são: propriedades físico-químicas, como potencial zeta e hidrofobicidade; liberação de compostos, como supracitado a liberação pode ser prolongada ou até disparada por um gatilho, como mudança de pH; e o comportamento biológico, como adesão e captação celular (IQBAL et al., 2015).

Os dois tipos de polímeros mais empregados na preparação de nanocápsulas poliméricas são os polímeros naturais e sintéticos biodegradáveis. Exemplos de tais polímeros são apresentados no quadro 3.1 (WANG et al., 2019).

Quadro 3.1 - Classificação e exemplo de polímeros biodegradáveis.

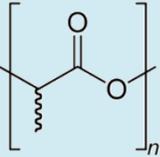
Tipos de polímeros		
Natural	Proteínas	Gelatina
		Albumina
	Polissacarídeos	Quitosana
		Alginato
Sintético	Poliésteres	PLA
		PGA
		PLGA
		PCL

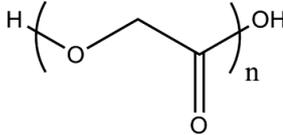
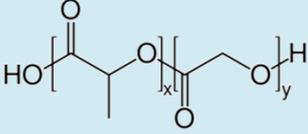
Fonte: Adaptado de Martínez Rivas et al. (2017).

Polímeros naturais são aqueles oriundos de uma matéria-prima natural. Regularmente são considerados como não tóxicos e são extensivamente usados nas indústrias farmacêuticas e de biotecnologia. Denotam de uma elevada biocompatibilidade e são consumidos naturalmente por enzimas no corpo humano. Apresentam uma etapa de purificação menos complexa do que polímeros sintéticos, tornando sua obtenção mais simples, mas carecem de uma maior padronização de certas propriedades, visto que variam de acordo com fatores externos como local de plantio e condições climáticas que, durante seu desenvolvimento, influem nas propriedades finais do material. Outras desvantagens são a baixa resistência mecânica e um padrão de degradação de difícil previsão (MORENO RAJA et al., 2019).

Polímeros sintéticos se distinguem dos naturais por fornecer uma maior versatilidade na manipulação de sua estrutura química, refletindo em suas propriedades mecânicas e sua degradação. Polímeros sintéticos são em geral mais caros que os naturais, apresentando ainda uma baixa interação celular, interação essa que pode ser elevada com o tratamento da superfície, por exemplo. Os poliésteres estão no subgrupo de polímeros sintéticos biodegradáveis e, muito devido a isso, têm sua aplicação alavancada na área de encapsulação de compostos ativos (KOHLI et al., 2019). Os poliésteres de maior destaque na produção de nanocápsulas estão apresentados no quadro 3.2, assim como um resumo de suas principais características.

Quadro 3.2 - Polímeros sintéticos usualmente aplicados na formulação de nanocápsulas

Poliésteres	Estrutura química	Propriedades
Poliácido láctico (PLA)		<ul style="list-style-type: none"> -Degradação lenta -Estruturalmente estável -Não tóxico -Altamente hidrofóbico -Ponto de fusão entre 180-200°C

<p>Poliácido glicólico (PGA)</p>		<ul style="list-style-type: none"> -Degradação mais rápida que o PLA. -Elevada resistência à tensão -Mais hidrofílico que o PLA -Elevado ponto de fusão (>200°C) -Insolúvel na maioria dos solventes orgânicos
<p>Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA)</p>		<ul style="list-style-type: none"> -Taxa de degradação pode ser controlada pela razão entre os monômeros.
<p>Policaprolactona (PCL)</p>		<ul style="list-style-type: none"> -Menor taxa de degradação entre os poliésteres -Hidrofóbico -Baixo ponto de fusão (~60°C) -Propriedades elásticas

Fonte: Adaptado de Kohli et al. (2019).

Todos os poliésteres citados no quadro 3.2 compartilham de propriedades como: biocompatibilidade, biodegradabilidade, assim como estes foram aprovados pela agência americana *Food and Drugs Administration* (FDA) para serem utilizados em formulações de fármacos e produtos alimentícios (KOHLI et al., 2019).

3.1.2. Fluidos Supercríticos

Na figura 3.2. é apresentado o diagrama de fases PT de um composto puro, onde as linhas representam a coexistência entre dois estados físicos, separando as regiões em que a substância existe simplesmente em um estado, sendo sólido, líquido ou gasoso. Visto de outra maneira, as linhas expressam uma descontinuidade de propriedades físicas, como densidade, viscosidade e o coeficiente de

compressibilidade. Tomando a densidade como exemplo, movendo-se pela linha de coexistência gás-líquido, o líquido tem a densidade reduzida pela expansão térmica, enquanto o gás eleva sua densidade pela alta da pressão de maneira que, as densidades de ambas as fases se tornam idênticas, impossibilitando a distinção entre as fases. Isso ocorre ao final da linha, no chamado ponto crítico. Ao elevar a pressão e a temperatura do ponto crítico, a substância recebe a denominação de fluido supercrítico (CLIFFORD, 1998).

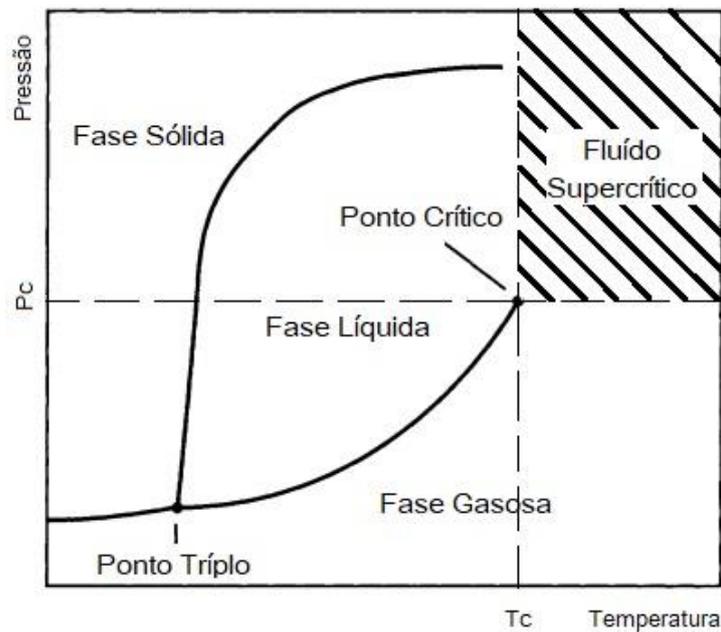


Figura 3.2 - Diagrama de fases
Fonte: Adaptado de Clifford (1998).

A densidade é um exemplo de propriedade que se encontra com valores intermediários no ponto crítico, adotando valores entre os do estado gasoso e líquido. Outros exemplos são viscosidade, difusividade e entalpia. Há aquelas propriedades que atingem valores extremos próximos ao ponto crítico, devido a coexistência das fases vapor e líquido como é o caso da compressibilidade isotérmica, da capacidade calorífica e coeficiente de expansão isobáricos (KIRAN et al., 2000).

Os fluidos supercríticos assumem densidades próximas a do líquido ao serem comprimidos, aumentando a probabilidade de interação com um soluto e potencializando o poder de solvatação, visto que a solubilidade depende do tipo de

interação entre os compostos, porém a elevação da densidade não é garantia de solubilização. Por outro lado, propriedades como difusividade e viscosidade se assemelham as do gás, juntamente com a baixa tensão superficial, sendo essa nula no ponto crítico. Tais propriedades potencializam os fenômenos de transferência (TAYLOR, 1996).

As propriedades no estado supercrítico são diretamente afetadas por condições de processo, especialmente se próximos ao ponto crítico, onde uma pequena variação de pressão ou temperatura gera uma grande diferença de densidade, sem que ocorra a separação de fases. Em técnicas direcionadas para formação de partículas e/ou cápsulas, os fluidos supercríticos podem ser empregados como solventes, antissolventes, soluto ou propelente. A versatilidade proporcionada por mudança de condições operacionais promove uma flexibilidade na distribuição morfológica das partículas obtidas, fazendo com que seja possível induzir a formação de partículas de tamanho micro ou nano, dependendo da finalidade desejada (LAKKIS, 2016).

O fluido mais utilizado em processos de formação de cápsulas é o CO₂ devido este ser um gás inerte, de baixo custo e de fácil obtenção, sem odor, não inflamável, não tóxico, baixo ponto crítico (pressão e temperatura). A adição de solventes polares ao CO₂, denominados de cossolventes, possibilitam uma alteração na polaridade da mistura, promovendo assim a solubilização de compostos polares. Entre os cossolventes mais utilizados destacam-se etanol, metanol, acetona e água (CASSEL, E.; VARGAS, R.M.F.; BRUN, 2008).

Retomando o diagrama da figura 3.2, o líquido à esquerda do ponto crítico, próximo do mesmo, apresenta certas propriedades semelhantes às dos fluidos supercríticos (CLIFFORD, 1998). Esse fluido subcrítico pode ser misturado com outros solventes líquidos e a mistura se torna instável e reduz sua energia livre, dividindo-se em duas fases com diferentes composições. Em termos de equilíbrio líquido-vapor, a fase líquida se torna mais densa contendo o fluido que estava na condição subcrítica, já a fase gasosa é composta majoritariamente por esse fluido mais uma baixa fração molar do solvente líquido. Uma maior pressurização assegura a presença de uma

única fase, um líquido expandido. A densidade do líquido expandido é similar à do solvente líquido, e sua viscosidade e difusividade apresentam valores entre um líquido e um fluido supercrítico. Uma variedade de solventes pode ser empregada para criação de líquidos expandidos, possibilitando uma maior variação de propriedades físico-químicas, se comparado com utilização de cossolventes (CUNICO; TURNER, 2017).

3.2. Técnicas de formação de micro/nanocápsulas

Visando uma melhor elucidação das técnicas de encapsulação, foram selecionadas as de maior destaque na área de micro/nanoencapsulação, dividindo-as em dois grandes grupos: as que empregam fluidos supercríticos e as que não empregam fluidos supercríticos. A terminologia de técnicas convencionais foi adotada para tratar daquelas técnicas que não utilizam fluidos supercríticos em sua metodologia. Algumas das principais técnicas convencionais são: emulsificação (BAKRY et al., 2016), nanoprecipitação (MARTÍNEZ RIVAS et al., 2017), *spray-dryer* (DE SOUZA SIMÕES et al., 2017), *freeze drying* (SAIFULLAH et al., 2019) e coacervação (ASBAHANI et al., 2015).

A maioria dos métodos convencionais apresentam como empecilhos o difícil controle sobre as morfologias das partículas, homogeneização dos tamanhos, eliminação de solventes orgânicos e possível degradação devido a elevadas temperaturas. A resolução destes empecilhos demanda de uma elevação do grau de complexidade das técnicas, muitas vezes se fazendo necessária a aplicação de mais de uma técnica em sequência (DE SOUZA SIMÕES et al., 2017; RUIZ CANIZALES et al., 2019).

Paralelamente, estão os processos que empregam fluidos supercríticos, especialmente CO₂. Numerosos métodos para produção de micro/nanopartículas foram propostos: *Rapid Expansion of Supercritical Solutions* (RESS), *Particles from Gas Saturated Solution* (PGSS), *Supercritical Assisted Atomization* (SAA), *Supercritical Emulsion Extraction* (SEE) e *Supercritical Antisolvent* (SAS) entre outros (PROSAPIO; DE MARCO; REVERCHON, 2018).

Um resumo esquemático, ressaltando as principais contribuições sobre a utilização tanto de polímeros quanto de fluidos supercríticos (CO₂) na confecção de nanocápsulas, é demonstrado na figura 3.3.

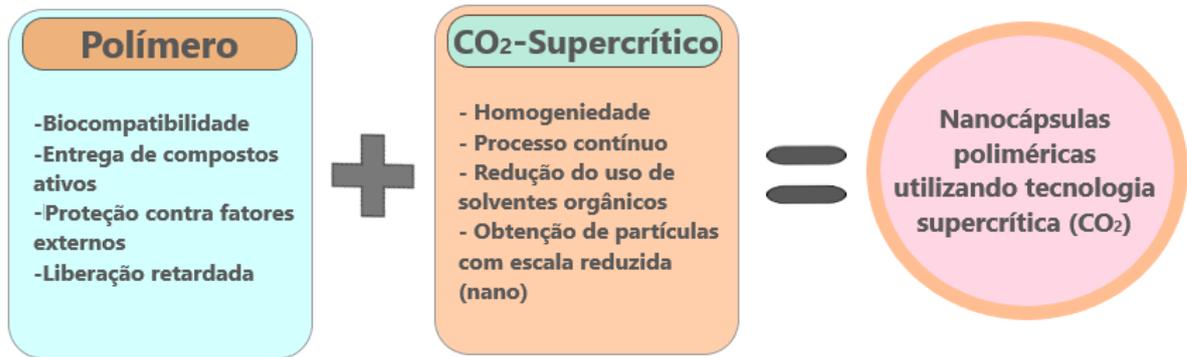


Figura 3.3 - Resumo das contribuições de polímeros e CO₂ na formação de nanopartículas

Fonte: Adaptado de Martínez Rivas et al. (2017) e Moreno Raja et al. (2019).

Petermann (2018) divide em quatro operações unitárias as técnicas de geração de partículas que empregam fluidos supercríticos. São elas liquefação, dosagem, mistura e formação de partículas. Dependendo do processo escolhido, um pré e/ou pós-processamento se faz necessário. Um breve detalhamento destas operações é tratado a seguir:

- Liquefação

Compostos sólidos representam boa parte daqueles almejados para o processo de encapsulação com fluido supercrítico. A formação de uma solução contendo o composto de interesse é a primeira operação a ser realizada nesses métodos, facilitando o transporte e a dosagem.

- Dosagem

A dosagem justifica sua relevância por ser a responsável de estabelecer a relação entre a quantidade alimentada do fluido supercrítico e a quantidade do

composto dissolvido em solução, que terá sua pressão elevada e será pulverizado para a formação das partículas.

- Mistura

A mistura pode ocorrer continuamente ou em batelada, sendo que usualmente ocorre de maneira contínua. A mistura se dá no contato entre as correntes ao passar por vasos, tubulações, recheios. É de interesse que a transferência de massa entre o fluido supercrítico e a solução seja ampliada a fim de garantir uma rápida dissolução entre ambas. Esta etapa é extremamente afetada pela etapa de dosagem que é utilizada para criar uma tensão de cisalhamento, através de injetores, levando a dispersão de uma das substâncias e ao aumento da área superficial.

- Formação de partículas

Realizada pela despressurização do fluido supercrítico, rapidamente alterando o estágio de equilíbrio termodinâmico e precipitando o soluto dissolvido (ver capítulo 3.3).

As diferentes técnicas de encapsulação utilizando fluido supercrítico compartilham de uma mesma base estrutural constituída por um atomizador (injetor), um vaso de alta pressão e um coletor de partículas. Os subcapítulos seguintes exploram técnicas que aplicam o fluido supercrítico como solvente, antissolvente e como agente formador de um líquido denso, sendo eles respectivamente *Rapid expansion of supercritical solutions* (RESS), *Supercritical antissolvent* (SAS) e *Supercritical assisted injection in a liquid antisolvent* (SAILA).

3.2.1. *Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)*

O processo RESS fundamenta-se na solubilização do material encapsulante e composto de interesse em um fluido supercrítico. Esse processo ocorre à elevada pressão, seguido de uma rápida despressurização, quando a mistura é forçada a

passar por um atomizador. Durante a despressurização ocorre a transição de estado do solvente, de fluido supercrítico, caracterizado por ser um fluido denso, para gasoso, estado de baixa densidade. Com esta alteração do estado do solvente, há uma brusca queda na solubilidade, atingindo um estágio de supersaturação, onde altos valores de nucleação e aglomeração provocam a produção de partículas de dimensão reduzida (BAGHERI; ALI MANSOORI; HASHEMIPOUR, 2018).

A morfologia das partículas é definida devido a dois fatores: a estrutura do soluto e os parâmetros do processo RESS, como temperatura, diferença de pressão, dimensão do vaso e geometria do injetor (LAKKIS, 2016). Na figura 3.4 é apresentado um esquema simplificado do processo RESS.

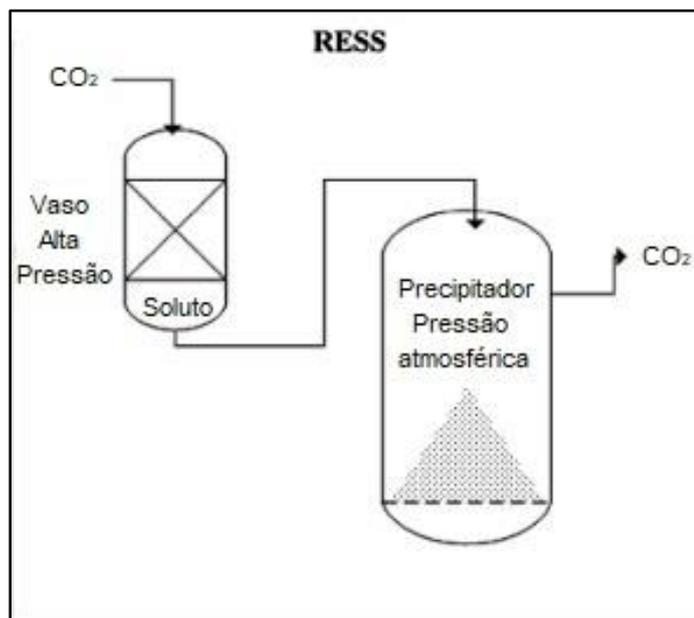


Figura 3.4 - Representação do processo RESS

Fonte: Adaptado de Matos et al. (2019)

A técnica limita-se no processamento de solutos e polímeros que sejam solúveis no fluido supercrítico empregado. Considerando a escolha do CO₂ como fluido supercrítico a ser empregado, impossibilita o processamento de compostos polares e de alto peso molecular, pois apresentam baixa solubilidade em CO₂ supercrítico (CASSEL, E.; VARGAS, R.M.F.; BRUN, 2008). Uma alternativa para sanar esta restrição é a adição de cossolventes polares, capazes de alterar a

polaridade do meio ao interagirem com o fluido supercrítico. Atentando-se ao fato de que cossolventes líquidos podem condensar juntamente na despressurização, neste caso ele não pode solubilizar as nanopartículas formadas.

3.2.2. *Supercritical Antisolvent (SAS)*

O processo SAS consiste na injeção de uma solução orgânica contendo o soluto de interesse através de um tubo capilar juntamente com um fluxo contínuo de fluido supercrítico. Este último funciona como antissolvente, solubilizando o solvente orgânico da solução, onde ocorre a difusão simultânea do solvente na fase supercrítica e do fluido supercrítico na solução, reduzindo o potencial do solvente e favorecendo a precipitação ou recristalização do soluto (REVERCHON, 1999). Quando contrastado ao processo RESS, o SAS soluciona a principal limitação que se restringe a compostos solúveis no fluido supercrítico. No SAS o soluto é previamente dissolvido em um solvente orgânico.

Dois requisitos precisam ser atendidos para o funcionamento da técnica: o solvente e o antissolvente devem ser completamente miscíveis nas condições do processo e o soluto deve ser insolúvel na mistura solvente/antissolvente. O fluxograma simplificado do processo SAS é apresentado na figura 3.5.

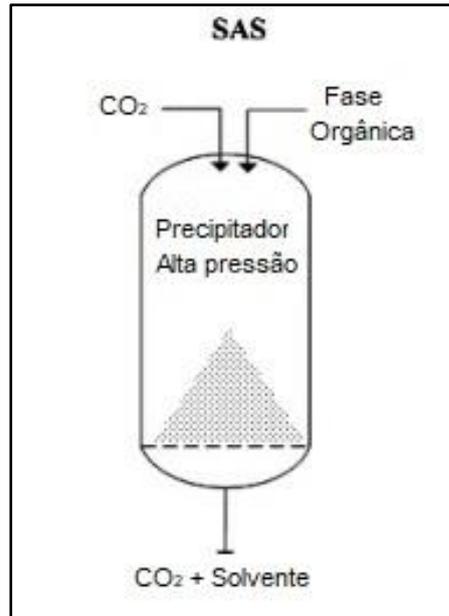


Figura 3.5 - Representação do processo SAS

Fonte: Adaptado de Matos et al. (2019)

O processo SAS possibilita um refinado controle sobre o tamanho da partícula e sua distribuição, permitindo a produção em escala micro ou nano ao variar as condições de pressão, temperatura e relações entre as vazões da solução e fluido supercrítico do processo. Esta técnica produz partículas livres de solventes, pois ele é eliminado do processo ao ser solubilizado pelo fluido supercrítico e direcionado para expansão, separando o solvente, normalmente líquido em condições atmosféricas, do fluido supercrítico, gasoso se utilizado o CO_2 (PROSAPIO; DE MARCO; REVERCHON, 2018).

3.2.3. *Supercritical Assisted Injection in Liquid Antisolvent (SAILA)*

SAILA é uma técnica que mescla melhorias em relação aos processos RESS e SAS. A figura 3.6 ilustra a configuração simplificada do processo SAILA proposto por Campardelli e Reverchon (2012).

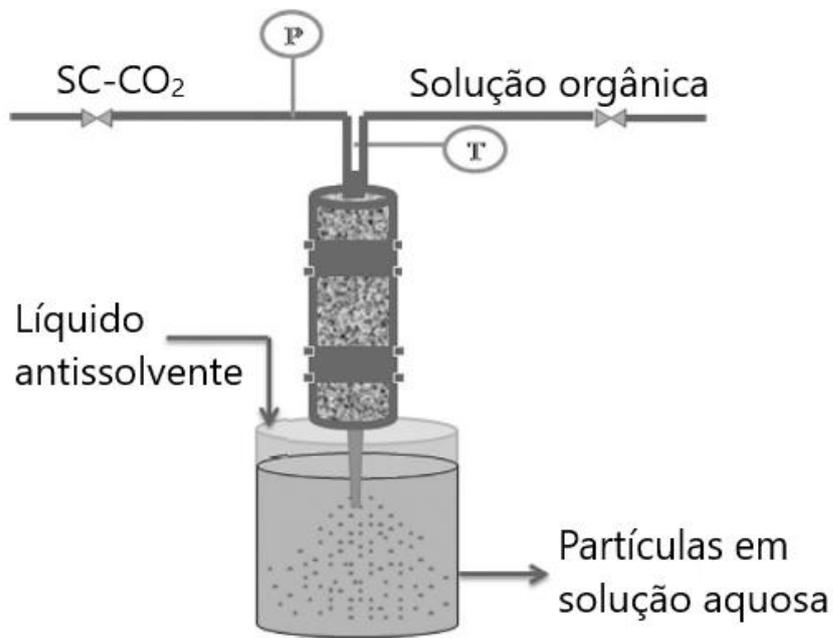


Figura 3.6 - Equipamento SAILA simplificado

Fonte: Adaptado de Campardelli, 2012.

O processo SAILA, típico para a nanoencapsulação polimérica, é descrito pela seguinte metodologia. Inicialmente o CO_2 é liberado de um cilindro que contém o gás comprimido; ele é então conduzido até um trocador de calor onde é resfriado, garantindo que o mesmo se encontre em estado líquido; posteriormente o CO_2 passa em uma bomba de alta pressão, onde o fluido passa para o estado supercrítico e atinge a pressão de operação previamente definida. Paralelamente, ocorre a alimentação da solução orgânica promovida por uma bomba de alta pressão. A fase orgânica é previamente preparada e contém solvente, polímero, soluto e um surfactante que facilita essa dissolução. As duas fases, a orgânica e a supercrítica, misturam-se ao entrarem em contato num vaso recheado. A importância do recheio se dá na ampliação do tempo de retenção, promovendo uma maior interação das fases, visando alcançar o estágio de equilíbrio termodinâmico.

Uma vez contemplado o equilíbrio, a mistura é direcionada para um injetor, com comprimento de aproximadamente $100 \mu\text{m}$, responsável pela expansão e atomização das partículas. A expansão, no processo SAILA, é realizada diretamente em um vaso contendo uma solução composta por um líquido antissolvente, usualmente água, e um surfactante, originando a formação de uma condição de supersaturação, necessária para dar início ao processo de nucleação, além de

promover a mistura constante dessas soluções através do jato proveniente da passagem do fluido pelo injetor. A solução antissolvente é bombeada para o vaso expensor de maneira a manter sempre o maior gradiente de concentração possível entre o solvente e o antissolvente.

Durante a expansão o CO_2 passa para o estado gasoso e a solução resultante apresenta as partículas precipitadas, compostas pelo soluto envolto no polímero, dispersas em uma solução solvente-antissolvente. Por fim, a retirada da solução final ocorre pelo acionamento de uma válvula no vaso expensor, direcionando o produto para um recipiente de armazenamento.

O processo SAILA justifica sua notoriedade ao possibilitar a formação contínua de partículas na escala de grandeza próximas a um diâmetro médio de 60 nm, sendo a marca de 100 nm uma barreira dificilmente ultrapassada por técnicas similares. A homogeneidade de sua distribuição morfológica também é ressaltada no comparativo (CAMPARDELLI et al., 2012). Contraposto, o produto final é obtido em formato de emulsão, podendo acarretar em um pós-tratamento para a purificação das partículas, dependendo do meio necessário para a aplicação desejada (CAMPARDELLI; REVERCHON, 2017; TRUCILLO; CAMPARDELLI; REVERCHON, 2019).

3.3. Formação de partículas

3.3.1. Equilíbrio termodinâmico

O contato contínuo entre duas ou mais fases, se mantidas a temperatura, pressão e composição constantes, atinge um estado caracterizado pela ausência de gradientes de massa, temperatura e momento. Neste estado é encontrado equilíbrio termodinâmico, onde a energia livre de Gibbs é mínima (KORETSKY, 2007).

Em misturas, a igualdade entre as fugacidades (f) das fases, observada no equilíbrio, é utilizada para estabelecer relações termodinâmicas, possibilitando a modelagem de seu comportamento. Considerando a hipótese de dissolução de um

soluto sólido (S) em um fluido supercrítico (F), temos as seguintes relações para a fugacidade:

$$f_i^S = \phi_i^{Sat} P_i^{Sat} \exp \left[\frac{\bar{v}_i (P - P_i^{Sat})}{RT} \right] \quad (3.1)$$

$$f_i^F = y_i \phi_i^F P \quad (3.2)$$

$$f_i^S = f_i^F \quad (3.3)$$

onde, P_i^{Sat} é a pressão de saturação, ϕ_i^{Sat} é o coeficiente de fugacidade obtido na P_i^{Sat} , \bar{v}_i é o volume molar do soluto no sistema e R a constante dos gases. Os coeficientes de fugacidade (ϕ_i^{Sat} e ϕ_i^F) são função da pressão, temperatura e volume, sendo obtidos empiricamente ou por equações de estado, por exemplo. Substituindo as equações 3.1 e 3.2 na 3.3, obtém-se a solubilidade do sólido no fluido ao isolar a composição y_s no estágio de equilíbrio. A solubilidade é então, de maneira genérica, descrita pela equação 3.4, onde E, para a hipótese trabalhada, é detalhado na equação 3.5 (MONTROYA; SÁNCHEZ; PEREDA, 2018).

$$y_i = E \frac{P_i^{Sat}}{P} \quad (3.4)$$

$$E = \frac{\phi_i^{Sat} \exp \left[\bar{v}_i (P - P_i^{Sat}) \right]}{\phi_i^F} \quad (3.5)$$

Se a intenção for a precipitação do soluto, detalhadamente explicado no capítulo 3.3.3, é necessário induzir um estágio de supersaturação. A supersaturação é calculada, para o soluto no fluido supercrítico, através da equação 3.6 e sendo observada quando $S > 1$ (TÜRK, 2014).

$$S = \frac{y_{s,E}(T_E, P_E) \cdot \phi_S(y_{s,E}, T_E, P_E)}{y_s^*(T, P) \cdot \phi_S(y_s^*, T, P)} \quad (3.6)$$

onde y_s^* é a fração molar do soluto calculado na condição de equilíbrio com o fluido pós-expansão, na temperatura (T) e pressão (P) resultantes (concentração), enquanto $y_{s,E}$ é a fração molar do soluto nas condições de equilíbrio do processo na etapa de

pré-expansão (solubilidade), na pressão (P_E) e temperatura (T_E). Durante a expansão, a condição inicial se deve encontrar na região $S < 1$, representando uma solução não saturada. Ao decorrer do processo, devido à redução de pressão e temperatura, a solução se encontrará saturada ($S = 0$) em algum ponto e, posteriormente, supersaturada ($S > 1$), iniciando a nucleação e formação de partículas (TÜRK, 2014).

A energia de Gibbs apresentada na equação 3.8 é denominada energia de Gibbs reduzida, sendo deduzida considerando as seguintes restrições: sistema fechado, onde uma única gota esférica de raio r é formada (equação 3.7); alta diluição ($y_s < 10^{-2}$); maior gradiente energético (G^*), ocorrendo quando há o equilíbrio termodinâmico, com pressão e temperatura constantes. A equação de Kelvin (equação 3.9) define a relação entre a supersaturação (S) e o raio crítico de nucleação da partícula formada (r^*). Nota-se que essas grandezas são inversamente proporcionais, ou seja, quanto maior o grau de supersaturação, menor será esse raio (BAGHERI; ALI MANSOORI; HASHEMIPOUR, 2018; TÜRK, 2014).

$$\frac{\Delta G}{kT} = \frac{4\pi\sigma r^2}{3kT} - \frac{4\pi r^3}{3\bar{v}_i} - \left(\ln S - \frac{\bar{v}_i(P - P_s)}{kT} \right) \quad (3.7)$$

$$\frac{\Delta G^*}{kT} = \frac{4\pi\sigma r^2}{3kT} \quad (3.8)$$

$$r^* = \frac{2\sigma\bar{v}_i}{kT \ln S} \quad (3.9)$$

onde σ é a tensão superficial do soluto, k é a constante de *Boltzmann*, e \bar{v}_i é o volume molar do componente i na fase sólida. Substituindo a equação 3.8 na 3.9, origina-se a equação 3.10.

$$\frac{\Delta G^*}{kT} = \frac{16\pi\sigma^3\bar{v}_i^2}{3k^2T^2(\ln S)^2} \quad (3.10)$$

A equação 3.10 apresenta a relação para o cálculo da taxa de nucleação, já que representa uma barreira energética que deve ser superada para a formação dos núcleos. A taxa de nucleação (T_n) é calculada com a equação 3.11, onde c é uma constante (MARTÍNEZ RIVAS et al., 2017).

$$T_n = c. \exp \left[\frac{16\pi\sigma^3 \bar{v}_l^2}{3k^3 T^3 (\ln S)^2} \right] \quad (3.11)$$

Outro processo de suma importância para a formação de nanopartículas, principalmente quando a técnica utilizada abrange fluidos supercríticos, é o efeito Joule-Thomson, tendo sua origem igualmente baseada no equilíbrio termodinâmico e em fenômenos de fluido. O efeito Joule-Thomson ocorre quando um gás sofre uma expansão adiabática, o que acarreta uma queda na energia interna do fluido e, conseqüentemente, em sua temperatura. Usualmente este fenômeno é expresso com o coeficiente Joule-Thomson (μ_{JT}). Utilizando-se das definições de capacidade térmica a pressão constante (C_p) e coeficiente de expansão térmica (α), o coeficiente Joule-Thomson é calculado para um sistema isoentálpico ($dH=0$) conforme mostrado na equação 3.12 (SUPEKAR et al., 2012).

$$\left(\frac{dT}{dP} \right)_H = \frac{V}{C_p} [T\alpha - 1] = \mu_{JT} \quad (3.12)$$

3.3.2. Solubilidade

Solubilidade é definida como a máxima concentração mássica de um determinado soluto que pode ser dissolvida em um determinado solvente. Dissolução é uma mudança de fase, onde ocorre a transição do soluto para uma solução. Em uma análise termodinâmica, conclui-se que a energia necessária para dissolver um soluto deve ser relacionada com a entalpia de fusão do soluto, a quebra das interações solvente-solvente e a formação de ligações soluto-solvente. A entalpia da solução é então a soma dessas contribuições. Para líquidos se adere ao termo miscibilidade como a capacidade de mistura das substâncias em formar um sistema homogêneo. Existem substâncias insolúveis em determinados solventes, ou parcialmente solúveis nos mesmos. Tais compostos insolúveis decorrem quando as ligações intermoleculares entre o soluto são mais intensas do que as ligações entre as moléculas de soluto e solvente (GAISFORD; SAUNDERS, 2012).

A solubilidade é referencial a concentração do soluto em um equilíbrio termodinâmico. Para a maioria dos solutos existe um limite de massa capaz de ser solubilizado num volume fixo de solvente, conhecido como coeficiente de solubilidade. Quando a solução contém soluto em excesso, de maneira a garantir a presença de sólidos na solução, é atingida uma condição de saturação (MARTÍNEZ RIVAS et al., 2017).

Supersaturação é quando a solução contém um valor maior de solutos dissolvidos do que o previsto pelo equilíbrio, originando um estado instável termodinamicamente. A supersaturação deve ser induzida para a formação de partículas por precipitação, por ser um estado instável termodinamicamente. Ela age como força motriz para o mecanismo de precipitação por nucleação (TÜRK, 2014).

Propriedades como polaridade, estrutura molecular e natureza dos materiais influenciam na solubilidade. Quando empregados fluidos supercríticos, as condições do sistema exercem um grande impacto na solubilidade. Condições como temperatura, pressão, densidade do solvente e cossolvente, vazões de alimentação, entre outras influem drasticamente na solubilidade (MONTOYA; SÁNCHEZ; PEREDA, 2018). A clássica representação de mistura formada por CO₂ e um solvente orgânico líquido é um diagrama de equilíbrio de fase líquido-vapor (figura 3.7), onde é feita a relação PVT, ao plotar fração molar de CO₂ versus pressão, em uma determinada temperatura (CUNICO; TURNER, 2017).

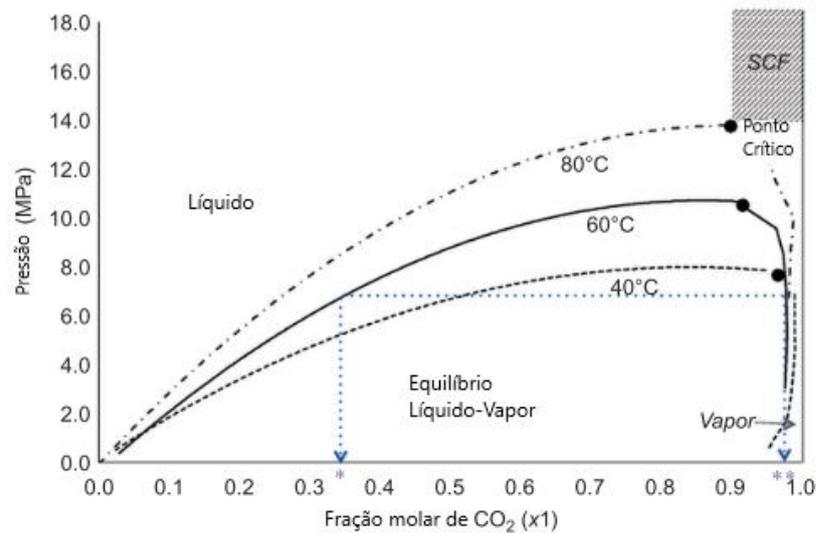


Figura 3.7 - Equilíbrio de fases entre CO₂ e um solvente orgânico

Fonte: Adaptado de Cunico e Turner (2017).

Como visto, para a precipitação de partículas é necessária a criação de um estágio de supersaturação, sendo induzido por uma rápida mudança na condição de solubilidade da mistura. Quando se almeja nanopartículas, uma alternativa é a utilização de um antissolvente para realizar essa alteração na solubilidade. Tomando como exemplo um soluto hidrofóbico, a sua associação pode ser iniciada com a adição de um antissolvente (água), em que o solvente utilizado seja miscível, ocorrendo à mudança de um meio orgânico (solúvel), para um meio pobre em solvente (insolúvel), ao provocar a difusão do solvente para o volume interno do antissolvente empregado (D'ADDIO; PRUD'HOMME, 2011).

O efeito antissolvente na mistura é apresentado na figura 3.8, que representa as fases de um equilíbrio ternário entre o soluto, solvente e um antissolvente, exemplificando a passagem de uma mistura homogênea (uma fase) para uma solução com duas fases, onde a concepção dessa segunda fase é justamente a precipitação do soluto com a adição do antissolvente na mistura.

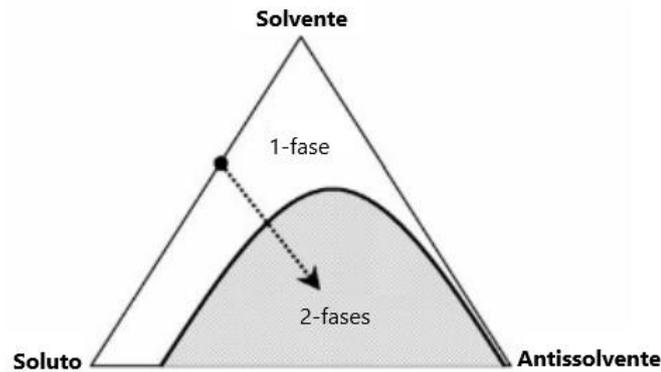


Figura 3.8 - Projeção da mudança de fase com a adição de um antissolvente

Fonte: Adaptado de Yeo (2005).

A obtenção e análise de dados sobre solubilidade é uma das primeiras etapas a ser realizada quando se almeja a formação de partículas. Na literatura a maioria dos dados relacionados com fluidos supercríticos é encontrada para sistemas binários. A interação entre solvente, fluido supercrítico e soluto é um conhecimento indispensável para a aplicação de técnicas de precipitação que utilizam essa relação ternária. Quando o soluto não apresenta interações significativas com o fluido supercrítico, pode-se desprezar sua contribuição para o equilíbrio, atentando-se a miscibilidade do gás denso com o solvente líquido (MONTES et al., 2011).

3.3.3. Nucleação e crescimento de partículas

A teoria de formação de partículas e cápsulas que melhor descreve a abordagem com fluido supercrítico é a nucleação seguida do crescimento por coagulação e condensação. A nucleação é a formação de núcleos favorecida pelo estágio de supersaturação, caracterizado como um estado termodinamicamente instável. As novas partículas induzem à criação de uma tensão superficial com o meio onde foram dispersas, competindo com a redução da energia livre de Gibbs decorrente da busca do sistema para um estágio mais estável, sendo esse menos energético. As duas energias se encontram em direções opostas energeticamente e a consideração de ambas possibilita o cálculo da barreira energética que deve ser superada para o crescimento de novas partículas (TANTRA, 2016).

Subsequente à nucleação surge o crescimento das partículas, pois os núcleos formados se deslocam de maneira descrita pelo movimento Browniano, proporcionando colisões entre si. Essas colisões acarretam deposições de massa nos núcleos em virtude da condensação e/ou coagulação das partículas formadas. Condensação é a adição de moléculas na superfície da partícula pela difusão e adesão do soluto, enquanto coagulação é a fusão de partículas devido a uma alta frequência de colisões. Coagulação ocorre quando as forças atrativas superam as forças de repulsão e pode ser prevenida ao se utilizar agentes estabilizantes para fortalecer as interações repulsivas das partículas no meio (MARTÍNEZ RIVAS et al., 2017).

Tantra (2016) apontou como chave para a síntese de partículas em escalas reduzidas a maximização da taxa de nucleação. Esta maximização pode ser alcançada ao modificar a concentração do soluto, atingindo o estágio de supersaturação na solução, diminuindo a barreira energética para a nucleação, ou aumentando a temperatura do sistema. Simultaneamente, deve-se inibir um maior crescimento, evitando uma elevada taxa de condensação e coagulação. A temperatura apresenta um impacto reverso, já que um acréscimo na temperatura aumenta a excitação e colisão dos núcleos, que ao serem formados se encontram em estado líquido. Elevadas temperaturas as mantêm nesse estado por um maior período, onde a aglomeração é desenvolvida.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A figura 4.1 apresenta o diagrama das etapas definidas para o desenvolvimento e implantação da unidade de precipitação de micro/nanocápsulas SAILA.

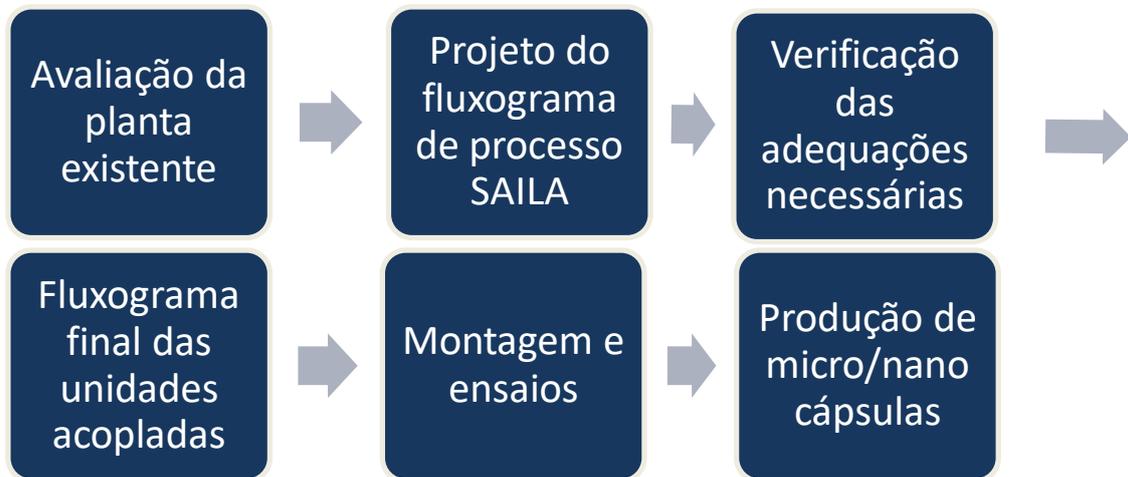


Figura 4.1 - Fluxograma de blocos das etapas constituintes da metodologia.

4.1. Avaliação da planta existente

Para a etapa inicial do projeto foi estabelecida a análise da planta piloto híbrida de extração supercrítica e precipitação de partículas pela tecnologia SAS. A unidade de extração supercrítica foi desenvolvida por Cassel et al. (2011) e consiste do equipamento ilustrado pela figura 4.2.

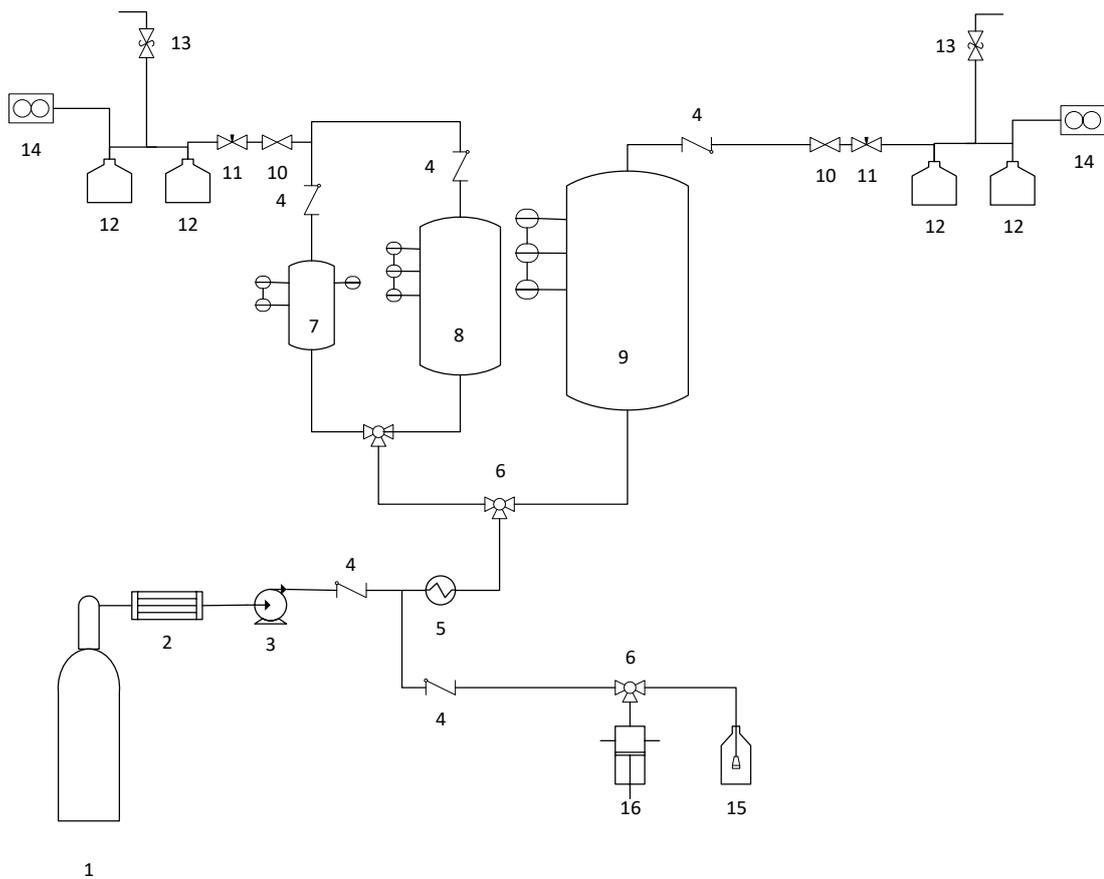


Figura 4.2 - Fluxograma de processo da unidade de extração supercrítica

Legenda: 1 - cilindro de CO₂; 2 e 5 - trocadores de calor; 3 - bomba do CO₂; 4 - válvulas de retenção; 6 - válvulas de três vias; 7 - vaso de extração de 100 mL; 8 - vaso de extração de 500 mL; 9 - vaso de extração de 1 L; 10 - válvula de bloqueio; 11 - válvula micrométrica; 12 - vaso de separação; 13 - válvula de alívio; 14 - sensor de vazão; 15 - recipiente do cossolvente; 16 - bomba do cossolvente.

Fonte: Adaptado de Cassel et al., 2011.

Rossa (2015) partiu da configuração da unidade de extração supercrítica e incorporou as modificações necessárias para que ela sediasse, paralelamente à extração supercrítica, o processo SAS. Ao final de seu trabalho, Rossa propôs o fluxograma apresentado na figura 4.3, caracterizado pela formação de uma unidade híbrida composta pelas operações supracitadas.

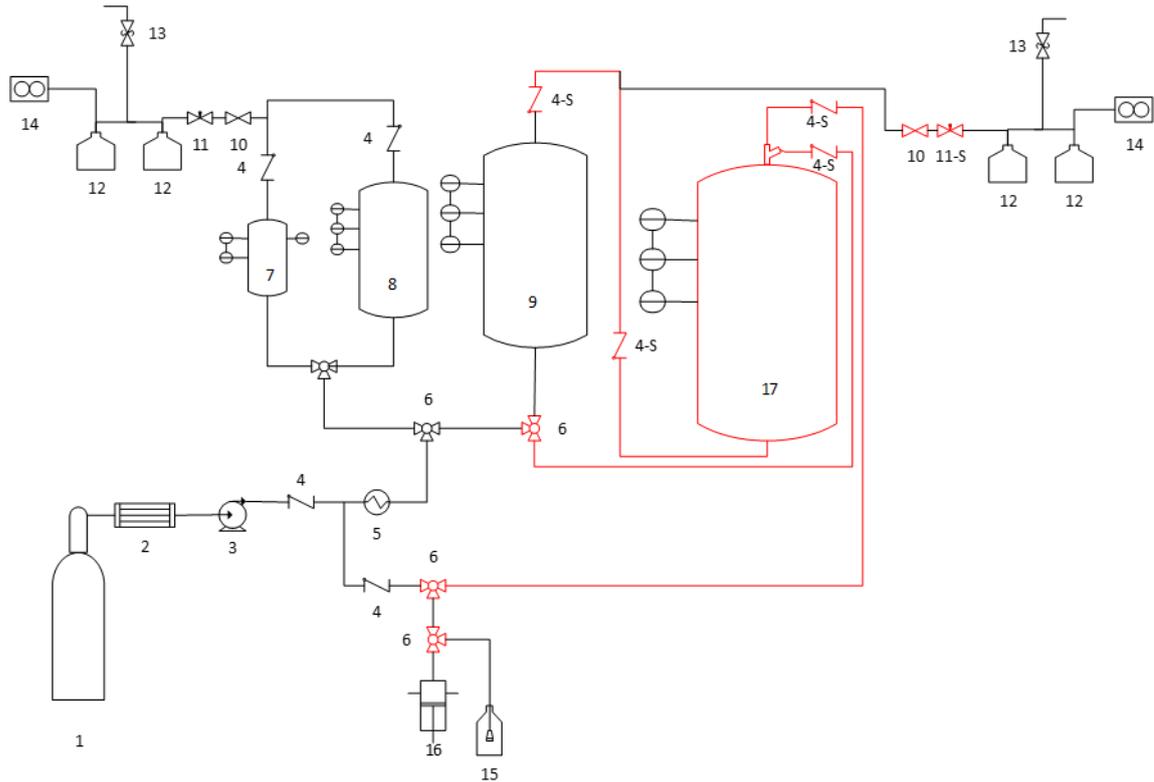


Figura 4.3 - Fluxograma de processo da unidade híbrida

Legenda: 1 - Cilindro de CO₂ com tubo pescador; 2 - trocador de calor; 3 - bomba de alta pressão; 4,4-S - válvulas de retenção; 5 - trocador de calor; 6 - válvulas de 3 vias; 7 - vaso de extração 100 mL; 8 - vaso de extração de 500 mL; 9 - vaso de extração 1 L; 10 - válvulas de bloqueio; 11,11-S - válvulas micrométricas; 12 - vasos de separação; 13 - válvulas de segurança; 14 - sensor de vazão; 15 - vaso de cossolvente; 16 - bomba de cossolvente; 17 - vaso de precipitação 2 L.

Fonte: Adaptado de Rossa, 2015.

Na figura 4.3 as alterações realizadas por Rossa (2015) estão destacadas em vermelho. As válvulas categorizadas com a letra S ao final, representam aquelas que possuem a mesma finalidade, porém um diferente tipo de vedação, apresentando uma maior resistência química. Sendo elas, quatro válvulas de retenção com vedações do tipo metal-metal, substituindo a vedação FKM, e uma válvula micrométrica com vedação em PTFE, substituindo a vedação em FKM.

A descrição dos equipamentos da unidade base que foram utilizados para o desenvolvimento do processo SAILA é apresentada a seguir:

1- Cilindro de dióxido de carbono líquido (CO₂) com tubo pescador, 30 kg (Air products).

2 - Trocador de calor de arrefecimento, casco em vidro com diâmetro nominal de 8,0 cm e altura de 20,0 cm. Serpentina em vidro com diâmetro de 1/4". Equipado com um recirculador termostático Iceberg WR da IMI Cornelius. Fluido de arrefecimento utilizado é uma mistura de água e etanol.

3 - Bomba G60(L) da Maximator com conexões em 3/4". Razão de compressão de 1:62. Intervalo de operação com ar comprimido de 1,0 a 10,0 bar, na pressão escolhida (6,0 bar) a vazão volumétrica é de 3,20 L/min.

4 - Válvula de retenção tipo poppet, Swagelok SS-CHS4-1, em aço inox 316 e diâmetro de conexão de 1/4". Pressão de trabalho de 413,0 bar, range de temperatura de -23 a 204 °C. Vedações em FKM

4-S - Válvulas de retenção, Swagelok SS-53F2, em aço inox 316 e conexão em 1/4". Limite de operação de 482 °C e 416,0 bar. Vedação do tipo metal-metal.

5 - Trocador de calor de aquecimento, casco em aço inox 316 com diâmetro nominal de 10,0 cm e altura de 19,0 cm. Serpentina em aço inox 316 com diâmetro de 1/4". Sistema de aquecimento composto por um fluido de aquecimento, óleo lubrificante (Capella ISO 68), aquecido por um resistor elétrico de duas coleiras com potência de 100 W por coleira. Controle proporcional integral derivativo (PID)¹.

6 - Válvula de três vias tipo esfera trunnion, Swagelok SS-H83XPS4, em aço inox 316 e diâmetro de conexão de 1/4". Pressão de trabalho de 413,0 bar, range de temperatura de -17 a 150 °C. Vedação em PEEK.

7,8,9 – Vasos de volume nominal de 100 mL, 500 mL e 1L, respectivamente. Material base dos vasos é o aço inox 316. Aquecimento realizado com mantas

equipadas com resistores elétricos do tipo coleira (100W) e controlada por PID¹.

10 - Válvula de bloqueio tipo esfera com duas vias, Swagelok SS-4SKPS4, em aço inox 316 e diâmetro de conexão de 1/4". Pressão de trabalho de 413,0 bar, range de temperatura de -17 a 150 °C. vedação em PEEK.

11 - Válvula micrométrica tipo angular, Hoke 1666G4YA, em aço inox 316 e diâmetro de conexão de 1/4". Pressão de trabalho de 344,0 bar, range de temperatura de -29 a 121 °C. Vedações em FKM e PCTFE. Aquecida por uma fita de aquecimento Fisatom, potência de 80 W. Controle PID¹.

11-S - Válvula micrométrica modelo SS-31RS4 da Swagelok, material base em aço inox 316 e diâmetro de conexão de 1/4". Pressão de trabalho de 344,0 bar, range de temperatura de -29 a 121 °C. Vedações em PTFE. Aquecida por uma fita de aquecimento Fisatom, potência de 80 W. Controle PID².

12 - Vaso de separação em vidro de borossilicato, conexão em GL45. Fabricados pela Pró-Análise.

13 - Válvula de alívio DN-15 da Mipel com conexões em 6". Pressão de abertura de 4,0 bar.

14 - Sensor de vazão Siemens, modelo SITRANS F C MASSFLO MASS 6000 com conexões de 1/4". Pressão máxima de operação de 10,0 bar.

15 - Recipiente do cossolvente consiste em um béquer de 400 mL com filtro de vidro na mangueira de sucção.

16 - Bomba Isco 260D, conexões em 1/8" e vedação em PTFE. Capacidade máxima de 266,05 mL. Range de vazão de 1,0 µL/min a 107,0 mL/min, range de pressão de 0,6895 a 517,1 bar.

17 - Vaso de precipitação com volume nominal de 2L. Fabricado pela Waters em aço inox 316. Limites de operação de 150 °C e 689,0 bar. sistema de aquecimento composto por duas mantas, cada uma equipada com um resistor elétrico do tipo coleira (100 W por coleira). Controle PID² refinado por uma média aritmética simples entre as leituras de temperatura.

¹Controle PID realizado com o auxílio do software Elipse SCADA, desenvolvido pela empresa Elipse Software Ltda. Temperaturas lidas através de termopares do tipo PT-100 com precisão de $\pm 0,5$ °C. Pressões monitoradas por transdutores da Novus, modelo 8800021600, precisão de ± 1.0 bar.

²Controle PID realizado com uma modificação do software Elipse SCADA, renomeado como supercrítico.ap. Temperaturas lidas através de termopares do tipo PT-100, precisão de $\pm 0,5$ °C. Pressões monitoradas por transdutores da Novus, modelo 8800021600, precisão de ± 1.0 bar.

*Tubulações e demais conexões em aço inox 316, diâmetro de 1/4”.

4.2. Projeto do fluxograma teórico

O processo SAILA, típico para a nanoencapsulação polimérica, baseia-se na formação de um líquido expandido, ao promover a mistura de um fluido supercrítico e um solvente orgânico. Tal elaboração permite o processamento de solutos insolúveis diretamente no fluido supercrítico, em razão da prévia solubilização do soluto em um solvente polar. A solubilidade de líquidos expandidos, encontra-se próxima ao solvente líquido, posteriormente expandido pelo fluido supercrítico.

Posterior à etapa de mistura, é realizada a expansão desta mistura em uma solução líquida. Esta solução é constituída por um líquido em que o soluto seja insolúvel e o solvente miscível, caracterizando a funcionalidade de um antissolvente, e um surfactante utilizado para a estabilização das partículas formadas ao reduzir a tensão superficial derivada da nucleação. O líquido antissolvente promove uma rápida difusão do solvente em direção a ele, alterando as condições de solubilidade da

mistura e originando o estado necessário para a precipitação das partículas, estado de supersaturação. A minimização do efeito de aglomeração e um refinamento no controle sobre a distribuição morfológica das partículas são, portanto, inerentes à escolha da solução antissolvente.

A figura 4.4 apresenta o processamento característico do modelo SAILA, trazendo as etapas físicas e químicas necessárias para a compreensão teórica e experimental da técnica. Onde se lê GXL entende-se por líquido expandido.

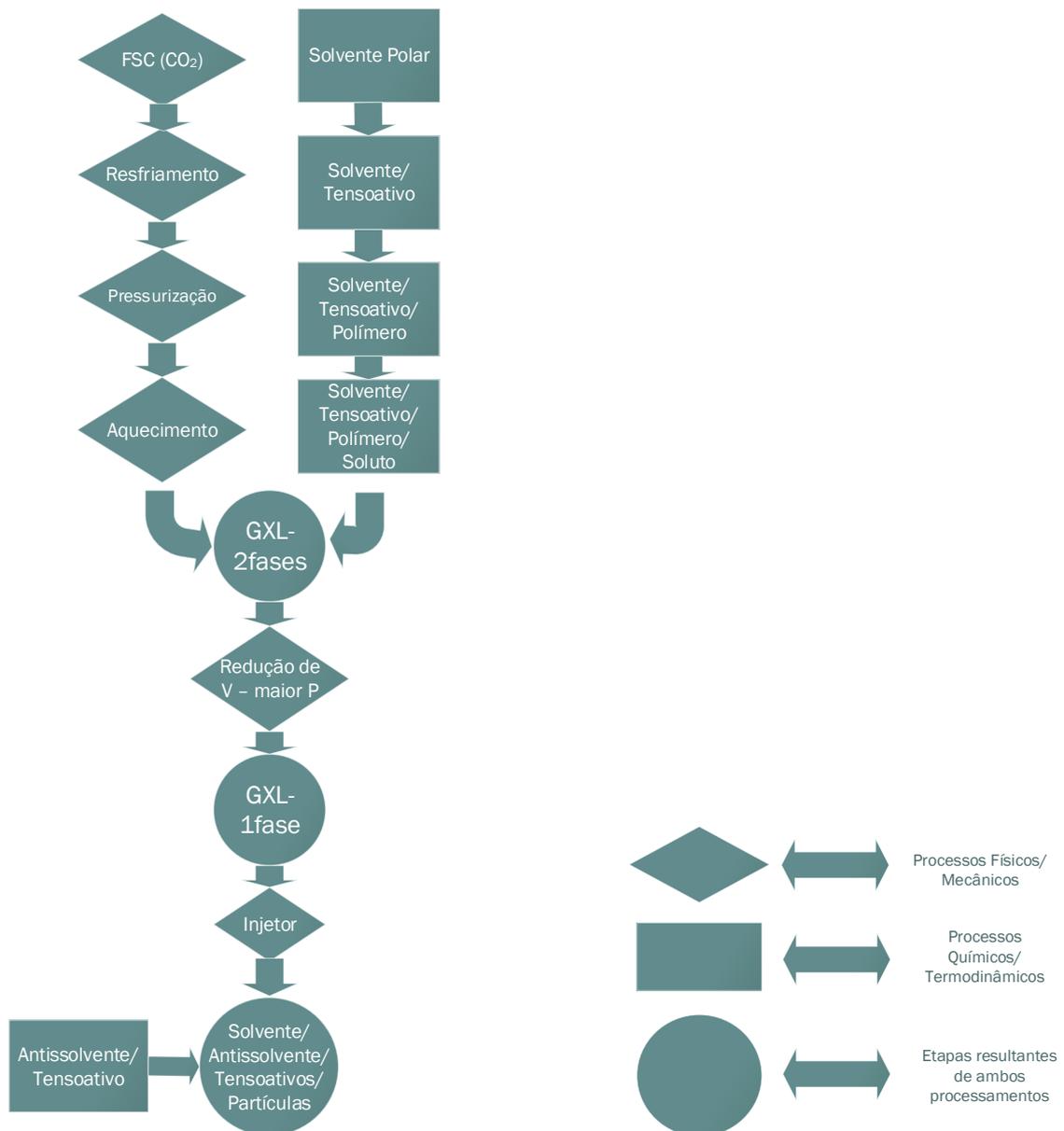


Figura 4.4 - Descrição esquemática do processo SAILA

Acetona, etanol e isopropanol são os solventes mais aplicados pela metodologia SAILA, tendo sempre CO₂ como fluido supercrítico e água como líquido antissolvente. Fármacos anti-inflamatórios como diclofenaco, piroxicam e α -tocoferol foram encapsulados em matrizes poliméricas. PLGA, PMMA, PCL e PLA foram os polímeros testados como matriz para a nanoencapsulação pela técnica SAILA. Os surfactantes classicamente empregados são o Span 20, na solução orgânica, e o Tween 80 na solução antissolvente (CAMPARDELLI; REVERCHON, 2015).

A partir das informações do equipamento existente e das definições do processo SAILA, o planejamento deve ser fundamentado na disposição de componentes e equipamentos para viabilizar as etapas descritas na figura 4.4, bem como o processamento das substâncias químicas usualmente empregadas. Entre as variáveis do processo se destacam a pressão, a temperatura e as vazões de alimentação – a pressão característica do processo SAILA flutua entre 80 e 200 bar, a temperatura entre 40 e 80 °C.

A relação mássica entre o soluto e polímero é outra variável que influi diretamente no processo, tendo nos valores pequenos (1/20) a melhor taxa de encapsulação (até 97%). Além dessas, variáveis mecânicas atuam juntamente para o êxito do projeto, sendo elas a dimensão do injetor (60 – 150 μ m) e o tempo de residência (3 a 5 min) necessário para a interação dos compostos. Estes são parâmetros diretamente relacionados com a estrutura do equipamento desenvolvido (CAMPARDELLI, 2017).

4.3. Componentes e equipamentos

Foram definidos os componentes necessários para a implantação da tecnologia SAILA. Nos subcapítulos seguintes, os equipamentos terão sua função no processo SAILA esclarecidos, assim como as características indispensáveis para seu emprego.

4.3.1. Bomba

O sistema de bombeamento para o processo SAILA deriva de três modalidades diferentes de bombas: uma destinada para o CO₂, uma para a solução líquida orgânica e outra bomba para a solução antissolvente. Cada bomba deve obedecer a um padrão específico relacionado a sua aplicação.

A bomba de deslocamento de CO₂ necessita descarregar o fluido a pressões de até 300 bar, assim como operar em elevadas vazões. Na literatura esse valor varia entre 0,4 e 5,0 kg/h (CAMPARDELLI et al., 2012). A bomba G60(L), fabricada pela Maximator, é uma bomba pneumática de pistão simples e sua aplicação é majoritariamente hidráulica. A compressão é realizada com ar comprimido, atuando no intervalo de ar comprimido de 1,0 a 10,0 bar. A G60(L) possui razão de compressão de 1:62, descarregando o fluido a pressão máxima de 620 bar. Operando com ar comprimido a 6 bar, a vazão volumétrica da bomba é de até 192 L/h, sendo superior ao requerido, mesmo considerando as alterações de densidade do CO₂ durante o processo. O material de corpo da bomba é o aço inoxidável 316, com vedações em poliuretano (PU) e nitrilo butadieno (NBR), materiais aplicados em equipamentos hidráulicos e no processamento de óleos. Outra característica da mesma é ser autoescorvante, capacitando o equipamento a realizar a sucção do produto sem a necessidade do preenchimento da tubulação até a bomba com o fluido de operação.

Para o bombeamento da solução orgânica, as condições impostas pelo processamento SAILA são de limite de operação de pressão, resistência química e controle de vazão. A pressão deve seguir a condição definida para o processo, podendo chegar até 300 bar. A resistência química está relacionada ao solvente selecionado para o processo SAILA, sendo acetona, etanol e isopropranol os definidos para este projeto. A vazão da solução orgânica é atrelada à vazão do CO₂, sendo apresentada como razão entre as duas. No processo SAILA, os valores característicos desta razão variam de 0,4 até 1,8 (fluido supercrítico/solvente líquido).

A bomba 260D da ISCO é uma bomba seringa, com internos em aço Hastelloy C-276 e Nitronic 50, aços inoxidáveis e com maior resistência à corrosão, se comparado com o aço inox 316. As vedações dela são feitas de PTFE, conferindo resistência química necessária para o emprego dos solventes selecionados. O intervalo de pressão da bomba é de 0,7 a 517 bar, com vazões volumétricas entre

0,00006 e 6,42 L/h. Por ser uma bomba do tipo seringa, seu funcionamento se realiza por batelada, tendo capacidade máxima de 266 mL de alimentação por batelada. O controle da vazão é realizado no controlador da bomba, tendo erro de 0,5% do valor alimentado no controlador.

A bomba para a solução antissolvente, definida para a implantação da tecnologia SAILA possui como demanda alimentar uma solução aquosa encontrada em condição próxima à atmosférica. A pressão requerida, nesta etapa, é a pressão pós-expansão da mistura. Como a expansão é classicamente referida como atmosférica, a pressão na pós-expansão é, da mesma forma, a pressão atmosférica. A solução antissolvente é composta por água e um surfactante, tendo como relação mássica 0,2% de tensoativo em água. O surfactante mais aplicado nessa solução é o Tween 80, sendo esse um surfactante polar. A vazão necessária para este bombeamento é comumente relatada em relação a vazão de solvente, sendo fixado em valores próximos a 0,25 (vazão antissolvente/vazão solvente) na maioria dos trabalhos estudados.

No equipamento desenvolvido por Campardeli et al. (2012), a bomba aplicada para esta finalidade foi do tipo peristáltica, com seu funcionamento baseado na alternância de compressões e relaxamentos de uma mangueira, auxiliado por um rotor. O material da mangueira não exibe uma maior resistência química, diferente da bomba da solução orgânica, pois como relatado, a solução bombeada é uma solução aquosa e inerte quimicamente com os materiais mais usuais para a fabricação de mangueiras. Silicone, para a aplicação na tecnologia SAILA, Norprene, para aplicações com pressões reduzidas ou vácuo e Viton, para aplicações com líquidos corrosivos ou óleos a elevadas temperaturas (até 200°C). Estes são materiais comumente utilizados para a fabricação de mangueiras para bomba peristáltica.

4.3.2. Vasos

O processo SAILA utiliza dois vasos: um vaso de mistura, sendo preenchido com recheio, e um vaso expensor, onde é realizada a precipitação de cápsulas.

O vaso de mistura (recheado) deve ser resistente às pressões impostas pelo processo (até 300 bar) e se manter inerte perante a mistura do CO₂ supercrítico e a solução orgânica (solvente polar + polímero + soluto + surfactante) em diferentes condições de pressão e temperatura. O recheio do vaso tem como propósito promover um maior tempo de contato entre os compostos, facilitando a transferência de massa entre as fases presentes, almejando o equilíbrio termodinâmico. O material escolhido como recheio do vaso deve satisfazer as mesmas condições do próprio vaso, sendo indicada a utilização de aço inoxidável 316. Quanto ao formato do recheio, diferentes tipos são encontrados. Estes são classificados em aleatório ou estruturado e variam de simples cilindros vazados a configurações especificamente desenvolvidas para maximizar a área de superfície por volume de leito. O recheio aleatório com *design* de sela promove uma elevada área específica de contato entre gás-líquido, gerando alta eficiência. Ao mesmo tempo, consegue manter baixa resistência ao escoamento gasoso, portanto baixa perda de carga, mostrando-se adequado para a aplicação exigida.

Ainda, o vaso recheado deve possibilitar a manutenção das condições de pressão e temperatura do processo, sendo desenvolvido de maneira a vedar qualquer possível escape de pressão e revestido por uma manta de isolamento térmico ou aquecimento controlado. A utilização de um aço inoxidável se faz imprescindível para a confecção deste vaso.

Para a etapa de expansão, o vaso expensor deve possibilitar a alimentação da mistura através do injetor, a circulação do líquido antissolvente e a retirada da solução resultante com as partículas. Seu material deve ser tão inerte quanto o empregado para o vaso recheado, porém a pressão atendida pelo expensor é, conforme a literatura, próxima a ambiente, não necessitando que o vaso seja resistente a uma pressão acima de 10 bar. É nesse vaso que é coletada a solução resultante da expansão do líquido expandido, ou seja, a solução que contém as nanocápsulas, produto do processamento SAILA.

Os quatro vasos presentes na unidade híbrida são de aço inox 316. A maior diferenciação entre eles é o volume nominal: 100 mL, 500mL, 1L e 2L. Todos os vasos possuem duas tampas rosqueadas, uma para cada extremidade. A vedação dos

vasos é realizada com anéis (*o'rings*) de PTFE. Cada tampa contempla uma conexão em 1/4", utilizadas uma para alimentação e outra para a retirada de fluídos do vaso. O vaso de 2L, além das conexões dispostas nas tampas, possui uma conexão lateral, também em 1/4". Todos os vasos são equipados com um sistema de aquecimento por resistor elétrico do tipo coleira. Cada coleira com 100W e um termopar do tipo PT-100 que monitora a temperatura. Essa informação é disponibilizada ao software de controle (Eclipse Software Ltda).

4.3.3. Trocador de calor

Trocadores de calor se encontram em duas disposições energéticas: trocadores que fornecem energia para o sistema (aquecedores) e trocadores que retiram energia do sistema (refrigerantes).

A temperatura característica da tecnologia SAILA varia entre 40 e 80 °C. No processo há a requisição do aquecimento em duas etapas. A primeira é o aquecimento do CO₂, para atingir o estágio supercrítico antes do ingresso no vaso de mistura (recheado). A segunda etapa é o aquecimento do próprio vaso de mistura onde o controle da temperatura, nesta etapa, tem como finalidade que se atinja o equilíbrio termodinâmico almejado para o êxito da operação.

Como dissertado no capítulo 4.2.3, os quatro vasos presentes na unidade híbrida possuem um sistema de aquecimento. Esse sistema consiste em mantas aquecidas por resistores elétricos. Resistores cilíndricos do tipo coleira são os empregados nos vasos; esses resistores têm isolamento elétrico em mica, são confeccionados em aço galvanizado e aço inox 316, possuem termopares do PT-100 embutidos, fios resistivos de níquel-cobre, potência de 100W e tensão de alimentação de 220V.

O aquecimento do CO₂ é feito com um trocador de calor composto por um casco e uma serpentina. O CO₂ passa no interior da serpentina de aço inox 316, com diâmetro de 1/4". No casco que envolve a serpentina, um óleo lubrificante (Capella ISO 68) é aquecido por um resistor elétrico, e que, conseqüentemente, aquece o fluído que passa pela serpentina. O casco possui diâmetro nominal de 10,0 cm e altura de

19,0 cm. O resistor elétrico é composto por duas coleiras com as mesmas especificações das encontradas nos vasos e controle indireto. Um termopar localizado na serpentina capta a temperatura do fluido e envia o sinal ao software de controle que regula o resistor elétrico que aquece o óleo.

4.3.4. Injetor

O injetor recebe a solução resultante do vaso de mistura (recheado) e tem como objetivo realizar a atomização da mistura que compõem essa solução, propiciando inicialmente uma maior transferência de massa entre as fases. Posteriormente, ocorre a formação de microgotas que serão precipitadas no vaso expensor. Considerações sobre a condição de mistura alimentada interferem na formação das partículas. Em uma mistura entre componentes totalmente miscíveis, caracterizada por uma tensão superficial nula, essa dependência é atenuada, pois a atomização não ocorre em formato de microgotas, já que a mistura se dá mais rapidamente que a precipitação das partículas. Em condições de miscibilidade parcial entre os componentes, encontradas abaixo do ponto crítico da mistura, o efeito é justamente o contrário, isto é, a atomização da origem as gotículas, favorecendo a precipitação. Para a técnica SAILA, injetores de aço inox 316, de fluxo simples e com diâmetro interno próximos a 100 μm são os empregados (MATOS et al., 2019).

Outra consideração do injetor se dá na tensão superficial criada na passagem da solução, possibilitando um indesejado bloqueamento do jato na saída do injetor. Justifica-se a utilização de um segundo surfactante junto ao antissolvente, potencializando a ação do surfactante presente na fase orgânica em reduzir a tensão superficial da solução resultante, evitando a aglomeração das partículas e impedindo a obstrução na saída do injetor. Tween 80 e Span 20 são surfactantes que, para a aplicação em nanotecnologia, apresentam uma maior estabilidade nas micelas híbridas, ao serem misturados, se comparado com o emprego de ambos surfactantes separadamente. Como resultante, uma maior baixa da tensão superficial, juntamente com a formação de partículas e cápsulas de menor tamanho médio são alcançados (MUKHERJEE; MAHAPATRA, 2014).

4.3.5. Válvulas, sensores e conexões

A implantação do processo SAILA na unidade híbrida depende de válvulas de retenção, bloqueio, micrométrica e alívio. As válvulas de retenção e bloqueio têm como finalidade restringir o fluxo, evitando-se, assim, o deslocamento do fluido para direções opostas às projetadas. A válvula de alívio é um acessório de segurança da unidade, evitando a rápida pressurização do sistema e um possível dano em equipamentos

Todas as válvulas definidas no projeto, assim como conexões e tubulações, devem ter resistência mecânica e química, principalmente a elevadas pressões e em contato com solventes orgânicos. Como previamente apresentado, o aço inoxidável 316 é o material que melhor atende tais demandas. Como material de vedações das válvulas, recomenda-se a utilização de politetrafluoretileno (PTFE), polieteretercetona (PEEK) ou kalrez®, materiais que são inertes aos solventes comumente utilizados pela tecnologia SAILA.

Sensores de pressão, temperatura e vazão são indispensáveis para o garantir a correta leitura destas variáveis do processo. A etapa de mistura, dada no vaso recheado, é onde o equilíbrio termodinâmico é alcançado, sendo as condições deste equilíbrio as necessárias para classificar a mistura obtida. A temperatura é controlada diretamente no vaso, sendo mensurável através de termopares do tipo PT-100.

A solução após a etapa de mistura (pré-expansão) e após a passagem da solução pelo injetor (pós-expansão) representam os pontos onde a pressão deve ser monitorada. Na pré-expansão, essa leitura se dá para a caracterização do estágio de equilíbrio termodinâmico da solução, sendo medida por um transdutor digital de pressão. Na etapa pós-expansão, a pressão é referida como atmosférica na literatura, mas se não encontrada sobre condições atmosféricas, a leitura da pressão nesta etapa é necessária para mensurar a diferença de pressão da etapa de pré e pós-expansão, caracterizando o estágio de supersaturação, força motriz da geração de partículas.

As vazões de alimentação podem ser monitoradas diretamente nos controladores das bombas, ou através de um transmissor fundamentado na força inercial do gás. No último caso, deve-se considerar que o equipamento se encontra em circuito fechado, sem escapes de fluido até a passagem pelo transmissor.

4.4. Testes de funcionamento

Testes de estanqueidade e funcionamento foram ministrados de maneira a assegurar a reprodutividade e confiabilidade dos parâmetros de pressão, temperatura e vazão obtidos. Inicialmente, testes individuais nos equipamentos descritos acima foram realizados e tiveram como finalidade corroborar ou refutar a viabilidade de seu uso no processo.

Para o teste de estanqueidade, a pressão de 150 bar foi adotada como padrão, sendo essa uma pressão intermediária entre os valores característicos usados pela unidade híbrida. O teste é realizado ao pressurizar o sistema com CO₂ até estabelecer uma pressão de 150 bar, utilizando uma válvula de bloqueio posicionada ao final do equipamento para interromper o fluxo do fluido, evitando assim que ele seja retirado do sistema. A leitura da pressão foi averiguada durante um intervalo de cinco minutos, onde uma queda constante de pressão configuraria um escape do fluido do sistema e a necessidade de uma nova intervenção mecânica para estabelecer a estanqueidade do equipamento. Este teste foi realizado depois de cada alteração no equipamento, seja na adição de um componente (ex.: válvulas e sensores) ou na substituição de peças (ex.: joelhos e redutores).

O funcionamento geral do equipamento foi testado, focando na integração dos novos componentes. Testes dependentes de propriedades mecânicas, como determinação do volume da unidade SAILA, vazão de CO₂ e tempo de retenção, seguiram as seguintes metodologias.

- Volume da unidade SAILA

A unidade SAILA foi separada em três seções, cada uma teve seu volume determinado, sendo a soma das seções o volume totalitário da unidade (V_t). A primeira

seção corresponde ao volume entre a bomba da fase orgânica (Isco 260D) e o vaso de mistura (V_b). A segunda seção é justamente o vaso de mistura, sendo que o vaso possui volume interno de 100 ml, mas, por estar recheado, seu volume é alterado, sendo o resultado da subtração do volume interno (100 mL) e o volume de recheio (V_r). A terceira última seção é entre a saída do vaso de mistura e o injetor, no vaso precipitador (V_i). As medições de pressão das três seções seguiram as seguintes etapas:

- 1- Alimentar a bomba de solvente (Isco 260D) com 266,3 mL (V_0) de etanol; volume máximo do pistão.
- 2- Abrir a conexão (dupla anilha) entre a linha e o vaso de mistura.
- 3- Acionar a bomba com vazão constante; a vazão selecionada foi de 0,5 mL/min.
- 4- Observar a chegada do etanol na conexão aberta, imediatamente parar a bomba e anotar o volume injetado (V_1).
- 5- Fechar a conexão entre a linha e o vaso de mistura, mantendo o vaso aberto sem a tampa superior.
- 6- Preencher o vaso de mistura com o recheio, previamente separado.
- 7- Retomar o bombeamento do etanol à vazão constante de 0,5 mL.
- 8- Observar a chegada do etanol na marcação interna do vaso, marcação essa que delimita o volume útil do vaso (sem recheio, 100 mL). Imediatamente parar a bomba e anotar o volume injetado (V_2).
- 9- Fechar o vaso de mistura, rosqueando a tampa superior.
- 10- Retomar o bombeamento do etanol à vazão constante de 0,5 mL.

11- Observar a chegada do etanol no injetor. Imediatamente parar a bomba e anotar o volume injetado (V_3).

12- O volume da unidade SAILA (V_t) é calculado através da equação 4.1, composta pelo equacionamento descrito pelas equações de 4.1 até 4.4:

$$V_t = V_b + V_r + V_i \quad (4.1)$$

$$V_b = V_0 - V_1 \quad (4.2)$$

$$V_r = V_1 - V_2 \quad (4.3)$$

$$V_i = V_2 - V_3 \quad (4.4)$$

- Teste de vazão de CO_2 :

1- Inicializar o supervisório modificado “supercrítico ap.” e acionar o controle sobre os trocadores de calor, definido 50 °C como temperatura do processo.

2- Abrir o cilindro de CO_2 com a válvula de bloqueio fechada, visando a alimentação da bomba de alta pressão G60(L).

3- Alimentar manualmente a solução antissolvente no vaso expensor. Para o determinado teste não há a necessidade de realizar a alimentação constante da solução antissolvente.

4- Pressurizar o sistema. Foram escolhidos os valores de 60, 80 e 100 bar para a realização dos testes. O monitoramento dos valores de pressão do sistema é realizado diretamente no supervisório.

5- Alimentar o solvente orgânico pela bomba Isco 260D; o solvente escolhido foi o etanol. A vazão escolhida foi de 20 mL/min, correspondendo a 0,946 kg/h para o etanol, a temperatura do processo 50 °C.

- 6- Abrir a válvula de bloqueio, passando o sistema da condição de fechado à condição de sistema aberto. A vazão do fluido é então medida pelo sensor da Siemens, modelo SITRANS F C MASSFLO MASS 6000 e monitorada diretamente no supervisório.
- Teste de tempo de retenção:
 - 1- Seguir as etapas de 1 e 2 do teste de vazão do CO₂.
 - 2- Prosseguir para as etapas 4 e 6 do teste de vazão do CO₂.
 - 3- Alimentar o solvente orgânico pela bomba Isco 260D à pressão constante; solvente escolhido foi o etanol.
 - 4- Cronometrar o tempo, com auxílio do controlador da bomba Isco 260D, necessário para o solvente orgânico ser detectado no frasco precipitador, identificado pela precipitação de um fluido líquido no frasco.

Por fim, a produção de nanocápsulas surge como teste final do equipamento projetado, onde a reprodução da metodologia autentica a sua aplicação. A metodologia para este procedimento é apresentada como resultado da dissertação, onde a sequência de etapas possibilita a precipitação de nanocápsulas pela tecnologia SAILA, através do equipamento desenvolvido. Essa metodologia será abordada de duas maneiras distintas, uma com o enfoque no equipamento e outra na tecnologia SAILA.

No apêndice A são apresentados os passos que, de maneira geral, compõem o manual de operação da unidade SAILA, onde é descrito o procedimento necessário para capacitar o operador a atuar na unidade. A metodologia empregada, de maneira específica, para a encapsulação de α -bisabolol em PLA na unidade desenvolvida, foi baseada no trabalho de Palazzo et al. (2020), sendo esse um trabalho recente, que encapsula dois compostos antioxidantes, eugenol e ácido α -lopóico, em um polímero sintético, PCL, utilizando a técnica SAILA. No seu trabalho, Palazzo e colaboradores

estudam as relações entre polímero e fármaco, solvente e antissolvente, solvente e polímero, de maneira a otimizar as proporções, visando correlacioná-las com o tamanho de partícula, eficiência de encapsulação e ação antioxidante. Partindo desta análise, a metodologia empregada pelo presente trabalho é apresentada abaixo, separada em elaborações de fase orgânica e líquido antissolvente, procedimento de encapsulação e análise de tamanho e morfologia das cápsulas.

- Elaboração da fase orgânica:

A composição da fase orgânica é descrita na tabela 4.1. Seu preparo foi realizado com a dissolução de 5 mg/mL de PLA em acetona. A solução permaneceu sob agitação por 1h em um agitador do tipo vortex (Lab Dancer, IKA) na velocidade fixa de 2800 rpm. O α -bisabolol foi adicionado à solução, utilizando-se de uma balança analítica para determinar a massa adicionada, respeitando a proporção de 5% mássico entre o α -bisabolol e o PLA. Posteriormente, a mistura regressou ao agitador do tipo vortex, permanecendo por mais 1h sob agitação.

Tabela 4.1 - Composição da fase orgânica utilizada na encapsulação de α -bisabolol em PLA.

Fase orgânica	
Acetona	40 mL
PLA	0,2 g
α-Bisabolol	0,01 g

- Elaboração do líquido antissolvente

O líquido antissolvente foi preparado com água deionizada e tween 80 (U.S.P., Labsynth). A proporção de 0,2% mássico de tween 80 para água foi escolhida para a formulação do líquido antissolvente. Sua composição é apresentada na tabela 4.2.

Tabela 4.2 - Composição do líquido antissolvente utilizado na encapsulação de α -bisabolol em PLA.

Líquido antissolvente

Água	400 mL
Tween 80	0,8 g

- Procedimento de encapsulação

A condição de processo empregada para a encapsulação foi a destacada no trabalho de Palazzo et al. (2020), sendo as que geraram a melhor resposta ao englobar eficiência de encapsulação e permanência de ação antioxidante. A tabela 4.3 apresenta as condições de processo adotadas para o teste de encapsulação.

Tabela 4.3 - Condições de processo utilizados na encapsulação de α -bisabolol em PLA

Condições de processo	
Temperatura	40°C
Pressão	80 bar
GLR¹	1,5
T líquido antissolvente	60°C

¹ GLR é a relação entre as vazões mássicas de CO₂ e da fase orgânica.

O procedimento se inicia com o aquecimento da unidade à 40°C. O vaso expensor, previamente alimentado com o líquido antissolvente, tem seu aquecimento de maneira autônoma ao restante da unidade, possibilitando que trabalhe com uma temperatura diferente do restante, sendo essa de 60°C. Igualizado o sistema fechado, inicia-se a alimentação do CO₂, pressurizando o sistema até o equilíbrio com o cilindro. Através do acionamento da bomba de alta pressão, a pressurização até a condição de processo se dá por uma maior alimentação de CO₂ na unidade. O sistema é aberto ao acionar a válvula de bloqueio, que se encontra inicialmente fechada, e uma nova equalização de pressão e temperatura é requerida para garantir que as condições do processo sejam atendidas.

A próxima etapa é a alimentação da fase orgânica. O sensor SITRANS F C MASSFLO MASS 6000 registra a vazão mássica do CO₂ em g/h, já a bomba ISCO 260D, injeta a fase orgânica a uma vazão volumétrica (mL/min) constante, para realizar a alimentação da fase orgânica. É necessária a conversão da vazão registrada

pelo sensor para a base volumétrica. Mantendo o GLR constante e igual a 1,5, o equacionamento para determinar a vazão volumétrica a ser inserida no controlador da bomba ISCO 260D é dado pela equação 4.5.

$$Q_v = \frac{Q_m \times 1,5}{\rho_s \times 60} \quad (4.5)$$

onde Q_v é a vazão volumétrica a ser determinada (mL/min), Q_m é a vazão mássica do CO₂ lida pelo sensor da Siemens (g/h), ρ_s é a densidade do solvente (acetona) nas condições de temperatura e pressão do sistema (g/mL), 1,5 é o GLR e 60 é a conversão de h para min.

A bomba ISCO 260D é responsável pela alimentação da fase orgânica à vazão constante (equação 4.5), até que o pistão de 266,3 mL seja completamente esvaziado. Após o término da alimentação, o sistema permaneceu por mais 10 min operando, mantendo a alimentação do CO₂ na unidade, intervalo esse escolhido pelo tempo de retenção da fase orgânica na unidade.

Por fim, a unidade foi despressurizada e as partículas coletadas em um balão volumétrico de 500 mL (informações sobre as etapas de despressurização, coleta de partículas e outros procedimentos do equipamento são apresentadas no Apêndice A).

- Análises de tamanho e morfologia

As análises de tamanho e morfologia foram executadas no LabCemm e no NanoPUCRS, onde, respectivamente, foram realizadas as análises no microscópio eletrônico de varredura (MEV - Fei Inspect F50) e no Zetasizer (ZEN3600).

Para o preparo das amostras do Zetasizer, 10 µL da solução contendo as partículas foram diluídos em 1 mL de água deionizada. O equipamento Zetasizer usa o espalhamento dinâmico de luz para determinar o diâmetro hidrodinâmico da amostra, e seu potencial zeta, índice utilizado para indicar a estabilidade da solução.

Para o preparo das amostras para análise no MEV, 50 mL da solução foi seca utilizando-se um liofilizador e fixadas em um *stub* através de uma fita de carbono. Em seguida o equivalente a uma gota da solução foi metalizado por um equipamento do tipo *sputtering* com alvos de ouro. As imagens foram obtidas usando uma distância analítica de 12 mm, detectores do tipo SE, resolução de 20 kV e magnificação de 5000x.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O presente trabalho teve como objetivo a implantação da tecnologia SAILA em uma unidade híbrida de extração supercrítica e precipitação de partículas por SAS. Atrelado a esse objetivo está o máximo aproveitamento dos equipamentos dispostos na unidade existente, a fim de propiciar um quadro econômico favorável. As etapas apresentadas abaixo foram realizadas tendo em vista o cumprimento deste quesito.

5.1. Fluxograma do processo SAILA

O fluxograma desenvolvido para a processo SAILA, isoladamente, é apresentado na figura 5.1.

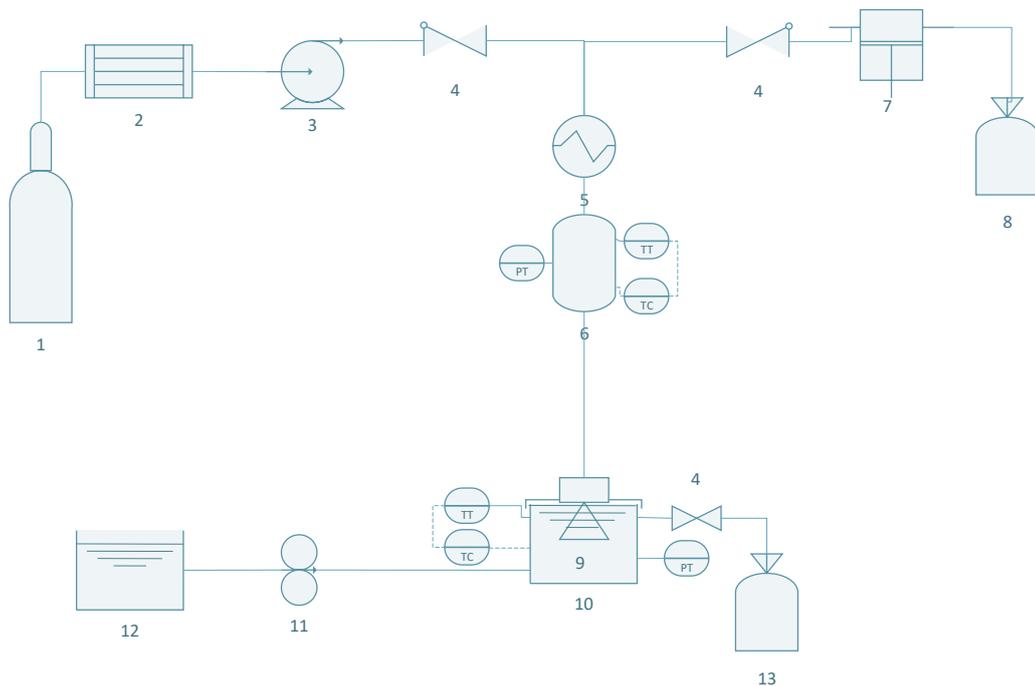


Figura 5.1 - Fluxograma do processo SAILA

Legenda: 1 - Cilindro de CO₂; 2 – Condensador; 3 – Bomba de alta pressão; 4 – Válvulas de bloqueio; 5 – Aquecedor; 6 – Vaso recheado; 7 – Bomba de pistão; 8 – Reservatório da solução orgânica; 9 – Injetor; 10 – Vaso de expansão; 11 – Bomba peristáltica; 12 – Reservatório do antissolvente; 13 – Tanque de armazenamento do produto final; TT – Transmissor de temperatura; TC - Controlador de temperatura; PT – Transmissor de pressão.

A esquematização presente na figura 5.1 é uma ilustração resumida, apresentando apenas os equipamentos necessários para a aplicação da técnica SAILA. Como o trabalho se propõe a implementar a tecnologia a uma unidade híbrida, contendo extração supercrítica e precipitação de partículas pela tecnologia SAS, este fluxograma deve ser acoplado ao equipamento já existente, o que exigiu adequações mecânicas e estruturais da unidade.

5.2. Adequações mecânicas

O equipamento desenvolvido tem como principal finalidade o uso para a pesquisa, onde partículas e cápsulas de diferentes morfologias são requeridas. Para tal fim, diferentes formulações das fases que compõem a técnica, assim como variações nas condições do processo devem ser empregadas e estudadas. Estas variações se justificam pela intensa relação entre as condições operacionais e a estrutura das partículas obtidas, permitindo que diferentes morfologias possam ser alcançadas.

Tomando a tensão superficial como exemplo, uma maior temperatura para misturas líquidas contendo CO_2 supercrítico, promove uma redução da tensão superficial, reduzindo a aglomeração e produzindo partículas com diâmetro médio menor. Capardelli et al. (2012) mostraram que para nanopartículas de PCL, a dependência da morfologia com a fração de CO_2 no líquido expandido ($x\text{CO}_2$), vai até o valor máximo de $x\text{CO}_2 = 0,5$. Para valores de $x\text{CO}_2$ maiores que 0,5, mantendo os outros parâmetros constantes, o diâmetro médio das partículas obtidas não se altera. Isso se dá porque a maiores valores de $x\text{CO}_2$, a tensão superficial do líquido expandido é próxima a zero. Outras relações estudadas são razão solvente/antissolvente, concentração de polímero na fase orgânica e concentração de soluto na fase orgânica.

Dentro do projeto do equipamento, destacam-se as bombas, os trocadores de calor, o vaso de expansão, o vaso de mistura e o injetor. Demais componentes como válvulas de retenção, bloqueio e micrométricas, assim como sistemas de vedação

devem ser aptos a operarem nas condições estabelecidas. Dispositivos de segurança foram previstos no caso de aumentos abruptos de pressão. Alarmes e válvulas de segurança também se fazem necessários no equipamento em questão.

No processo SAILA a pressão é controlada por dois fatores: a vazão do fluido supercrítico e o diâmetro no injetor utilizado; esse segundo fator geralmente varia entre 60 e 150 μm . Quando fixados os demais parâmetros, uma redução no diâmetro do injetor acarreta o aumento da pressão pré-expansão, desencadeando o aumento do diferencial de pressão e, conseqüentemente, a formação de partículas menores. Outra teoria, abordada no trabalho de Campardelli (2012), diz que o aumento desse diferencial de pressão potencializa a mistura entre solvente e antissolvente, causado por uma maior turbulência na saída do injetor. Este fenômeno é nomeado como *micromixing*, também sendo potencializado pela baixa tensão superficial do líquido expandido.

Para o vaso recheado de mistura propõem-se a utilização do vaso de 100 mL presente na unidade de extração supercrítica. O vaso é fabricado em aço inoxidável 316 e é revestido com uma manta de aquecimento equipada com resistência elétrica e controlada por PID. Para recheio do vaso foi escolhido o recheio aleatório CMTP® (*Clark Solutions Metal Tower Packing*), feitos de aço inoxidável com forma de sela, indicado por promover máxima área útil de contato e mínima resistência à passagem dos fluxos líquidos e gasosos através do vaso.

O sistema de alimentação e pressurização (bombeamento) do processo de extração supercrítica para o CO_2 foi utilizado no processo SAILA sem modificação. As válvulas utilizadas pelo processo de extração supercrítica possuem vedações que exibem baixa resistência a solventes polares, o que não impede o aproveitamento para a alimentação do CO_2 , mas restringe o uso desta linha para a alimentação da solução formada pelo polímero, soluto e solvente. Como apresentado no item 3.3.3, a técnica SAILA emprega diferentes solventes orgânicos para a solubilização de diferentes solutos, entre eles o etanol e a acetona. Para tanto, válvulas com vedações em PEEK foram adquiridas para a linha de alimentação da fase orgânica. A bomba Isco 260D foi escolhida para o bombeamento da solução orgânica, tendo suas especificações apresentadas no item 4.3.

O sensor de um transmissor de pressão foi posicionado após o vaso recheado e antes do ingresso da mistura no injetor. A posição do sensor se dá pela necessidade de caracterizar a fase da mistura a ser injetada. Nesta etapa, o sistema teve sua temperatura ajustada pelo trocador de calor, do tipo casco e tubo, e mantida pela manta de aquecimento que envolve o vaso recheado. No restante da tubulação, a consideração que o sistema se encontra em condição adiabática é adotada, assumindo que a temperatura constante se mantém durante o percurso até o injetor. A medida da pressão na linha de pré-expansão é a última leitura necessária para caracterizar o estágio de equilíbrio em que a mistura se encontra (pressão, temperatura, composição inicial). Após o transmissor de pressão, uma válvula de bloqueio (Swagelok, SS-4SKPS4) foi instalada na linha, permitindo assim a interrupção de fluxo para o injetor se constatada a pressurização do sistema, indício de entupimento do sistema. O injetor escolhido para realizar a atomização (figura 5.2) tem o diâmetro interno característico de 100 μm .

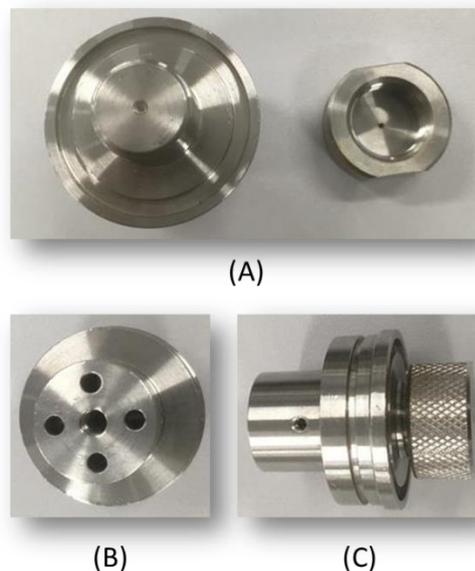


Figura 5.2 - Injetor utilizado e sua visão inferior (A), superior (B) e lateral (C)

O vaso expensor teve como proposta inicial um tanque aberto com uma entrada e uma saída de líquido através de mangueiras. Atentando-se ao forte jato produzido pela expansão e atomização do líquido expandido, que ocorre submersamente no líquido antissolvente, o espalhamento da solução final, se não

obstruído, leva à perda do produto. A necessidade de um tanque fechado foi observada, evitando a remoção indesejada de produtos do sistema.

A vazão de CO_2 é uma variável que deve ser medida no sistema, para isso, o tanque deve possibilitar a completa coleta do CO_2 pós-expansão, direcionado o CO_2 coletado para o sensor de vazão acoplado na unidade híbrida (modelo SITRANS F C MASSFLO MASS 6000 – Siemens) que apresenta como limite de operação a pressão de 10 bar. É necessário que o sistema se encontre fechado até o sensor de vazão, sendo esse o último instrumento de medida do processo. Ao fechar o sistema há a possibilidade de uma pressão residual da expansão ser observada, logo um novo sensor de pressão deve ser adicionado após a expansão, assim a diferença entre os estágios pré e pós-expansão pode ser determinada, sendo esse gradiente de pressão o responsável pelo estado de supersaturação.

A alternativa escolhida foi utilizar o vaso de precipitação desenvolvido para a tecnologia SAS, (aço inox 316 - Waters®) como vaso expensor para o processo SAILA. O vaso preenche os requisitos quanto ao revestimento e ao controle de temperatura. É composto por duas mantas térmicas equipadas com resistências elétricas, tendo o seu controle refinado por uma média aritmética simples entre as leituras. O sistema de aquecimento do vaso é controlado e permite a manutenção da temperatura do vaso expensor, evitando o congelamento do injetor devido ao efeito Joule-Thomson, fruto da expansão da mistura. Para adequar o vaso ao processo SAILA, este foi capacitado a receber o injetor, uma alimentação e uma saída de soluções líquidas, assim como uma tubulação para a saída de CO_2 que é direcionada para o sensor de pressão.

Para que o vaso recebesse o injetor, uma adaptação foi desenvolvida ao conectar o mesmo em uma tubulação de diâmetro 1/8" e a fazendo passar por dentro de uma tubulação 1/4". O maior diâmetro é utilizado para realizar a conexão com o vaso, enquanto a tubulação de 1/8" é levada para o interior do vaso. Na figura 5.3 é apresentado um esquema do que foi descrito.

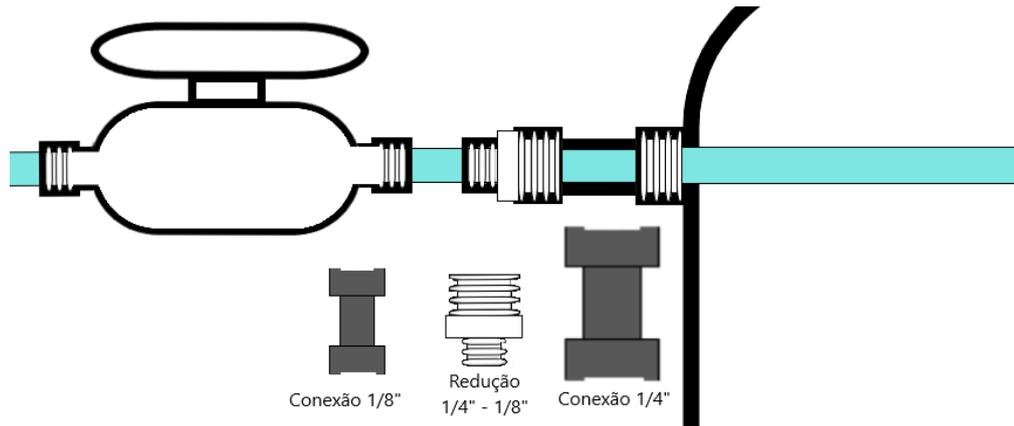


Figura 5.3 - Adaptação realizada para alimentar o fluido resultante do vaso de mistura para o injetor no vaso expansor

A alimentação da mistura é realizada pela tubulação de 1/8" conectada à entrada lateral do vaso, utilizando a adequação demonstrada na figura 5.3. Após a expansão promovida no injetor, o CO₂ é direcionado para uma segunda etapa de expansão, onde uma maior redução na pressão garante que as exigências do sensor de vazão sejam atendidas. A segunda expansão acontece pela passagem do CO₂ por uma válvula micrométrica (Swagelok, SS-31RS4), seguindo até dois frascos de borosilicato em sequência. Uma válvula de alívio de pressão (Mipel, DN-15), com pressão de abertura de 4 bar, garante que o CO₂ chegue ao sensor de vazão dentro da sua condição de operação.

O bombeamento do líquido antissolvente para o vaso expansor deve ser capaz de operar na pressão pós-expansão, devido a possibilidade de uma pressurização no vaso expansor, a pressão pós-expansão deve ser considerada diferente da atmosférica. O emprego de uma bomba do tipo seringa, com as especificações discutidas no item 4.3, supre as carências, sendo realizada por uma bomba Isco 260D. A retirada da solução ao final do processo é controlada pelo acionamento de uma válvula de bloqueio (Swagelok, SS-4SKPS4) instalada na saída inferior do vaso.

5.3. Incorporação do fluxograma na unidade híbrida existente

Partindo do estágio final do trabalho de Rossa (2015), onde a figura 5.4 representa a esquematização da unidade híbrida quando destinada para operar a

tecnologia SAS, foram propostas as modificações para a implantação do método SAILA. As modificações no esquema da unidade híbrida podem ser visualmente observadas ao realizar a comparação entre as figuras 5.4 e 5.5, sendo a última uma representação do esquema da unidade híbrida destinada a operar a tecnologia SAILA.

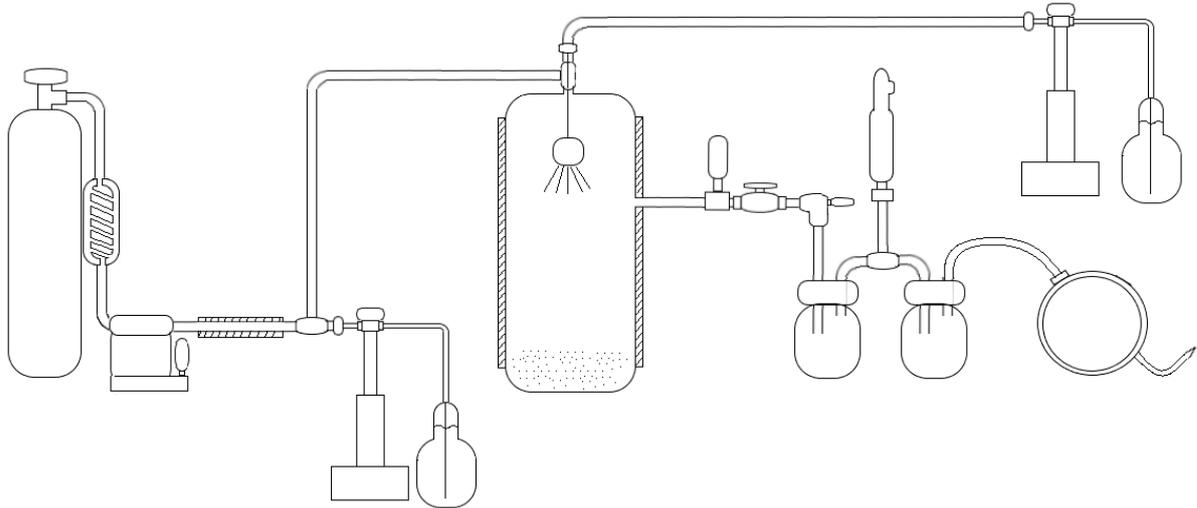


Figura 5.4 - Ilustração da unidade de precipitação de partículas pela técnica SAS

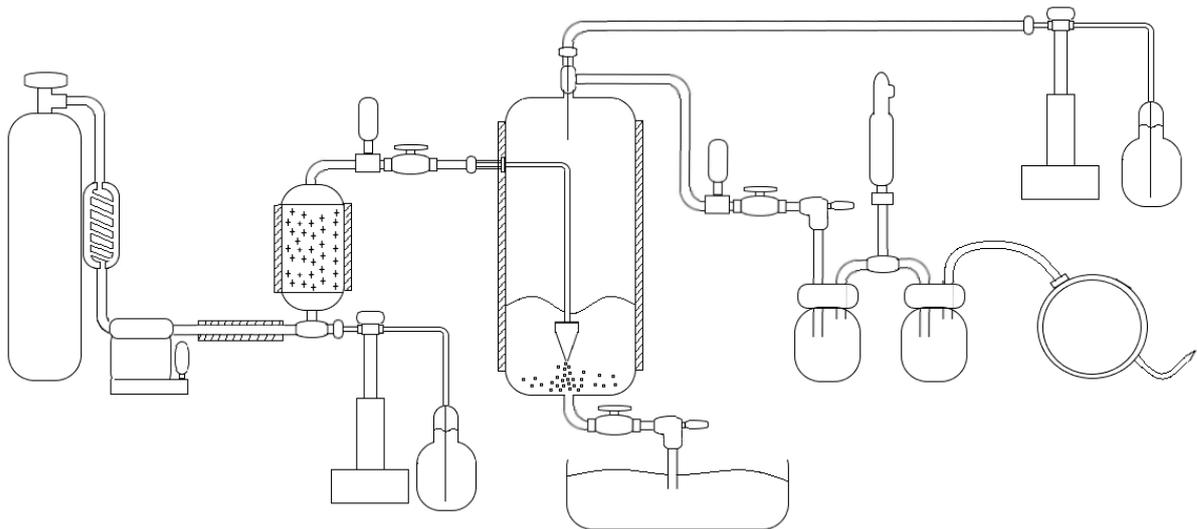


Figura 5.5 - Ilustração da unidade de precipitação de partículas pela técnica SAILA

Com base na figura 5.5, o fluxograma final do projeto foi confeccionado de modo a incorporar as alterações apresentadas ao longo do capítulo 5.2, resultando na figura 5.6, onde as alterações estão destacadas por uma coloração avermelhada.

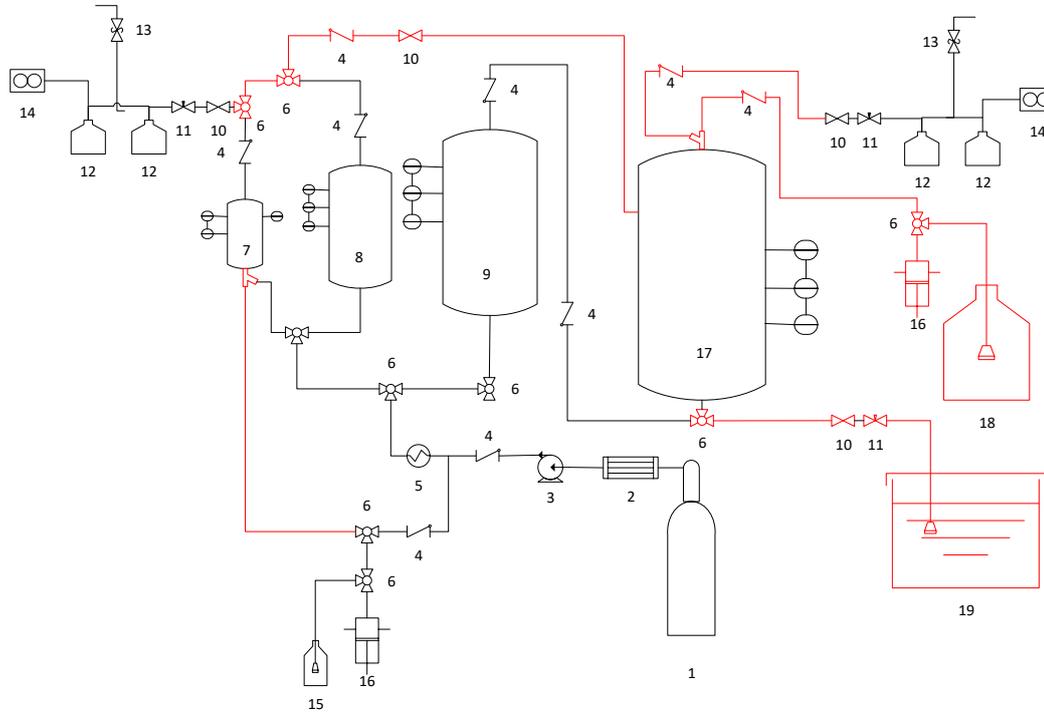


Figura 5.6 - Fluxograma da unidade híbrida após a implantação do processo SAILA

Legenda: 1 - Cilindro de CO₂ com tubo pescador; 2 - trocador de calor; 3 - bomba de alta pressão; 4 - válvulas de retenção; 5 - trocador de calor; 6 - válvulas de 3 vias; 7 - vaso de extração 100 mL; 8 - vaso de extração de 500 mL; 9 - vaso de extração 1 L; 10 - válvulas de bloqueio; 11 - válvulas micrométricas; 12 - vasos de separação; 13 - válvulas de segurança; 14 - sensor de vazão; 15 - vaso da solução orgânica; 16 - bomba de solução orgânica e antissolvente; 17 - vaso de precipitação 2 L; 18 – Reservatório da solução antissolvente; 19 – Tanque de armazenagem do produto final.

Como ilustrado na figura 5.6, para alternar a unidade de extração supercrítica para SAILA, é necessário apenas a mudança de posição das válvulas de três vias presentes na unidade. Devido ao compartilhamento de equipamentos como bomba de alta pressão, trocadores de calor e outros demonstrados no item 4.1, não é possível que a unidade opere as duas tecnologias simultaneamente.

Ao término da implantação, a caracterização da unidade deve ser refeita. O correto é identificá-la como uma unidade híbrida de extração supercrítica e

precipitação de partículas pela técnica SAILA. As tecnologias SAILA e SAS não são concomitantes na unidade resultante, porém as adequações foram realizadas respeitando as implantações da técnica SAS, com o propósito de facilitar a transição entre as tecnologias. Logo, a unidade estará adequada para extração supercrítica e precipitação de partículas por SAS ou SAILA.

A figura 5.7 apresenta a unidade híbrida configurada para a extração supercrítica e encapsulação pela tecnologia SAILA.



Figura 5.7 - Unidade híbrida de extração supercrítica e encapsulação pela tecnologia SAILA

5.4. Testes de funcionamento

- Volume da unidade SAILA

Os resultados dos testes de volume da unidade SAILA são apresentados no quadro 5.1. Os ensaios foram realizados em triplicata, visando a minimização de erro e reprodutibilidade dos resultados. Os valores V_1 , V_2 , e V_3 representam os volumes (mL) registrados no controlador da bomba ISCO260D; após cada etapa (vide item

4.4). V_b , V_r e V_i foram calculados, utilizando-se as equações 4.1 a 4.4, sendo $V_0 = 266,3$ mL, a capacidade máxima do pistão da bomba. O valor médio de volume total da unidade, juntamente com seu desvio padrão (σ), são apresentados no quadro 5.2.

Quadro 5.1 - Valores parciais de volume da unidade SAILA

	V_1 (mL)	V_2 (mL)	V_3 (mL)	V_b (mL)	V_r (mL)	V_i (mL)
1^a	255,39	179,01	164,25	10,91	76,38	14,76
2^a	255,47	179,73	165,21	10,83	75,74	14,52
3^a	255,68	180,28	165,74	10,62	75,4	14,54
Média	255,51	179,67	165,06	10,78	75,84	14,60
$\pm \sigma$	$\pm 0,12$	$\pm 0,52$	$\pm 0,61$	$\pm 0,12$	$\pm 0,40$	$\pm 0,10$

Quadro 5.2 - Volume total médio da unidade SAILA

V_t médio (mL)	σ	Coeficiente de variação (%)
101,23	0,616	0,60

O volume V_b , que possui seu valor médio de $10,78 \pm 0,12$ mL. Este representa o volume necessário para que a fase orgânica ingresse no vaso de mistura, iniciando seu contado com o CO_2 em estado supercrítico. Sendo esse o valor a ser “superado” pela solução e, de certa forma, perdido para a unidade. Qualquer alimentação menor que o valor V_b , não entrará em processamento pela unidade, tornando-se um limitante na elaboração da fase orgânica.

Outra informação retirada dos valores parciais de volume, apresentados no quadro 5.1, é o volume de recheio inserido no vaso de mistura. O volume de recheio é a diferença de volume útil do vaso de mistura sem recheio e com o recheio. O vaso possui volume de 100 mL. Após a adição do recheio, seu novo volume é dado pelo cálculo de V_r , tendo seu valor médio de $75,84 \pm 0,40$ mL. Realizando a subtração dos

valores, temos que o volume de recheio adicionado ao vaso de mistura é igual a 24,16 mL.

- Tempo de retenção

A figura 5.8 apresenta os dados obtidos nos testes de retenção da fase orgânica da unidade SAILA, onde se percebe a relação inversamente proporcional entre a pressão de operação e o tempo de retenção. Logo, quanto maior a pressão escolhida, menor será o tempo de retenção da fase orgânica na unidade, ou seja, menor será o tempo de contato entre as fases líquida (fase orgânica) e supercrítica (CO_2), visando a formação do líquido expandido. Porém, em todos os valores apurados, até 100 bar, o tempo de retenção ultrapassa o mínimo descrito por Campardelli (2012) ao desenvolver a técnica SAILA, sendo esse o intervalo entre 3-5 min.

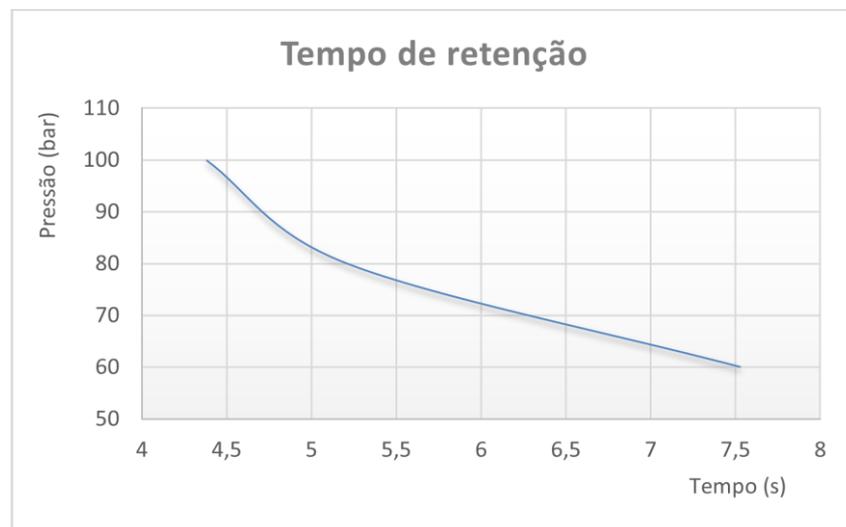


Figura 5.8 - Tempo de retenção da fase orgânica na unidade SAILA

- Vazão de CO_2 e fase orgânica

A vazão mássica do CO_2 , a densidade do etanol (ρ_s) a 50°C (NIST Web-book) e vazão volumétrica da fase orgânica (F.O.) nas pressões testadas são apresentadas no quadro 5.3 e ilustrados pela figura 5.9. O cálculo da vazão F.O. foi realizado utilizando a equação 4.5, descrita no item 4.4.

Quadro 5.3 - Vazão de CO₂ na unidade SAILA a diferentes pressões

Pressão (bar)	Vazão CO ₂ (g/h)	Vazão F.O. (mL/min)
60	670	21,95
80	910	29,81
100	1730	56,68

A figura 5.9 apresenta os dados do quadro 5.3 com os valores de vazão volumétrica do CO₂ e da fase orgânica plotados em eixos separados. Para facilitar a interpretação, uma linha de tendencia foi projetada. Deste modo, a figura ilustra o que uma análise na equação 4.5 também demonstra, a relação entre a vazão mássica de CO₂ e vazão volumétrica da fase orgânica é uma constante, visto que a densidade do solvente empregado não varia nas condições de processo. Apesar de ser uma relação constante, ela deve ser calculada em cada aplicação, pois depende do solvente orgânico a ser empregado.

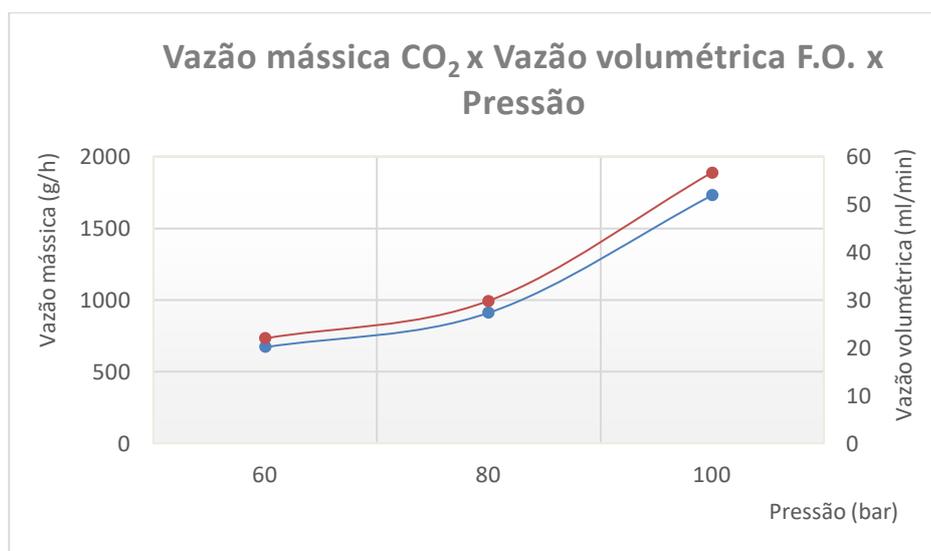


Figura 5.9 - Vazão mássica de CO₂ e vazão volumétrica da fase orgânica na unidade SAILA em diferentes pressões

Para os testes, o solvente utilizado foi o etanol ($\rho_s(50^\circ\text{C}) = 0,763 \text{ g/mL}$). Como já abordado, a pressão na tecnologia SAILA é controlada por dois fatores, o diâmetro do bocal injetor, que na unidade permanece constante e igual a $100 \text{ }\mu\text{m}$, e a alimentação do CO_2 , sendo que uma maior vazão de CO_2 representa um ganho na pressão do sistema em equilíbrio. Uma projeção, partindo dos pontos coletados, indica que o crescimento da vazão se tornaria insustentável para a unidade em pressões próximas a 200 bar (extrapolação da curva representada na figura 5.8).

Para comprovar essa tese, foi definido como fluido o CO_2 e como seção de análise a redução do injetor. Aplicada as equações de conservação de massa e continuidade de modo simplificada (Bernouilli), obtém-se a equação 5.1 para a seção. O fator de expansão isentrópica (ϵ) é adicionado por não se tratar de um fluido incompressível, porém a equação resultante desconsidera perdas de carga por viscosidade e turbulência, valores expressivos nos casos de mudança abrupta de pressão, característica da unidade implantada.

$$q_m = \epsilon \frac{1}{\sqrt{1 - \left(\frac{d}{D}\right)^4}} \pi \frac{d^2}{4} \sqrt{2\rho(P_1 - P_2)} \quad (5.1)$$

onde q_m é a vazão mássica em kg/s, ϵ é o fator de expansão isentrópica (adimensional), d é o diâmetro do injetor ($0,0001 \text{ m}$), D é o diâmetro interno da tubulação de $1/8''$ que leva o fluido até o injetor ($0,0138 \text{ m}$), ρ é a densidade (kg/m^3) do CO_2 nas condições de operação, P_1 é a pressão pré-expansão (Pa) e P_2 é a pressão pós-expansão. O quadro 5.4 apresenta os resultados obtidos com a aplicação da equação 5.1 nos valores obtidos experimentalmente, apresentados no quadro 5.3, com a intenção de ratificar ou refutar a equação 5.1 como possibilidade de projetar condições de vazão ou pressão.

Quadro 5.4 - Comparativo entre a vazão de CO₂ obtido experimentalmente x calculado.

Pressão	Vazão CO₂ experimental (g/h)	Vazão CO₂ Calc. (g/h)	Erro (%)
60	670	720,21	7,49
80	910	1068,65	17,43
100	1730	1584,61	8,40

O comparativo realizado no quadro 5.4 demonstra que os valores calculados se aproximam dos dados obtidos, com erros percentuais abaixo de 10% em dois dos três pontos, e que a equação 5.1, apesar das simplificações empregadas, pode ser uma alternativa para simular condições do processo. Mantendo a P_2 constante e igual a 5 bar (valor máximo suportado pelos frascos de borosilicato), operar o equipamento a 200 bar resultaria numa vazão mássica de CO₂ de 3155,44 g/h. Como o sensor de vazão Siemens SITRANS F C MASSFLO MASS 600 possui uma limitação de 2500 g/h, sendo disparado um alarme sonoro quando ultrapassado esse valor, indicando uma condição indevida para o aparelho, a equação 5.1 é uma alternativa para a previsão da vazão de CO₂. Este fato ratifica a tese de que operar com pressões próximas dos 200 bar seria insustentável para a unidade SAILA. Utilizando a equação 5.1, o valor máximo de pressão, respeitando a limitação de P_2 igual a 5 bar, é de 141,39 bar, sendo esse o valor limitante de pressão da unidade implantada.

5.5. Produção de nanopartículas

Para a produção de nanopartículas foi escolhida a encapsulação de α -bisabolol em PLA. A formulação das fases e suas relações, assim como condições de pressão e temperatura do processo, foram escolhidas fundamentadas pelo trabalho recente de Palazzo et al. (2020), sendo as que obtiveram os melhores resultados para

eficiência de encapsulação (94,98%) e ação antioxidante (redução de 3,89% do composto encapsulado comparado ao puro).

A metodologia de maneira minuciosa está descrita no capítulo 4.4. Para facilitar a compreensão dos resultados, um resumo do processo é apresentado a seguir. O processo foi conduzido a temperatura de 40 °C, pressão de 80 bar e temperatura do líquido antissolvente de 60 °C. O CO₂ supercrítico apresentou uma vazão mássica de 900 g/h na pressão e temperatura do processo. A vazão volumétrica da fase orgânica foi de 28,44 mL/min, mantendo a proporção mássica (GLR) de 1,5. A fase orgânica foi produzida seguindo a relação de 5 mg de PLA para 1 mL de acetona, e proporção mássica de 5% de α -bisabolol para PLA. O líquido antissolvente apresenta 0,2% mássico de tween 80 em água deionizada.

As partículas resultantes foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espalhamento dinâmico de luz (DLS), buscando demonstrar a formação de nanocápsulas de α -bisabolol em PLA, sendo essas caracterizadas pelo seu formato esférico e diâmetro próximo a 100 nm.

A figura 5.10 apresenta a análise de tamanho das partículas resultantes, realizados com o auxílio do equipamento Zetasizer (ZN3600). Os valores de diâmetro médio e potencial zeta são apresentados no quadro 5.5. Os testes foram realizados em triplicata, visando minimizar os erros e garantir a reprodutividade dos dados obtidos. As amostras foram identificadas como CI e numeradas de 1 a 3, representando a triplicata.

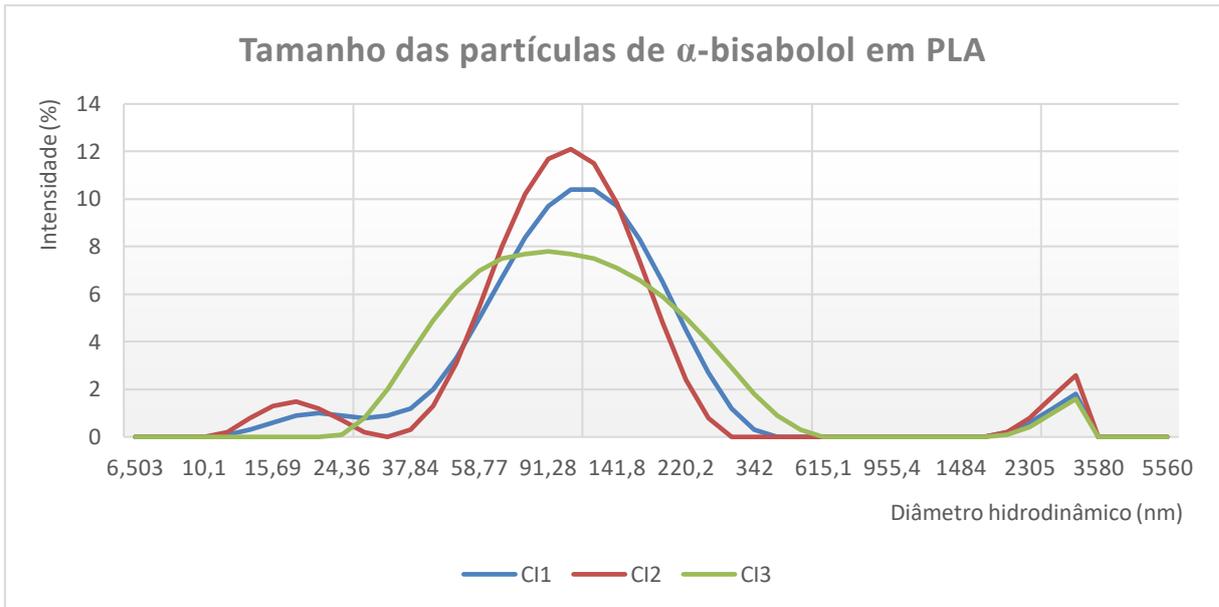


Figura 5.10 – Distribuição do tamanho das partículas de α -bisabolol e PLA analisadas pelo Zetasizer.

Quadro 5.5 - Valores médios de diâmetro e potencial zeta das partículas de α -bisabolol e PLA.

Amostra	Diâmetro hidrodinâmico (nm)	Diâmetro médio (nm)	Potencial Zeta (mV)	Pot. Zeta médio (mV)	Pdl	Pdl médio
CI 1	174,1	169,4 $\pm 3,5$	-25,3	-25,3 $\pm 0,81$	0,359	0,40 $\pm 0,04$
CI 2	168,4		-26,3		0,468	
CI 3	165,7		-24,3		0,386	

O valor de diâmetro de $169,4 \pm 3,5$ nm (quadro 5.5) caracteriza as partículas como nanocápsulas, ainda apresentando uma elevada reprodutibilidade, visto o coeficiente de variação que é igual a 2,06%. Os valores supracitados são indícios de um correto emprego da tecnologia SAILA, o que indica que a unidade implantada apresentou um funcionamento satisfatório, sendo capaz de operar nas condições consideradas ótimas no trabalho de Palazzo e colaboradores (2020), e produzindo nanocápsulas estáveis como descritas por Campardelli et al. (2012) no seu trabalho de apresentação da tecnologia SAILA.

Ainda em base das informações obtidas pela análise do Zetasizer (figura 5.10), é possível observar que este valor médio é deslocado, devido a uma provável

aglomeração de partículas que resulta no sinal próximo a 3 μm . Retirando este valor, nota-se que as nanopartículas se situaram em uma área de ainda menor tamanho, com respostas próximas ao valor de 100 nm, valor referenciado como de difícil obtenção por outras técnicas que empregam CO_2 supercrítico (CAMPARDELLI et al., 2012); sendo essa uma qualidade da técnica SAILA.

O valor médio de potencial zeta de $-25,3 \pm 0,81$ mV, apresentado no quadro 5.4, é um indício de estabilidade da nanoemulsão. Esta estabilidade é devida ao efeito de repulsão eletrostática entre as gotículas, o que é explicitado pela carga negativa elevada. O coeficiente de variação obtido foi de 3,22%, também indicando uma boa reprodutibilidade nos resultados. O valor do índice de polidispersão (Pdl), $0,40 \pm 0,04$, se aproxima do obtido por Palazzo (0,34) nas mesmas condições, a emulsão não pode ser considerada monodispersa, caracterizada por valores de Pdl abaixo de 0,2, porém este valor era esperado devido a análise realizada do trabalho utilizado como base para este experimento, Palazzo et al. (2020).

O segundo método de análise das nanocápsulas produzidas pelo método SAILA foram as análises no microscópio eletrônico de varredura (MEV). O MEV caracterizou os resultados das nanocápsulas quanto a seu formato, corroborando a correta formação de nanocápsulas pela tecnologia SAILA. No MEV podemos observar as amostras em duas dimensões, sem profundidade, logo não há a comprovação de esfericidade, porém as figuras 5.11 e 5.12 mostram a formação de elipses que indicam que as amostras sejam esféricas em um plano 3D. O formato das nanocápsulas obtidas são similares às descritas por Campardelli e Reverchon (2012) no trabalho que apresenta o desenvolvimento da técnica SAILA, corroborando a correta formação de nanocápsulas equipamento desenvolvido.

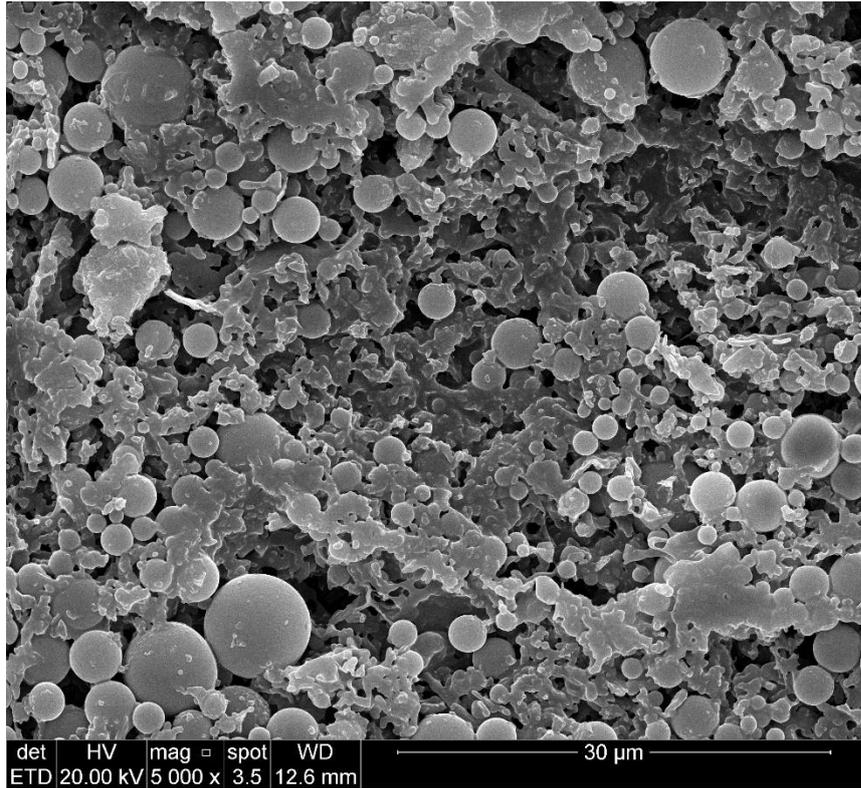


Figura 5.11 - Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura das nanocápsulas I.

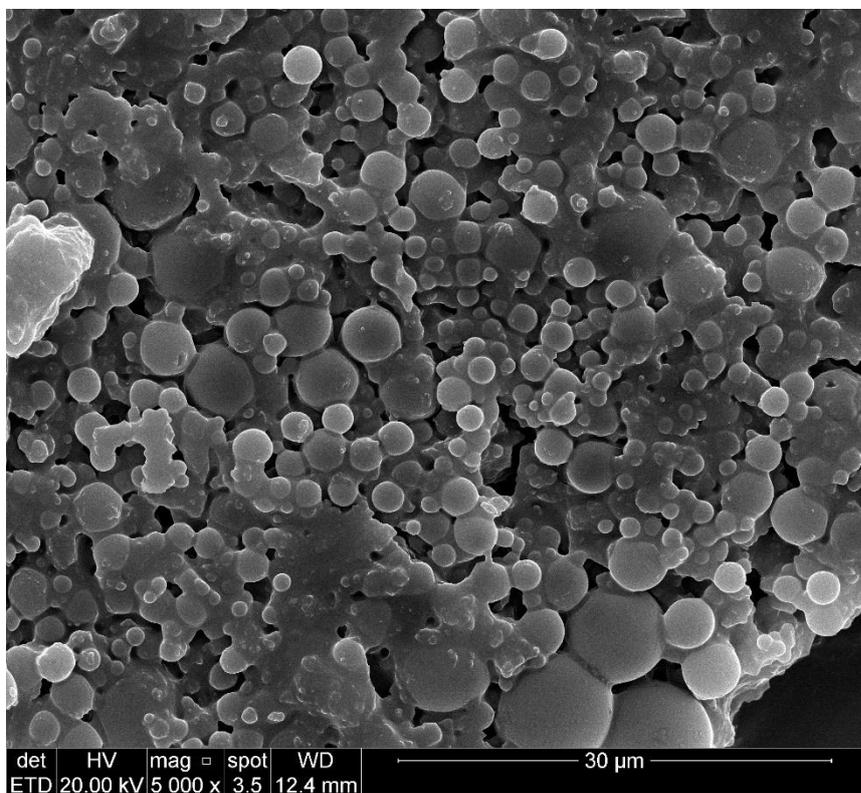


Figura 5.12 - Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura II das nanocápsulas I

Nota-se, principalmente na imagem 5.12, a formação de um aglomerado amorfo da solução. A formação de aglomerados já teve sua aparição discutida nos valores do Zetasizer, sendo a análise do zeta realizada diretamente com a nanoemulsão, solução com as nanocápsulas dispersas. Entretanto, no preparo da amostra para a geração das imagens por MEV, uma etapa de secagem se faz necessária, essa etapa altera a estabilidade presente na nanoemulsão, possibilitando que as nanocápsulas tenham se aglomerado mesmo após a sua obtenção pela tecnologia SAILA. A liofilização foi escolhida justamente para minimizar uma alteração da morfologia durante a etapa de secagem, buscando uma imagem que represente de maneira fidedigna as amostras, mas não se pode desconsiderar a possibilidade de uma aglomeração decorrente da técnica.

Como medida para evitar a aglomeração de nanopartículas na solução resultante, o emprego de um segundo tensoativo, este na formulação da fase orgânica, deve ser investigado. Como debatido nos capítulos anteriores, a utilização de Span 20 na fase orgânica, em conjunto com o Tween 80 no líquido antissolvente é uma abordagem promissora para evitar aglomerações e reduzir o tamanho médio de nanopartículas. Para a caracterização por MEV, na etapa de secagem, uma alteração no tempo e condições da liofilização, como temperatura e pressão do vácuo, pode resultar em imagens que sugiram uma pequena diferença na morfologia, elucidando se houve aglomeração devido à secagem, ou não, e se houve, gerar imagens mais fiéis a distribuição morfológica das nanocápsulas obtidas.

Os resultados apresentados pela caracterização das nanocápsulas por MEV e DLS apontam que a unidade híbrida, após as modificações implantadas e descritas nos capítulos anteriores, foi capacitada a operar a tecnologia SAILA, produzindo nanocápsulas de α -bisabolol em PLA que seguem as características descritas pelas referências estudadas. Como teste de funcionamento, a unidade obteve êxito ao encapsular o α -bisabolol em PLA pela tecnologia SAILA, alcançando assim o objetivo primário deste trabalho.

6. CONCLUSÕES

A implantação do equipamento se deu de forma gradual, seguindo padrões técnicos de qualidade e segurança, realizando testes de estanqueidade, funcionamento de componentes, aquisição e validação de dados obtidos, resultando em uma unidade capaz de atuar com diferentes técnicas vinculadas aos fluidos supercríticos. A unidade resultante concentra as técnicas de extração supercrítica e encapsulação por SAILA, sendo capaz de alternar entre elas modificando apenas a configuração de válvulas. Ainda, a tecnologia SAILA foi implantada com máximo aproveitamento, e mínima descaracterização, das tecnologias já implantadas na unidade, de maneira a facilitar sua transição para conformação da técnica SAS.

A caracterização da unidade se deu ao estabelecer seu volume totalitário, 101,23 mL, tempo de retenção, e vazão de CO₂, sendo os dois últimos função da pressão operacional. A unidade se mostrou apta a transitar na faixa de variação das condições de processo, fato importantíssimo por se tratar de um equipamento voltado a pesquisa. As limitações da unidade se deram por testes realizados, conjuntamente a projeções baseadas em conhecimento prático e teórico de relações termodinâmicas e fenômenos de transporte.

A unidade, quando se voltada para a tecnologia SAILA, é capaz de operar nos intervalos de temperatura entre 30 e 80°C e pressão entre 80 e 140 bar, possuindo vedações em PTFE e PEEK, compostos com elevada resistência química, inertes aos solventes orgânicos comumente empregados pela tecnologia.

A nanoencapsulação de α -bisabolol em PLA foi escolhido como teste de funcionamento da unidade. Nanocápsulas esféricas de diâmetro médio igual a 169,4 \pm 3,5 nm e potencial zeta igual a -25,3 \pm 0,816 mV, foram obtidos no equipamento projetado. Os valores indicam um alto índice de reprodutividade (coeficientes de variação de 2,06% para o diâmetro médio e 3,22% para o potencial zeta), das amostras, além de estabilidade da nanoemulsão resultante. Os dados supracitados

apontam um correto processamento, assim como emprego da técnica SAILA, indicando a funcionalidade da unidade implantada.

7. PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS

Como sugestões de trabalhos futuros, ressalta-se o estudo de diferentes fármacos e biocompostos, a serem encapsulados pela tecnologia SAILA implantada, assim como novos polímeros que possam revestir esses compostos. A unidade permite atuar com diferentes condições de processo, o que expande as combinações de agente encapsulante e material encapsulado a serem estudados.

Propõe-se, como continuação do trabalho realizado, repetir os experimentos de encapsulação de α -bisabolol em PLA, visando avaliar a origem da aglomeração observada, se por métodos analíticos utilizados ou decorrentes da tecnologia SAILA. Ainda, aplicar planejamentos experimentais para determinar as condições ótimas de encapsulação, avaliando a eficiência de encapsulação como valor a ser otimizado. O ensaio de liberação em meio controlado, visando dados de degradação das partículas e tempo de retenção do fármaco. Análises de degradação térmica (termogravimetria – TGA), imagens por microscopia eletrônica de transmissão (FEG-TEM) e ação antioxidante/anti-inflamatória para as nanocápsulas obtidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASBAHANI, A. El et al. Essential oils: From extraction to encapsulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 483, n. 1–2, p. 220–243, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.069>>.

BAGHERI, H.; ALI MANSOORI, G.; HASHEMIPOUR, H. A novel approach to predict drugs solubility in supercritical solvents for RESS process using various cubic EoS-mixing rule. **Journal of Molecular Liquids**, v. 261, p. 174–188, 1 jul. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167732218311164>>. Acesso em: 4 jun. 2019.

BAKRY, A. M. et al. Microencapsulation of Oils: A Comprehensive Review of Benefits, Techniques, and Applications. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 15, n. 1, p. 143–182, 2016.

CAMPARDELLI, R. et al. Nanoparticle precipitation by Supercritical Assisted Injection in a Liquid Antisolvent. **Chemical Engineering Journal**, v. 192, p. 246–251, 2012.

CAMPARDELLI, R.; REVERCHON, E. α -Tocopherol nanosuspensions produced using a supercritical assisted process. **Journal of Food Engineering**, v. 149, p. 131–136, 2015.

CAMPARDELLI, R.; REVERCHON, E. Instantaneous coprecipitation of polymer/drug microparticles using the supercritical assisted injection in a liquid antisolvent. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 120, p. 151–160, 2017.

CASSEL, EDUARDO; VARGAS, R.M.F.; BRUN, G. W. Fundamentos de Tecnologia de Produtos Fitoterapêuticos. **EDIPUCRS**, n. Processos de Extração Supercrítica Aplicados a Produtos Naturais, p. 21, 2008.

CASSEL, E.; BEDINOT, C.; VARGAS, R. M. F. Unidade piloto de extração supercrítica. **Brazilian Patent n° PROV020110081175**, 2011.

CUNICO, L. P.; TURNER, C. **Supercritical Fluids and Gas-Expanded Liquids**. [s.l.] Elsevier Inc., 2017.

D'ADDIO, S. M.; PRUD'HOMME, R. K. Controlling drug nanoparticle formation by rapid precipitation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 6, p. 417–426, maio 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X1100072X>>. Acesso em: 23 set. 2019.

DE SOUZA SIMÕES, L. et al. Micro- and nano bio-based delivery systems for food applications: In vitro behavior. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 243, p. 23–45, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2017.02.010>>.

DIANZANI, C. et al. Drug delivery nanoparticles in skin cancers. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

DONG, C. et al. Effects of supercritical fluid parameters and emulsion formulation on the production of quercetin nanocapsules by supercritical fluid extraction of emulsion. **Chemical Engineering Science**, v. 205, p. 190–200, set. 2019.

DÚRAN, N. **Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. [s.l.] Artliber, 2006.

FERREIRA, C. D.; NUNES, I. L. Oil nanoencapsulation: development, application, and incorporation into the food market. **Nanoscale Research Letters**, v. 14, n. 1, p. 9, 7 dez. 2019. Disponível em: <<https://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-018-2829-2>>. Acesso em: 3 jun. 2019.

GAISFORD, S.; SAUNDERS, M. **Essentials of Pharmaceutical Preformulation**. [s.l.: s.n.]

IQBAL, M. et al. Double emulsion solvent evaporation techniques used for drug encapsulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, n. 2, p. 173–190,

2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.057>>.

KAUNISTO, E. et al. A mechanistic modelling approach to polymer dissolution using magnetic resonance microimaging. **Journal of Controlled Release**, v. 147, n. 2, p. 232–241, 2010.

KOHLI, N. et al. **Synthetic polymers for skin biomaterials**. [s.l.] Elsevier Ltd, 2019.

KORETSKY, M. D. Termodinâmica para engenharia química. **Rio de Janeiro, LTC**, 2007.

LAKKIS, J. M. **Encapsulation and Controlled Release Technologies in Food Systems: Second Edition**. [s.l.: s.n.]

MARTÍNEZ RIVAS, C. J. et al. **Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery** *International Journal of Pharmaceutics*, 2017. .

MATOS, R. L. et al. Dense CO₂ technology: Overview of recent applications for drug processing/formulation/delivery. **Chemical Engineering and Processing - Process Intensification**, v. 140, n. April, p. 64–77, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cep.2019.04.009>>.

MONTES, A. et al. Particles Formation Using Supercritical Fluids. **Mass Transfer - Advanced Aspects**, 2011.

MONTOYA, M. F.; SÁNCHEZ, F. A.; PEREDA, S. **Equilibrium in Pressurized Systems (Sub and Supercritical)**. [s.l.] Elsevier Inc., 2018.

MORENO RAJA, M. et al. **Polymeric Nanomaterials**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

MUKHERJEE, M.; MAHAPATRA, A. Synthesis of Ag nanoparticles in Span/Span-Tween mixed surfactant system and its optical, kinetic and fluorimetric studies. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 294, n. 3, p. 1–13, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochem.2014.07.020>>.

PADRELA, L. et al. Supercritical carbon dioxide-based technologies for the production of drug nanoparticles/nanocrystals – A comprehensive review. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 131, p. 22–78, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.010>>.

PALAZZO, I. et al. Antioxidants entrapment in polycaprolactone microparticles using supercritical assisted injection in a liquid antisolvent. **Food and Bioprocess Processing**, v. 123, p. 312–321, 1 set. 2020

PETERMANN, M. Supercritical fluid-assisted sprays for particle generation. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 134, p. 234–243, 1 abr. 2018.

PROSAPIO, V.; DE MARCO, I.; REVERCHON, E. Supercritical antisolvent coprecipitation mechanisms. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 138, p. 247–258, ago. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089684461830069X>>. Acesso em: 28 maio. 2019.

RANCAN, F. et al. Skin penetration and cellular uptake of amorphous silica nanoparticles with variable size, surface functionalization, and colloidal stability. **ACS nano**, v. 6, n. 8, p. 6829–6842, 2012.

REHMAN, A. et al. Pectin polymers as wall materials for the nano-encapsulation of bioactive compounds. **Trends in Food Science and Technology**, v. 90, n. June, p. 35–46, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.05.015>>.

REVERCHON, E. **Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nanoparticles** *Journal of Supercritical Fluids*. [s.l: s.n.].

ROSSA, G. E. Desenvolvimento e implantação de unidade piloto de precipitação de partículas usando antissolvente supercrítico (SAS). **TEDE PUCRS**, n. DiSSERTAÇÃO, 2015.

RUIZ CANIZALES, J. et al. Encapsulation to Protect Different Bioactives to Be Used

as Nutraceuticals and Food Ingredients. p. 2163–2182, 2019.

SACKETT, C. K.; NARASIMHAN, B. Mathematical modeling of polymer erosion: Consequences for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 418, n. 1, p. 104–114, 2011.

SAIFULLAH, M. et al. **Micro and nano encapsulation, retention and controlled release of flavor and aroma compounds: A critical review** **Trends in Food Science and Technology**, 2019. .

SHISHIR, M. R. I. et al. **Advances in micro and nano-encapsulation of bioactive compounds using biopolymer and lipid-based transporters** **Trends in Food Science and Technology**, 2018. .

TANTRA, R. (Editor). **Nanomaterial Characterization**. [s.l: s.n.]

TRAN, T.-N. T. Cutaneous drug delivery: an update. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 1, **Anais...**Elsevier, 2013.

TRUCILLO, P.; CAMPARDELLI, R.; REVERCHON, E. A versatile supercritical assisted process for the one-shot production of liposomes. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 146, p. 136–143, 2019.

TÜRK, M. Basics of Particle Formation Processes. **Supercritical Fluid Science and Technology**, v. 6, p. 45–55, 2014.

WANG, B. et al. Recent advances in polymer-based drug delivery systems for local anesthetics. **Acta Biomaterialia**, v. 96, p. 55–67, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.044>>.

YADAV, H. K. S. et al. **Polymer-Based Nanomaterials for Drug-Delivery Carriers**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

APÊNDICE A – MANUAL DE OPERAÇÃO DA UNIDADE SAILA

Neste apêndice é apresentada uma sequência de etapas, de maneira ilustrativa e minuciosa, visando capacitar o operador a atuar na unidade de encapsulação pela tecnologia SAILA, situada no Laboratório de Operações Unitárias (LOPE/PUCRS). As etapas foram divididas em seções, sendo elas: Ligando o equipamento, operando o equipamento, limpando o equipamento e desligando o equipamento.

- Ligando o equipamento:
 1. Verificar se a unidade está com o cabo de alimentação conectado à rede 220V, se não estiver, conectar o cabo.
 2. Ligar a chave geral do equipamento, mostrada na imagem abaixo. A chave deve estar virada para a posição “I”, indicando que a unidade está ligada. Se a chave estiver na posição horizontal, apontado para “O”, verificar se o botão de emergência está pressionado, se sim, desabilitar o botão de emergência e depois ligar a chave geral.



Chave geral da unidade

3. Ligar os dois computadores acoplados a unidade supercrítica, efetuar o login em ambos.
4. Verificar se os Hardkeys (imagem a seguir) se encontram conectados aos computadores, os Hardkeys são necessários para rodar os softwares supervisórios de controle da unidade. Ressalta-se que os supervisórios podem ser acionados em modo demo, sem depender dos Hardkeys, porém o equipamento desligará em duas horas.



Hardkeys conectados a CPU's.

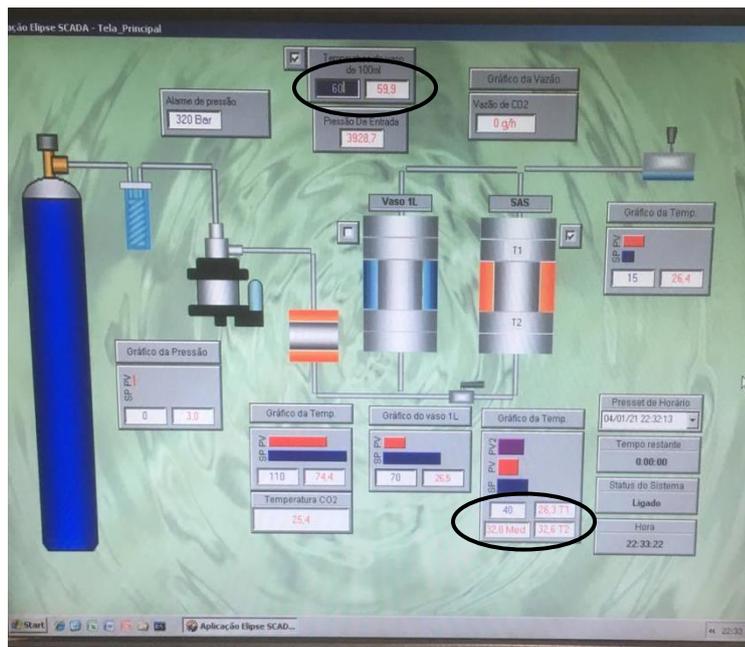
5. Abrir o software supervisório “supercrítico.ap.” no computador correspondente ao equipamento SAS/SAILA. No outro computador, abrir o software supervisório de mesmo nome, que controla a unidade de extração supercrítica. Apesar de não necessitar para o controle da unidade SAILA, o software responsável pela extração supercrítica deve estar aberto para que o aquecimento do vaso de mistura seja acionado.

Após estas etapas, o equipamento se encontra ligado, acionando a leitura dos sensores e o sistema de aquecimento. Os valores de aquecimento são pré-

carregados, herdados da última aplicação, logo, a primeira medida deve ser alimentar os valores de temperatura para a aplicação atual, evitando um superaquecimento.

- Operando o equipamento

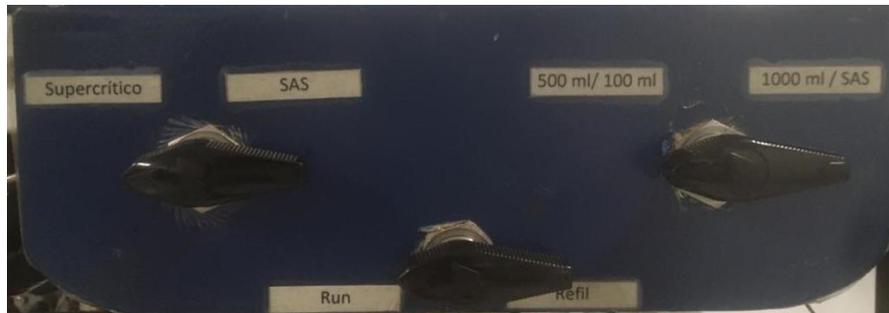
1. Como supracitado no último parágrafo da seção “ligando o equipamento”, a primeira etapa é inserir as temperaturas de operação no software de controle, sendo essas a de alimentação do CO₂, vaso de mistura (100 mL) e vaso expensor (SAS), como ilustrado na figura abaixo.



Software supervisorio.

2. Esperar de duas a três horas após inserir as temperaturas no supervisorio. Este tempo se faz necessário para que o sistema de controle de temperatura aja, passando pelo estado transitório e atingindo as condições do novo experimento.
3. Verificar a posição das válvulas de três vias, responsáveis por direcionar os fluxos de CO₂ e da solução contendo a fase orgânica. As válvulas

devem estar posicionadas como na figura abaixo, estando nas posições de “SAS”, “100mL/500mL” e “RUN”.



Válvulas de três vias.

4. Inserir a pressão do experimento no software de controle. O software servirá para acompanhar a pressão, comparando o valor inserido, *set point*, com o valor lido pelo sensor de pressão.
5. Verificar se a válvula de bloqueio, apresentada na imagem abaixo, se encontra fechada, caracterizando o sistema como fechado e possibilitando a pressurização do sistema.



Válvula de bloqueio que restringe o fluxo de CO₂.

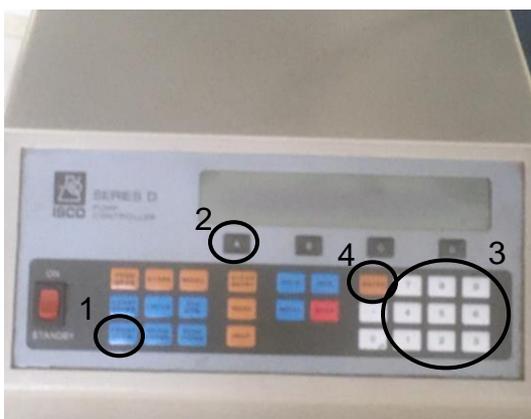
6. Abrir o cilindro de CO₂. O sistema atingirá o equilíbrio com a pressão do cilindro.
7. Pressurizar o sistema. A pressurização se dá manualmente, ao ajustar a válvula (imagem abaixo) da bomba de alta pressão G60(L).



Válvula de entrada de ar comprimido.

8. Ligar a bomba da solução orgânica (Isco 260D), acionando o interruptor vermelho no seu controlador acoplado.
9. Conectar o reservatório da solução orgânica à bomba. Posicionar a válvula de três vias para “REFIL”.
10. No controlador da bomba, pressionar o botão “refil”. A bomba começará a sucção da solução, enchendo o pistão. Após o término da operação, a bomba emitirá um aviso sonoro.
11. Retornar a válvula de três vias para a posição “RUN”.

12. Realizar a seguinte sequência no controlador: “Const Flow”, “A”, o valor desejado para a vazão (mL/min), utilizando o teclado numérico à direita, e “ENTER”. Na imagem a seguir, estão destacados os botões correspondentes, enumerados para facilitar a compreensão.



Controlador da bomba ISCO 260D

13. Abrir a válvula de bloqueio que mantinha o sistema fechado, dando início ao fluxo de CO₂ no equipamento.
14. Reajustar a pressão do sistema, utilizando a válvula destacada na etapa 7. Pela mudança de regime, uma queda de pressão será observada, uma leve pressurização deve ser feita.
15. Para iniciar a alimentação da solução contendo a fase orgânica, pressionar o botão “RUN”, no controlador da bomba. Quando necessário interromper o fluxo, pressionar “STOP”.

- Limpando o equipamento

A limpeza do equipamento, assim como a sua ambientação, se dá pela passagem de um solvente orgânico, capaz de solubilizar impurezas presentes na unidade. Para realizar ambos, prosseguir por todas as etapas da seção “ligando o

equipamento”. Posteriormente, realizar as etapas de 8 a 13 e a etapa 15 da seção “operando o equipamento”. Se constatada a necessidade de refazer o procedimento, repetir a partir da etapa 9 da seção “operando o equipamento”.

- Desligando o equipamento
 1. Após o término do experimento, abrir a válvula de controle da bomba de alta pressão G60(L).
 2. Fechar o cilindro de CO₂. O sistema começará a ser despressurizado
 3. Observada a despressurização do sistema, coleta-se as partículas ao abrir a válvula de bloqueio, situada na saída do vaso expensor (imagem abaixo).



Válvula de bloqueio que libera a coleta das partículas.

4. Realizar as etapas que consistem na seção “Limpendo o equipamento”.
5. Fechar o software supervisorio em ambos os computadores.
6. Desligar a chave geral da unidade supercrítica.