

INFLUÊNCIA DE CONDIÇÕES OPERACIONAIS NA OBTENÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE POLIESTIRENO

Rosana Aparecida da Silva-Buzanello^{1*}; Eduardo de Souza Esperança²; Mateus Ferreira de Souza²; Fernanda Vitória Leimann²; Odinei Hess Gonçalves¹.

¹PPGTA – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Alimentos, UTFPR - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Campo Mourão, PR.

²COEAL - Coordenação de Engenharia de Alimentos, UTFPR -Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Campo Mourão, PR.

Resumo: Partículas poliméricas de tamanhos na ordem de nanômetros podem ser obtidas pela técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente pela aplicação de energia na forma de ultrassom. Sua aplicabilidade depende, primeiramente, da capacidade de se obter dispersões de nanopartículas que sejam estáveis e homogêneas durante seu período de utilização, que pode ser na forma de carregadores de fármacos, aditivos alimentares ou da indústria química. Além disso, o tamanho das nanopartículas é importante porque influencia sua eficiência como produto final, qualquer que seja sua aplicação. Neste trabalho foram obtidas nanopartículas de poliestireno pela técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente. A influência dos parâmetros tempo e forma de aplicação do ultrassom, concentração de poliestireno e massa de fase dispersa no tamanho médio e a distribuição de tamanhos das nanopartículas foi avaliada. O aumento da concentração de poliestireno e da quantidade de fase dispersa presente levou ao aumento do diâmetro médio das nanopartículas. Foram obtidas dispersões estáveis para todas as formulações utilizadas e as distribuições de tamanhos se mantiveram estreitas e monodispersas.

Palavras-chave: Nanopartículas. Poliestireno. Miniemulsificação. Ultrassom.

Influence of operational conditions on obtaining polystyrene nanoparticles. Polymeric particles presenting sizes in the nanometric scale can be readily obtained by the miniemulsification/solvent evaporation technique using ultrasound as the energy source. The applicability of such nanoparticles dispersions depend on their stability and homogeneity during their use as drug carriers or as food and chemical additives. Moreover, nanoparticles size is important since it influences their efficiency as final products, regardless of their application. In this work polystyrene nanoparticles were obtained by the miniemulsification/solvent evaporation technique evaluating the influence of time and ultrasound application, polystyrene concentration and mass of disperse phase on the nanoparticles average size and size distribution. The increase in polystyrene concentration and in the amount of disperse phase led to an increase in the nanoparticles average size. In all experimental conditions stable miniemulsions were obtained and the nanoparticles size distributions were sharp and monodisperse.

Keywords: Nanoparticles. Polystyrene. Miniemulsification. Ultrasound.

1 Introdução

Nanopartículas e micropartículas poliméricas têm sido amplamente estudadas para liberação controlada de fármacos e ingredientes alimentícios encapsulados. Elas podem ser classificadas como esferas ou cápsulas, de acordo com sua estrutura. Quando o material encapsulado encontra-se disperso no interior da

partícula polimérica, essa estrutura é chamada de nanoesfera ou microesfera. No caso das nanocápsulas ou microcápsulas, o material encontra-se em um núcleo líquido, geralmente oleoso, confinado pela parede polimérica (ANTON; BENOIT; SAULNIER, 2008; GOUIN, 2004).

A produção de nanopartículas poliméricas para encapsulação de aditivos alimentares e fármacos pode ser realizada pela técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente. Essa

*E-mail: rosanaapsilva@yahoo.com.br

técnica é dividida em três etapas, sendo que na primeira, o polímero pré-formado é dissolvido, juntamente com os demais componentes (aditivos previamente solubilizados no solvente) e, em seguida, tal solução é dispersa em água contendo surfatante formando gotas nanométricas estáveis. Nessa etapa, é necessária uma fonte de energia de alta eficiência, como fontes geradoras de ultrassom, homogeneizadores de alta pressão ou dispersores mecânicos de alta eficiência. Numa terceira etapa, o solvente é removido por extração ou evaporação. Com a diminuição da quantidade de solvente nas gotas durante sua remoção, as nanopartículas são formadas em função da diminuição da solubilidade do polímero no solvente e sua conseqüente precipitação (PICH *et al.*, 2006; MUSYANOVYCH *et al.*, 2008). De acordo com Poletto *et al.* (2008), o controle das características de distribuição de tamanho, diâmetro médio e morfologia das partículas são importantes nas etapas de preparação das mesmas, pois o tamanho das partículas afeta fortemente o desempenho das nanopartículas durante sua aplicação final.

O objetivo deste trabalho foi a obtenção de nanopartículas de poliestireno pela técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente utilizando ultrassom. O efeito sobre a distribuição de tamanho das nanopartículas foi avaliado em função de variáveis operacionais como a forma de aplicação do ultrassom, a concentração de poliestireno e a quantidade de fase dispersa.

2 Material e Métodos

2.1 Reagentes

Poliestireno foi obtido por polimerização em suspensão em batelada de estireno a 90°C, utilizando peróxido de benzoíla (BPO) como iniciador (2,3 mg/g_{estireno}) e poli(vinil pirrolidona) (PVP) como estabilizante (10 mg/g_{água}) de acordo com o procedimento descrito por Gonçalves *et al.* (2008). Após a polimerização as partículas de polímero foram lavadas e secas. A massa molar média viscosimétrica do poliestireno foi determinada utilizando um viscosímetro Ubbelohde (Billmeyer, 1984), fornecendo o valor de 180.000g/mol.

Lauril sulfato de sódio (SLS, Vetec ultrapuro) foi utilizado como surfatante e clorofórmio (CHCl₃, Vetec P.A.) foi utilizado como solvente na preparação da fase orgânica. Água destilada foi utilizada como meio contínuo das miniemulsões.

2.2 Obtenção das nanopartículas

As nanopartículas de PS foram preparadas de acordo com o procedimento descrito por Musyanovych *et al.* (2008) com algumas alterações. A fase orgânica foi

preparada com a dissolução do poliestireno em clorofórmio em temperatura ambiente por 15 min. A fase aquosa foi preparada dissolvendo o surfatante (lauril sulfato de sódio, SLS) em água durante 15 min em temperatura ambiente. A fase aquosa foi então adicionada à fase orgânica e a macroemulsão foi mantida sob agitação magnética vigorosa durante 1 min. A miniemulsificação foi realizada em um sonificador (Fisher-Scientific – UltrasonicDismembrator 120 W com ponta de 1/8”) de forma contínua ou descontínua conforme indicado em cada conjunto de experimentos (amplitude de 100%). Um banho de gelo foi utilizado para resfriar a miniemulsão durante a sonificação. A miniemulsão foi então transferida para um erlenmeyer com capacidade de 250 ml e mantida sob agitação em um shaker com temperatura de 40 °C por 18h para evaporação do clorofórmio.

Foram realizados dois conjuntos de experimentos. No primeiro (Tabela 1), o objetivo foi avaliar a influência do tempo de sonificação e da forma de aplicação do ultrassom sobre o tamanho das nanopartículas. Nesses experimentos foram utilizados 0,300 g de poliestireno, 24,000 g de água destilada, 0,072 g de SLS e 10,000 g de clorofórmio. O objetivo do segundo conjunto de experimentos (Tabela 2) foi avaliar o efeito da concentração de poliestireno e da razão mássica entre as fases orgânica e aquosa (*hold-up*, Equação 1) sobre o tamanho das nanopartículas. A sonificação foi realizada por 3 minutos de forma descontínua, aplicando pulsos de 30 segundos de sonificação e seguidos por 10 segundos de pausa. A massa total foi mantida constante em todos os experimentos a fim de eliminar sua influência sobre o tamanho final das nanopartículas.

$$\text{hold-up}(-) = \frac{m_{\text{fase orgânica}}}{m_{\text{fase orgânica}} + m_{\text{fase aquosa}}} \quad (1)$$

Tabela 1: Formas de aplicação do ultrassom.

Tempo de sonificação (min)	Forma de aplicação do ultrassom
3	Com pulso (pausa)
3	Contínua
10	Com pulso (pausa)
10	Contínua

Tabela 2: Formulações para avaliação do efeito da concentração de poliestireno e da razão mássica entre as fases orgânica e aquosa (*hold-up*).

PS (g)	CHCl ₃ (g)	Água (g)	SLS (g)*	Hold-up(-)
0,303	10,111	24,095	0,072	0,30
0,595	10,007	24,176	0,072	0,31
0,105	10,010	24,104	0,072	0,30
0,131	4,202	30,110	0,090	0,13

* concentração mássica de 0,003 g/g_{água} em todos os experimentos.

2.3 Diâmetro médio das nanopartículas

O diâmetro médio (em intensidade) e índice de polidispersão (PDI) das nanopartículas foram determinados através da técnica de Espalhamento Dinâmico de Luz (Dynamic Light Scattering – DLS) utilizando o equipamento Malvern – Nanosizer - Nano Series, da MalvernInstruments, alocado no Laboratório de Controle de Processos (LCP) da UFSC. As leituras foram realizadas a 20°C a partir de uma alíquota das miniemulsões sem prévia diluição. O índice de polidispersão é uma medida quantitativa do espalhamento da curva de tamanhos de partículas, com maiores valores indicando uma distribuição mais larga.

3 Resultados e Discussão

3.1 Influência da forma de aplicação do ultrassom

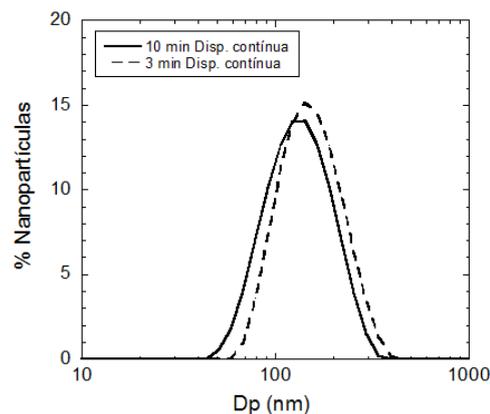
O controle do diâmetro médio e da distribuição de tamanhos durante a preparação das nanopartículas é importante pois definem em larga escala a aplicabilidade das nanopartículas. A Tabela 3 apresenta os valores de diâmetros médios (Dp) e índices de polidispersão (PDI) para os experimentos variando a forma de aplicação do ultrassom conforme descritos na Tabela 1. As distribuições de tamanhos de partículas são apresentadas na Figura 1.

Tabela 3: Efeito da forma de aplicação do ultrassom no diâmetro médio e PDI das nanopartículas de poliestireno.

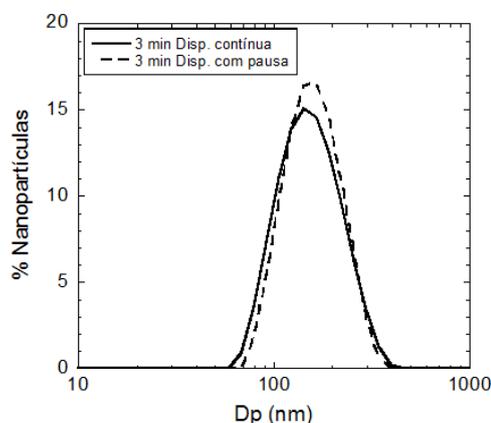
Tempo de Sonificação (min)	Forma de aplicação do ultrassom	Dp (nm)	PDI (-)
3	Pulsos	149	0,09
3	Contínua	143	0,13
10	Pulsos	133	0,13
10	Contínua	122	0,12

É importante ressaltar que todas as formulações avaliadas resultaram em miniemulsões estáveis e homogêneas. Quando são comparadas as dispersões de 3 e 10 minutos com aplicação contínua de ultrassom pode ser observada uma redução no diâmetro médio. Estes resultados estão de acordo com Cólman (2008) que preparou miniemulsões do monômero estireno e obteve diâmetros médios de 319 nm quando 1 min de dispersão foi utilizado e 270 nm para 4 min de dispersão (40% amplitude em sonicador de 500 W). Segundo Mainardes e Evangelista (2005), o aumento da energia cedida ao sistema com o aumento no tempo de sonificação leva à formação de partículas menores. Entretanto, muitas vezes o surfactante adicionado à emulsão não é suficiente para cobrir a alta área superficial das pequenas nanopartículas, que podem coalescer formando partículas de variados diâmetros,

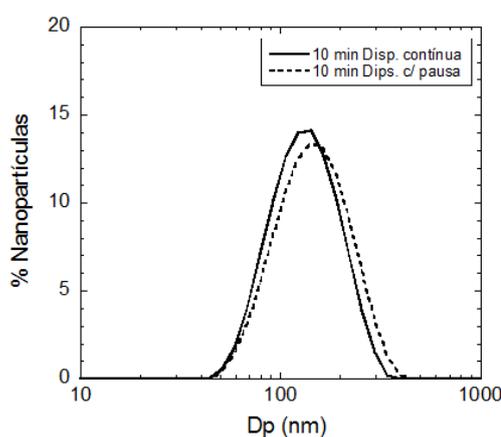
resultando no alargamento da distribuição dos tamanhos.



(a)



(b)



(c)

Figura 1: Distribuição de tamanho das nanopartículas de poliestireno: (a) Dispersão contínua por 3 e 10 min, (b) Dispersão contínua e com pulso por 3 min e (c) Dispersão contínua e com pulso por 10 min.

Avaliando o uso de pulsos durante a dispersão, em ambos os tempos de sonificação não houve influência sobre os diâmetros médios e os índices de polidispersão. A aplicação do ultrassom na forma de pulsos é preferida, pois a aplicação contínua pode levar

ao sobre aquecimento na região da amostra próxima à sonda geradora de ultrassom, levando à possível degradação do polímero.

3.2 Influência da concentração de poliestireno e do hold-up

A concentração de polímero na fase orgânica e a relação mássica entre a fase orgânica e a fase aquosa (*hold-up*) afetam a estabilidade da miniemulsão e o diâmetro das nanopartículas. A fim de avaliar quantitativamente essa influência, experimentos foram conduzidos e os resultados são apresentados na Tabela 4. Em todos os experimentos foram utilizados 24g de água destilada, 0,072 g de lauril sulfato de sódio, 10 g de clorofórmio e o ultrassom for fornecido na forma de pulsos de 30 segundos seguidos por intervalos de 10 segundos por 3 minutos. As distribuições de tamanhos das nanopartículas são apresentadas nas Figuras 2 e 3.

Tabela 4: Influenciada concentração de poliestireno e do *hold-up* no diâmetro médio e PDI das nanopartículas de poliestireno.

<i>Hold-up</i> (-)	Concentração de poliestireno (%)*	Dp (nm)	PDI (-)
0,30	0,1	104	0,08
0,30	0,3	149	0,09
0,30	0,6	166	0,14
0,12	0,3	93	0,09

*Em relação à massa de clorofórmio.

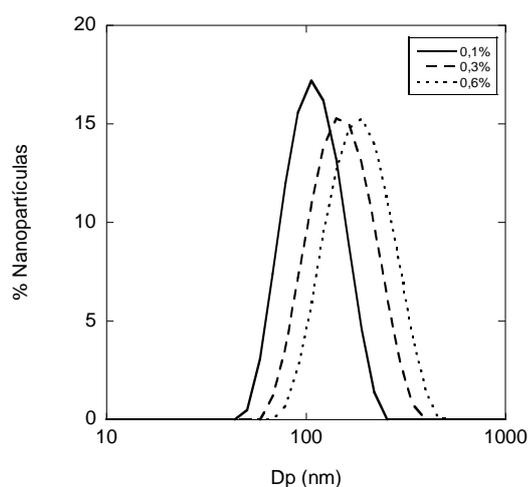


Figura 2: Distribuição de tamanho das nanopartículas de poliestireno para diferentes concentrações de poliestireno na fase orgânica (*hold-up* = 0,3; sonificação de 3 minutos (pulsos de 30 segundos seguidos de pausas de 10 segundos).

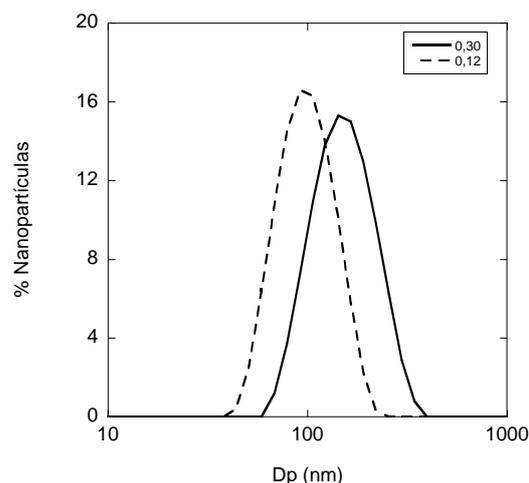


Figura 3: Distribuição de tamanho das nanopartículas de poliestireno para diferentes valores de *hold-up* (concentração de poliestireno de 0,3%; sonificação de 3 minutos (pulsos de 30 segundos seguidos de pausas de 10 segundos).

É possível verificar que a diminuição do *hold-up* levou à diminuição do diâmetro das nanopartículas. Além disso, o aumento da concentração de poliestireno na fase orgânica levou ao aumento do diâmetro médio e do índice de polidispersão. Resultados semelhantes foram reportados por outros autores (MAINARDES; EVANGELISTA, 2005; LEIMANN, 2011; MUSYANOVYCH *et. al.*, 2008 e QUINTANAR-GUERRERO *et. al.*, 1996). A influência do *hold-up* pode ser explicada pelo decréscimo na frequência de choque entre as gotas de polímero/solvente durante a sonificação no caso de menores quantidades de fase orgânica presentes no sistema, o que resulta na menor taxa de coalescência entre as gotas. Por outro lado, o aumento de polímero dissolvido leva ao aumento na viscosidade da fase orgânica, elevando à resistência ao cisalhamento e quebra das gotas e resultando em partículas maiores e no alargamento da distribuição dos diâmetros.

4 Conclusões

A técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente foi utilizada na obtenção de nanopartículas de poliestireno, avaliando a influência da forma de aplicação do ultrassom, da concentração de poliestireno e da massa de fase orgânica utilizada sobre o diâmetro das partículas formadas. Menores tempos de aplicação do ultrassom levaram a menores diâmetros das nanopartículas e distribuições mais estreitas, enquanto a forma de aplicação (contínua ou em pulsos) não apresentou influência sobre os tamanhos das nanopartículas nas condições experimentais avaliadas. Nanopartículas de maiores tamanhos foram obtidas quando maiores concentrações de poliestireno e maior massa de fase orgânica foram utilizadas, demonstrando que tais parâmetros são importantes na manipulação do diâmetro final das partículas.

5 Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e ao Programa PAE pela concessão das bolsas de estudo. Os autores também agradecem ao Laboratório de Controle de Processos – LCP da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) pelas análises de DLS.

6 Referências

- ANTON, N; BENOIT, J-P; SAULNIER, P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—A review. **Journal of Controlled Release**, v. 128, p. 185–199, 2008.
- BILLMEYER, F. W. **Textbook of polymer science**. New York: John Willey & Sons, Inc., 1984.
- COLMÁN, M. M. E. **Incorporação de poliestireno em reações de polimerização em miniemulsão**. 2008. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.
- GONÇALVES, O. H; ASUA, J. M; De ARAÚJO, P. H. H; MACHADO, R. A. F. Synthesis of PS/PMMA Core-Shell Structured Particles by Seeded Suspension Polymerization. **Macromolecules**, v. 41, p. 6960-6964, 2008.
- GOUIN, S. Micro-encapsulation: Industrial Appraisal of Existing Technologies and Trends. **Trends in Food Science & Technology**, v. 15, p. 330-347, 2004.
- LEIMANN, F. V. **Nanopartículas Híbridas de Polímero Natural (PHBV)/Polímero Sintético**. 133 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.
- MAINARDES, R. M.; EVANGELISTA, R. C. PLGA nanoparticles containing praziquantel: effect of formulation variables on size distribution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 290, p. 137-144, 2005.
- MUSYANOVYCH, A; SCHMITZ-WIENKE, J; MAILÄNDER, V; WALTHER, P; LANDFESTER, K. Preparation of Biodegradable Polymer Nanoparticles by Miniemulsion Technique and Their Cell Interactions. **Macromolecular Bioscience**, v. 8, p. 127-139, 2008.
- PICH, A; SCHIEMENZ, N; CORTEN, C; ADLER, H-J. P. Preparation of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) particles in O/W emulsion. **Polymer**, v. 47, p. 1912-1920, 2006.
- POLETO, F. S; FIEL, L.A; DONIDA, B; RE, M. I; GUTERRES, S. S; POHLMANN, A. R. Controlling the size of poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) nanoparticles prepared by emulsification–diffusion technique using ethanol as surface agent. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, v. 324, p. 105–112, 2008.
- QUINTANAR-GUERRERO, D.; FESSI, H.; ALLÉMAN, E.; DOELKER, E. Influence of stabilizing agents and preparative variables on the formation of poly(D,L-lactic acid) nanoparticles by na emulsification-diffusion technique. **International Journal of Pharmaceutics**, V. 143, p. 133-141, 1996.