HOUARI COBAS GOMEZ

**Sistemas microfluídicos cerâmicos para miniaturização de processos
químicos aplicados à fabricação de nanopartículas**

São Paulo
2016

HOUARI COBAS GOMEZ

**Sistemas microfluídicos cerâmicos para miniaturização de processos
químicos aplicados à fabricação de nanopartículas**

Tese apresentada à Escola Politécnica da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

São Paulo
2016

HOUARI COBAS GOMEZ

**Sistemas microfluídicos cerâmicos para miniaturização de processos
químicos aplicados à fabricação de nanopartículas**

Tese apresentada à Escola Politécnica da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Microeletrônica

Orientador. Prof. Titular Antônio Carlos
Seabra

São Paulo
2016

Este exemplar foi revisado e corrigido em relação à versão original,
sob responsabilidade única do autor e com a anuência de seu
orientador.

São Paulo, _____ de _____ de _____

Assinatura do autor: _____

Assinatura do orientador: _____

Catlogação-na-publicação

Cobas Gomez, Houari

Sistemas microfluídicos cerâmicos para miniaturização de processos
químicos aplicados à fabricação de nanopartículas / H. Cobas Gomez -- versão
corr. -- São Paulo, 2016.

266 p.

Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.
Departamento de Engenharia de Sistemas Eletrônicos.

1.Nanopartículas 2.Fabricação (microeletrônica) 3.Cerâmica
4.Nanotecnologia 5.Processos químicos I.Universidade de São Paulo. Escola
Politécnica. Departamento de Engenharia de Sistemas Eletrônicos II.t.

DEDICATÓRIA

*A meu pai, Dr. Eng. Manuel Fernando Cobas Pereira,
in Memoriam.*

A meu filho Lucas Rodrigues de Matos Cobas.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Titular Dr. Antonio Carlos Seabra pela orientação, amizade e suporte oferecido ao longo do trabalho de doutorado.
- Ao Prof. Dr. Eng. Mario Ricardo Góngora Rubio pela orientação, mentoria, ensinamentos e amizade oferecida desde o momento em que a gente se conheceu. Considero que temos feito uma parceria muito boa e fruto dessa parceria é o trabalho de doutorado apresentado neste documento.
- A Dra. Luciana Wasnievski da Silva de Luca Ramos, chefe do Laboratório de Microfabricação do núcleo BIONANO do IPT, pela amizade, conselhos e pelos recursos e instalações disponibilizados.
- Ao Prof. Titular Dr. Fernando Josepetti pela amizade e por ter me ajudado no começo do doutorado quando entrei como aluno especial.
- Aos Doutores: Adriano Marim de Oliveira, Kleber Lanigra Guimarães, Natalia Neto Pereira Cerize, Maria Helena Ambrosio Zanin, Silas Derenzo e Wagner Aldeia, pela amizade, ajuda técnica e colaborações oferecidas sempre que necessitei.
- Ao Laboratório de Sistemas Integráveis da USP, em especial ao Me. Valtemar Fernandes Cardoso e ao Me. Emerson Moretto, pela amizade e ajuda com equipamentos de fabricação de dispositivos LTCC quando os do IPT quebraram.
- À Dra Liz Katherine Rincón Ardila, Dra. Juliana de Novais Schianti, Me. Tatiana Santana Balogh, Me. Andre da Costa Teves, Patrícia Pereira de Souza, Eng. Vanessa Tiemi Kimura, Me. Valter Araujo Feitosa, Eng. Bianca Oliveira Ágio, Jessica Gonçalves da Silva, Eng. Jocasta Mileski Machado, Me. Thais Aragão Horoiwa, Eng. Diogo César Borges Silva, Odilon Carlos de Pavia Braga da Silva e Gabriel Fávero do Poço, excelente força tarefa do mais alto nível com quem tive o prazer de trabalhar durante os últimos anos no projeto FINEP e nos meus experimentos do doutorado.
- À minha amada e querida esposa, Dra. Valtenice de Cássia Rodrigues de Matos França, graças a ela eu consegui alcançar esta meta profissional

que coloquei na minha vida. Por estar sempre presente. Se eu consegui me dedicar completamente nos últimos meses à conclusão do meu trabalho de doutorado, mesmo com um filho de menos de um ano, foi porque ela segurou as pontas para mim e por mim durante todo esse tempo. Além disso, deu de presente para mim a maior jóia que tenho na minha vida... o meu Luquinhas.

- À minha mãe, Josefina Silvia Gomez Blanco, quem tem dado para mim todo amor, dedicação e suporte que precisei desde que nasci. Graças a ela, que veio ao Brasil 6 meses para nos ajudar com o Lucas, eu também consegui me concentrar no fim do meu doutorado. Graças a ela eu também cheguei aqui.
- Ao meu pai, Manuel Fernando Cobas Pereira, por ter me oferecido em vida todo o seu amor, carinho e orientação. Graças a ele eu também cheguei aqui.
- Ao meu filho, Lucas Rodrigues de Matos Cobas, por esse sorriso lindo e todas as noites de sono bem dormidas que me permitiram trabalhar sem problemas.
- À minha família inteira, meus irmãos, meus sobrinhos, meus primos, tias e tios, cunhados, aos meus vizinhos do Diezmero, a todos eles por sempre estarem presentes nos bons e maus momentos.
- À minha sogra Telma Maria Rodrigues de Matos, pela ajuda nos primeiros meses de vida do meu filho o permitiu me concentrar no trabalho.
- Aos meus amigos do IPT e da USP, Bruno, Militão, Luis, Marcel, Renato, Gicelma, David, Francisco, Natanael, Ariane, Lucilene, Rafael, Renato, Douglas, João Guilherme, Fernanda, Marília, Leilane, Jordana, Sheila, Beatriz, a todos eles pela amizade, e disposição de me ajudar quando precisei.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo.
- À Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), contrato Nº01.11.0108.00 pelo apoio financeiro.

*"De frailes que le niegan a Colón la posibilidad de descubrir el paso nuevo
está lleno el mundo, repleto de frailes. Lo que importa no es sentarse con
los frailes, sino embarcarse en las carabelas con Colón."*

José Martí

*"De frades que negam a Colombo a possibilidade de descobrir o caminho
novo está cheio o mundo, repleto de frades. O importante não é sentar-se
com os frades, senão embarcar nas caravelas com Colombo."*

*José Martí
(Tradução)*

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi desenvolver sistemas microfluídicos cerâmicos para miniaturização de processos químicos. Selecionou-se o processo de geração de nanocápsulas poliméricas de ativos farmacêuticos pela rota de emulsificação, difusão e extração de solvente e o processo de geração de nanopartículas pela rota de nanoprecipitação. O sistema de emulsificação, difusão e extração de solvente foi desenvolvido visando a possibilidade do controle dos tamanhos das nanocápsulas geradas a partir do controle da vazão total dos fluidos que circulam pelos dispositivos. Estes dispositivos basearam seu princípio de funcionamento na advecção caótica gerada no interior de micromisturadores com geometria do tipo Serpentina 3D formada por sucessivos cotovelos. Foram desenvolvidos diferentes grupos de dispositivos para realizarem as funções de emulsificação e difusão de solvente. Para testar o sistema foram geradas nanocápsulas poliméricas com nanopartículas de Acetato de Hidrocortisona encapsulado. Os experimentos realizados mostraram a viabilidade do controle do tamanho das nanocápsulas geradas através do controle da vazão total pelos dispositivos. Constatou-se que a mínima vazão total de trabalho do sistema foi 90 mL/min ($150 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$) e realizaram-se experiências com vazões até 348 mL/min ($580 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$). Esta região de vazões de trabalho situa o sistema desenvolvido numa ordem de magnitude acima de outros dispositivos reportados na literatura científica que baseiam seu funcionamento na utilização de micromisturadores. Os tamanhos das nanopartículas geradas variaram no intervalo de 850 nm até 190 nm. Para vazões de trabalho acima de 240 mL/min ($400 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$) os índices de polidispersão foram menores do que 0,15. Para a geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação foram projetados e fabricados dispositivos de focalização hidrodinâmica 2D½ e 3D. Com o dispositivo de focalização 2D½ desenvolveu-se um sistema de nanoprecipitação seguido de uma etapa de secagem das nanopartículas geradas. Em função das variáveis de processo percebeu-se a possibilidade de trabalhar o dispositivo em dois regimes diferentes, o de secagem e o de extração parcial de solvente. Seu funcionamento foi validado por meio da geração de pó de Rifampicina. Conseguiram-se tamanhos mínimos de partículas na ordem de 50 nm. Os dispositivos de focalização 3D foram

projetados para realizar numa mesma etapa de processo a geração das nanopartículas e a extração parcial de solvente. Os dispositivos foram testados através da geração de nanocápsulas poliméricas de Acetato de Hidrocortisona. Obtiveram-se nanocápsulas com tamanhos no intervalo de 162,2 nm a 310,6 nm e índices de polidispersão entre 0,131 e 0,205. Obtiveram-se valores de eficiência de extração superiores a 60%. As vazões de trabalho destes dispositivos, na ordem de 10 mL/min ($16,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$), são de uma a duas ordens de magnitude maiores do que as vazões de outros dispositivos reportados na literatura que utilizaram princípios de operação similares para a geração das nanopartículas.

Palavras-chave: Nanopartículas. Fabricação (microeletrônica). Cerâmica. Nanotecnologia. Processos químicos.

ABSTRACT

The present study main goal was to develop ceramic microfluidics systems for chemical process miniaturization. The active pharmaceutical polymeric nanocapsules generations by emulsification, diffusion and solvent extraction process and by nanoprecipitation process were selected as target for system miniaturization. The emulsification, diffusion and solvent extraction system was conceived in order to allow the nanocapsules sizing by controlling the flow rate through the device channels. Devices bases its functional principle in the chaotic advection phenomena generated in micromixers with 3D Serpentine geometry. It were developed different devices for emulsification and diffusion tasks. Hydrocortisone Acetate polymeric nanocapsules were obtained for system testing. Experiments showed the viability of controlling nanocapsules sizing by means of total flow rate control through devices. The manufactured system had a minimal total flow rate limit in order to work properly, which was 90 mL/min ($150 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$). Experimental testes were carried out up to 348 mL/min ($580 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$). This flow rate working region is an order of magnitude higher than other devices already reported in the scientific literature which bases its functioning in micromixers. Generated nanocapsules sizes ranged from 190 nm to 850 nm. For flow rates higher than 240 mL/min ($400 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$) polydispersity index were lower than 0,15. 2D½ and 3D hydrodynamic flow focalization devices were projected and manufactured for nanoparticles and nanocapsules generation by nanoprecipitation. A device which uses 2D½ flow focalization consisted in two series stages, the first generates the nanoparticles and the second dries them out. It was observed that as function of the process variables the device had two distinct behaviors, it dries the particles completely or can be used for partial solvent extraction. Rifampicin powder was generated to validate the device functioning. Nanoparticles with minimum sizes in the order of 50 nm were obtained. 3D flow focalization devices were intended to generate nanoparticles and perform a partial solvent extraction in just one step. Hydrocortisone Acetate polymeric nanocapsules were obtained for device validation. Nanocapsules with sizes ranging from 162,2 nm to 310,6 nm and polydispersity index ranging from 0,131 to 0,205 were obtained. It was also obtained solvent extraction efficiencies

higher than 60%. During testes total flow rate in the order of 10 mL/min ($16,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$) were used. This flow rate is from one to two orders of magnitude higher than total flow rates used by reported devices which uses similar working principles for nanoparticles generation.

Keywords: Nanoparticles. Manufacturing (microelectronics). Ceramics. Nanotechnology. Chemical processes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1 Esquema básico do processo de emulsificação – difusão e extração/evaporação de solvente para a geração de nanocápsulas. Adaptada da referência ⁽¹⁴⁾ com autorização de Elsevier.....	27
Figura 1.2 Focalização hidrodinâmica 2D obtida no dispositivo de Knight e colaboradores. As variáveis de processo para este experimento foram Pressão de entrada 34,5 kPa e relação de pressões 1,1. Dispositivo construído sobre Silício mediante técnicas fotolitográficas e RIE ⁽¹²⁸⁾ . Utilizada com autorização da American Physical Society.	33
Figura 1.3 Diagrama esquemático utilizado por Gwo-Bin e colaboradores na obtenção do modelo matemático que descreve a largura do fluido focalizado ⁽¹²⁹⁾	34
Figura 1.4 Focalização hidrodinâmica 2D no interior de um dispositivo microfluídico. Os autores modificaram a relação de fluxo entre as entradas mantendo a vazão total em 12 $\mu\text{L}/\text{min}$ ($0,02 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$). Adaptada da referência ⁽¹²⁹⁾	35
Figura 1.5 Difusão de solvente no antissolvente com diferentes topologias microfluídicas. a) Topologia tipo Y, apresenta somente uma interface de contato. b) Topologia tipo T com canal central para o solvente e ângulo de entrada dos canais de material antissolvente menor do que 180° (focalização 2D), apresenta duas interfaces de contato. c) Dispositivo de focalização 3D, interface de contato de 360°	36
Figura 1.6 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D do tipo União-Y com canal central fabricado sobre substrato de vidro. A barra de escala representa 30 μm . Adaptada da referência ⁽¹³⁴⁾ com autorização de Elsevier.....	38
Figura 1.7 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D do tipo União-Y com canal central fabricado sobre substrato de vidro. a) Diagrama esquemático do dispositivo. b) Dispositivo microfluídico. c) e d) focalização e processo de nanoprecipitação com valores de relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica de 10 e 50 respectivamente. (e) e (f) Rifampicina crua e processada respectivamente. Adaptada da referência ⁽¹³²⁾	40
Figura 1.8 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D do tipo União-T com canal central fabricado sobre substrato de silício. Adaptada da referência ⁽¹⁴⁷⁾ com autorização da American Chemical Society.....	41
Figura 1.9 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D fabricado com camadas de Poliamida. a) Visualização 3D de um dispositivo. Duas Uniões-T fazem a focalização nas direções horizontal e vertical. b) Representação esquemática da paralelização de 8 dispositivos numa mesma estrutura. c) Nanopartículas de PEG-PLGA geradas com o dispositivo. Barra de escala representa 200 nm. Adaptada da referência ⁽¹⁴⁸⁾ com autorização da Royal Society of Chemistry.	42
Figura 1.10 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D (União-T com canal central seguido de Orifício) fabricado em PDMS para geração de nanoemulsão em microcanais. a) Canais e dimensões: $w_o = 278 \mu\text{m}$, $w_i = 197 \mu\text{m}$, $H_f = 161 \mu\text{m}$, $D = 43,5 \mu\text{m}$, $W = 963 \mu\text{m}$, altura 117	

μm . b) Experiência realizada com relação de fluxo (Q_O/Q_A) 40 e vazão de óleo (Q_O) 0,252 mL/min [$0,42 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. c) $Q_O/Q_A = 400$ e $Q_O = 0,252 \text{ mL/min}$ [$0,42 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. Adaptada da referência ⁽¹⁵⁴⁾ com autorização da AIP Publishing. 55

Figura 1.11 Geração de nanoemulsões complexas. a) Dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D para geração de emulsões. b) Emulsões complexas geradas. Em filas mostra-se o aumento do número de gotas internas. Em coluna mostra-se o aumento do tamanho das gotas internas. A barra na esquina inferior direita representa 200 μm . Adaptada das referências ^(15, 159) com autorização da John Wiley and Sons. 56

Figura 1.12 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D para geração de micro e nanoemulsões. a) Visualização esquemática dos canais de focalização do dispositivo. b) Efeito da variação do regime de trabalho em função da relação de pressões de entrada de água e óleo. c) Variação dos diâmetros das gotas obtidas em função da relação de pressões e transição pelos diferentes regimes de trabalho do dispositivo. Adaptada da referência ⁽¹⁶⁶⁾ com autorização da Royal Society of Chemistry. 58

Figura 1.13 Dispositivos para geração de nanoemulsões através do método de homogeneização de alta pressão. a) Diferentes dispositivos fabricados em silício para a geração de nanoemulsões a partir de uma pré-emulsão (31 μm de profundidade), b) Variação do tamanho das gotas da emulsão de saída em função da pressão aplicada. Adaptada da referência ⁽¹⁵⁵⁾ com autorização de Elsevier. 59

Figura 1.14 Dispositivo micromisturador para geração de nanoemulsões baseado em fluido elongacionais convergentes e divergentes. a) Representação esquemática. b) Evolução do tamanho da gota da emulsão e do PDI em função do número de ciclos, $\Delta P = 10 \text{ bar}$ ($\blacksquare$, $\square$), $\Delta P = 15 \text{ bar}$ ($\bullet$, $\circ$). c) Evolução do tamanho das gotas em função da queda de pressão, 500 repetições. Adaptada das referências ^(174, 175) com autorização da John Wiley and Sons. 64

Figura 1.15 Dispositivo micromisturador para geração de nanoemulsões baseado na divisão e recombinação de fluidos. a) Elemento básico de divisão e recombinação. b) Representação esquemática de um dos dispositivos micromisturadores fabricados pelos autores. c) Efeito do aumento da vazão total pelo dispositivo. Adaptada da referência ⁽¹⁷⁰⁾ com autorização de Elsevier. 65

Figura 1.16 Dispositivo micromisturador para geração de nanoemulsões do tipo AO. a) Vortex. b) Exemplo de medição de tamanho de gotas em experimento feito com o Vortex, tamanho médio obtido foi de 108 nm. c) Serpentina 3D. Adaptada da referência ⁽¹⁷⁷⁾ com autorização da IEEE, Copyright © 2014, IEEE. 66

Figura 1.17 Variação do ângulo de contato de uma gota de água com a superfície do LTCC para vários valores de pH. Adaptada da referência ⁽²¹³⁾. 70

Figura 1.18 Microcápsulas geradas com um micromisturador do tipo Serpentina 3D mediante o processo de emulsificação / evaporação de solvente. a) Vazão total de 18,3 mL/min [$30,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]; b) Vazão total de 36,7 mL/min [$61,17 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. As barras nas esquinas inferiores direitas representam 40 μm . Adaptada da referência ⁽¹⁷³⁾ com autorização de Elsevier. 71

Figura 3.1 Interconexões. a) Baixa pressão; b) Alta pressão. 76

Figura 3.2 Etapas de fabricação de dispositivos com a tecnologia LTCC. Adaptada da referência ⁽²²¹⁾	81
Figura 3.3 Empilhamento e alinhamento das camadas com ajuda de bloco de aço inox.	83
Figura 3.4 Fixação de interconexões de baixa pressão. a) Anel da pasta Ag/Pd 6146 sinterizada na entrada do canal para soldagem de interconexões; b) Interconexão de Latão soldada na cerâmica; c) Interconexão de Latão colada na cerâmica com a resina epóxi de alta temperatura EPO –TEK 353 ND.	85
Figura 4.1 Geometria Serpentina 3D. a) Serpentina 3D com distância entre cotovelos de um e dois diâmetros hidráulicos, indicação de cotovelo; b) Seção com formato L, indicados com as letras A-E as dimensões características.	86
Figura 4.2 Efeito da advecção caótica nas linhas de fluxo em um canal Serpentina 3D com $D_H = 400 \mu\text{m}$. Simulação realizada por Cunha no programa de simulação Multifísica COMSOL [®] com: a) $Re = 0,01$; b) $Re = 100$; c) $Re = 100$ com menos linhas de fluxo para melhor visualização do fluxo helicoidal e da torção e cruzamento das linhas de fluxo. Adaptada da referência ⁽²¹⁷⁾	87
Figura 4.3 Dispositivos baseados em canais Serpentina 3D projetados para a geração de nanoemulsão. a) Dispositivo E1 tem um diâmetro hidráulico constante de valor $559 \mu\text{m}$. b - e) Os dispositivos E2 ($2X + 2Y$), E3 ($5X/4 + 5Y/4$), E4 ($X + Y$) e E5 ($X/2 + Y/2$) têm dois diâmetros hidráulicos ($587 \mu\text{m}$ e $434 \mu\text{m}$) e diferenciam-se na longitude equivalente dos dispositivos. Os dispositivos E2 – E5 estão numa mesma escala a diferença do dispositivo E1 que está numa escala menor por seu tamanho.	92
Figura 4.4 Módulo em LTCC correspondente ao Emulsificador E1.a) Foto do dispositivo com as indicações de entradas e saídas. Sombras que indicam a posição do dispositivo são produtos da flexão do teto dos canais durante o processo de fabricação; b) Vista superior do projeto do dispositivo.	95
Figura 4.5 Módulo correspondente aos Emulsificadores E2 – E5.a) Distribuição 2D dos dispositivos no interior do módulo; b) Distribuição 3D dos dispositivos.	96
Figura 4.6 Imagem de tomografia do módulo LTCC dos dispositivos E2 – E5.	97
Figura 4.7 Sistema de Medição de Pressão Diferencial. Programa desenvolvido em Labview para a aquisição e processamento de dados, assim como para o acionamento das bombas.	100
Figura 4.8 Sistema de Bombeio HPLC. Programa desenvolvido em Labview para a aquisição e processamento de dados, assim como para o acionamento de bombas HPLC modelo P25SFX01 (Scientific Systems, Inc.).	100
Figura 4.9 Geometria Vortex. a) Os líquidos 1 e 2 misturam-se devido ao movimento rotacional experimentado no interior do canal; b) Vistas lateral esquerda e superior, indicados com as letras A-E as dimensões características (Tabela 4.8).	116
Figura 4.10 Dispositivos de Diluição baseados em estruturas Vortex e canais Serpentina 3D projetados para a difusão do solvente desde o interior das gotas para a fase contínua. a) Dispositivo D1_V; b) Dispositivo D2_P; c) Dispositivo D3_M; Dispositivo D4_P. Nos dispositivos D2 – D4 os fluidos da emulsão e diluição são divididos em quatro.	117

Figura 4.11 Ampliação da seção de entrada dos dispositivos de diluição D2 – D4. Os fluxos da emulsão e da diluição são divididos em quatro. Na figura mostram-se os pontos de divisão de fluxo.	119
Figura 4.12 Dispositivo D1 para etapa de difusão baseado em estrutura Vortex. a) Foto do dispositivo com as indicações de entradas e saídas; b) Vista superior do projeto do dispositivo.	120
Figura 4.13 Módulo LTCC dos dispositivos de diluição D2 – D4.	121
Figura 4.14 Imagem de tomografia do módulo LTCC dos dispositivos de diluição D2 – D4... ..	122
Figura 4.15 Modelo tridimensional Vortex-Misturador utilizado na simulação para avaliar o efeito do comportamento fluidodinâmico na distribuição das gotas da emulsão. Dispositivo formado por um Vortex em série com um canal Serpentina 3D.	124
Figura 4.16 Linhas de fluxo no interior do modelo Vortex-Misturador. a) Observa-se o efeito de rotação no Vortex devido à distribuição dos canais de entradas; b) Torções das linhas de fluxo devido aos sucessivos cotovelos da estrutura Serpentina 3D.....	127
Figura 4.17 Localização dos pontos para analisar as informações oferecidas pelos mapas de Poincaré.	128
Figura 4.18 Mapa de Poincaré para visualização da distribuição da emulsão à saída do Vortex.	129
Figura 4.19 Mapa de Poincaré para visualização da distribuição da emulsão à saída do canal Serpentina 3D.....	129
Figura 4.20 Dispositivos microfluídicos integrados para realização dos processos de emulsificação e diluição no sistema de geração de nanopartículas pelo método de emulsificação, difusão e extração de solvente. O dispositivo Emulsificador E5_X/2 + Y/2 foi integrado num mesmo módulo com os dispositivos de diluição D2_G (a), com o D3_M (b) e com o D4_P (c).....	131
Figura 4.21 Módulos LTCC com os dispositivos microfluídicos integrados. a) dispositivos G + (X/2 + Y/2) e P + (X/2 + Y/2); b) dispositivos M + (X/2 + Y/2) e P + (X/2 + Y/2).	132
Figura 4.22 Estruturas de focalização hidrodinâmica. a) Focalização 2D; b) Focalização 2D½; c) Focalização 3D.....	134
Figura 4.23 Efeitos da geometria do canal na focalização hidrodinâmica com o aumento da relação de fluxo R_Q . a) Focalização 2D, $1 \leq R_Q \leq 11$; b) Focalização 2D½, $1 \leq R_Q \leq 11$; c) Focalização 3D, $1 \leq R_Q \leq 20$	138
Figura 4.24 Vista superior da focalização obtida com o dispositivo de focalização 3D para $1 \leq R_Q \leq 20$. Um aumento da relação de fluxo leva a uma diminuição da largura do feixe focalizado.	139
Figura 4.25 Dispositivo Spray Dryer. a) Configuração dos canais do Spray Dryer; b) Fluxograma do processo desenvolvido no dispositivo.	142
Figura 4.26 Projeto e fabricação do dispositivo Spray Dryer. a) Projeto em AutoCad das diferentes camadas do dispositivo; b) Dispositivos depois do processo de laminação e	

separação. Mostram-se as camadas de carbono utilizadas como material de sacrifício; c) Dispositivo fabricado; d) Visualização da saída do canal da fase orgânica.	143
Figura 4.27 Spray Dryer. a) Montagem do dispositivo para operação; b) Teste com água do dispositivo de atomização.	144
Figura 4.28 Dispositivos microfluídicos de focalização 3D. Canais de entrada da fase aquosa com estrutura escada. a) Dispositivo 1 (D1ENS) com canais de entradas da fase aquosa não simétricas; b) Dispositivos 2 (D2ES) com canais de entradas da fase aquosa simétricas; c) e d) Partes utilizadas como modelos de simulação dos D1ENS e D2ES, respectivamente.	145
Figura 4.29 Detalhes dos canais de entrada e saída do dispositivo D2ES. a) Canais de entrada das fases aquosa e orgânica; b) Canais de saída das amostras de interesse e da solução de descarte.	147
Figura 4.30 Efeitos no feixe focalizado das assimetrias das vazões de entrada da fase aquosa. Apresentam-se as linhas de fluxo de velocidade vindo desde a entrada da fase orgânica. Para a simulação foram utilizadas vazões não balanceadas nas entradas de AS. a) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; b) $R_Q = 10$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; c) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; d) $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; e) $R_Q = 6,26$ e $Q_T = 4,64$ mL/min [$0,773 \times 10^{-7}$ m ³ /s].	154
Figura 4.31 Focalização 3D no interior dos dispositivos D1NSI e D2SI. A barra de cor corresponde à concentração da fase orgânica em $\times 10^4$ mol/m ³ . a) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; b) $R_Q = 10$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; c) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; d) $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; e) $R_Q = 6,26$ e $Q_T = 4,64$ mL/min [$0,773 \times 10^{-7}$ m ³ /s].	155
Figura 4.32 Regiões de geração das nanocápsulas. As linhas preta e branca indicam $X_{Vact} = 0,67$ e $X_{Vact} = 0,8$, delimitando a região de geração de nanopartículas para o Acetato de Hidrocortisona e o Bloco Copolímero respectivamente. a) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; b) $R_Q = 10$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; c) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; d) $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m ³ /s]; e) $R_Q = 6,26$ e $Q_T = 4,64$ mL/min [$0,773 \times 10^{-7}$ m ³ /s]. A barra de cor denota a fração volumétrica da Acetona.	160
Figura 4.33 Projeto e fabricação do dispositivo D1ENS.	164
Figura 4.34 Projeto e fabricação do dispositivo D2ES.	165
Figura 4.35 Imagem de tomografia do dispositivo D2ES.	165
Figura 4.36 Teste realizado com o D2ES em diferentes condições de trabalho para avaliar o efeito da focalização. Utilizou-se tinta corante vermelha.	166
Figura 4.37 Projeto e fabricação do dispositivo D6ES.	166
Figura 5.1 Bancada de experimentos B1.	173
Figura 5.2 Bancada de experimentos B3.	173
Figura 5.3 Foto de MEV realizada com a amostra de tamanho real 323,8 nm.	191
Figura 5.4 Micro e nanopartículas de Rifampicina geradas com o dispositivo Spray Dryer. a) Parâmetros: $P_A = 650$ kPa, $Q_T = 1,1$ mL/min [$1,83 \times 10^{-8}$ m ³ /s], $R_Q = 0,5$, $D_R = 59,1 \times 10^4$	

Pa/(mL/min). b) Parâmetros: $P_A = 575 \text{ kPa}$, $Q_T = 0,9 \text{ mL/min}$ [$1,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], $R_Q = 5,25$, $D_R = 63,9 \times 10^4 \text{ Pa/(mL/min)}$ 196

Figura 5.5 Imagens obtidas no MEV do pó de Rifampicina. a) Rifampicina crua pode-se observar a estrutura cristalina do ativo farmacêutico; b) Rifampicina processada com o dispositivo Spray Dryer. Os parâmetros de processos utilizados foram $P_A = 575 \text{ kPa}$, $Q_T = 1,5 \text{ mL/min}$ [$2,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], $R_Q = 15$, $D_R = 38,3 \times 10^4 \text{ Pa/(mL/min)}$; c) Difrátograma da Rifampicina crua e processada. 198

Figura 5.6 Curva de calibração realizada com o cromatógrafo gasoso. 207

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1 Classificação de técnicas de produção de nanopartículas. Apresenta-se a quantidade de artigos encontrados na base de dados Scopus, de um total de 318.825, que tratavam o tema da fabricação. As técnicas mostradas são somente uma amostra da vasta variedade de técnicas relatadas na literatura.	10
Esquema 4.1 Diagrama em bloco do sistema de geração de nanocapsulas pela rota de emulsificação, difusão e extração de solvente. F1 e F2: sensores de vazão; P1: sensor de pressão.	90
Esquema 4.2 Esquema do arranjo experimental utilizado na caracterização do Emulsificador E1.	99
Esquema 5.1 Diagrama de blocos do sistema de geração de nanocápsulas pela rota de emulsificação, difusão e extração de solvente. P: sensor de pressão; F1 e F2: sensores de vazão.	171
Esquema 5.2 Esquema experimental utilizado com o dispositivo Spray Dryer.	192
Esquema 5.3 Diagrama em bloco do processo empregado para o trabalho com os dispositivos: a) D1ENS e b) D2ES.	200

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.1 Quantidade de publicações por ano no mundo e no Brasil que tratam sobre o tema das nanopartículas e nanomateriais.	6
Gráfico 1.2. Impacto atual da temática das nanopartículas nas diferentes áreas do conhecimento. Extraído da base de dados Scopus.	7
Gráfico 1.3. Patentes na área das nanopartículas. a) Evolução registrada na base de dados Scopus. b) Peso das diferentes áreas nas patentes registradas.	8
Gráfico 3.1 Perfil de temperatura utilizado no processo de sinterização.	84
Gráfico 4.1 Comparação dos resultados experimentais e de simulação para a pressão dos dispositivos versus vazão total. <i>_exp indica resultados experimentais; _sim indica resultados de simulação.</i>	106
Gráfico 4.2 Variações no No. De Reynolds nos diferentes dispositivos para as vazões utilizadas.	109
Gráfico 4.3 Variação da Leq com a vazão total.	110
Gráfico 4.4 Resultados da caracterização hidrodinâmica dos diferentes Emulsificadores. Comportamento dos parâmetros Pressão (a), resistência hidrodinâmica (R_H) (b), tempo de residência (t_{res}) (c), Potência volumétrica (P_{otv}) (d) versus vazão total (Q) pelo dispositivo. ..	111
Gráfico 4.3 Resistência hidráulica (R_H) dos dispositivos emulsificadores E1-E5 com os experimentos realizados com água.	113
Gráfico 4.6 Variação da largura do fluido focalizado (L_{FF}) ao aumentar a relação de fluxo R_Q de 1 a 20 no dispositivo de focalização 3D.	140
Gráfico 4.7 Resultado da simulação para determinação da resistência hidráulica das entradas AS. a) Canal praticamente reto b) Canal com formato de escada (CFE). c) Gráfico de Pressão versus Vazão. Percebe-se o comportamento não linear para CFE. d) Gráfico da Resistência hidráulica versus Vazão. Devido à relação não linear a R_H aumenta com o aumento da vazão.	148
Gráfico 4.8 Diferença Relativa para os dispositivos D1ENS e D2ES. a) RD para D1ENS para as simulações realizadas com vazões balanceadas e desbalanceadas nas entradas da fase aquosa, calculada segundo a equação (4.12). b) Diferença Relativa entre D1ENS e D2ES para as simulações realizadas com as vazões balanceadas nas entradas da fase aquosa, calculada segundo equação (4.11).	156
Gráfico 4.9 Estágio de Difusão calculado segundo a equação (4.13) para o D2ES. a) Os resultados mostram que o solvente não difundiu totalmente em toda a seção transversal do CFN. O melhor ED obtido foi de 85%; b) Evolução da difusão ao longo do CFN para $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 7,5 \text{ mL/min}$ [$1,25 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$]. Barra de cor em unidades de $\times 10^4 \text{ mol/m}^3$	156
Gráfico 4.9 Diagrama de Bagley para o Bloco Copolimérico, o Acetato de Hidrocortisona, e a mistura água – acetona (mostra-se a fração volumétrica da Acetona). Os círculos de linhas	

tracejadas correspondem ao círculo de cinco unidades que delimitam a área dos bons solventes para os Copolímeros de bloco e o Acetato de Hidrocortisona.	158
Gráfico 4.11 Gráfico de Pareto como resultado da análise estatística das simulações de extração prévia. ODh: Diâmetro hidráulico do canal de saída do feixe focalizado; Lcd: comprimento do CFN; Qt: vazão total; Rq: relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica.	161
Gráfico 4.12 Estágio de Difusão calculado segundo a equação (4.13) para o D6ES. a) Os resultados mostram que o solvente consegue se difundir quase totalmente em toda a secção transversal do CFN. O melhor ED obtido foi de 97%. b) Evolução da difusão ao longo do CFN para $R_Q = 5$ e $Q_T = 10 \text{ mL/min}$ [$1,67 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$]. Barra de cor em unidades de $\times 10^4 \text{ mol/m}^3$. ..	162
Gráfico 4.13 Valores médios previstos estatisticamente para a eficiência de extração para as variáveis de processos estatisticamente significativas. Valores obtidos a partir dos resultados de simulação.	163
Gráfico 5.1 Resultado de medição de tamanho de partícula realizado com o Nano-Zs nas amostras geradas em batelada com relação 1:4:4.	177
Gráfico 5.2 Variação do tamanho de partícula e índice de polidispersão quando se realizou uma varredura na vazão da entrada de diluição. Utilizados os dispositivos E2_(2X + 2Y) e D1. A vazão total da etapa de emulsificação foi 20 mL/min [$3,33 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$].	178
Gráfico 5.3 Gráfico de Pareto para o tamanho de partícula da emulsão gerada nos Experimentos II. Qt: vazão total; D: Dispositivo; Rq: Relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica.	181
Gráfico 5.4 Gráfico de Pareto para o índice de polidispersão dos tamanhos de partículas da emulsão gerada nos Experimentos II. Qt: vazão total; D: Dispositivo; Rq: Relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica.	181
Gráfico 5.5 Gráfico de Pareto para análise do efeito da diluição no tamanho das nanopartículas e do pdi nos EXPERIMENTOS III. Pareto do tamanho de partícula na saída da diluição, sem extração de solvente (a), com extração de solvente (c). Pareto do pdi do tamanho das partículas na saída da diluição, sem extração de solvente (b), com extração de solvente (d).	185
Gráfico 5.6 Variação do tamanho das partículas perante variações na vazão da diluição. A vazão total da etapa de emulsificação foi mantida constante.	187
Gráfico 5.7 Gráficos de tamanho de partículas e pdi versus vazão total pelo dispositivo (a) e (b). Gráfico $\text{Log}(T_p) - \text{Log}(Q_T d)$, ajuste linear realizado para obter os parâmetros de ajuste da relação de potencia entre T_p e $Q_T d$ (c). Ajuste realizado com a relação de potencia(d).	188
Gráfico 5.8 Gráfico do processo de secagem para diferentes valores do indicador Relação de Secagem (RS). O valor -1 representa as condições nas quais o dispositivo não conseguiu realizar a secagem total das amostras. O valor 1 representa as condições em que o sistema conseguiu realizar a secagem total das amostras.	195
Gráfico 5.9 Medição realizada com o Zetasizer Nano-ZS para $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5 \text{ mL/min}$ [$12,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] (D1ENS).	202

Gráfico 5.10 Análises realizadas com o Statistica13 para o D1ENS. a-b) Influência das variáveis de processo no T_p e PDI ; c-d) Valores médios previstos para T_p e PDI	203
Gráfico 5.11 Análises realizadas com o Statistica13 para o D2ES. a-b) Influência das variáveis de processo no T_p e PDI ; c-d) Valores médios previstos para T_p e PDI	204
Gráfico 5.12 Gráfico de trajetória 3D para o D1ENS. a) Tamanho de Partícula versus Relação de Fluxo e Vazão Total; b) Índice de polidispersão versus Relação de Fluxo e Vazão Total. .	205
Gráfico 5.13 Gráfico de trajetória 3D para o D2ES. a) Tamanho de Partícula versus Relação de Fluxo e Vazão Total; b) Índice de polidispersão versus Relação de Fluxo e Vazão Total.	205
Gráfico 5.14 Gráfico de Pareto dos experimentos realizados com o dispositivo D6ES ($OD_H = 214,63 \mu m$ e $L_{CD} = 21,4 mm$).	208
Gráfico 5.15 Valores médios previstos estatisticamente para a eficiência de extração em função das variáveis de processo RQ e QT . Valores experimentais obtidos com o dispositivo D6ES.	209
Gráfico 5.16 Valores de eficiência de extração obtidos experimentalmente e números de Péclet calculados. Experimentos realizados com o dispositivo D6ES.	210
Gráfico 5.17 Valores de eficiência de extração obtidos experimentalmente quando foi utilizado $Q_T = 1 mL/min$ [$1,67 \times 10^{-8} m^3/s$] ($Pe = 5,1 \times 10^5$). Experimentos realizados com o dispositivo D6ES.	211

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 Exemplos de polímeros naturais e sintéticos empregados no processo de encapsulação.	26
Tabela 1.2 Dispositivos de focalização hidrodinâmica empregados na geração de nanopartículas e nanocápsulas pela rota da nanoprecipitação.	46
Tabela 1.3 Dispositivos para geração de nanoemulsões pelo método Bottom-UP.	52
Tabela 1.4 Dispositivos micromisturadores para geração de nanoemulsões.	61
Tabela 4.1 Dados de projeto dos dispositivos Emulsificadores.	93
Tabela 4.2 Medidas realizadas com tomografia nas estruturas L dos dispositivos Emulsificadores E2 – E5.	98
Tabela 4.3 Dados característicos das malhas geradas para os Emulsificadores.	104
Tabela 4.4 Valores de vazões totais utilizados nas simulações.	105
Tabela 4.5 Fatores de Correção dos dados de simulação para os Emulsificadores.	107
Tabela 4.6 Valores de R_H da equação de pressão do dispositivo para o regime laminar sem advecção caótica (a) e com advecção caótica (b).	114
Tabela 4.7 Intervalos de vazões nos que os termos linear e quadrático da equação (4.9) são predominantes.	115
Tabela 4.8 Dados de projeto dos dispositivos de Diluição.	118
Tabela 4.9 Relações de volume entre os dispositivos de Diluição e Emulsificadores (V_D/V_E).	120
Tabela 4.10 Medições realizadas com tomografia nas estruturas L dos dispositivos de Diluição D2 – D4.	123
Tabela 4.11 Dados de projeto do modelo de simulação Vortex-Misturador.	125
Tabela 4.12 Dados de projeto dos modelos de focalização 2D, 2D½ e 3D para serem utilizados na simulação multifísica.	135
Tabela 4.13 Dados de projeto dos dispositivos de focalização 3D.	147
Tabela 4.14 Configurações dos experimentos de difusão de solvente.	150
Tabela 4.15 Vazão nas entradas da fase aquosa.	150
Tabela 4.16 Configurações dos experimentos de extração parcial de solvente.	153
Tabela 4.17 Valores dos parâmetros de solubilidade de Hansen calculados.	158
Tabela 5.1 Distribuição de equipamentos nas diferentes bancadas utilizadas.	172
Tabela 5.2 Experimentos II. Planejamento experimental fatorial utilizado para acessar o desempenho dos dispositivos emulsificadores.	175
Tabela 5.3 Experimentos III. Planejamento experimental fatorial utilizado para acessar o desempenho dos dispositivos de diluição.	175
Tabela 5.4 Sequência de experimentos seguida no planejamento experimental fatorial.	179
Tabela 5.5 Resultados das medições de tamanho de partícula nos Experimentos II, realizada em triplicata.	180

Tabela 5.6 Sequência de experimentos seguida no planejamento experimental fatorial dos EXPERIMENTOS III.....	183
Tabela 5.7 Resultados das medições de tamanho de partícula nos EXPERIMENTOS III sem extração de solvente, realizados em triplicata.	183
Tabela 5.8 Resultados das medições de tamanho de partícula nos EXPERIMENTOS III com extração de solvente.	184
Tabela 5.9 Valores de T_p obtidos a partir do cálculo da vazão total utilizando a equação (5.2)	190
Tabela 5.10 Valores de T_p obtidos a partir do cálculo da vazão total utilizando a equação (5.2). Foram geradas nanocápsulas com hidrocortisona.....	191
Tabela 5.11 Planejamento experimental para a validação do funcionamento do Spray Dryer.	193
Tabela 5.12 Planejamento experimental para a validação do funcionamento dos dispositivos D1ENS e D2ES.....	200
Tabela 5.13 Resultados experimentais.....	201
Tabela 5.14 Planejamento experimental fatorial para o dispositivo de extração parcial de solvente.....	208

LISTA DE NOMENCLATURA

AO	Água em Óleo
AOA	Água em Óleo em Água
<i>BU</i>	<i>Bottom-Up</i>
C	Concentração
Cavg	Concentração Médio
CF	Canal de Focalização
CFA	Canais de Entradas da Fase Aquosa
CFE	Canais com Formato de Escada
CFF	Canal do Fluido Focalizado
CFN	Canal de Focalização ou de Nanoprecipitação
CFO	Canal de Entrada da Fase Orgânica
CL	Canais Laterais
CN	Canal de Nanoprecipitação
CoO	Oxido de Cobalto
CPR	Canal Praticamente Reto
CV	Canais Verticais
D _H	Diâmetro Hidráulico
DR	Diferença Relativa
ED	Estágio de Difusão
ESH	Esfera de Solubilidade de Hansen
HAP	Homogeneização de Alta Pressão
HLB	Balance Hidrofílico- Lipofílico
<i>HTCC</i>	<i>High Temperature Co-fired Ceramic</i>
IPQ	Intensificação de Processos Químicos
L _{CD}	Comprimento do CFN
L _{EQ}	Comprimento Equivalente
L _{FF}	Largura do Fluido Focalizado
LTCC	<i>Low Temperature Co-fired Ceramic</i>
NSL	Nanopartículas Sólidas Lipídicas
OA	Óleo em Água
OAo	Óleo em Água em Óleo
OD _H	Diâmetro Hidráulico do Canal de Saída do Feixe Focalizado

P_A	Pressão de ar
PCL	Poli e-caprolactona
PDI	Índice de Polidispersão
Pe	Número de Péclet
PEG	Poli (etilene glicol)
PGA	Poliglicolido
PLA	Poliláctico
PLGA	Poli (láctido co-glicolido)
PS	Processamento em Soluções
PSH	Parâmetros de Solubilidade de Hansen
Q_T	Vazão Total do Dispositivo
Q_A	Fluxo da Fase Aquosa
Q_O	Fluxo Fase Orgânica
RS	Relação de Secagem
SES	Síntese de Estado Sólido
SFV	Sínteses em Fase de Vapor
SLN	Sistemas Lipídicos Nano-estruturados
SP	<i>Screen Printing</i>
TD	<i>Top-Down</i>
T_M	Tamanho da nanoemulsão
T_P	Tamanho das Partículas
R_H	Resistência Hidráulica
R_Q	Relação de Fluxo entre as Fases
X_{Vact}	Fração Volumétrica de Acetona

SUMARIO

INTRODUÇÃO	1
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
1.1. NANOPARTÍCULAS E NANOMATERIAIS.....	6
1.2. PROCESSOS TRADICIONAIS EMPREGADOS NA FABRICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS .	9
1.2.1. Abordagem Top-Down	11
1.2.2. Abordagem Bottom-Up.....	14
1.2.2.1. Síntese em Fase de Vapor	14
1.2.2.2. Processamento em Soluções.....	16
1.3. NANOPRECIPITAÇÃO	19
1.3.1. Processo de nanoprecipitação	19
1.3.2. Parâmetros de solubilidade de Hansen	22
1.4. NANOEMULSÕES	23
1.5. ENCAPSULAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS	25
1.5.1. Emulsificação - difusão e extração/evaporação de solvente para geração de nanocápsulas.....	26
1.6. INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSOS	28
1.7. MICROFLUÍDICA	31
1.7.1. Focalização hidrodinâmica	32
1.7.2. Focalização hidrodinâmica para geração de nanopartículas e nanocápsulas pela rota de nanoprecipitação	36
1.7.3. Geração de nanoemulsões em microcanais	49
1.7.3.1. Geração de nanoemulsões pelo método Bottom-Up.....	50
1.7.3.2. Geração de nanoemulsões com micromisturadores	60
1.8. TECNOLOGIA LTCC.....	66
1.9. RESUMO DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	72
2. OBJETIVOS	74
3. METODOLOGIA DE PROJETO E FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS LTCC	75
3.1. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NA FABRICAÇÃO DOS DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS	75
3.2. METODOLOGIA UTILIZADA PARA O PROJETO DE DISPOSITIVOS E SISTEMAS MICROFLUÍDICOS EM LTCC	76
3.3. METODOLOGIA UTILIZADA PARA A FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS LTCC	80
4. PROJETO, FABRICAÇÃO E TESTE DOS DISPOSITIVOS	86
4.1. DISPOSITIVOS PARA GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MEDIANTE PROCESSO DE EMULSIFICAÇÃO, DIFUSÃO E EXTRAÇÃO DE SOLVENTE	86

4.1.1.	Estrutura básica de um micromisturador do tipo serpentina 3D	86
4.1.2.	Diagrama em blocos do sistema em fluxo contínuo para a emulsificação, difusão e extração de solvente	89
4.1.3.	Dispositivos microfluídicos para o processo de emulsificação	91
4.1.3.1.	Projeto dos dispositivos emulsificadores	91
4.1.3.2.	Fabricação dos dispositivos.....	94
4.1.3.3.	Metodologia para a caracterização hidrodinâmica dos Emulsificadores	98
4.1.3.4.	Configuração da simulação multifísica dos Emulsificadores	103
4.1.3.5.	Resultados da caracterização hidrodinâmica dos Emulsificadores .	106
4.1.3.6.	Resistência hidráulica e relação entre a pressão e a vazão para os dispositivos emulsificadores.....	112
4.1.4.	Dispositivos microfluídicos para o processo de difusão	116
4.1.4.1.	Projeto dos dispositivos de diluição	116
4.1.4.2.	Fabricação dos dispositivos de diluição	120
4.1.4.3.	Simulação do efeito do comportamento fluidodinâmico de uma estrutura Vortex e Serpentina 3D nas gotas da emulsão	123
4.1.5.	Integração dos dispositivos microfluídicos para emulsão e diluição	130
4.2.	DISPOSITIVOS DE FOCALIZAÇÃO HIDRODINÂMICA PARA GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS E EXTRAÇÃO PARCIAL DE SOLVENTE.....	132
4.2.1.	Configuração de entradas versus focalização	133
4.2.2.	Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D½	140
4.2.2.1.	Projeto do dispositivo Spray Dryer	141
4.2.2.2.	Fabricação do dispositivo Spray Dryer	142
4.2.3.	Dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D	144
4.2.3.1.	Resistência hidráulica dos canais de entrada.....	148
4.2.3.2.	Configuração da simulação multifísica dos dispositivos de focalização 3D	149
4.2.3.3.	Resultados da simulação multifísica dos dispositivos de focalização 3D	153
4.2.3.4.	Fabricação dos dispositivos de focalização 3D.....	163
4.3.	CONCLUSÕES PARCIAIS	167
5.	SISTEMAS DE GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS.....	170
5.1.	GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MEDIANTE PROCESSO DE EMULSIFICAÇÃO, DIFUSÃO E EXTRAÇÃO DE SOLVENTE.....	170
5.1.1.	Procedimento experimental	170
5.1.1.1.	Materiais.....	170

5.1.1.2.	Bancadas de experimentos	171
5.1.1.3.	Planejamento experimental	173
5.1.2.	Resultados e discussão.....	176
5.1.2.1.	Experimentos I	176
5.1.2.2.	Experimentos II.....	178
5.1.2.3.	Experimentos III.....	182
5.1.2.4.	Experimentos IV	187
5.1.2.5.	Experimentos V.....	190
5.1.2.6.	Experimentos VI	191
5.2.	EXTRAÇÃO PARCIAL DE SOLVENTE E GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS PELA ROTA DA NANOPRECIPITAÇÃO	192
5.2.1.	Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D½ (Spray Dryer).....	192
5.2.1.1.	Materiais.....	192
5.2.1.2.	Bancada de experimentos.....	192
5.2.1.3.	Planejamento experimental	193
5.2.1.4.	Resultados e discussão	194
5.2.2.	Dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D para geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação	198
5.2.2.1.	Materiais.....	198
5.2.2.2.	Planejamento experimental	199
5.2.2.3.	Resultados e discussão	200
5.2.3.	Dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D para a extração parcial de solvente 206	
5.2.3.1.	Materiais.....	206
5.2.3.2.	Planejamento experimental	206
5.2.3.3.	Resultados e discussão	208
5.3.	CONCLUSÕES PARCIAIS	213

CONCLUSÕES GERAIS.....	216
CONSIDERAÇÕES FINAIS E SUGESTÕES	219
PUBLICAÇÕES E PRÊMIOS	221
Anexo I– Interconexão de alta pressão	224
Anexo II– Camadas de projeto dos dispositivos Emulsificadores	232
Anexo III– Camadas de projeto dos dispositivos de Diluição	234
Anexo IV– Camadas de projeto dos dispositivos integrados de Emulsificação e Diluição....	237
Anexo V– Camadas de projeto do dispositivo <i>Spray Dryer</i>	241
Anexo VI– Camadas de projeto dos dispositivos D1ENS, D2ES e D6ES	242
Anexo VII– Resultados das medições realizadas nos experimentos de extração parcial de solvente com o dispositivo D6ES.....	246
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	249

INTRODUÇÃO

Desde o final da década de 70 começaram a ser apresentados trabalhos realizados por cientistas na área das nanopartículas. Durante os primeiros quinze anos foi na área de farmacologia onde mais experiências realizadas sobre o tema foram relatadas, porém posteriormente as nanopartículas começaram ser estudadas por outras áreas do conhecimento. Gradativamente o predomínio da farmacologia nesta esfera foi diminuindo enquanto áreas como Ciências dos Materiais e Química se fortaleceram e ficaram com a liderança dos trabalhos relatados.

As nanopartículas apresentam características físicas, químicas e mecânicas próprias que as diferenciam de outras partículas ou peças maiores do mesmo material. Essas características possibilitam a aparição de novos fenômenos específicos das dimensões envolvidas.

Embora tenham passado 38 anos do primeiro artigo publicado sobre a temática, a definição do termo nanopartícula ou nanomaterial ainda é ambígua. De modo geral é consenso na comunidade científica que são partículas com dimensões entre 1 nm e 100 nm, onde fenômenos únicos possibilitam novas aplicações ⁽¹⁻⁷⁾. Porém, existem partículas com dimensões maiores, na ordem de centenas de nanômetros (até 300 nm aproximadamente), que também podem ser consideradas nanopartículas porque apresentam as mesmas características e experimentam os mesmos fenômenos ^(4, 6).

Por sua parte, a Comissão Europeia recomenda a seguinte definição para o termo nanomaterial:

Por «nanomaterial», entende-se um material natural, incidental ou fabricado, que contém partículas num estado desagregado ou na forma de um agregado ou de um aglomerado, e em cuja distribuição número-tamanho 50 % ou mais das partículas têm uma ou mais dimensões externas na gama de tamanhos compreendidos entre 1 nm e 100 nm.

Em casos específicos e sempre que tal se justifique devido a preocupações ambientais e ligadas à saúde, segurança e competitividade, o limiar da distribuição número-tamanho de 50 % pode ser substituído por um limiar compreendido entre 1 e 50 %. ⁽⁸⁾

As propriedades ópticas, químicas, magnéticas, catalíticas, mecânicas e eletrônicas possibilitaram as nanopartículas e os nanomateriais encontrarem aplicações em áreas como a Ciência dos Materiais, Química, Física e Astronomia, Engenharia, Engenharia Química, Bioquímica, Genética e Biologia Molecular, Farmacologia, Toxicologia e Farmacêutica, Medicina, Ciências Meio Ambientais, entre outros. Essas propriedades são fortemente dependentes não somente da composição, mas também do tamanho e forma das partículas ^(1, 5). Para a biologia e áreas relacionadas com a saúde, as nanopartículas têm especial importância já que as dimensões das maiores biomoléculas como as proteínas e DNA, assim como muitas estruturas subcelulares importantes são da ordem de 1 nm - 1000 nm ⁽⁹⁾. Nesse sentido existe uma discussão aberta entre os cientistas da área, relacionada com a toxicidade no organismo humano de algumas nanopartículas já que seu tamanho faz com que consigam passar através de muitas barreiras biológicas ^(4, 7, 10). O fato das mesmas conseguirem passar através das barreiras biológicas traz benefícios quando são empregadas em aplicações médicas ou farmacêuticas. Para estas aplicações a engenharia nas nanopartículas pode fazer com que elas possuam interessantes propriedades terapêuticas e de diagnóstico, como melhora na penetração e retenção no sistema circulatório, distribuição de medicamentos em sítios específicos (liberação controlada de medicamentos), aumento da cinética de absorção das drogas, alta eficiência na transfecção de genes, melhoras nas imagens médicas, dentre outros ^(4-6, 10, 11). Outra contribuição importante da engenharia nas nanopartículas é o desenvolvimento de processos que gerem nanopartículas de forma reprodutível, permitindo aplicações comerciais.

Tradicionalmente as nanopartículas são obtidas através de processos químicos em bateladas solidamente estabelecidos. Entre outros, podem se mencionar processos como moagem, spray, nanoemulsões, nanoprecipitação, homogeneização de alta pressão; etc..

Em processos convencionais como as emulsões é preciso um importante investimento de energia em forma de forças de cisalhamento com o objetivo de diminuir o tamanho das gotas da fase dispersa, assim como obter maior estabilidade ⁽¹²⁾. Devido às dimensões dos reatores e dos mecanismos de mistura, as forças de cisalhamento não são distribuídas homogeneamente

no volume, por isso as nanopartículas obtidas por esses métodos são polidispersas em tamanho. Como mencionado anteriormente, as propriedades das nanopartículas dependem fortemente do tamanho das mesmas. Por essa razão, a polidispersão no tamanho é uma desvantagem dos processos tradicionais de fabricação. Então, é importante o desenvolvimento de processos alternativos ou tecnologias que permitam a fabricação de nanopartículas monodispersas.

Diferentes grupos de pesquisa trabalham na miniaturização de processos químicos que podem ser dedicados à fabricação de nanopartículas. Essa miniaturização é feita por meio do emprego de técnicas microfluídicas que permitem obter partículas monodispersas de alta qualidade, controle dinâmico dos parâmetros de mistura, aumento da transferência de massa e calor, diminuição dos tempos de difusão e de residência, dentre outros (2, 13-18).

A miniaturização dos processos responde a uma filosofia de trabalho que vem sendo desenvolvida desde a década de 70 a qual se denomina Intensificação de Processos Químicos.

A Intensificação de Processos Químicos é definida como o desenvolvimento de novos equipamentos ou técnicas, quando comparada com as tradicionais, espera-se uma melhora dramática na fabricação ou processamento, uma redução substancial da relação "tamanho de equipamento"/"capacidade de produção", uma redução no consumo de energia ou produção de desperdícios, assim como uma minimização de efeitos de transferência de massa e calor. O que resulta em tecnologias baratas e sustentáveis (19).

A Microtecnologia, conhecida principalmente devido à sua aplicação na microeletrônica, é uma estratégia que utiliza as técnicas de microfabricação para integrar e miniaturizar dispositivos, componentes e microssistemas para aplicações em: mecânica, acústica, eletrônica, ótica, magnetismo, processos térmicos, biomedicina, biotecnologia e processos químicos.

Entre os diferentes substratos que podem ser empregados como suporte para a microtecnologia encontram-se as cerâmicas e em particular as de baixas temperaturas de sinterização conhecidas como *Low Temperature Co-fired Ceramic* (LTCC). Os dispositivos fabricados com este substrato são compostos por múltiplas camadas de cerâmicas que em seu estado inicial são

flexíveis e podem ser submetidas a diferentes processos de microusinagem e impressão de pastas com diferentes características elétricas. Como resultado podem-se obter sistemas tridimensionais multicamadas que integram sistemas microfluídicos, sensores, atuadores, sistemas de monitoramento e controle, etc.

Este trabalho de doutorado foca a aplicação da Microtecnologia e Intensificação de Processos para a miniaturização de processos químicos cujo objetivo final é gerar novos dispositivos para melhorar o desempenho dos processos químicos, resultando em tecnologias mais seguras, baratas, compactas, ambientalmente corretas e energeticamente eficientes. Como parte do trabalho, os dispositivos gerados foram aplicados na miniaturização dos processos químicos de emulsificação-difusão-extração de solvente e de nanoprecipitação para a fabricação de nanocápsulas e nanopartículas de ativos farmacêuticos. Estes dispositivos devem ter potencialidade de ser integrados como partes de sistemas maiores de produção industrial. Por este motivo vão ser projetados de modo que seja possível trabalhar com vazões na ordem de $330 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$ [$\approx 200 \text{ mL/min}$].

O presente documento está dividido em cinco secções:

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta seção é realizada uma revisão bibliográfica sobre o estado da arte das nanopartículas e os processos químicos tradicionais utilizados para sua obtenção. Em função desta revisão são identificados processos que podem ser realizados com ajuda de técnicas microfluídicas e explicam-se os princípios químicos envolvidos. A secção termina com uma introdução às técnicas microfluídicas e à tecnologia LTCC.

2. OBJETIVOS

Apresentam-se os objetivos do trabalho de doutorado.

3. METODOLOGIA DE PROJETO E FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS LTCC

Nesta secção apresenta-se a metodologia utilizada para projetar e fabricar dispositivos microfluídicos com a tecnologia LTCC.

4. PROJETO FABRICAÇÃO E TESTES DOS DISPOSITIVOS

Esta secção apresenta os princípios de operação dos diferentes dispositivos projetados. São apresentadas e discutidas as simulações multifísicas realizadas com o objetivo de escolher as melhores geometrias. Apresentam-se também os dispositivos fabricados e testes preliminares realizados para verificar o correto funcionamento das estruturas.

5. SISTEMAS DE GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS

Nesta secção são apresentados e discutidos os resultados experimentais com os sistemas propostos e fabricados.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1.NANOPARTÍCULAS E NANOMATERIAIS

Para determinar o estado atual da temática das nanopartículas e os nanomateriais foi realizada uma pesquisa na base de dados *Scopus*. Nela foram empregadas as palavras chaves *nanoparticle* e *nanoparticles*. Como resultado obteve-se um total de 318.825 itens publicados sobre o tema que continham alguma das palavras no título, resumo ou palavras-chave. Foi analisado o intervalo de tempo desde a aparição do primeiro artigo publicado até outubro de 2015. Os primeiros trabalhos foram publicados no ano de 1978, conforme apresentado no [Gráfico 1.1](#). A quantidade de trabalhos registrados sobre o tema durante os primeiros 15 anos representa aproximadamente 0,1% dos registrados na base de dados. A partir do ano 1994 começou um crescimento exponencial na quantidade de publicações por ano, sendo que nos últimos cinco anos concentram-se 57,9% dos mesmos. Os dados anteriores mostram a atualidade da temática das nanopartículas na comunidade científica.

Gráfico 1.1 Quantidade de publicações por ano no mundo e no Brasil que tratam sobre o tema das nanopartículas e nanomateriais.

No Brasil, embora numa quantidade menor, o crescimento apresentou o mesmo comportamento quando comparado com os relatados pela comunidade científica internacional.

Durante os primeiros quinze anos, a liderança das publicações na área das nanopartículas pertencia à área de farmacologia, toxicologia e farmacêutica. Porém, posteriormente começou a ser mais estudada por um maior número de áreas do conhecimento como Ciência dos Materiais, Química, Física e Astronomia, Engenharia, Engenharia Química, Bioquímica, Genética e Biologia Molecular, Medicina, Ciências Meio Ambientais, dentre outras.

No [Gráfico 1.2](#) apresenta-se a distribuição atual, por áreas do conhecimento, onde se concentram os maiores esforços dos trabalhos publicados no âmbito internacional. Foi analisado um total de 28 áreas. Os valores em por cento representa em quantos trabalhos a área analisada aparece reportada. Varias áreas podem ser tratadas em um mesmo trabalho.

Gráfico 1.2. Impacto atual da temática das nanopartículas nas diferentes áreas do conhecimento. Extraído da base de dados *Scopus*.

A base de dados Scopus registra, sobre o tema das nanopartículas, um total de 26.898 patentes internacionais. Até o ano 2000 foi registrado um total de 342 patentes. No [Gráfico 1.3](#), pode-se observar a evolução das patentes a partir do ano 2000 e as áreas envolvidas.

As nanopartículas magnéticas, quando têm dimensões menores do que 20 nm, apresentam comportamentos superparamagnéticos. Este comportamento torna possível que as nanopartículas sejam magnetizadas quando expostas a um campo magnético, mas não apresentem magnetização permanente quando o campo é retirado ([5](#), [11](#), [20](#), [21](#)). Este comportamento tem encontrado aplicações nos ferrofluidos, na medicina, entre outros.

Gráfico 1.3. Patentes na área das nanopartículas. a) Evolução registrada na base de dados Scopus. b) Peso das diferentes áreas nas patentes registradas.

Na medicina, as nanopartículas são empregadas como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças como, por exemplo, o câncer, mediante aplicação da técnica conhecida como hipertermia. Esta técnica emprega nanopartículas magnéticas na indução de um aquecimento local, produzido por um campo magnético externo, que provoca a morte das células comprometidas. Outra aplicação na medicina é no diagnóstico médico, como agentes de contraste para imagens de ressonância magnética ([4](#), [5](#), [11](#), [20](#), [22-26](#)).

As nanopartículas também são empregadas em técnicas analíticas como a eletroquímica. Os eletrodos eletroquímicos baseados em nanopartículas apresentam quatro vantagens fundamentais: maior área superficial efetiva, aumento no transporte de massa, exerce efeitos catalíticos e controle sobre o meio ambiente ao redor do eletrodo. Porém, tem a desvantagem de se tornarem passivados rapidamente devido à oxidação ([27](#)).

Na indústria farmacêutica, empregam-se como princípios ativos dos medicamentos ou como meio de encapsulação do princípio ativo. Dentre as vantagens, podem-se citar a melhoria na biodisponibilidade devido ao aumento da solubilidade das nanopartículas amorfas; melhoria na liberação controlada de medicamentos aos tecidos alvos devido à permeabilidade e absorção, o que reduz a frequência de dosagem; minimizam os efeitos colaterais; obtêm-se uma liberação sustentada de medicamento durante um período prolongado; podem melhorar a absorção pelo aumento do tempo de residência gástrico;

podem reduzir a exposição do medicamento às condições adversas do trato gastrointestinal o que minimiza a degradação enzimática e não enzimática; elevada capacidade de portadores; possibilidade de incorporação de substâncias hidrofóbicas e hidrofílicas [\(6, 24, 28-31\)](#).

Nas seguintes secções apresentam-se outros exemplos de aplicações das nanopartículas, assim como algumas técnicas empregadas na sua fabricação.

1.2.PROCESSOS TRADICIONAIS EMPREGADOS NA FABRICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS

No [Esquema 1.1](#) apresenta-se uma classificação de algumas das diferentes técnicas empregadas para a fabricação de nanopartículas. Devido à diversidade de processos relatados na literatura não foi possível mencionar todas as técnicas. No esquema especifica-se o número de publicações, patentes, a utilização na farmacologia e as patentes geradas nesta área, assim como a possibilidade do uso ou não da microfluídica na realização da técnica. Os dados foram obtidos na base de dados *Scopus* ao acrescentar, à pesquisa feita sobre as nanopartículas, o nome do processo. É possível que estejam disponíveis um maior número de publicações e patentes ao empregar mais palavras-chave ou nomes diferentes que correspondam à mesma técnica ou variações dela.

Os processos empregados na síntese de nanopartículas podem ser divididos em duas abordagens: *Top-Down* (TD) e *Bottom-Up* (BU) [\(32-46\)](#). A abordagem *TD* refere-se à técnicas onde o material de interesse é sucessivamente dividido em partes menores até obter o tamanho desejado de partícula. Por sua vez, a abordagem *BU* emprega a síntese química para obter nanopartículas a partir da montagem de diferentes arranjos moleculares energeticamente estáveis.

Esquema 1.1 Classificação de técnicas de produção de nanopartículas. Apresenta-se a quantidade de artigos encontrados na base de dados *Scopus*, de um total de 318.825, que tratavam o tema da fabricação. As técnicas mostradas são somente uma amostra da vasta variedade de técnicas relatadas na literatura.

1.2.1. Abordagem *Top-Down*

A fabricação de nanopartículas a partir da abordagem *TD* auxilia-se de métodos físicos como a aplicação de forças de cisalhamento para a redução do particulado ou matriz de material. Também emprega métodos de remoção de material, reduzindo desta forma uma estrutura de tamanho maior até o tamanho desejado. Entre as técnicas relatadas na literatura científica que empregam este enfoque podem se mencionar a Homogeneização de Alta Pressão (HAP), a Síntese de Estado Sólido (SES), a Litografia, a Nano-impressão, a Litografia de Feixe de Elétrons, entre outros [\(35-39, 41, 43, 44, 47, 48\)](#).

Na técnica HAP uma suspensão de material, previamente preparada, é introduzida num homogeneizador de alta pressão. A diminuição do tamanho do material é devido às forças de colisão, cavitação e cisalhamento que atuam sobre as partículas. Estas forças são provocadas pelas altas pressões alcançadas na restrição do homogeneizador. As pressões de trabalho podem variar entre 100 MPa e 200 MPa [\(40, 41, 44, 48, 49\)](#). Entre as variáveis que caracterizam este processo podem ser mencionadas: tamanho no material no seu estado inicial e dureza do mesmo, pressão de trabalho, tamanho e volume da zona de impacto, número de ciclos de homogeneização e temperatura. Vários ciclos de homogeneização são requeridos até chegar ao tamanho de partícula desejado.

A SES geralmente envolve uma etapa de tratamento térmico para obter a estrutura cristalina desejada, seguida uma etapa de micronização visando uma redução do tamanho das partículas [\(32, 35\)](#). Uma das variantes do processo de micronização é a moagem. Num dos diferentes tipos de moinhos existentes, a moagem é feita numa câmara que se encontra constantemente em agitação e que contém a matéria prima e esferas de trituração. A diminuição do tamanho do material é devida às forças de cisalhamento que o material sofre ao colidir com as esferas de moagem. Para obter tamanhos de partículas na ordem dos 200 nm, precisam-se entre 30 - 120 min de exposição direta do material às forças de cisalhamento [\(41, 50\)](#). Quanto maior for o volume de produção, menor vai ser o tempo efetivo de exposição do produto às forças de cisalhamento e, portanto maior o tempo de processamento requerido. As esferas de moagem

podem ser de diversos materiais como óxido de zircônio, vidro, cerâmica, aço inox, ou outros. O risco de contaminação provocado pela abrasão das esferas ou câmara de moagem pode ser um empecilho para obter um resultado satisfatório. A introdução de esferas de poliestireno altamente reticulado é uma solução para diminuir o efeito da contaminação devido à deformação elástica que apresentam ⁽⁴¹⁾. Esta técnica apresenta problemas relacionados à distribuição de tamanhos das partículas, assim como as suas características superficiais ⁽³⁵⁾.

A HAP e a micronização são dois dos processos mais utilizados comercialmente na geração de nanopartículas para serem empregados na indústria farmacêutica ⁽⁴¹⁾.

As duas técnicas mencionadas podem reduzir o tamanho das partículas até aproximadamente 100 nm. Quando empregadas para obter tamanhos menores, precisam de um investimento maior de tempo e energia. Basicamente, partículas menores requerem mais ciclos de homogeneização quando empregada a HAP ou mais tempo de moagem com a micronização.

Uma desvantagem destas técnicas é o alto consumo de energia investido na obtenção das nanopartículas ^(40, 41, 44).

O *Paclitaxel* é um fármaco altamente hidrofóbico utilizado no tratamento contra câncer de ovário, de mama, de pulmão, entre outros. Com o objetivo de melhorar o efeito terapêutico desta droga por meio da liberação sustentada, Wei He e colaboradores empregaram a técnica de HAP para obtenção de nanocápsulas sensíveis à temperatura. Foram realizados 20 ciclos com pressão de homogeneização de 50 MPa. Os tamanhos médios das nanopartículas obtidas foram de 170 nm ⁽⁵¹⁾.

Venkataraman e Nagarsenker empregaram a HAP para a obtenção de uma nanosuspensão de Sulfadiazina de Prata para uso tópico com o objetivo de aumentar a ação bactericida do medicamento. Foram realizados 30 ciclos com pressão de homogeneização de 100 MPa. O tamanho médio das nanopartículas obtidas foi de 367,85 nm ⁽⁵²⁾.

Cerdeira e colaboradores empregaram a SES para produzir nanosuspensões de Miconazol e Itraconazol com o objetivo de melhorar a sua solubilidade em água e consequentemente a sua biodisponibilidade e efeito

antifúngico. O tamanho médio das nanopartículas obtidas com este processo foi de 210 nm ⁽⁵³⁾.

A Litografia é um processo da microeletrônica que também tem sido empregado na abordagem *TD* ^(33, 37, 39). Uma das variações deste processo aplicado à fabricação de nanopartículas é a chamada nano-impressão. Esta técnica consiste em quatro etapas: preparação do molde de impressão, impressão, reticulação das nanopartículas e liberação das nanopartículas. O molde é preparado com técnicas de microfabricação onde uma camada fotossensível é depositada na superfície de um substrato. Posteriormente, os padrões que vão definir a forma das partículas são transferidos para a camada fotossensível através do processo de fotolitografia. Depois da exposição a uma fonte de luz, o substrato é lavado para a remoção do fotoresiste excedente. O molde, com as estruturas gravadas, fica pronto após um processo de ataque químico ou por plasma. A impressão é a etapa na qual o molde é preenchido com o material desejado. Geralmente, a matriz do material pode estar em estado sólido ou líquido. O material deve ser preparado de modo que tenha propriedades fotossensíveis ou termossensíveis. Para fazer a impressão, realiza-se uma pressão sobre a matriz do material de modo que este entre nas cavidades do molde, seja pelas forças de cisalhamento (material sólido) ou pelas forças capilares (material líquido) exercidas. A reticulação pode ser realizada através de tratamentos térmicos (moldes opacos) ou através da exposição do molde a uma fonte de luz ultravioleta (moldes transparentes). Finalmente, a liberação das nanopartículas é realizada através de um ataque químico ou por plasma para a remoção da camada residual do material.

Como uma vantagem deste processo, pode-se mencionar a possibilidade de obtenção de nanopartículas com uma vasta variedade de formas bem definidas. Estas técnicas apresentam uma limitação quanto ao processo de fotolitografia propriamente dito. Devido à natureza deste processo, os menores tamanhos de partículas que podem ser obtidos estão na ordem dos 20 nm aproximadamente ^(37, 39). Quanto menor a dimensão das partículas que se deseja obter, menor deve ser o comprimento de onda empregada no processo de fotolitografia para a preparação do molde. Como desvantagem pode-se mencionar um reduzido volume de produção.

Glangchai e colaboradores empregaram a técnica de nano-impressão para a fabricação de nanoportadores enzimáticos com diferentes geometrias [\(54, 55\)](#). A finalidade destes portadores era a liberação controlada de medicamentos e agentes de contraste. As geometrias fabricadas foram quadrados, triângulos e pentágonos. Os tamanhos das nanopartículas foram 50 nm, 100 nm, 200 nm e 400 nm.

1.2.2. Abordagem Bottom-Up

A abordagem *BU* pode ser subdividida em duas categorias: Sínteses em Fase de Vapor (SFV) [\(35, 39, 42, 43, 45, 47, 56\)](#) e Processamento em Soluções (PS) [\(33, 35, 38-40, 42, 43, 48, 57-60\)](#). Na primeira classificação as nanopartículas são formadas na fase gasosa; na segunda, elas são sintetizadas em meio líquido.

1.2.2.1. Síntese em Fase de Vapor

A SFV iniciou-se com uma técnica chamada de Condensação em Gás Inerte. Esta técnica basicamente envolve três etapas. Numa primeira etapa, o material de interesse é sublimado no interior de uma câmara submetida a uma baixa pressão. Na segunda etapa o vapor produzido é esfriado por meio de um gás inerte que se encontra em baixa temperatura. Os átomos e moléculas do material vaporizado condensam ao serem esfriados devido à colisão com os átomos do gás inerte. As nanopartículas formam-se no processo de nucleação provocado pela condensação [\(35, 43, 45, 47\)](#). Na terceira etapa, as nanopartículas produzidas são coletadas com o uso de espátulas de Teflon[®].

Para a sublimação do material, inicialmente empregavam-se fontes de calor que faziam uso do efeito Joule ou da radiação. Novas fontes de aquecimento do material foram incorporadas permitindo o surgimento de novas variações da técnica de Condensação em Gás Inerte. Na SFV baseada em Plasma, emprega-se um plasma para a evaporação do material. As temperaturas do plasma estão na ordem de 10^4 °C. Nesta técnica uma mistura de gás Hélio e Hidrogênio fazem a atmosfera da câmara, que se encontra em baixa pressão. A circulação de Hidrogênio faz aumentar a velocidade de formação das nanopartículas [\(35, 45, 56\)](#). Já na SFV baseada em chama, a fonte de energia térmica empregada é uma chama obtida da combustão de um hidrocarboneto ou hidrogênio [\(35\)](#).

As técnicas anteriormente mencionadas têm sido empregadas na síntese de nanopartículas cerâmicas, metálicas e de óxidos metálicos, entre outros. Caracterizam-se pela obtenção de partículas com tamanhos desde poucos nanômetros até algumas dezenas de nanômetros com uma distribuição de tamanho estreita ^(35, 45). Os parâmetros de processo que influenciam no tamanho das partículas são: tipo de gás inerte empregado, pressão do gás (diretamente proporcional), fluxo (inversamente proporcional), velocidade de evaporação (diretamente proporcional) e temperatura (inversamente proporcional) ⁽⁴⁵⁾.

A SFV é um método caro devido ao alto consumo de energia investido no processo de evaporação dos materiais ⁽³⁵⁾.

Raffi e colaboradores empregaram a técnica de Condensação em Gás Inerte para obter nanopartículas de Cobre zero-valentes de 12 nm ⁽⁶¹⁾. No trabalho mostraram que altas concentrações destas partículas provocaram uma citotoxicidade completa para cepas de *Escherichia coli*, que terminaram morrendo. Ghasemian e colaboradores realizaram um trabalho com o objetivo de pesquisar a atividade antifúngica das nanopartículas de Cobre para quatro espécies diferentes de fungos ⁽⁶²⁾. Eles empregaram a Condensação em Gás Inerte e obtiveram partículas de Cobre com tamanho médio na ordem de 8 nm. Como resultado da pesquisa realizada comprovou-se que as nanopartículas de Cobre inibiram o crescimento dos fungos.

A técnica chamada de *Spray* ou *Flame Spray*, como também é conhecida, é uma mistura das técnicas de SFV e de Precipitação. As nanopartículas são formadas na fase gasosa, porém a diferença em relação às outras técnicas mencionadas anteriormente é que não precisa da evaporação do material precursor das nanopartículas. Isso é devido ao fato do material encontrar-se dissolvido ^(35, 63, 64). A técnica tem duas etapas de funcionamento. Na primeira etapa, gotas micrométricas são geradas ao atomizar a solução. Na segunda etapa, o gás portador leva as gotas até a zona de aquecimento onde o solvente é evaporado. O processo de evaporação do solvente provoca a nucleação das nanopartículas. Uma variação da técnica anterior é o *Spray Dryer*.

A técnica de *Spray*, em geral, se caracteriza por produzir partículas esféricas com tamanhos que podem variar no intervalo de 100 nm até alguns

micrômetros ⁽³⁵⁾. O formato da partícula é devido à condição de fronteira que impõe a geometria da gota. Por sua vez, o tamanho da gota é um parâmetro que impacta no tamanho final da nanopartícula. Por este motivo os esforços nesta área são direcionados à diminuição do tamanho da gota no processo de atomização. Os parâmetros de processos que definem o tamanho final da nanopartícula são: temperaturas de entrada e saída, fluxo da atomização, pressão de atomização e o volume de ar de entrada ^(57, 64, 65). O desenho do bico de atomização também se mostrou importante na definição do tamanho da partícula ⁽⁵⁷⁾. Existem diferentes tipos de atomizadores como os atomizadores rotatórios, pressurizados, ultrassônicos, entre outros ⁽⁶⁶⁾.

Esta técnica tem sido empregada com êxito, não somente para à geração de nanopartículas, mas também para a secagem das partículas de uma suspensão.

Baba e Nishida empregaram a tecnologia de *Spray Dryer* para diminuir o tamanho dos esteroides Fluorometolona e Dexametasona, que foram previamente dissolvidos em etanol. O equipamento empregado foi o *Spray Dryer* B-90 do fabricante Büchi. Este equipamento está desenhado para gerar partículas no intervalo de 300 nm até 5 µm com um nível de produção máximo de 2,5 mL/min ($4,2 \times 10^{-8}$ m³/s) ⁽⁶⁷⁾. Os parâmetros de operação foram 50 °C e 35 °C para as temperaturas de entrada e saída; vazão de material de 0,42 mL/min ($0,7 \times 10^{-8}$ m³/s); vazão do gás de secagem 100 l/min ($1,67 \times 10^{-3}$ m³/s) e abertura da malha do atomizador de 4 µm, 5,5 µm e 7 µm. Para a Fluorometolona obtiveram tamanhos de partículas entre (620 ± 268) nm e (856 ± 344) nm. Para a Dexametasona os tamanhos variaram entre (833 ± 402) nm e (1344 ± 857) nm ⁽⁶⁸⁾.

1.2.2.2. Processamento em Soluções

A técnica Sol-Gel pode ser empregada para obter elevadas quantidades de nanopartículas de óxidos metálicos e diferentes ligas a um preço baixo ^(39, 69), assim como para obter uma matriz gelificada contendo nanopartículas. Envolve quatro etapas fundamentais: hidrólise, policondensação, secagem e tratamento térmico. Alcóxidos metálicos ou

cloretos metálicos são empregados como elementos precursores das reações de hidrólise e condensação. Inicialmente os precursores organometálicos são hidrolisados com água e decompõem-se em óxidos metálicos e compostos orgânicos. Uma reação de policondensação acontece entre os óxidos metálicos que termina com a formação das nanopartículas de óxidos metálicos e a gelificação da matriz. Na etapa de secagem, o excesso de solvente é removido. Finalmente um tratamento térmico é realizado para conferir às nanopartículas de óxido metálico uma estrutura cristalina, e ao gel seu estado amorfo solidificado. Caso somente deseje-se obter as nanopartículas, a temperatura do tratamento térmico é elevada o suficiente para eliminar o gel [\(35, 38, 39, 42, 69\)](#). O tamanho das partículas depende da composição da solução, do pH do meio, assim como da temperatura e velocidades de reação [\(35, 42\)](#).

Azam e colaboradores empregaram o processo Sol-Gel na obtenção de nanopartículas de óxido de Zinco, Cobre e Ferro e demonstraram sua atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-Positivas e Negativas. No processo Sol-Gel empregaram nitratos de Zinco, Cobre e Ferro e ácido cítrico dissolvidos em água destilada com uma relação molar de 1:1. Durante a etapa de hidrólise e condensação a temperatura da mistura foi mantida em 100 °C. Posteriormente realizaram um tratamento térmico de duas etapas no gel obtido. Na primeira etapa o gel foi queimado numa temperatura de 200 °C para eliminação do solvente. Na segunda etapa, o produto foi recozido numa temperatura de 400 °C para a obtenção das nanopartículas cristalinas de óxido metálico. O processo demorou um tempo aproximado de 3 horas. O tamanho médio das partículas obtidas foi de 18 nm, 22 nm e 28 nm para os óxidos de Zinco, Cobre e Ferro respectivamente [\(70\)](#).

A técnica Hidrotérmica distingue-se de outras devido à sua simplicidade; possibilidade de ajustar parâmetros para obter um melhor controle sobre o tamanho das nanopartículas geradas e sua morfologia; equipamento relativamente simples para obtenção de produtos com alta pureza, homogeneidade e distribuição estreita de tamanhos das nanopartículas [\(71, 72\)](#).

No método hidrotérmico uma solução de diferentes reagentes e o material de interesse previamente dissolvido é submetida a elevadas temperaturas e pressões durante determinado tempo para a geração das nanopartículas. Este método auxilia-se da solubilidade de quase todas as

substâncias inorgânicas em água a elevadas temperaturas e pressões e a subsequente cristalização do produto da reação química desenvolvida ⁽⁴²⁾. Nestas condições, as propriedades da água e dos reagentes empregados são modificadas significativamente ^(42, 59). Entre estas propriedades podem se mencionar: pressão de vapor, reatividade, solubilidade, densidade, difusividade, capacidade de dissolução, compressibilidade, constante dielétrica, etc. As modificações destas propriedades afetam diretamente o crescimento das nanopartículas e o seu tamanho ^(72, 73).

Os principais parâmetros de processos empregados para o ajuste do tamanho das nanopartículas e sua distribuição, assim como sua forma são: temperatura, pressão de água, concentração de reagentes, tempo de processamento, pH e surfactantes empregados ^(59, 71).

Mao e colaboradores demonstraram a possibilidade de síntese em larga escala de nanopartículas compostas por um núcleo de magnetita e cobertura de carbono, mediante o emprego da técnica hidrotérmica ⁽²⁶⁾. As soluções com os reagentes foram submetidas a 200 °C durante 20 h numa autoclave. Como resultado obtiveram nanopartículas com tamanhos entre 8 nm e 30 nm, centradas em 16 nm, uma rápida resposta magnética, e boa biocompatibilidade. Numa etapa posterior, as nanopartículas foram carregadas com Doxorrubicina (DOX_medicamento anticâncer) para testes de carga de medicamento e liberação. A presença do carbono propiciou um aumento na eficiência de carga do medicamento. Ao comparar os tempos de liberação em condições ácidas e neutras, os correspondentes às condições ácidas foram maiores ⁽²⁶⁾.

A Decomposição Térmica é uma técnica onde a decomposição química é devida ao calor ⁽⁷⁴⁾. Esta estratégia pode ser empregada na geração de nanopartículas metálicas a partir de compostos organometálicos. Estes compostos são decompostos em metais ao serem submetidos a elevadas temperaturas na presença de surfactante num meio não aquoso e na ausência de água e oxigênio ⁽³⁸⁾. O surfactante atua como agente dispersante para o controle do tamanho das partículas. A técnica é realizada em três etapas. Na primeira, os reagentes são misturados numa solução para obter um precipitado. Na segunda etapa, o precipitado é secado para obter o material

precursor. Na última fase, o material precursor é submetido a elevadas temperaturas para a obtenção das nanopartículas.

Essa metodologia também pode ser empregada na obtenção de nanopartículas de óxidos metálicos devido ao processo de oxidação que sofrem as nanopartículas geradas ao serem expostas à água ou oxigênio.

Nesta técnica os parâmetros que podem ser modificados para controlar as características das nanopartículas (tamanho e morfologia) são: temperatura, concentração dos reagentes, proporções entre eles, tempo de reação, concentração e tipo de surfactantes, tipo de solventes, entre outros [\(75-78\)](#).

Chattopadhyay e colaboradores estudaram a atividade anticâncer que as nanopartículas funcionalizadas de Óxido de Cobalto (CoO) apresentaram contra linfomas de células T e carcinoma oral. Os autores empregaram o método de decomposição térmica para a obtenção das nanopartículas de CoO. O material precursor das nanopartículas foi calcinado numa temperatura de 300 °C durante duas horas. Posteriormente, as nanopartículas foram funcionalizadas com uma solução de ácido fosfonometil iminodiacético. O tamanho médio das partículas geradas foi de 70 nm. O resultado da pesquisa revelou que as nanopartículas de CoO funcionalizadas foram absorvidas facilmente pelas células cancerígenas, facilitando sua morte [\(79\)](#).

A geração de partículas mediante processos de nanoprecipitação e micro-emulsões são outras técnicas empregadas na abordagem *Bottom-UP*. Estas duas técnicas serão tratadas com maior profundidade nas seguintes secções.

1.3.NANOPRECIPITAÇÃO

1.3.1. Processo de nanoprecipitação

A nanoprecipitação é uma técnica de nanonização empregada na geração de nanopartículas em áreas como a formulação de ativos farmacêuticos e química, entre outros. É um processo de precipitação onde nanopartículas são geradas espontaneamente devido à nucleação provocada por uma redução da solubilidade do material numa solução. Este processo divide-se em três etapas fundamentais, supersaturação, nucleação e crescimento [\(38, 42, 60, 80-88\)](#).

Para começar o processo de nanoprecipitação o sistema deve chegar ao estado de supersaturação. De modo geral, isso é feito diminuindo a solubilidade do material no meio no qual está dissolvido. Tem duas técnicas que se aplicam para alcançar este objetivo, a precipitação por resfriamento e o deslocamento de solvente ⁽⁸⁹⁾.

A precipitação por resfriamento baseia-se na dependência da solubilidade com a temperatura. Nesta variação, uma solução previamente aquecida, com o material dissolvido despeja-se num reservatório com sistema de resfriamento nas paredes. A dissolução é agitada constantemente, o que provoca uma diminuição da temperatura da solução na vizinhança da interface com a parede e, portanto uma diminuição local na solubilidade do material. Desta forma, chega-se a formação de regiões de supersaturação. Uma desvantagem deste método é a pouca homogeneidade por causa dos gradientes de temperatura entre a parede do reservatório e a solução. Isso faz com que maiores tamanhos de partículas sejam obtidos, assim como uma maior polidispersão.

No deslocamento de solvente, o material de interesse é dissolvido num solvente ou mistura de solventes (fase orgânica) numa quantidade próxima ao seu limite de solubilidade. Por meio de gotejamento esta solução é despejada num outro líquido, pelo geral água (fase aquosa), no qual o solvente é miscível, porém que atua como antissolvente do material. Ao entrarem em contato os dois líquidos, o solvente se difunde no antissolvente e a solubilidade do material na nova mistura diminui. A diminuição da solubilidade possibilita o aparecimento de regiões de supersaturação. Uma desta técnica é o reduzido volume de produção devido à forma em que o solvente é adicionado no antissolvente.

Uma vez alcançada à supersaturação começa um processo de precipitação conhecido como nucleação, onde nanopartículas (núcleos) são geradas de forma espontânea. A cinética da nucleação é controlada através da supersaturação local e da temperatura ⁽⁸⁹⁾. Na sequência o sistema chega à etapa de crescimento onde, num processo de difusão, o material dissolvido chega à superfície dos núcleos e precipita nela, provocando o aumento do tamanho dos núcleos. Os núcleos energeticamente mais estáveis também aumentam seu tamanho num processo conhecido como Ostwald *ripening*, onde

os núcleos menores e energeticamente instáveis dissolvem-se novamente e condensam na superfície dos maiores ⁽⁹⁰⁾. O crescimento dos núcleos continua enquanto a concentração do soluto não chega ao seu valor de equilíbrio ⁽⁸⁹⁾.

Para evitar ou diminuir o efeito de formação de agregados de nanopartículas estes sistemas podem utilizar agentes estabilizantes.

As variáveis de processo que podem ser empregadas no ajuste final do tamanho das nanopartículas são: pH da solução, concentração dos reagentes, temperatura, nível de supersaturação alcançado, características dos solventes empregados, concentração do agente estabilizante, relação de volume entre os fluidos antissolvente e solvente e qualidade de mistura dos fluidos ^(38, 40, 42, 80, 82-84, 89, 91).

Chandasana e colaboradores obtiveram uma suspensão de nanopartículas de Natamicina encapsuladas com os polímeros Poli-ε-caprolactona (PCL) e Quitosana ⁽⁹²⁾. Com esta suspensão eles conseguiram manter o mesmo efeito terapêutico do produto comercial com um quinto da dosagem (1% w/v) e uma gota a cada 5 horas. Para elaborar a suspensão, eles empregaram o método de nanoprecipitação por deslocamento de solvente. Neste processo, eles dissolveram 150 mg de PCL em 10 ml de acetona e 30 mg de Natamicina em 30 ml de metanol e misturaram os dois fluidos para compor a fase orgânica. A fase aquosa estava formada por 40 ml de água, com adição de surfactante e Quitosana. A fase aquosa encontrava-se em agitação moderada, enquanto a orgânica era acrescentada através de gotejamento. Posteriormente ao processo de nanoprecipitação, eles extraíram o solvente ao manter a suspensão numa temperatura de 40 °C num ambiente de vácuo. Os autores modificaram a relação entre o fármaco e o PCL em 1:5 e 1:10 na fase orgânica e na aquosa decidiram por colocar 0,025 %w/v de Quitosana ou 0 % w/v. Como resultado obtiveram nanopartículas com tamanhos entre $(178,8 \pm 1,7)$ nm e $(247,2 \pm 1,16)$ nm. O índice de polidispersão das amostras variou entre $0,204 \pm 0,01$ e $0,234 \pm 0,02$.

1.3.2. Parâmetros de solubilidade de Hansen

Quando se emprega a técnica de nanoprecipitação por deslocamento de solvente é interessante conhecer os parâmetros de solubilidade do material e da mistura solvente-antissolvente e compará-los. A partir desta comparação, podem-se encontrar as regiões onde a nanoprecipitação ocorre. Um composto é perfeitamente dissolvido por um solvente quando os parâmetros de solubilidade deles são iguais ⁽⁹³⁻⁹⁶⁾. Hansen dividiu o parâmetro de solubilidade em três parâmetros individuais chamados de Parâmetros de Solubilidade de Hansen (PSH). “A base dos PSHs é que a energia total de vaporização... está formada por diferentes partes individuais. Estas partes respondem às forças de dispersão no nível atômico (δ_d), às forças dipolo permanente – dipolo permanente no nível molecular (δ_p), e às ligações de hidrogênio (troca de elétrons) também no nível molecular (δ_h)” ⁽⁹⁴⁾. A Esfera de Solubilidade de Hansen (ESH) define uma região no espaço tridimensional (δ_d , δ_p , δ_h), centrado nos PSHs do material. Todos os solventes ou mistura deles com PSHs dentro desta região são considerados bons solventes para esse material ⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾. As regiões onde os PSHs da mistura solvente- antisolvente começam ficar fora da ESH são consideradas como os lugares de geração da nanoprecipitação ⁽⁹⁸⁾. Isso é devido à diminuição da solubilidade do material nessas regiões o que leva à supersaturação.

Bagley projetou o espaço tridimensional de Hansen num espaço bidimensional mediante a introdução do parâmetro combinado δ_v ^(98, 99). Este parâmetro pode ser calculado segundo a equação [\(1.1\)](#),

$$\delta_v = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2} \quad (1.1)$$

onde,

δ_d : parâmetro de solubilidade devido às forças de dispersão,

δ_p : parâmetro de solubilidade devido às forças polares.

O Diagrama de Bagley é obtido ao fazer o gráfico do parâmetro δ_h em função de δ_v . Bagley encontrou que solventes considerados como bons, para determinado material, devem estar dentro de um círculo de raio cinco unidades

ao redor do material ⁽⁹⁸⁾. A fronteira definida por esse círculo pode ser empregada como uma estimativa aproximada para a região onde a solubilidade do material tem diminuído o suficiente como para propiciar a condição de supersaturação.

Os PSHs podem ser obtidos através de tabelas, para uma ampla gama de solventes e polímeros, ou também podem ser calculados aproximadamente quando não estão disponíveis. Para o cálculo dos parâmetros leva-se em consideração à contribuição de cada grupo químico funcional. O método de Hoftyzer e Van Krevelen, assim como o método de Hoy podem ser empregados para esta finalidade ^(93, 95, 96, 100).

Quando se quer calcular os PSHs de uma mistura de líquidos, como por exemplo, na mistura água- solvente, estes podem ser calculados a partir da média ponderada do aporte de cada elemento da mistura em função da sua fração volumétrica ⁽⁹⁸⁾.

1.4.NANOEMULSÕES

As nanoemulsões são uma mistura heterogênea de dois líquidos imiscíveis onde um deles (fase dispersa) encontra-se disperso em forma de gotas no outro (fase contínua). Nestes sistemas empregam-se surfactantes ou misturas de surfactantes com o objetivo de estabilizar as gotas formadas ^(33, 38, 46, 101-103). Existem dois tipos de nanoemulsões, as chamadas Água em Óleo (AO) e Óleo em Água (OA). A natureza do surfactante determina qual dos dois líquidos vai ser a fase contínua da nanoemulsão. Para emulsões do tipo OA o surfactante empregado é solúvel em água, e as suas cadeias hidrofóbicas estão direcionadas para o interior das gotas enquanto as hidrofílicas estão orientadas para o exterior. O contrário acontece com as emulsões do tipo AO, onde o surfactante é solúvel em óleo ^(35, 42, 101, 102, 104-106).

Diferentes métodos podem ser empregados na preparação das nanoemulsões, dentre eles pode-se mencionar o método de HAP (explicado anteriormente), o de homogeneização de elevado nível de cisalhamento, o de ultrassom, e o de microfluidização, entre outras ^(33, 60, 82, 107). O método de

microfluidização é um método de alta pressão que utiliza microcanais com determinadas geometrias (patenteadas) para a geração da nanoemulsão ⁽⁶⁰⁾. Neste método, as fases aquosa e orgânica são forçadas a circular pelo interior dos microcanais. Em dependência do tipo de microcanal, as diferenças de pressões geradas podem ser as responsáveis pela formação das gotas. No método de homogeneização de alto cisalhamento, as pás de um rotor pode alcançar até 24000 rpm, aceleram e desaceleram a mistura das fases aquosas e orgânica o que induz elevados níveis de cisalhamento e forma a nanoemulsão. Ao empregar a energia do ultrassom para diminuir o tamanho das gotas, existe a possibilidade de danificar a estrutura dos ingredientes empregados. Os métodos HAP e microfluidização requerem elevados investimentos de energia que se traduzem em pressões de trabalho de até 200 MPa e 138 MPa, respectivamente ⁽⁶⁰⁾.

O tamanho e morfologia das nanopartículas dependem da proporção das dissoluções empregadas e do tamanho das gotas da nanoemulsão, entre outros. Os tamanhos das gotas, por sua vez, dependem das variáveis de processos características da técnica empregada na sua obtenção (pressão de homogeneização, velocidade de homogeneização, energia empregada no ultrassom), do Balance Hidrofílico- Lipofílico (HLB) do surfactante empregado e do comprimento da sua cadeia ^(38, 42, 57, 108).

Nas nanoemulsões o tamanho das partículas pode ser controlado facilmente e as distribuições de tamanho obtidas podem ser estreitas. Porém, por ser um sistema complexo, a separação das nanopartículas geradas não é uma tarefa trivial ^(35, 38).

Carrillo e colaboradores empregaram nanoemulsões do tipo OA na obtenção de Nanopartículas Sólidas Lipídicas (NSL) catiônicas com capacidade de formar lipoplexes ⁽¹⁰⁹⁾. Com este objetivo os autores aqueceram 500 mg de Precirol ATO-5 10 °C acima da sua temperatura de fusão. Posteriormente acrescentaram 10 ml de uma solução aquosa quente de poloxâmero e estearilamina em várias concentrações. A emulsão resultante foi agitada durante 30 min. com uma velocidade de 14000 rpm com ajuda de um Ultra-Turrax. As NSL foram obtidas ao dispersar a nanoemulsão quente em água fria. Os tamanhos relatados das NSL variaram entre 342 nm e 442 nm.

Pradhan e colaboradores desenvolveram e aperfeiçoaram Sistemas Lipídicos Nano-estruturados (SLN) para avaliar seu potencial como sistema tópico de liberação de medicamentos (Acetonido de Fluoncinolona) para o tratamento da Psoríase ⁽¹⁰⁷⁾. Para este fim os autores empregaram a técnica de homogeneização de alto cisalhamento para gerar uma nanoemulsão do tipo OA a partir da mistura das fases orgânica (Compritol 888 ATO + Miglyol 812 + metanol + acetona) e aquosa (água + polissorbato 80), previamente aquecidas a 70 °C. Para misturar, utilizaram um Ultra-Turrax com velocidade de 10000 rpm durante 5 min. As nanopartículas foram obtidas depois de aplicar ultrassom na nanoemulsão quente e deixar esfriar a temperatura ambiente. Como resultado obtiveram SLNs com tamanhos que variaram entre 141,8 nm e 249,61 nm.

1.5.ENCAPSULAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS

As nanocápsulas são estruturas nanométricas formadas por um núcleo revestido de uma membrana de material polimérico. Podem-se encontrar dois tipos, os sólidos compostos por grupos de nanopartículas ou os líquidos formados por uma suspensão de nanopartículas. Nos núcleos líquidos, a fase contínua pode ser óleo ou água. Ao processo de revestimento do núcleo com o material polimérico chama-se de encapsulação ^(60, 83, 86, 110-112).

Na indústria farmacêutica, as nanocápsulas são empregadas na encapsulação de fármacos. Entre as vantagens que esta prática oferece podem-se mencionar, a possibilidade de uso em sistemas de liberação sustentada, proteção do fármaco contra fatores degradantes e do ataque enzimático, redução da possível toxicidade do composto ativo e, portanto dos efeitos colaterais, melhoria na biodisponibilidade e biocompatibilidade, aumento da eficácia e eficiência terapêutica devido ao aumento da seletividade, assim como o aumento do tempo de liberação do ativo farmacêutico, entre outros ^(60, 65, 83, 86, 110).

Os polímeros empregados no processo de encapsulação devem ser biocompatíveis e biodegradáveis. Existem polímeros naturais e sintéticos que satisfazem estes requisitos. Na [Tabela 1.1](#) apresentam-se exemplos destes polímeros ^(83, 86, 110, 111).

Tabela 1.1 Exemplos de polímeros naturais e sintéticos empregados no processo de encapsulação.

Polímeros	
Naturais	Sintéticos
Quitosana	Poli e-caprolactona (PCL)
Gelatina	Poliláctido (PLA)
Alginato de Sódio	Poliglicolido (PGA)
Albumina	Poli (láctido co-glicolido) (PLGA)
	Poli (etileno glicol) (PEG)

Diferentes processos podem ser empregados com o objetivo de gerar nanocápsulas. Entre eles podem-se mencionar os processos de nanoprecipitação e o de emulsificação – difusão de solvente, entre outros ([60](#), [82-84](#)).

Para encapsular nanopartículas por meio do processo de nanoprecipitação, o polímero é dissolvido no solvente selecionado junto com o material de interesse. O processo de formação das nanocápsulas é o mesmo explicado anteriormente para as nanopartículas.

Na seguinte secção explica-se o processo de emulsificação-difusão de solvente.

1.5.1. Emulsificação - difusão e extração/evaporação de solvente para geração de nanocápsulas

A emulsificação-difusão e extração/evaporação de solvente é um processo que pode ser empregado para a geração de nanocápsulas de ativos farmacêuticos. Não requer elevadas temperaturas nem agentes indutores de separação de fases. Podem ser produzidas partículas com tamanhos da ordem de nanômetros - micrômetros ([14](#), [60](#), [83](#)).

A técnica divide-se em quatro passos fundamentais: a incorporação do composto ativo, a formação da nanoemulsão, a difusão do solvente do interior das gotas para a fase contínua da emulsão e a remoção do solvente da fase contínua, como se mostra na [Figura 1.1](#) ⁽¹⁴⁾. No primeiro passo deste esquema de trabalho é preparada uma solução formada pelo ativo farmacêutico, óleo e o

Figura 1.1 Esquema básico do processo de emulsificação – difusão e extração/evaporação de solvente para a geração de nanocápsulas. Adaptada da referência [\(14\)](#) com autorização de Elsevier.

polímero para encapsulação dissolvidos num solvente saturado em água. Esta solução recebe o nome de fase orgânica. No segundo passo, realiza-se uma nanoemulsão do tipo OA onde a fase dispersa é a fase orgânica e a fase contínua está formada por emulsificante e água saturada no solvente empregado no passo anterior (fase aquosa). Ao estarem saturadas as fases orgânica e aquosa, na verdade simula-se a presença de dois líquidos imiscíveis, requeridos para realizar a nanoemulsão. Uma vez formadas as gotas, o sistema estaria em equilíbrio devido à saturação das duas fases. Até este momento no interior das gotas estão todos os materiais dissolvidos. À nanoemulsão formada acrescenta-se num terceiro passo uma quantidade de água destilada em uma maior proporção respeito ao volume da nanoemulsão. O acréscimo mencionado provoca um gradiente de concentração entre o interior das gotas com alta concentração de solvente e o exterior com uma baixa concentração. Desta forma, inicia-se um processo de difusão através da

interfase gota-fase contínua. Durante este processo, o polímero migra para a superfície da gota e se enrijece nela. Na medida em que o solvente vai saindo da gota, aumenta a concentração local do ativo farmacêutico. Na última etapa coexistem os processos de difusão do solvente desde o interior da gota para o exterior e o de extração do solvente. Durante esta etapa o sistema encontra-se em constante agitação com o objetivo de homogeneizar a concentração do solvente na fase contínua e maximizar sua difusão.

Num processo em batelada, a difusão e a extração de solventes são realizadas ao mesmo tempo. Com esta finalidade, emprega-se um reator aquecido que mantém a temperatura da nanoemulsão próxima a 50 °C e ao mesmo tempo cria-se um ambiente de vácuo no seu interior. Estas condições de operação propiciam a evaporação do solvente. Criam-se assim dois gradientes de concentração, um do interior da gota para o exterior (explicado anteriormente) e outro desde o interior da nanoemulsão até a superfície. Nessas condições, o solvente alcança a superfície e evapora, sendo eliminado do sistema.

Os tamanhos das cápsulas vão ser definidos em duas etapas. Primeiramente, durante a geração da nanoemulsão onde se definem os tamanhos das gotas. Posteriormente, durante o processo de difusão, o solvente presente no interior da gota é retirado, consequentemente o tamanho da partícula diminui.

De forma geral, o tamanho das nanocápsulas vai depender das características físicas do recipiente de agitação da emulsão, da velocidade empregada no homogeneizador de alto cisalhamento durante a obtenção da nanoemulsão, da velocidade de rotação do agitador mecânico, a proporção do tamanho entre as paletas do agitador e as dimensões internas do reator, a tensão interfacial entre as duas fases, a viscosidade, etc ⁽¹⁴⁾.

1.6.INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSOS

Segundo Stankiewicz e Moulijn, Ramshaw é um dos pioneiros na intensificação de processos ⁽¹⁹⁾. Para Ramshaw a intensificação de processos descreve a estratégia de realizar reduções dramáticas (100 - 1000 vezes) nos volumes das plantas para alcançar determinado objetivo de

produção ⁽¹¹³⁾. Porém, Stankiewicz e Moulijn discordam quanto à quantidade de vezes que deve ser reduzida uma planta ou um processo para ser considerado como intensificação de processo. Para estes autores uma redução por um fator de dois é suficiente para ter os atributos de uma mudança drástica ^(19, 114).

Realizou-se uma pesquisa na base de dados Scopus para determinar o estado atual da temática da Intensificação de Processos Químicos (IPQ). Nela foi usada a frase "*Process Intensification*" e buscaram-se artigos que tivessem a frase no título, resumo ou palavras-chave. Como resultado obteve-se um total de 2.296 artigos publicados sobre o tema. A busca cobriu o período desde o ano do primeiro artigo publicado sobre o tema, isto é 1960, segundo a base de dados, até novembro de 2015. Na pesquisa realizada observou-se que embora o primeiro artigo seja do ano 1960, foi apenas a partir do período compreendido entre os anos 1995 a 2000 que aumentou o número de publicações a cada ano. As áreas que apresentaram um maior impacto nesta temática foram a Engenharia Química, a Química e a Engenharia com uma participação em 64,8%, 37,3% e 34,5% dos trabalhos realizados, respectivamente. Os países que apresentaram um maior número de publicações nessa área foram a Alemanha (12,8%), Inglaterra (11,9%), USA (10,5%) e Holanda (9,2%).

A intensificação de processos pode ser dividida em duas categorias ⁽¹⁹⁾:

- Equipamentos para intensificação de processos. Inclui o desenvolvimento de novos reatores, misturadores, trocadores de calor, etc.
- Métodos para intensificação de processos. Inclui a busca de novos protocolos de operações, novas técnicas para o controle dos processos, novas rotas que tenham como objetivo a integração de processos, etc.

A intensificação se refere aos processos que são melhores (alto rendimento e seletividade), mais rápidos, mais seguros e ambientalmente corretos (redução de impurezas e resíduos) e mais produtivos (menor custo de investimento e operacional) ⁽¹¹⁴⁾. Portanto, a intensificação de processos aumenta a quantidade de produtos fabricados por unidade de tempo e por unidade de volume. Neste sentido, essa intensificação engloba o projeto de novos equipamentos e técnicas que são implantadas para melhorar a produção

e o processo, resultando em tecnologias mais seguras, baratas, compactas, ambientalmente corretas e energeticamente eficientes.

Dentre as características de processos que usam a intensificação de processos, pode-se destacar [\(114, 115\)](#): mudança de processamento em “batelada” para processamento contínuo; volume de reação diminuído; diminuição dos resíduos; mudança para microreatores com altas taxas de mistura e transferência de calor; aumento da razão superfície-volume; tempos de residência e reações menores; aumento da portabilidade e diminuição do volume do equipamento; diminuição no consumo de energia; aumento da segurança.

Bhanvase e colaboradores realizaram a intensificação de processos ao modificar o processo de polimerização em nanoemulsões [\(116\)](#). Os autores empregaram a irradiações de ultrassom durante o processo de polimerização em nanoemulsões para melhorar o procedimento de encapsulação de nanopartículas inorgânicas (CaCO_3) em polímeros. As forças de cavitação geradas pelo ultrassom melhoraram significativamente a dispersão do CaCO_3 em PMMA quando comparados com o processo convencional. Igualmente obtiveram uma redução no gasto de energia do sistema, com as modificações propostas o consumo de energia foi de 258,5 J/g, enquanto que com o processo tradicional foi de 1063,5 J/g. Para a modificação proposta o tempo de reação foi de 60 min, enquanto que para o processo convencional foi de 4 h. Os tamanhos das nanocápsulas obtidas variaram desde 107 nm até 532 nm em função das condições dos experimentos.

A microfluídica pode ser empregada como uma ferramenta para a intensificação de processos. A natureza própria desta tecnologia possibilita realizar a mudança de processamento em batelada para processamento em fluxo contínuo. Em termos de eficiência, os processos em fluxo contínuo desenvolvidos em mini ou microrreatores são geralmente mais efetivos que os protocolos padrões em batelada e oferecem maior rendimento por unidade de volume e por unidade de tempo [\(117\)](#).

1.7.MICROFLUÍDICA

A microfluídica agrupa uma grande quantidade de áreas do conhecimento relacionadas com a física, desde a dinâmica dos fluidos até a eletrônica. Nos últimos anos o emprego dos dispositivos microfluídicos tem aumentado com o desenvolvimento de áreas como a química, biotecnologia, microeletrônica, ciências dos materiais e outras aplicações de tecnologia avançada [\(118\)](#).

Embora na literatura encontrem-se diferentes definições sobre o termo microfluídica, em geral todos concordam que são dispositivos e métodos para o controle e manipulação de pequenas quantidades de fluidos (10^{-9} L a 10^{-10} L) através da utilização de canais com dimensões na ordem de dezenas até centenas de micrômetros [\(118, 119\)](#).

As primeiras aplicações da microfluídica foram nas análises químicas, porém os dispositivos microfluídicos podem ter diversas aplicações, muitas delas têm seu equivalente macro. Exemplos destas aplicações são os microtrocares de calor, micromisturadores, microrreatores, geradores de micro e nanoemulsões para a fabricação de micro e nanopartículas, microssistemas para amplificação de DNA, microdestiladores, microválvulas, microbombas, sensores de diferentes variáveis físicas, dentre outros [\(13-18, 120-127\)](#).

Entre as vantagens que a microfluídica oferece podem-se mencionar: trabalho em regime de fluxo laminar; utilização de pequenas quantidades de reagentes e amostras; possibilidade de conduzir separações e detecções com alta resolução e sensibilidade; baixo custo; diminuição dos tempos de análises; diminuição dos tempos de reação; dispositivos pequenos; elevada relação de superfície; elevadas taxas de transferência de calor e massa; possibilidade de gerar nanoemulsões monodispersas simples, duplas, triplas e de ordem maior [\(15-18, 119\)](#).

Outra vantagem do emprego de dispositivos microfluídicos para a realização de processos químicos é facilidade de escalonamento ou paralelização do sistema com o objetivo de alcançar maiores volumes de produção.

Devido às dimensões dos dispositivos microfluídicos e os volumes de amostras com os quais trabalham, o nível de produção deles é reduzido. Isso não é uma desvantagem para aplicações em laboratórios como a formulação de novos compostos químicos ou farmacológicos onde as quantidades de reagentes disponíveis são reduzidas e caras. Porém, quando se deseja o emprego destes dispositivos numa linha de produção industrial, é desejável obter um aumento do volume de produção. Este aumento pode ser obtido a partir do incremento das vazões totais ou por meio da paralelização do trabalho de diferentes dispositivos. Nessas condições, a dimensão das estruturas microfluídicas é um fator que se deve ter em mente durante o projeto do dispositivo.

1.7.1. Focalização hidrodinâmica

Em dispositivos microfluídicos a mistura é realizada fundamentalmente por meio da difusão. Uma forma de melhorar o processo de difusão é através da geração de zonas de advecção caótica. Outra variante que acelera a difusão ainda mais é a redução da escala de longitude da zona onde os fluidos devem difundir para se misturarem ⁽¹²⁸⁾. A focalização hidrodinâmica é uma técnica que possibilita o controle da largura desta zona de forma fácil.

A focalização hidrodinâmica consiste no confinamento de um fluido A no interior de outro ou outros fluidos (B) devido às forças exercidas sobre o fluido confinado. O confinamento pode ser somente numa direção (horizontal ou vertical), neste caso chama-se de focalização 2D. Este tipo de focalização tem a característica de possuir duas interfaces de contato entre os fluidos A e B na direção do confinamento. Na outra direção, o fluido A molha as paredes do dispositivo microfluídico. Quando o confinamento é nas duas direções simultaneamente, a focalização é conhecida como 3D. Nesta condição, o fluido A encontra-se rodeado 360° pelo fluido B. Uma das vantagens da focalização 3D sobre a 2D é que o fluido confinado não entra em contato com as paredes do dispositivo. Quando se emprega água como fase externa, esta vantagem é importante porque possibilita o trabalho com substâncias ou partículas hidrofóbicas sem ter o perigo delas aderirem nas paredes e terminarem entupindo os canais.

Nos dispositivos de focalização, a escala de longitude da zona de difusão dos fluidos pode ser modificada por meio da variação das relações de fluxo dos fluidos utilizados. Esta longitude influencia no tempo de mistura devido à difusão.

Na [Figura 1.2](#) apresenta-se um exemplo de focalização 2D realizado por Knight e colaboradores com o objetivo de melhorar o processo de mistura de dois fluidos ⁽¹²⁸⁾. Por meio da variação das pressões dos fluidos de entradas eles conseguiram variar a largura do fluido focalizado até 50 nm. Segundo cálculo dos autores, eles obtiveram tempo de mistura na ordem de 20 μ s.

Figura 1.2 Focalização hidrodinâmica 2D obtida no dispositivo de Knight e colaboradores. As variáveis de processo para este experimento foram Pressão de entrada 34,5 kPa e relação de pressões 1,1. Dispositivo construído sobre Silício mediante técnicas fotolitográficas e RIE ⁽¹²⁸⁾. Utilizada com autorização da *American Physical Society*.

Gwo-Bin e colaboradores estudaram o efeito da focalização hidrodinâmica no interior de canais retangulares. O objetivo dos autores com este trabalho foi desenvolver modelos teóricos que permitissem prever a largura e a posição do fluido focalizado em um dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D com fluxos de entradas simétricos e assimétricos ⁽¹²⁹⁾. Na [Figura 1.3](#) apresenta-se um dos diagramas esquemáticos empregados pelos autores para realização da análise. Este esquema representa uma focalização 2D com fluxos de entradas simétricos. Pela entrada central flui o fluido que se deseja focalizar (Fluido A). Pelas entradas laterais aplica-se o fluido que realiza a ação de focalização (Fluido B).

Foram feitas as seguintes suposições: os fluidos nos microcanais estão em estado estável e laminar; os fluidos são newtonianos; os fluidos de entrada e saída tem a mesma densidade; e todos os canais tem a mesma altura (h).

Figura 1.3 Diagrama esquemático utilizado por Gwo-Bin e colaboradores na obtenção do modelo matemático que descreve a largura do fluido focalizado ⁽¹²⁹⁾.

De acordo com princípio de conservação da massa, a quantidade de fluido que passa pelo canal central é igual à quantidade de fluido que circula através da dimensão do fluido focalizado. Da mesma forma, a quantidade de fluido que passa através do canal de saída é igual à quantidade total de fluido proveniente dos canais central e laterais ⁽¹²⁹⁾. A partir deste princípio os autores chegaram à equação ^(1.2),

$$\frac{w_f}{w_o} = \frac{Q_i}{\gamma * (Q_i + Q_{s1} + Q_{s2})} \quad (1.2)$$

A equação ^(1.2) pode ser reescrita segundo a equação ^(1.3),

$$\frac{w_f}{w_o} = \frac{1}{\gamma * (1 + R)} \quad (1.3)$$

onde,

R: Relação de fluxo entre a soma das vazões das entradas laterais e a vazão da entrada central,

$\gamma = \frac{\bar{v}_f}{\bar{v}_o}$: Relação entre as velocidades médias do fluido focalizado e o fluido na saída do dispositivo.

Os autores determinaram analiticamente a equação ^(1.4) para o cálculo de γ ,

$$\gamma = \frac{\left\{ 1 - \left(192 * \frac{h}{\pi^5 * w_f} \right) * \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2 * n + 1)^5} * \frac{\sinh \left[\frac{(2 * n + 1) * \pi * w_f}{2 * h} \right]}{\cosh \left[\frac{(2 * n + 1) * \pi * w_o}{2 * h} \right]} \right\}}{\left\{ 1 - \left(192 * \frac{h}{\pi^5 * w_o} \right) * \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\tanh \left[\frac{(2 * n + 1) * \pi * w_o}{2 * h} \right]}{(2 * n + 1)^5} \right\}} \quad (1.4)$$

Onde,

h: altura do canal

Segundo o desenvolvimento analítico, este parâmetro depende da relação de aspecto ($\varepsilon = \frac{h}{w_o}$) e do próprio valor de w_f . Para valores de $\varepsilon \rightarrow \infty$, $\gamma = 1,5$ e para valores de $\varepsilon \rightarrow 0$, $\gamma = 1$.

Para a obtenção analítica do valor da largura do fluido focalizado, primeiramente a equação (1.4) deve ser resolvida com relação a w_f e o valor deve ser substituído na equação (1.3).

Para validar o procedimento analítico os autores construíram dispositivos microfluídicos de focalização hidrodinâmica com a topologia mostrada na [Figura 1.3](#). O material empregado para a fabricação foi o PDMS. Nos experimentos, os autores variaram a relação de fluxo entre as entradas e mantiveram a vazão total pelo dispositivo em 12 $\mu\text{L}/\text{min}$ ($0,02 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$). Na [Figura 1.4](#) podem-se observar os resultados de focalização obtidos pelos autores e a boa correspondência na comparação entre os resultados analíticos e práticos.

Figura 1.4 Focalização hidrodinâmica 2D no interior de um dispositivo microfluídico. Os autores modificaram a relação de fluxo entre as entradas mantendo a vazão total em 12 $\mu\text{L}/\text{min}$ ($0,02 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$). Adaptada da referência [\(129\)](#).

1.7.2. Focalização hidrodinâmica para geração de nanopartículas e nanocápsulas pela rota de nanoprecipitação

Em pesquisa realizada na base de dados *Scopus* percebeu-se que os temas de geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação e a focalização hidrodinâmica, até outubro de 2015, aparecem relatados em 1041 e 907 publicações respectivamente, quando tratados separadamente. Ao pesquisar sobre a utilização da focalização hidrodinâmica como ferramenta de geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação, esta temática aparece citada por um número reduzido de pesquisadores.

A focalização hidrodinâmica pode ser empregada em dispositivos microfluídicos como uma técnica de gerar nanopartículas pela rota de nanoprecipitação (87, 130-140). Nestes dispositivos, a nanoprecipitação por deslocamento de solvente é promovida através da difusão do solvente para a fase aquosa através da interface criada entre as duas soluções durante o processo de focalização. Como explicado anteriormente, a difusão do solvente cria regiões de supersaturação que iniciam o processo de nanoprecipitação.

Figura 1.5 Difusão de solvente no antissolvente com diferentes topologias microfluídicas. a) Topologia tipo Y, apresenta somente uma interface de contato. b) Topologia tipo T com canal central para o solvente e ângulo de entrada dos canais de material antissolvente menor do que 180° (focalização 2D), apresenta duas interfaces de contato. c) Dispositivo de focalização 3D, interface de contato de 360° .

Na [Figura 1.5](#) apresentam-se, de forma esquemática, três tipos de dispositivos empregados para a geração de nanopartículas pela rota de nanoprecipitação. Estes esquemas representam as entradas dos dispositivos e o canal principal onde o processo de nanoprecipitação ocorre que se denomina

Canal de Nanoprecipitação (CN). O dispositivo da [Figura 1.5a](#) é conhecido como União-Y ⁽¹⁴¹⁻¹⁴⁵⁾. O dispositivo da [Figura 1.5b](#) representa a focalização hidrodinâmica 2D. A topologia utilizada na [Figura 1.5b](#) é conhecida como União-T com canal central quando o ângulo entre as entradas laterais é igual a 180° ^(87, 130, 131) ou União-Y com canal central quando o ângulo mencionado é menor do que 180° ⁽¹³²⁻¹³⁵⁾. Na [Figura 1.5c](#) representa-se a focalização hidrodinâmica 3D ⁽¹³⁶⁻¹⁴⁰⁾. No dispositivo do tipo União-Y, uma das entradas corresponde à fase aquosa enquanto a outra é para a fase orgânica. Para os dispositivos de focalização hidrodinâmica, as entradas laterais são para a fase aquosa e a central para a fase orgânica.

Os dispositivos União-Y baseiam seu princípio de funcionamento na difusão de solvente através de uma única interface solvente/antissolvente. O perfil de difusão e a interfase fluídica podem ser observadas na [Figura 1.5a](#). Nos dispositivos do tipo União-T e União-Y com canal central, a difusão de solvente acontece através de duas interfases solvente/antissolvente formadas devido à focalização 2D. Na [Figura 1.5b](#) pode-se observar o efeito do confinamento na direção horizontal exercido pelos fluidos da fase aquosa sobre a fase orgânica no interior do CN. Esta figura também mostra o perfil de difusão para este tipo de focalização. Uma desvantagem destes dispositivos é a perda da focalização quando a relação de fluxo (R_Q) entre as fases aquosa e orgânica excedem determinado valor. O esquema do dispositivo de focalização 3D apresentado na [Figura 1.5c](#) mostra o fluido da fase orgânica focalizado 360° no centro do CN e o perfil de difusão do solvente.

Capretto e colaboradores fabricaram três dispositivos microfluídicos, do tipo União-Y com canal central, para a geração de nanocápsulas poliméricas através da focalização hidrodinâmica 2D, [Figura 1.6](#) ⁽¹³⁴⁾. As nanocápsulas poliméricas seriam empregadas como sistemas de liberação controlada de medicamentos. O polímero utilizado foi o Pluronic®. O substrato selecionado pelos autores para fabricar os dispositivos foi o vidro. Na fabricação empregaram técnicas fotolitográficas seguidas de ataque químico para gravação dos canais no vidro. Na [Figura 1.6](#) pode se observar as variáveis de projeto na secção transversal do canal de nanoprecipitação. Os dispositivos fabricados diferenciavam-se nos valores de w_0 , h e w_b . O comprimento de todos os dispositivos foi 30 mm. Estudou-se o efeito de variáveis, tais como

concentração de polímero, relação de fluxos e dimensões do microdispositivo no tamanho das nanocápsulas. Também analisaram o efeito que tem a largura do fluido focalizado no processo de difusão. A difusão é um fator chave que pode afetar diretamente o tamanho das nanopartículas produzidas.

Figura 1.6 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D do tipo União-Y com canal central fabricado sobre substrato de vidro. A barra de escala representa 30 μm . Adaptada da referência ⁽¹³⁴⁾ com autorização de Elsevier.

Os autores determinaram a largura do fluido focalizado através da equação (1.5). Eles deduziram esta equação a partir do princípio de conservação da massa ⁽¹²⁹⁾ e de medições experimentais realizadas.

$$w_f = \frac{Q_I}{Q_E + Q_I} * \left(w_b + \frac{\pi}{2} * h \right) * a = \frac{1}{1 + R_Q} * \left(w_b + \frac{\pi}{2} * h \right) * a \quad (1.5)$$

onde,

Q_I e Q_E : Vazões volumétricas das entradas centrais e laterais respectivamente,

a : Fator de validação. Dependente da geometria e viscosidade da solução orgânica,

R_Q : Relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica.

A largura do fluido focalizado foi utilizada na determinação do tempo de mistura (t_{mix}) do solvente na fase aquosa, a partir da equação (1.6).

$$\tau_{\text{mix}} \approx \frac{w_f^2}{4 * D} \quad (1.6)$$

onde,

D : Coeficiente de difusão do solvente.

Como resultado deste trabalho, os autores documentaram que o tempo de mistura para cada um dos dispositivos, calculado segundo a equação [\(1.6\)](#), variou entre 35 ms – 250 ms, 10 ms – 40 ms e 4 ms – 18 ms quando a relação de fluxo entre as vazões das fases aquosa e orgânica variou entre 33 e 7,7. Os tamanhos das nanopartículas obtidas variaram entre 100 nm e 200 nm. Estes tamanhos mostraram ser dependentes da escala de tempo associada ao tempo de mistura. Os menores tamanhos são obtidos quando a escala de tempo associada à mistura é menor do que a escala de tempo associada à agregação dos copolímeros de bloco. Nestas condições, o tamanho é independente do tempo de mistura e da concentração de copolímero. Foi observada uma diminuição nos tamanhos das partículas com o aumento da relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica. Os autores também observaram uma diminuição nos tamanhos das nanopartículas com a redução das dimensões dos microcanais, devido à melhora da eficiência de mistura para estas condições. Ao comparar os resultados dos dispositivos fabricados com resultados obtidos em processo de nanoprecipitação convencionais em batelada, os autores observaram que os microdispositivos possibilitaram um melhor controle e reprodutibilidade no processo de produção de nanocápsulas poliméricas [\(134\)](#).

Schianti e colaboradores apresentaram um dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D do tipo União-Y com canal central para a síntese de nanomateriais [\(132, 146\)](#). O dispositivo foi construído sobre vidro com o auxílio de procedimentos padrões de microfabricação. As dimensões do dispositivo são de 100 µm e 110 µm de largura nos canais central e laterais respectivamente; 45° entre os canais laterais e o canal de nanoprecipitação; 80 µm de profundidade e 45 mm de comprimento, [Figura 1.7](#).

Para a prova de conceito do dispositivo os autores empregaram a Rifampicina. Este é um medicamento utilizado no tratamento da Tuberculose que pertence à categoria Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Os medicamentos incluídos nesta categoria caracterizam-se por ter uma baixa solubilidade e alta permeabilidade. Uma das técnicas para melhorar a solubilidade é através da diminuição do seu tamanho e a mudança de sua estrutura cristalina para uma estrutura amorfa [\(132, 146\)](#).

Diferentes parâmetros de processo foram avaliados para determinar sua influência no tamanho final da Rifampicina processada. Estes parâmetros foram: concentração da Rifampicina, concentração do surfactante Tween 20, vazão total pelo dispositivo e relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica. A relação de fluxo do dispositivo foi variada até um valor de 50, [Figura 1.7c](#) e [Figura 1.7d](#). Para valores maiores do que 50 o dispositivo perde a focalização o que implica em perda no controle do tamanho das nanopartículas através da modificação das variáveis de processo. Como resultados dos experimentos realizados, os autores observaram uma redução dos tamanhos das nanopartículas com o aumento dos valores da vazão total, da relação de fluxo e da concentração de surfactante; os tamanhos aumentaram ao aumentar a concentração de Rifampicina. Ao variar os parâmetros de processo os tamanhos das nanopartículas variaram no intervalo de 100 nm até 1,2 µm. Os testes realizados mostraram nanopartículas com estrutura amorfa. Na [Figura 1.7e](#) e [Figura 1.7f](#) pode-se observar a modificação na estrutura do medicamento, para amorfa, depois de ter sido processado e a comparação com o medicamento antes de processar ([132](#), [146](#)).

Figura 1.7 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D do tipo União-Y com canal central fabricado sobre substrato de vidro. a) Diagrama esquemático do dispositivo. b) Dispositivo microfluídico. c) e d) focalização e processo de nanoprecipitação com valores de relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica de 10 e 50 respectivamente. (e) e (f) Rifampicina crua e processada respectivamente. Adaptada da referência ([132](#)).

Iliescu e colaboradores fabricaram um dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D do tipo União-T com canal central para gerar nanopartículas

de Surfactante-DNA pelo processo de nanoprecipitação ⁽¹⁴⁷⁾. O dispositivo foi fabricado sobre substrato de silício num processo Bosch do tipo Corrosão iônica profunda e a tampa de vidro foi colada através de um processo de Colagem anódica. A profundidade dos canais do dispositivo era 40 µm e o canal de nanoprecipitação apresentava a largura e o comprimento de 60 µm e 1,5 cm respectivamente, [Figura 1.8](#).

Figura 1.8 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D do tipo União-T com canal central fabricado sobre substrato de silício. Adaptada da referência ⁽¹⁴⁷⁾ com autorização da *American Chemical Society*.

Para calcular o tempo de mistura do dispositivo os autores utilizaram a equação [\(1.7\)](#),

$$\tau_{mix} = \frac{w_f^2}{4 * D} \approx \frac{w_0^2}{9 * (1 + R_Q)^2 * D} \quad (1.7)$$

Esta equação segue o princípio de conservação da massa ⁽¹²⁹⁾ e é específica para estruturas como a mostrada na [Figura 1.8](#), cujos canais têm a mesma profundidade e são de secção transversal retangular.

Os autores estimaram o tempo de agregação para o sistema deles na ordem dos 9 ms. Ao variarem a relação de fluxo entre 7,5 e 45, eles obtiveram tempos de mistura entre 5,5 ms e 0,189 ms. Ao ser menor o tempo de mistura do que o de agregação, não foi observado uma variação significativa do tamanho da partícula com a relação de fluxo. Para estas condições o tamanho variou entre 100 nm e 107 nm. Para relações de fluxo de valores 5 e 4, os

tempos de mistura foram de aproximadamente 11 ms e 16 ms respectivamente. Os tamanhos obtidos para estes valores de relação de fluxo foram 200 nm e 210 nm, respectivamente. Segundo os autores este aumento deve-se à dependência do tamanho com a cinética da mistura para tempos de mistura maiores do que o tempo de agregação. Os autores também observaram que para as mesmas condições de trabalho, as nanopartículas obtidas pelo método em batelada apresentaram maiores valores de tamanho e índice de polidispersão ⁽¹⁴⁷⁾.

Min e colaboradores relataram um dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D fabricado com múltiplas camadas de Poliamida ⁽¹⁴⁸⁾. A focalização 3D foi obtida através de duas Uniões-T para o confinamento do fluido central nas direções horizontal e vertical, [Figura 1.9a](#). Com o objetivo de aumentar o volume de produção, os autores realizaram o escalonamento através da paralelização de oito unidades num mesmo dispositivo, [Figura 1.9b](#).

Figura 1.9 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D fabricado com camadas de Poliamida. a) Visualização 3D de um dispositivo. Duas Uniões-T fazem a focalização nas direções horizontal e vertical. b) Representação esquemática da paralelização de 8 dispositivos numa mesma estrutura. c) Nanopartículas de PEG-PLGA geradas com o dispositivo. Barra de escala representa 200 nm. Adaptada da referência ⁽¹⁴⁸⁾ com autorização da *Royal Society of Chemistry*.

Para fabricar o dispositivo os autores usinaram sete lâminas de Poliamida com laser UV. As camadas foram empilhadas e alinhadas com ajuda de pinos de metal e furos usinados previamente. Um revestimento de adesivo térmico hidrofóbico (fluoroetileno propileno) permitiu uma união resistente entre as diferentes camadas e um aumento das características hidrofóbicas da Poliamida. Testes de resistência mostraram que o dispositivo resistiu às pressões de trabalho de até 16,3 MPa.

Nos testes de produção de nanopartículas poliméricas de PEG – PLGA, variaram-se os seguintes parâmetros: vazão total, relação de fluxo,

concentração e peso molecular do polímero. Como resultado os autores geraram partículas com tamanhos desde 50 nm até 150 nm de forma controlada e reprodutível, [Figura 1.9c](#).

Um dos interesses dos autores com este desenvolvimento foi aumentar o volume de produção que poderia ser alcançado com a estrutura proposta. Com esta finalidade eles utilizaram oito dispositivos de nanoprecipitação em paralelo. O funcionamento do conjunto foi comparado com o funcionamento de só uma unidade e os resultados foram os mesmos. Por outro lado, com os dispositivos em paralelo conseguiram aumentar a vazão de trabalho em até 24 mL/min ($40 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$). Em função da concentração de PEG – PLGA utilizada, esta vazão de trabalho representa uma produção de 12,9 g/h de nanopartículas poliméricas. Esta quantidade é 39 vezes maior do que os valores de produção alcançados por outros trabalhos mencionados neste artigo.

Na [Tabela 1.2](#) apresentam-se diferentes trabalhos realizados que combinam a focalização hidrodinâmica e a geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação em dispositivos microfluídicos. Nesta tabela foram sumarizados os aspectos relevantes dos artigos analisados. Os materiais mais utilizados pelos diferentes autores são o PDMS, o vidro e o silício, entre outros. Estes materiais tem a desvantagem de não suportarem elevadas pressões de trabalho. Os microcanais feitos em PDMS deformam-se ao aumentar a pressão devido às vazões de trabalho, no entanto o vidro e silício podem quebrar. Como consequência existe um limite no nível de produção que se pode alcançar com os dispositivos fabricados com estes materiais. Pelo geral as vazões máximas de trabalho chegam até algumas poucas centenas de $\mu\text{L}/\text{min}$. Desde o ponto de vista da técnica de fabricação, o trabalho com silício e vidro precisa de tecnologias específicas de processos de microeletrônica que precisam de equipamentos que podem ser complexos e/ou custosos. Os dispositivos em PDMS, no entanto, são simples de serem fabricados por utilizar processos de micromoldagem.

A tecnologia LTCC, embora em menor proporção, também tem sido empregada para a fabricação de dispositivos microfluídicos. Esta tecnologia será comentada com maiores detalhes nas próximas seções. Porém, como comparação, esta tecnologia precisa de equipamentos menos sofisticados do

que os empregados para dispositivos de vidro e silício e podem ser fabricados sistemas microfluídicos que suportem pressões de trabalho maiores dos que as contrapartes mencionadas.

De forma geral, os diferentes trabalhos analisados na [Tabela 1.2](#) avaliaram os efeitos das variáveis de processos como concentração de reagentes, relações de fluxo, vazão total e dimensões dos dispositivos, nos tamanhos das nanopartículas ou nanocápsulas geradas. Os autores destes trabalhos concordaram que o processo de nanoprecipitação depende fortemente da qualidade do processo de difusão nos microcanais e seu controle. Eles relataram uma diminuição no tamanho das partículas com o aumento da relação de fluxo entre as fases orgânica e aquosa, com o aumento da vazão total, com a diminuição da concentração dos reagentes, assim como com a diminuição das dimensões dos canais microfluídicos. Isto é devido à diminuição do tempo de difusão nestas condições. Diferentes autores concordaram que o tamanho das nanopartículas depende da componente microfluídica do processo quando o tempo de difusão é maior do que o de agregação. Quando o tempo de difusão é menor do que o de agregação o tamanho das nanopartículas somente varia com as concentrações dos materiais precursores.

Uma limitação observada na maioria dos trabalhos apresentados é o intervalo de vazão em que os dispositivos operam. As vazões relatadas pela maioria dos autores estavam no intervalo de 0,5 $\mu\text{L}/\text{min}$ ($0,00083 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$) até 0,2 mL/min ($0,33 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$). Isto é devido às limitações de pressão do sistema em função do substrato utilizado. Para trabalhos em escala de laboratório, operar com baixas vazões é uma vantagem devido aos reduzidos volumes de reagentes utilizados. No entanto, quando o objetivo, como no presente trabalho, é se aproximar de dispositivos que possam ser usados em escalas de produção maiores, então é uma necessidade projetar dispositivos que possam trabalhar com fluxos e pressões maiores.

Uma variante utilizada por alguns autores com o objetivo de aumentar as vazões de trabalho e, portanto os níveis de produção, foi a paralelização ou escalonamento de dispositivos microfluídicos. Esta técnica possibilitou aos autores projetar um sistema microfluídico integrado por vários dispositivos iguais, que juntos trabalham em vazões maiores, porém com o mesmo

desempenho de um dispositivo individual. Neste sentido apresentaram-se dispositivos com vazão total de trabalho de até 24 mL/min ($40 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$).

Segundo a equação (1.6), o tempo de mistura depende diretamente do quadrado da largura do fluido focalizado. Esta largura depende diretamente da largura do canal de nanoprecipitação, segundo a equação (1.3). Em outras palavras, o tempo de difusão depende diretamente do quadrado da largura do canal de nanoprecipitação. Por este motivo, para reduzir os tempos de difusão e diminuir os tamanhos das nanopartículas geradas é uma tendência destes sistemas apresentarem canais de nanoprecipitação com larguras na ordem das dezenas até umas poucas centenas de micrômetros, como especificado nas dimensões relatadas na [Tabela 1.2](#).

Ao analisar as equações (1.3) e (1.6) pode-se perceber que o tempo de mistura pode ser definido pelas dimensões do dispositivo e pela relação de fluxo entre as fases. Como mencionado anteriormente, embora não apareça explicitamente refletido nestas equações, este tempo também pode ser definido com ajuda da vazão total pelo dispositivo. Uma opção para aumentar o nível de produção de um dispositivo microfluídico independente poderia ser através do aumento das dimensões do canal de nanoprecipitação. Numa primeira aproximação este aumento provocaria um aumento do tempo de difusão, porém o efeito poderia ser compensado através do aumento da relação de fluxo e da vazão total pelo dispositivo. Como a dimensão do canal é constante no processo e os outros parâmetros mencionados podem variar então o valor de tempo de difusão pode ser ajustado até ser comparável com os relatados na literatura com dispositivos de menores seções transversais. Como o ajuste também pode ser feito através da vazão total pelo dispositivo, o resultado final seria um dispositivo que poderia gerar os mesmos tamanhos de partículas, porém em vazões maiores com o consequente aumento do volume de produção.

Tabela 1.2 Dispositivos de focalização hidrodinâmica empregados na geração de nanopartículas e nanocápsulas pela rota da nanoprecipitação.

Focalização / Estrutura	Material	Técnica de Fabricação	Variáveis de Processo	Dimensões CN (LxHxC) / D _H	Q _T (mL/min) [x10 ⁻⁸ m ³ /s]	T _P (nm)/PDI	Ref
2D / União-T com canal central	• PDMS	• Processo padrão de micromoldagem	• Concentração de materiais • Relação de fluxos	20 µm x 60 µm x 1 cm / 30 µm	0,5x10 ⁻³ – 10x10 ⁻³ [0,000833 – 0,0167]	10 – 50	(130)
3D / Focalização vertical seguida de União-T com canal central	• PDMS	• Processo padrão de micromoldagem	• Concentração de reagentes • Relação de fluxos	20 µm x 100 µm x ? / 33,3 µm		20 – 230	(136, 137)
2D / União-Y com canal central	• Vidro	• Procedimento Fotolitográfico seguido de ataque químico	• Concentração de reagentes • Relação de fluxos • Dimensões do dispositivo	130 µm x 53 µm x 3 cm / 75,3 µm 80 µm x 29 µm x 3cm / 42,6 µm 57 µm x 17 µm x 3cm / 26,2 µm	5x10 ⁻³ – 33x10 ⁻³ [0,00833 – 0,055]	100 – 200	(134)
2D / Focalização de fluidos paralelos	• PDMS	• Técnica de litografia macia	• Peso moléculas do polímero • Concentração do polímero • Relação de fluxos		0,174 – 0,198 [0,29 – 0,33]	50 – 200	(149)
2D / União-Y com canal central	• Vidro	• Procedimento Fotolitográfico padrão seguido de ataque químico	• Concentração do ativo farmacêutico • Concentração de surfactante • Vazão total • Relação de fluxos	100 µm x 80 µm x 4,5 cm / 88,9 µm	0,1 – 0,198 [0,167 – 0,33]	100 - 1200	(132)

Q_T: Vazão total do dispositivo; T_P: Tamanho das partículas; PDI: índice de polidispersão; CN: Canal de nanoprecipitação; LxHxC: Largura x Altura x Comprimento;

D_H: Diâmetro Hidráulico.

Focalização / Estrutura	Material	Técnica de Fabricação	Variáveis de Processo	Dimensões CN (LxHxC) / D _H	Q _T (mL/min) [x10 ⁻⁸ m ³ /s]	T _P (nm)/PDI	Ref
3D / Focalização com tubo Kovar centralizado em canal de nanoprecipitação	• LTCC	• Processo padrão de fabricação LTCC	• Concentração do ativo farmacêutico • Vazão total • Relação de fluxos • Tensão aplicada		0,5 – 1 [0,83 – 1,67]	100 – 800	(138)
3D / Montagem coaxial de dois tubos capilares de através de uma junção em cruz	• Aço inox	• Montagem manual de partes comercialmente disponíveis	• Concentração de reagentes • Relação de fluxos • Dimensões do dispositivo	600 µm x 600 µm x 30 cm / 600 µm 130 µm x 130 µm x 30 cm / 130 µm	0,011 – 3,5 [0,0183 – 5,83]	35 – 350	(150)
2D / União-T com canal central	• Silício (Dispositivo) • Vidro (Tampa)	• Processo Bosch do tipo Corrosão iônica profunda • Ligação anódica	• Concentração de materiais • Relação de fluxos	60 µm x 40 µm x ? / 48 µm	45x10 ⁻³ – 54x10 ⁻³ [0,075 – 0,09]	102 – 325 / 0,18 – 0,38	(147)
3D / Focalização vertical seguida de União-T com canal central (Sistema Paralelizado)	• PDMS	• Processo de micromoldagem • Fotolitografia de multicamadas e litografia macia	• Concentração de reagentes • Relação de fluxos	20 µm x 100 µm x 1 cm / 33.3 µm	0,426 [0,71]	13 – 150	(139)
3D / União-T com canal central nas direções horizontal e vertical (Sistema Paralelizado)	• Poliamida	• Usinagem a laser • Laminação de múltiplas camadas	• Concentração de reagentes • Relação de fluxos • Vazão total	300 µm x 125 µm x 1,5 cm / 176,5 µm	0,078 – 24 [0,13 – 40]	50 – 150	(148)

Q_T: Vazão total do dispositivo; T_P: Tamanho das partículas; PDI: índice de polidispersão; CN: Canal de nanoprecipitação; LxHxC: Largura x Altura x Comprimento; D_H: Diâmetro Hidráulico.

Focalização / Estrutura	Material	Técnica de Fabricação	Variáveis de Processo	Dimensões CN (LxHxC) / D_H	Q_T (mL/min) [x10⁻⁸ m³/s]	T_P (nm)/PDI	Ref
3D / Montagem coaxial de dois tubos capilares	• Vidro	• Montagem manual de tubos capilares de vidro comercialmente disponíveis e fabricados no laboratório	• pH		1,83 [3,05]	150 – 350	(151)
3D / Montagem coaxial de dois tubos capilares	• Vidro	• Montagem manual de tubos capilares de vidro comercialmente disponíveis e fabricados no laboratório	<ul style="list-style-type: none"> • Relação de fluxos • Dimensões do dispositivo • Condições de fluxo (co-fluxo ou contra-fluxo) 	1 mm x 1 mm x ? / 1 mm	0,09 – 0,138 [0,15 – 0,23]	190 – 650	(98, 152)

Q_T: Vazão total do dispositivo; T_P: Tamanho das partículas; PDI: índice de polidispersão; CN: Canal de nanoprecipitação; LxHxC: Largura x Altura x Comprimento; D_H: Diâmetro Hidráulico.

1.7.3. Geração de nanoemulsões em microcanais

Outro campo de aplicação da microfluídica é a geração de nanoemulsões. Semelhante aos sistemas de geração de nanoemulsões em batelada, com os dispositivos microfluídicos podem ser geradas emulsões do tipo OA e AO. Uma vantagem que têm a geração de nanoemulsões com dispositivos microfluídicos sobre os métodos convencionais é um melhor controle do tamanho e dispersão da nanoemulsão gerada; a possibilidade de geração de nanoemulsões complexas do tipo Água em Óleo em Água (AOA) ou Óleo em Água em Óleo (OAO); a possibilidade de controlar a quantidade de gotas que podem estar no interior de uma gota maior que faz parte de uma emulsão, entre outras. Uma limitação destes sistemas, ao compará-los com os métodos convencionais, é o reduzido volume de produção.

Os métodos de emulsificação em microcanais podem ser divididos em duas aproximações: a fabricação das gotas individualmente, uma por uma (conhecida como aproximação *Bottom-UP*); e a formação de gotas devido às turbulências geradas no processo de mistura num dispositivo ⁽¹⁵³⁾. A primeira abordagem caracteriza-se pelo nível de controle do tamanho das gotas da nanoemulsão, assim como por uma distribuição estreita na variação dos tamanhos destas. Porém, pela sua própria natureza, uma desvantagem deste método é o reduzido nível de produção. A segunda aproximação caracteriza-se por um aumento no nível de produção, porém o controle sobre o tamanho das gotas da nanoemulsão e sua distribuição diminui.

Quando pesquisado na base de dados *Scopus* sobre micro e nanoemulsões, foi encontrado um total de 21.226 trabalhos e 4.159 patentes até outubro de 2015. Porém, quando pesquisado sobre micro e nanoemulsões realizadas com dispositivos microfluídicos o tema foi reportado em 148 publicações, o que representa 0,7% do total. Do total de trabalhos registrados, a área de conhecimento de farmacologia abarcou 18,3% dos trabalhos e 3,4% das patentes. Foram encontradas três patentes na base de dados sobre dispositivos para realizar esta operação.

1.7.3.1. Geração de nanoemulsões pelo método *Bottom-Up*

Na [Tabela 1.3](#) apresenta-se o estudo de uma seleção de artigos que tratam o tema da geração de nanoemulsões em dispositivos microfluídicos passivos. Os dispositivos apresentados nesta tabela referem-se aos que geram a nanoemulsão pelo método *Bottom-Up*. Nesta metodologia de obtenção de emulsões, os dispositivos microfluídicos relatados com maior frequência foram os de focalização hidrodinâmica 2D e 3D com restrição e os de União-T. Também têm sido relatados dispositivos que utilizam membranas, restrições microfluídicas, assim como zonas de impacto, entre outros.

A focalização hidrodinâmica explicada em secções anteriores tinha como objetivo a mistura, por difusão, de dois líquidos. Na secção atual, a focalização hidrodinâmica é utilizada com o objetivo de fazer nanoemulsões. A diferença fundamental entre os dois processos consiste nos fluidos empregados. No processo de mistura os fluidos são miscíveis, no entanto para a geração de nanoemulsões, os líquidos empregados são imiscíveis.

Ao realizar nanoemulsões em canais microfluídicos, as características hidrofóbicas ou hidrofílicas do material utilizado para a construção do dispositivo são importantes devido a que determinam a molhabilidade das paredes pela fase contínua. Para uma emulsão do tipo AO é interessante que a superfície dos microcanais tenha características hidrofóbicas, desta forma a fase contínua (óleo) permanece em contato com as paredes enquanto a fase dispersa (água) é repelida para o interior do canal. Para emulsões do tipo OA a superfície dos microcanais deve ser hidrofílica. Devido à complexidade das emulsões que se podem obter em dispositivos microfluídicos, em muitas situações é necessário realizar tratamentos seletivos nas superfícies dos microcanais com o objetivo de ajustar as características superficiais desejadas. Ao realizar nanoemulsões de ordem superior, por exemplo, do tipo AOA, precisa-se da combinação de superfícies hidrofóbicas e hidrofílicas no mesmo dispositivo.

Entre os materiais mais utilizados encontram-se o PDMS e o vidro, embora materiais como o silício, aço inox e cerâmicas também tenham sido utilizados.

As variáveis de processo que os autores relataram com maior frequência foram, a relação de fluxo entre as vazões de entradas, as vazões das diferentes fases, as pressões de entrada do sistema, assim como a concentração de reagentes, entre outros.

Como mencionado anteriormente, a obtenção de nanoemulsões pela aproximação *Bottom-Up* tem a vantagem do controle sobre as características das gotas geradas (tamanho e distribuição de tamanhos) uma vez que cada gota é gerada uma por vez. Isso faz com que, uma vez definido o regime de trabalho, obtenham-se nanoemulsões monodispersas. Com esta aproximação, a obtenção de emulsões com diâmetros de gotas menores do que 1 μm foram relatadas num número reduzido de trabalhos [\(153-156\)](#). Isto é devido a que com estes sistemas pelo geral obtêm-se gotas de diâmetros comparáveis ao diâmetro hidráulico dos microcanais utilizados.

Como se pode observar na [Tabela 1.3](#), as vazões de trabalho destes dispositivos são baixas e, portanto sua produção também é baixa. Em parte, pela natureza de alguns dos materiais utilizados para a fabricação que podem quebrar ou deformar ao aumentar a pressão devido ao aumento da vazão total pelo dispositivo. Dos artigos estudados a máxima vazão de trabalho foi de 0,372 mL/min [$0,62 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], exceto para os dispositivos de homogeneização de alta pressão onde a vazão máxima foi de 54 mL/min [$90 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 4 L/min [$6666,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], e para um dos dispositivos de focalização 2D fabricado em aço inox onde os autores conseguiram vazões até 833 mL/min [$1388,3 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$].

Tabela 1.3 Dispositivos para geração de nanoemulsões pelo método *Bottom-UP*.

Estrutura / Nanoemulsão	Material	Técnica de Fabricação	Variáveis de Processo	Q_T (mL/min) [x10 ⁻⁸ m ³ /s]	T_M	Ref
Focalização Hidrodinâmica 2D através de um orifício / AO	<ul style="list-style-type: none"> PDMS (Canais) Vidro (Tampa) 	<ul style="list-style-type: none"> Litografia macia 	<ul style="list-style-type: none"> Relação de fluxo entre as vazões Vazão de óleo 	0,252 [0,42]	Centenas de nanômetros	(154)
União-T e Focalização Hidrodinâmica 2D com restrição / OA	<ul style="list-style-type: none"> Quartzo 	<ul style="list-style-type: none"> Microusinagem 	<ul style="list-style-type: none"> Vazão fase contínua Vazão fase dispersa 	0,372 [0,62]	30 µm - 120 µm	(157)
Duas Uniões-T em série / AOA	<ul style="list-style-type: none"> Vidro 	<ul style="list-style-type: none"> Ataque químico isotrópico 	<ul style="list-style-type: none"> Vazões das diferentes fases 	~ 23,8x10 ⁻³ [0,0396]	83 µm - 175 µm	(158)
Membrana / AO - OA	<ul style="list-style-type: none"> Cerâmica Polimérica Metálica Silício 		<ul style="list-style-type: none"> Porosidade da membrana Tipo de membrana Pressão da fase dispersa. Vazão da fase contínua 	0,01 m ³ /(m ² h) - 1 m ³ /(m ² h)	0,2 µm - 300 µm	(153)
Focalização Hidrodinâmica 3D / AOA e OAO	<ul style="list-style-type: none"> Vidro 	<ul style="list-style-type: none"> Múltiplos Capilares coaxiais 	<ul style="list-style-type: none"> Dimensões do dispositivo Vazões das entradas 	0,06 – 0,342 [0,1 - 0,57]	Min: 1 µm	(15, 159)
Focalização Hidrodinâmica 3D com restrição de saída / OA	<ul style="list-style-type: none"> PDMS 	<ul style="list-style-type: none"> Litografia macia 	<ul style="list-style-type: none"> Vazões das entradas 	0,075 – 0,372 [0,125 - 0,62]	11 µm - 42 µm	(160)

Q_T : Vazão total do dispositivo; T_M : Tamanho da nanoemulsão.

Estrutura / Nanoemulsão	Material	Técnica de Fabricação	Variáveis de Processo	Q_T (mL/min) [x10⁻⁸ m³/s]	T_M	Ref
Focalização Hidrodinâmica 2D com restrição de saída / AO	• PDMS	• Litografia macia	• Vazão de entrada	0,33x10 ⁻³ [0,00055]	23 µm	(161)
Duas etapas de focalização Hidrodinâmica 2D / AOA	• PDMS	• Litografia macia	• Vazões de entrada	0,078 – 0,126 [0,13 - 0,21]	41 µm - 72 µm	(162)
União-T / AO	• PDMS	• Litografia macia	• Vazões de entrada	5,5x10 ⁻³ [0,0092]	93 µm	(163)
Focalização 2D com restrição / OA	• Aço Inox	• Microusinagem	• Vazão total • Ângulo da contração • Diâmetro do orifício • Comprimento do orifício • Diâmetro do canal de emulsificação	50 [83,3] ≤ Q _T ≤ 833 [1388,3]	7 µm – 30 µm	(164, 165)
Focalização Hidrodinâmica 3D / AO	• PDMS • Vidro	• Photolithography • Litografia macia • Plasma de oxigênio	• Relação de pressões de entradas		60 µm - 415 nm	(166)
Restrição hidráulica, cotovelos 2D, Bifurcação Y	• Silício • Vidro	• Corrosão iônica profunda seca • Colagem anódica	• Tamanho da pré- emulsão • Pressão de entrada	5 MPa ≤ P ≤ 30 MPa 18 [20] ≤ Q _T ≤ 54 [90]	393 nm - 4,5 µm	(155)

Q_T : Vazão total do dispositivo; T_M : Tamanho da nanoemulsão.

Estrutura / Nanoemulsão	Material	Técnica de Fabricação	Variáveis de Processo	Q_T (mL/min) [$\times 10^{-8}$ m ³ /s]	T_M (nm)	Ref
Homogeneização de alta pressão / AO			<ul style="list-style-type: none"> Vazão total Concentração de surfactante 	500 [833,3] $\leq$ $Q_T \leq 4 \times 10^3$ [6666,67]	100 nm – 100 μ m	(167)
Arranjo de microfuros / AOA	<ul style="list-style-type: none"> Silício Vidro Aço Inox 		<ul style="list-style-type: none"> Concentração de reagentes Vazão de entrada 	Vazão fase aquosa 0,828 [1,38] – 3,3 [5,55] Pressão fase dispersa 5,1 kPa $\leq$ P $\leq$ 6 kPa	26 μ m - 31,5 μ m	(168)
Microfluidizador de alta pressão com compartimento Y e Z / OA			<ul style="list-style-type: none"> Pressão de entrada Número de passes Tempo de emulsificação Tipo de Óleo pH Concentração de partículas 	47 MPa $\leq$ P $\leq$ 60 MPa	45 nm - 832 nm	(156)

Q_T : Vazão total do dispositivo; T_M : Tamanho da nanoemulsão.

Na [Figura 1.10a](#) apresenta-se um dispositivo realizado por Anna e colaboradores ⁽¹⁵⁴⁾. Este é um exemplo de dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D com restrição. A restrição D tem uma largura de 43,5 μm . Dois líquidos imiscíveis, óleo e água, foram utilizados para realizar uma nanoemulsão do tipo AO. Os fluidos laterais de óleo exercem uma pressão e estresse viscoso sobre o fluido central de água forçando-o através da restrição, [Figura 1.10a](#) e [Figura 1.10b](#). Em dependência da relação de fluxo empregada, assim como das vazões de entrada e as tensões superficiais entre os dois fluidos, o jato focalizado pode quebrar em gotas no próprio interior da restrição ou ao sair dela. Os autores realizaram vários experimentos onde modificaram as relações de fluxo entre as fases assim como a vazão de óleo. Como resultado eles observaram diferentes regiões de trabalho. Dentre estas, duas regiões caracterizaram-se por gerar emulsões monodispersas. Em uma destas zonas de trabalho os tamanhos das gotas geradas eram comparáveis com a largura da restrição e independentes das vazões de entrada. Na outra, os tamanhos das gotas eram menores do que a largura da restrição e dependentes da relação de fluxo das vazões de entradas, como se pode observar na [Figura 1.10b](#) e [Figura 1.10c](#). Os autores fabricaram outro dispositivo com restrição de 10 μm , como resultado geraram gotas de centenas de nanômetros.

Figura 1.10 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D (União-T com canal central seguido de Orifício) fabricado em PDMS para geração de nanoemulsão em microcanais. a) Canais e dimensões: $w_o = 278 \mu\text{m}$, $w_i = 197 \mu\text{m}$, $H_f = 161 \mu\text{m}$, $D = 43,5 \mu\text{m}$, $W = 963 \mu\text{m}$, altura $117 \mu\text{m}$. b) Experiência realizada com relação de fluxo (Q_o/Q_A) 40 e vazão de óleo (Q_o) 0,252 mL/min [$0,42 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. c) $Q_o/Q_A = 400$ e $Q_o = 0,252 \text{ mL/min}$ [$0,42 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. Adaptada da referência ⁽¹⁵⁴⁾ com autorização da AIP Publishing.

Chu, Shah e colaboradores apresentaram um dispositivo microfluídico para a geração de nanoemulsões complexas, como se mostra na

[Figura 1.11a](#) ^(15, 159). O dispositivo, fabricado com capilares coaxiais de vidro, baseia seu funcionamento no princípio da focalização hidrodinâmica 3D e o efeito de gotejamento que esta focalização propicia quando utilizados dois líquidos imiscíveis. Com este dispositivo é possível gerar emulsões múltiplas como mostrado na [Figura 1.11b](#). Na primeira etapa do dispositivo gera-se uma emulsão simples na tubulação de transição (o segundo nível de emulsão). À saída da tubulação de transição gera-se o primeiro nível de emulsão. Embora a emulsão apresentada na [Figura 1.11b](#) represente apenas dois níveis de emulsão, os autores obtiveram até três níveis de emulsão ao realizar modificações no dispositivo. Com esta aplicação, foi mostrada a possibilidade de controlar a dispersão das gotas geradas, assim como o número e tamanho das gotas internas de forma independente. Realizou-se o controle do tamanho e da quantidade de gotas no interior das gotas maiores através do ajuste das relações de vazões dos fluxos das diferentes entradas. Os diâmetros das gotas obtidas foram inversamente proporcionais à velocidade do fluxo envolvente. A maior vazão de trabalho referida foi de 0,342 mL/min [$0,57 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e o menor tamanho de emulsão foi 1 μm .

Figura 1.11 Geração de nanoemulsões complexas. a) Dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D para geração de emulsões. b) Emulsões complexas geradas. Em filas mostra-se o aumento do número de gotas internas. Em coluna mostra-se o aumento do tamanho das gotas internas. A barra na esquina inferior direita representa 200 μm . Adaptada das referências ^(15, 159) com autorização da *John Wiley and Sons*.

Na aproximação *Bottom-Up* para a geração de nanoemulsões, uma limitação dos sistemas é que os tamanhos das gotas dependem das dimensões dos microcanais utilizados. Desta forma, com o intuito de diminuir estes tamanhos de gotas uma variante seria a diminuição dos diâmetros hidráulicos dos microcanais. Em termos práticos, a diminuição do diâmetro hidráulico para valores de dezenas de micrômetros ou menores representa a possibilidade de entupimento pelo possível acúmulo de material particulado, além de um considerável aumento da queda de pressão no dispositivo para um mesmo valor de vazão. Para contornar estas limitações Jeong e colaboradores utilizaram a focalização hidrodinâmica 3D na obtenção de nanoemulsões do tipo AO em um dispositivo microfluídico fabricado em PDMS ⁽¹⁶⁶⁾. Uma representação esquemática do dispositivo projetado pode ser visto na [Figura 1.12a](#). Ao centralizar os canais da fase aquosa e da restrição em relação ao canal por onde circula o óleo, eles conseguiram um efeito de focalização 3D da fase aquosa. Com as condições certas de operação forma-se um cone conhecido como *Cone Taylor*. Como resultado gera-se um fio fino de água a partir da ponta do cone que termina quebrando em gotas com tamanhos de alguns poucos micrômetros ou menores. Na [Figura 1.12b](#) pode-se observar a formação deste fio ao variar as condições de operação do sistema proposto. Neste trabalho, a variável de processo utilizada foi a relação entre as pressões de entradas de água e óleo. Os autores perceberam uma variação do regime de trabalho do dispositivo e dos tamanhos das gotas geradas em função da relação de pressões como se apresenta na [Figura 1.12c](#). Para maiores relações de pressão os diâmetros das gotas formadas dependem das dimensões dos canais do dispositivo. Conforme a relação de pressão diminui chega-se ao segundo regime de trabalho onde se obtém o efeito de gotejamento do jato focalizado e uma diminuição dos diâmetros de gota, [Figura 1.12b](#) relação de pressão 0,93 e 0,9. A transição para o próximo regime de operação, onde nanoemulsões são geradas, acontece neste dispositivo para uma relação de pressão de 0,87, [Figura 1.12b](#) relação de pressão 0,87 e 0,84. Com este dispositivo os autores conseguiram gerar emulsões com tamanhos de gotas até 415 nm.

Figura 1.12 Dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D para geração de micro e nanoemulsões. a) Visualização esquemática dos canais de focalização do dispositivo. b) Efeito da variação do regime de trabalho em função da relação de pressões de entrada de água e óleo. c) Variação dos diâmetros das gotas obtidas em função da relação de pressões e transição pelos diferentes regimes de trabalho do dispositivo. Adaptada da referência [\(166\)](#) com autorização da *Royal Society of Chemistry*.

Finke e colaboradores realizaram um estudo com diferentes estruturas microfluídicas para gerar nanoemulsões e nanoemulsões pelo método de homogeneização de alta pressão. Na [Figura 1.13a](#) apresentam-se as diferentes estruturas estudadas pelos autores neste trabalho. Para a geração das nanoemulsões os autores começaram por uma pré-emulsão com tamanhos de gotas entre $5\mu\text{m}$ e $16\mu\text{m}$. Uma bomba fluídica de alta pressão insere a pré-emulsão no dispositivo, onde é direcionada até a restrição. Devido à pressão de entrada, na restrição concentram-se elevados valores de energia que são aplicados às gotas da pré-emulsão. Como resultado as gotas dividem-se em gotas menores. No canal Z as maiores concentrações de energia estão localizadas nas mudanças de direção do canal. Já no canal com Orifícios, as maiores concentrações de energia estão localizadas em cada orifício. Na estrutura tipo Y, a pré-emulsão é dividida em dois na bifurcação para

posteriormente direcionar os dois fluídos até uma zona de colisão. As forças geradas devido à colisão provocam a divisão das gotas. As pressões de entradas aplicadas no sistema variaram entre 5 MPa e 30 MPa. Na [Figura 1.13b](#) apresentam-se os resultados dos tamanhos das micro e nanoemulsões geradas em função da pressão de entrada do sistema para as diferentes estruturas. Os autores obtiveram tamanhos de gotas na ordem dos 393 nm com o dispositivo Y4 para pressões de 30 MPa. Baseados nas experiências realizadas, os autores concluíram que os canais com restrições tipo orifício e Y são os mais eficientes desde o ponto de vista de ruptura das gotas da pré-emulsão e consequente geração de nanoemulsões.

Figura 1.13 Dispositivos para geração de nanoemulsões através do método de homogeneização de alta pressão. a) Diferentes dispositivos fabricados em silício para a geração de nanoemulsões a partir de uma pré-emulsão (31 μm de profundidade), b) Variação do tamanho das gotas da emulsão de saída em função da pressão aplicada. Adaptada da referência [\(155\)](#) com autorização de Elsevier.

Ao analisar os dados referidos pelos diferentes autores e as técnicas e dispositivos mais comumente utilizadas para a geração de micro e nanoemulsões pelo método *Bottom-Up*, percebem-se três fatores importantes. Primeiramente, a maioria dos trabalhos reportam tamanhos de gotas de emulsão maiores do que 1 μm. Isto se deve à dependência destes tamanhos em relação aos diâmetros hidráulicos dos dispositivos utilizados. Para diminuir

esta fronteira é necessário construir dispositivos com diâmetros hidráulicos menores o que pode estar limitado pela técnica de construção utilizada, pela possibilidade de entupimento dos microcanais e pelo aumento da pressão do sistema para as mesmas condições de trabalho. Em segundo lugar, a maioria destes dispositivos trabalha em baixas vazões. Isto diminui sua possibilidade de utilização em sistemas que tenham como objetivo uma escala de produção industrial. Em terceiro lugar, dos dispositivos mencionados, aqueles que trabalham em vazões maiores correspondem aos sistemas microfluídicos de homogeneização de alta pressão [\(155, 156, 167\)](#) onde foram referidos dispositivos com possibilidade de trabalhar até 4000 ml/min. Uma diferença que estes sistemas têm com os outros, é que estes tinham como precursor uma emulsão previamente gerada com tamanhos de gotas maiores. Com estes dispositivos também foram reportados os menores tamanhos de gotas de emulsão, chegando até a ordem das dezenas de nanômetros. Por estas potencialidades (vazões maiores e maior qualidade de emulsão) é que vários autores concordam que estes sistemas são os mais utilizados para a obtenção de emulsões com tamanhos de gotas sub-micrométricos ou nanométricos. Por outro lado, estes sistemas caracterizam-se por uma elevada pressão de operação, o que em determinadas condições pode desestabilizar diversos tipos de nanopartículas. Nos artigos referenciados na [Tabela 1.3](#), com este princípio de funcionamento, as pressões referidas chegaram até 60 MPa.

1.7.3.2. Geração de nanoemulsões com micromisturadores

Os micromisturadores também têm sido utilizados na geração de nanoemulsões, porém observa-se na literatura que seu uso limita-se a um pequeno número de autores. Na [Tabela 1.4](#) apresenta-se o resultado de uma pesquisa realizada na base de dados *Scopus* sobre este tema. Ao combinar as palavras chave *microemulsion*, *nanoemulsion*, *emulsion* e *miniemulsion*, no singular e plural, com a palavra *micromixer* apareceram um total de 23 artigos reportados até outubro de 2015. Destes, selecionaram-se para constar na [Tabela 1.4](#) aqueles que ofereciam informação sobre o tipo de dispositivo microfluídico utilizado na obtenção da nanoemulsão.

Tabela 1.4 Dispositivos micromisturadores para geração de nanoemulsões.

Micromisturador / Nanoemulsão	Material	Técnica de Fabricação	Variáveis de Processo	Q_T (mL/min) [$\times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]	T_M /PDI	Ref
Sucessivos Microcanais em Y / OA	• Silício	• Processos padrões de microtecnologia	• Vazão total • Percentual de óleo	$5 [8,33] \leq Q_T \leq 30 [50]$	-	(169)
Divisão e recombinação / OA	• Aço inox • Alumínio • Resina acrílica	• Microusinagem	• Material do dispositivo • Número de etapas • Velocidade dos fluidos	$11 [18,33] \leq Q_T \leq 333,3 [555,5]$	800 nm – 40 μm	(170)
Interdigitado (Subcorrentes tipo Lamelar) / AO e OA	• Vidro • Aço Inox	• LIGA • Microusinagem	• Vazão total • Relação de fluxo	$3,3 [5,5] \leq Q_T \leq 38,3 [63,8]$	35 μm – 380 μm	(171)
Interdigitado (Subcorrentes tipo Lamelar) / OA			• Velocidade de fluxo • Diâmetro hidráulico canal de emulsão • Concentração de surfactante • Viscosidade dinâmica das fases contínua e dispersa • Relação entre as fases • Viscosidade aparente da dispersão • Tensão interfacial • Densidades das fases aquosa e dispersa	$0,7 \text{ m/s} \leq v \leq 2,1 \text{ m/s}$	600 nm - 7,8 μm	(172)

Q_T : Vazão total do dispositivo; T_M : Tamanho da nanoemulsão; PDI: Índice de polidispersão.

Micromisturador / Nanoemulsão	Material	Técnica de Fabricação	Variáveis de Processo	Q_T (mL/min) [$\times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]	T_M / PDI	Ref
Canal reto, zig-zag e serpentina (2D e 3D) / OA	• LTCC	• Processo padrão de fabricação LTCC	• Geometria • Vazão total	$18,3 [30,5] \leq Q_T \leq 36,7 [61,17]$	$4,7 \mu\text{m} - 36,7 \mu\text{m}$	(173)
Câmara cilíndrica com duplo pistão e restrições centrais / OA	• Aço Inox	• Microusinagem	• Queda de pressão • Quantidade de ciclos • Geometria do elemento de mistura • Concentração de monômero • Relação de volumes • Concentração de surfactantes	$0,5 \text{ MPa} \leq P \leq 2,5 \text{ MPa}$	$30 \text{ nm} - 200 \text{ nm} / 0,1 - 0,25$	(174, 175)
Micromisturadores tipo Cruz e T / AO	• PMMA	• Ataque químico	• Dimensões dos canais • Configuração do fluxo • Vazões das fases • Relação de vazão • Concentração de surfactante	$10 [16,7] \leq Q_T \leq 100 [166,7]$	$1 \mu\text{m} - 10 \mu\text{m}$	(176)
Vortex e Serpentina / AO	• LTCC	• Processo padrão de fabricação LTCC	• Vazão total • Concentração de reagentes • Relação de fluxos	Vortex $8,9 [14,8] \leq Q_T \leq 22,3 [37,1]$ Serpentina $4,2 [7] \leq Q_T \leq 4,44 [7,4]$	$100 \text{ nm} - 700 \text{ nm}$	(177)
Câmara cilíndrica com duplo pistão e restrições centrais / OA			• Quantidade de ciclos • Concentração de surfactantes	No. de ciclos 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150	$98 \text{ nm} - 132 \text{ nm} / 0,16$	(178)

Q_T : Vazão total do dispositivo; T_M : Tamanho da nanoemulsão; PDI: Índice de polidispersão.

Dos trabalhos apresentados podem-se extrair três princípios de funcionamento de micromisturadores utilizados na geração de emulsões. Os baseados na geração de padrões de fluxo do tipo *Lamelar* ^(171, 172), onde o mecanismo de formação de gotas pode ser definido predominantemente pela indução de forças de cisalhamento ou pelas instabilidades hidrodinâmicas do tipo Rayleigh – Plateau. Os baseados na formação de fluidos elongacionais convergentes e divergentes através de uma restrição ^(174, 175, 178). E aqueles baseados na advecção caótica gerada no interior de microcanais ^(169, 170, 173, 176, 177).

Independentemente do princípio empregado no micromisturador, as duas variáveis de processos mais mencionadas nos artigos foram a vazão total pelo dispositivo e a relação das vazões.

Os menores tamanhos de gotas expostos na [Tabela 1.4](#) correspondem aos dispositivos baseados em fluidos elongacionais convergentes e divergentes. Na [Figura 1.14a](#) apresenta-se uma representação esquemática deste tipo de dispositivo desenvolvido por Souilem e colaboradores ^(174, 175). Khan e colaboradores realizaram uma versão em tamanho reduzido deste dispositivo ⁽¹⁷⁸⁾. Estes dispositivos têm uma restrição central formada por uma peça de aço com orifícios de diâmetros entre 800 μm e 250 μm ^(174, 175, 178). Dois pistões fazem circular o fluido de uma câmara para outra repetidamente através da restrição. Os autores conseguiram ajustar a capacidade do dispositivo entre $5 \times 10^{-6} \text{ m}^3$ e $45 \times 10^{-6} \text{ m}^3$ em dependência da posição dos pistões ^(174, 175). O fluido é submetido a componentes elongacionais convergentes quando flui de uma câmara para o orifício e divergente quando vai do orifício para a outra câmara ⁽¹⁷⁴⁾. Como resultado deste regime de trabalho formam-se as gotas da emulsão. A diminuição dos tamanhos das gotas é função da quantidade de ciclos de trabalhos realizados e da queda de pressão do sistema, como se pode ver na [Figura 1.14b](#) e [Figura 1.14c](#). Com dispositivos com este esquema de trabalho os autores conseguiram gerar nanoemulsões com diâmetros de gotas no intervalo de 30 nm – 200 nm com índices de polidispersão entre 0,1 e 0,25. Quanto maior a pressão de trabalho do sistema, menor o tamanho das gotas e o índice de polidispersão.

Uma limitação destes dispositivos é que não permitem o trabalho em regime contínuo. Para operar, deve ser preenchido previamente com os fluidos que formarão a nanoemulsão. Depois dos ciclos de operação requeridos a

emulsão deve ser retirada do dispositivo. Segundo os autores, para 500 repetições, o tempo de trabalho pode variar entre 30 min e 60 min [\(133, 175\)](#).

Figura 1.14 Dispositivo micromisturador para geração de nanoemulsões baseado em fluido elongacionais convergentes e divergentes. a) Representação esquemática. b) Evolução do tamanho da gota da emulsão e do PDI em função do número de ciclos, $\Delta P = 10$ bar (■, □), $\Delta P = 15$ bar (●, ○). c) Evolução do tamanho das gotas em função da queda de pressão, 500 repetições. Adaptada das referências [\(174, 175\)](#) com autorização da *John Wiley and Sons*.

Mae e colaboradores fabricaram micromisturadores baseados no princípio de divisão e recombinação com o objetivo de gerar nanoemulsões do tipo OA sem a utilização de emulsificantes [\(170\)](#). O elemento básico de divisão e recombinação e um exemplo de distribuição destes elementos num dos dispositivos apresenta-se na [Figura 1.15a](#) e [Figura 1.15b](#). Uma das variáveis de processo utilizada pelos autores foi a vazão total pelo dispositivo. Na [Figura 1.15c](#) pode-se observar que os tamanhos das gotas tendem a diminuir ao aumentar esta variável. Os autores conseguiram gerar emulsões com tamanhos na ordem de 800 nm até 40 μm . A estabilidade da emulsão gerada, sem necessidade de surfactante, deve-se à formação de uma dupla camada elétrica na superfície do óleo provocada pela interação fluido – parede do canal. Os menores valores de tamanhos de gotas foram obtidos para as maiores vazões e menores concentrações de óleo. Com um dos dispositivos fabricados os autores conseguiram vazões totais de até 333 mL/min [$555 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], porém os resultados mostraram vários picos na distribuição de tamanhos.

Figura 1.15 Dispositivo micromisturador para geração de nanoemulsões baseado na divisão e recombinação de fluidos. a) Elemento básico de divisão e recombinação. b) Representação esquemática de um dos dispositivos micromisturadores fabricados pelos autores. c) Efeito do aumento da vazão total pelo dispositivo. Adaptada da referência ⁽¹⁷⁰⁾ com autorização de Elsevier.

Schianti e colaboradores utilizaram micromisturadores do tipo Vortex (Figura 1.16a) e Serpentina 3D (Figura 1.16c) para obter nanoemulsões do tipo AO ⁽¹⁷⁷⁾. A cerâmica foi selecionada como substrato e a tecnologia utilizada na fabricação foi LTCC. Com o dispositivo tipo Vortex os autores conseguiram gerar nanoemulsões com tamanhos de gotas que chegaram até a ordem dos 100 nm como pode se observar na Figura 1.16b. As vazões totais utilizadas nesses experimentos variaram desde 8,9 mL/min [$14,83 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] até 22,5 mL/min [$37,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. Com o dispositivo Serpentina 3D, os autores conseguiram realizar experimentos com vazões totais de 4,2 mL/min [$7 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 4,44 mL/min [$7,4 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. Não conseguiram utilizar vazões maiores devido ao excessivo aumento da pressão do sistema que ia além do suportado pelos conectores e elementos de bombeio. Para estas condições de experimentos, o valor médio de tamanhos de gotas obtidos foi de 770 nm. Os autores concluíram que o tamanho depende da vazão total pelos dispositivos.

Figura 1.16 Dispositivo micromisturador para geração de nanoemulsões do tipo AO. a) Vortex. b) Exemplo de medição de tamanho de gotas em experimento feito com o Vortex, tamanho médio obtido foi de 108 nm. c) Serpentina 3D. Adaptada da referência ⁽¹⁷⁷⁾ com autorização da IEEE, Copyright © 2014, IEEE.

Ao comparar os dados de vazões totais apresentados na [Tabela 1.3](#) e na [Tabela 1.4](#), observou-se uma tendência, na qual os dispositivos micromisturadores expostos na [Tabela 1.4](#) apresentaram uma vazão total maior do que os dispositivos expostos na [Tabela 1.3](#). Isto é devido a que as forças de cisalhamento, as instabilidades hidrodinâmicas e a advecção caótica são mais pronunciadas para maiores vazões. Este motivo também explica por que se observaram nos artigos analisados que o tamanho das gotas das nanoemulsões, geradas com micromisturadores, diminuiu com o aumento da vazão total pelo dispositivo.

1.8.TECNOLOGIA LTCC

A tecnologia LTCC deve suas siglas a seu nome em inglês “*Low Temperature Co-fired Ceramic*”. Embora tenha sido uma tecnologia concebida

inicialmente para ser utilizada na indústria eletrônica como substrato para a fabricação de circuitos eletrônicos, a sua utilização foi se expandindo até áreas como a fabricação de sensores e sistemas tridimensionais multicamadas.

Uma pesquisa realizada na base de dados Scopus revelou que na mesma aparecem registrados 3.829 trabalhos sobre LTCC, assim como 428 patentes até outubro de 2015. O primeiro registro sobre este tema na base de dados data do ano 1984. Desde então, as áreas do conhecimento mais ativas na publicação de trabalhos com esta tecnologia são as de Engenharia (71,6%), Ciência dos Materiais (41,2%), Física e Astronomia (28,5%), Ciência da Computação (15,6%), Engenharia Química (3%) e Química (2,5%). Quando limitada a pesquisa, as áreas de conhecimento relacionadas com a química e a farmacologia, o total de artigos encontrados foi 190. O que indica que a aplicação desta tecnologia nas referidas áreas ainda é incipiente.

Do total de trabalhos reportados, a revisão realizada pelo Prof. Góngora-Rubio e colaboradores ⁽¹²¹⁾ no ano 2001 é a mais citada, com um total de 335 citações.

As tecnologias *High Temperature Co-fired Ceramic (HTCC)* e *Screen Printing (SP)* são as precursoras da tecnologia LTCC. A origem da primeira situa-se no final da década de 1950. Já a origem da segunda ocorreu há 3000 anos, quando os asiáticos utilizavam-na em artes gráficas e na decoração. A sua utilização foi se expandindo até chegar à fabricação de circuitos, assim como eletrodos e sensores planos de camadas espessas expandiram-se a partir da impressão de diferentes filmes de tintas com propriedades elétricas sobre diferentes substratos ^(121, 179-184).

A origem da tecnologia *HTCC* situa-se em trabalhos conduzidos pela companhia RCA no final da década de 1950, assim como em estudos que nessa época estabeleceram as bases do processo tecnológico. Dentre estas bases ressaltam o desenvolvimento da tecnologia de fabricação das cerâmicas em estado verde, a criação de vias de interligação, os processos de laminação, etc. ⁽¹⁸⁵⁾.

Com a tecnologia *HTCC*, a temperatura utilizada no processo de sinterização das folhas de cerâmicas verdes estava em torno dos 1600 °C. Com o objetivo de diminuir a temperatura de sinterizado destes materiais, entre seus componentes químicos fundamentais, além da alumina, introduziram-se

compostos de vidro e diversos fundentes orgânicos. Isso fez com que a temperatura de sinterizado diminuísse de 1600 °C para aproximadamente 850 °C. Isto permitiu o desenvolvimento de pastas de materiais condutores com baixos níveis de resistividade, como pastas de ouro, prata, entre outros ⁽¹⁸⁵⁾. É esta a menor temperatura de fusão que dá o nome de tecnologia *LTCC* para diferenciá-la da *HTCC*.

A tecnologia *LTCC* une em si, as vantagens que por separados tinham a *HTCC* e o *SP* ⁽¹²¹⁾. Dentre estas vantagens podem-se mencionar: possibilidade de utilização de metais de elevada condutividade; disponibilidade de materiais dielétricos com baixo valor do parâmetro *Q*; possibilidade de utilização de resistores impressos; baixa temperatura de processamento; alta resolução de impressão dos condutores; uma única etapa de sinterização; bom controle da espessura da camada dielétrica; baixa rugosidade; possibilidade de utilização de uma quantidade elevada de camadas; coeficiente de expansão térmico semelhante ao do silício.

Desde meados da década de 1990 diferentes grupos de investigação começaram a diversificar os usos que se dava a tecnologia *LTCC*. Começou-se então a trabalhar no desenvolvimento de sensores e sistemas complexos tridimensionais, que além dos sensores, integram atuadores, microcanais, circuitos híbridos que os provém de inteligência, dentre outros elementos. Estes sistemas são conhecidos como *Mesosistemas* ^(121, 186, 187).

Diferentes equipes de trabalho tem utilizado a tecnologia *LTCC* na fabricação de dispositivos microfluídicos. A complexidade das estruturas microfluídicas projetadas com esta tecnologia variam entre os diferentes dispositivos. Podem se encontrar desde estruturas mais simples que podem ser chamadas de 2D até as mais complexas que podem ser chamadas de 3D. Os dispositivos 2D são projetados somente num plano. Os dispositivos 3D requerem mais esforço na concepção do projeto e as estruturas têm ramificações nos planos horizontal e vertical. A possibilidade de realizar estruturas tridimensionais complexas com esta tecnologia deve-se à própria natureza do processo de fabricação onde as estruturas são formadas a partir do empilhamento ou superposição de camadas de cerâmicas. Desta forma, durante a etapa de projeto, o projetista tem que visualizar em cada uma das camadas qual a região do dispositivo que deve ser projetada.

Com o objetivo de avaliar as dimensões típicas dos microcanais utilizados por diferentes grupos de trabalhos, analisaram-se artigos que relataram a fabricação de dispositivos microfluídicos com a tecnologia LTCC ([126](#), [173](#), [177](#), [188-212](#)). Como valor médio, os diâmetros hidráulicos dos microcanais reportados variaram entre 118 μm e 984 μm , porém também se reportaram canais onde os diâmetros hidráulicos chegaram até 60 μm como valor mínimo e 2 mm como valor máximo. Ao calcular a razão de aspecto (largura / altura) dos canais anteriores, pode-se perceber que a mesma varia como média entre 0,32 e 2,59, porém também foram registrados canais com razão de aspecto de 3,95 e 6,25. Os dados anteriores são importantes porque possibilitam entender os limites da tecnologia em função das experiências das outras equipes de trabalhos. Por uma parte, microcanais com diâmetros hidráulicos de valores baixos são propensos a entupimentos e perdas de pressões elevadas quando utilizadas altas vazões. Por outra parte, existe um compromisso entre diâmetro hidráulico e a relação de aspecto. Microcanais com diâmetros hidráulicos maiores do que 1,5 mm ou 2 mm podem apresentar deformações durante o processo de fabricação se a razão de aspecto for elevada. Estas deformações podem fazer com que os diâmetros hidráulicos reais e de projeto tenham diferenças substanciais ou eventualmente podem causar o entupimento parcial ou total do canal.

Existem sistemas que podem requerer diâmetros hidráulicos e razão de aspecto elevado que façam com que os canais sejam propensos a deformação, como explicado anteriormente. Para estes sistemas devem-se empregar camadas de sacrifício com o objetivo de evitar a deformação das estruturas devido às pressões exercidas durante o processo de fabricação. Estas camadas atuam como suporte das estruturas de modo que transferem a pressão exercida sobre o teto da estrutura para a base. Exemplos de materiais de sacrifício podem ser as folhas de carbono, folhas de pó de cerâmica (zircônia), entre outros. Durante o processo de fabricação, o material orgânico destas camadas é evaporado, liberando desta forma a estrutura.

A cerâmica LTCC é um material que tem uma tendência para um comportamento hidrofílico. Estudos realizados por Schianti e colaboradores mostraram que o comportamento hidrofílico da cerâmica pode ser modificado

ao variar o pH do líquido ⁽²¹³⁾, [Figura 1.17](#). Para este estudo os autores

Figura 1.17 Variação do ângulo de contato de uma gota de água com a superfície do LTCC para vários valores de pH . Adaptada da referência ⁽²¹³⁾.

utilizaram uma gota de água destilada na superfície de uma cerâmica sinterizada e mediram o ângulo de contato (26° para água destilada). Ao variar o pH da água desde o valor 1,94 até 10,85, o ângulo de contato da gota com a cerâmica diminuiu desde 34° até 17°. Este estudo mostra que através da variação do pH do meio aquoso que vai fluir pelo interior dos canais microfluídicos fabricados em LTCC, pode-se modificar as interações líquido – parede do canal, através da modificação do comportamento hidrofílico da cerâmica.

Góngora-Rubio e colaboradores utilizaram a tecnologia LTCC para a fabricação de sensores de fluxo baseados em princípios térmicos, para a aplicação em técnicas de química analítica, para a fabricação de sensores para a detecção de metais pesados, para a fabricação de micro e nanopartículas, entre outros ^(120, 125, 140, 186, 214, 215). Ibañes-Garcia e colaboradores fabricaram microssistemas analíticos de fluxo contínuo em LTCC ⁽¹²⁶⁾. Schirmer e colaboradores empregaram a tecnologia na fabricação de microrreatores

químicos ⁽²¹⁶⁾. Malecha e colaboradores realizaram micromisturadores químicos baseados em estruturas serpentina ⁽¹⁹⁷⁾. Gomez- de Pedro e colaboradores fabricaram micromisturadores em LTCC para a síntese de nanopartículas de ouro ⁽²⁰¹⁾. Cunha realizou um estudo com diferentes geometrias de micromisturadores para a obtenção de biodiesel ⁽²¹⁷⁾. Schianti e colaboradores fabricaram dispositivos microfluídicos com esta tecnologia para o estudo do processo de nanoprecipitação, também fabricaram micromisturadores do tipo vortex e serpentina 3D para a obtenção de nanoemulsões do tipo AO ^(138, 146, 177).

Ribeiro-Costa e colaboradores fabricaram dispositivos micromisturadores em LTCC para a geração de microcapsulas de PLGA a partir da geração de uma nanoemulsão AOA ⁽¹⁷³⁾. Diferentes geometrias de micromisturadores foram testadas, entre elas a Serpentina 3D com uma secção transversal de 1020 μm x 400 μm . O processo químico utilizado na geração das microcápsulas foi o de emulsificação / evaporação de solvente. Nos experimentos realizados os autores utilizaram vazões totais de 18,3 mL/min [$30,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 36,7 mL/min [$61,17 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e relações de fluxo entre as fases de 1:5 (AO:A). Como resultado dos experimentos realizados os autores geraram microcápsulas com tamanhos entre 4,6 μm e 36,7 μm com os diferentes dispositivos. Na [Figura 1.18](#) mostram-se as microcápsulas geradas com o micromisturador Serpentina 3D para as duas vazões totais testadas. Pode-se observar nestas imagens a polidispersão na distribuição de tamanho das microcápsulas geradas.

Figura 1.18 Microcápsulas geradas com um micromisturador do tipo Serpentina 3D mediante o processo de emulsificação / evaporação de solvente. a) Vazão total de 18,3 mL/min [$30,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]; b) Vazão total de 36,7 mL/min [$61,17 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. As barras nas esquinas inferiores direitas representam 40 μm . Adaptada da referência ⁽¹⁷³⁾ com autorização de Elsevier.

1.9.RESUMO DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Processos convencionais para a fabricação de nanopartículas como os de Homogeneização de Alta Pressão, Spray, Nanoprecipitação e nanoemulsões podem ser realizados com técnicas microfluídicas.
2. A Nanoprecipitação realizada com processos convencionais carece de um controle adequado sobre os tamanhos das nanopartículas geradas e sua dispersão.
3. Quando a focalização hidrodinâmica é utilizada para a geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação, o tempo de difusão do sistema influencia no tamanho das nanopartículas geradas. O menor tamanho de partículas para estes sistemas obtém-se quando o tempo de difusão é menor do que o tempo de agregação.
4. Diferentes autores concordam em que o tamanho das nanopartículas diminui com o aumento da vazão total e da relação de fluxo entre as fases. Por este motivo pode ser possível a utilização destas duas variáveis para o controle dos tamanhos das nanopartículas geradas pela rota da nanoprecipitação com dispositivos microfluídicos de focalização hidrodinâmica. Uma condição que se deve cumprir é que o dispositivo tem que permanecer no regime de focalização durante sua operação.
5. Uma possibilidade de aumento do nível de produção de um dispositivo de focalização hidrodinâmica para a geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação poderia ser através do aumento das dimensões dos canais do dispositivo. Este aumento possibilitaria incrementar as vazões totais pelo dispositivo ao mesmo tempo em que estas podem ser ajustadas para obter o tamanho de partículas desejado.
6. Dos dispositivos de geração de nanoemulsões pelo método *Bottom-up*, aqueles baseados em estruturas de homogeneização alta pressão mostraram ser os que conseguiam obter emulsões submicrométricas com vazões de trabalho até 4×10^3 L/min [$6666,67 \times 10^{-8}$ m³/s], porém a queda de pressão destes dispositivos é elevada, até 60 MPa, sendo necessário a geração de uma emulsão previa.

7. Nos dispositivos micromisturadores utilizados na geração de nanoemulsões, o tamanho das gotas geradas diminui com o aumento da vazão total. Os tamanhos obtidos foram em média menores do que os obtidos com os que empregaram o método Bottom – up. No entanto a vazão total foi em média maior.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Fabricar microssistemas cerâmicos LTCC compostos por módulos funcionais para a miniaturização e intensificação de processos químicos aplicados à fabricação e processamento de nanopartículas de ativos farmacêuticos.

Objetivos específicos:

- Projetar, fabricar e validar módulo de emulsificação.
- Projetar, fabricar e validar módulo de diluição.
- Projetar e fabricar o módulo que integra os dois módulos anteriores e que tenha a capacidade de operar com vazões na ordem de 200 mL/min [$333 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e gerar nanocápsulas com tamanhos na ordem de 300 nm, através do processo de emulsificação, difusão e extração de solvente.
- Como prova de conceito validar o funcionamento do sistema proposto utilizando como modelo o ativo farmacêutico Acetato de Hidrocortisona encapsulado em nanocápsulas dos polímeros Poli e-caprolactona e Pluronic® F127.
- Projetar, fabricar e validar módulos que possam ser utilizados no processo de extração parcial de solvente.
- Projetar, fabricar e validar módulo de focalização hidrodinâmica 3D para serem utilizados na geração de nanopartículas de Rifampicina.
- Projetar, fabricar e validar módulo de focalização hidrodinâmica 3D para serem utilizados na extração parcial de solvente.

3. METODOLOGIA DE PROJETO E FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS LTCC

3.1. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NA FABRICAÇÃO DOS DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS

Para a fabricação dos dispositivos microfluídicos LTCC desenvolvidos neste trabalho de doutorado os seguintes itens foram utilizados: material LTCC, pastas metálicas, materiais de sacrifício, interconexões, e materiais para colagem de peças.

Como material LTCC utilizaram-se as folhas de cerâmica verde 951PX e 951P2 do fabricante Dupont. A referência [\(218\)](#) é uma guia de desenho publicada pelo próprio fabricante destas cerâmicas. Entre as informações que aparecem registradas nesta guia, as que têm maior relevância para o projeto de sistemas microfluídicos são: o valor da espessura no seu estado verde (951PX – 254 μm , 951P2 – 165 μm); o encolhimento que experimentam estes materiais após a sinterização nos eixos X ($12,7\% \pm 0,3\%$), Y ($12,7\% \pm 0,3\%$) e Z ($15\% \pm 0,5\%$); a quantidade de camadas que podem ser utilizadas (tipicamente 20, porém demonstrada até 100); e os tipos de pastas disponíveis para realizar solda.

Dependendo da pressão de trabalho do sistema foram utilizadas interconexões de baixa ou de alta pressão para estabelecer o circuito fluídico entre as bombas e sensores e o dispositivo microfluídico. Para dispositivos que operam em baixa pressão foram utilizados flanges de latão como mostrado na [Figura 3.1a](#). Para a fixação dos flanges ao substrato cerâmico foram utilizadas pastas metálicas de Ag/Pd 6146 do fabricante Dupont [\(219\)](#) ou a resina epóxi de alta temperatura EPO-TEK 353 ND [\(220\)](#). Quando os dispositivos foram projetados para trabalhar em altas pressões, o bloco interconector de alta pressão apresentado na [Figura 3.1b](#) foi utilizado. No [Anexo I](#) apresenta-se com mais detalhes este interconector e seu modo de utilização.

Como camadas de sacrifício foram utilizadas folhas de carvão de alta pureza de 127 μm de espessura, modelo TCS-CARB-1, ou folhas de pó cerâmico (zircônia), modelo CPL-AL-1, ambos do fabricante Harmonics.

Figura 3.1 Interconexões. a) Baixa pressão; b) Alta pressão.

Para o processo de fabricação dos dispositivos utilizaram-se os seguintes equipamentos:

- Máquina de prototipagem para usinagem equipada com laser ultravioleta (355 nm comprimento de onda), modelo LPKF Protolaser U3 (LPKF Laser & Electronics AG).
- Estufa (Spencer Scientific). Para o preaquecimento das camadas e secagem das pastas depositadas.
- Laminadora uniaxial modelo MA098/A30 (Marconi) e bloco de aço para alinhamento das camadas e laminação das estruturas.
- Forno de sinterização modelo EDG10P-S (EDG Equipment)

3.2.METODOLOGIA UTILIZADA PARA O PROJETO DE DISPOSITIVOS E SISTEMAS MICROFLUÍDICOS EM LTCC

Os dispositivos microfluídicos fabricados neste trabalho de doutorado foram projetados com ajuda dos programas *AutoCAD 2013*® e *COMSOL Multiphysics*®. O primeiro possibilitou projetar facilmente as diferentes camadas

que integraram o dispositivo final e a visualização tridimensional da estrutura uma vez concluído o trabalho. Também gerou o formato de arquivo necessário para ser utilizado pelo equipamento de usinagem. O segundo permitiu a simulação multifísica do comportamento do sistema ou parte dele e tornou possível a visualização do que acontecia no interior dos microcanais. Desta forma foi possível compreender os fenômenos que ocorriam nos dispositivos e os princípios de funcionamento dos mesmos.

A metodologia seguida neste trabalho para o projeto dos diferentes dispositivos e sistemas microfluídicos em LTCC resumiu-se aos seguintes passos:

1. **Concepção das funções básicas a serem executadas pelo dispositivo microfluídico.** Em função da finalidade do processo a ser executado pelo sistema microfluídico, deve-se identificar quais são as operações unitárias que formam parte do processo maior. Geralmente é possível subdividir processos complexos em um conjunto de processos mais simples que trabalhem de forma integrada. Desta forma facilita-se o projeto de cada um dos módulos integrantes.
2. **Identificação das diferentes geometrias que podem formar parte do sistema a ser projetado.** Em função das operações que se deseja realizar com o sistema microfluídico, é possível identificar geometrias reportadas na literatura científica que, por si só ou em conjunto com outras, possam se adequar ao seu projeto com maior ou menor grau de modificações. Existe uma grande variedade de geometrias previamente estudadas e caracterizadas por outros autores. A utilização deste conhecimento pode possibilitar uma redução no tempo de projeto dos sistemas.
3. **Concepção das novas estruturas.** É provável que determinada função que se deseja executar ou alguma melhoria de processo não possa ser realizada com as geometrias disponíveis. Neste caso procede-se à concepção da geometria que poderia executar a função. Utiliza-se a experiência acumulada no projeto de sistemas microfluídicos e programas de simulação multifísica

como COMSOL[®]. Esta etapa do projeto é iterativa e finaliza ao encontrar a melhor configuração segundo resultados de simulação realizados.

4. **Dimensionamento das estruturas.** Nesta etapa definiram-se os valores dimensionais das estruturas selecionadas. Os valores de altura dos canais devem ser escolhidos de forma que sejam múltiplos inteiros das espessuras das camadas de cerâmicas uma vez sinterizadas. Folhas de cerâmicas de diferentes espessuras podem ser utilizadas para obter a altura desejada. Os valores dos D_H devem estar como média no intervalo de 118 μm a 984 μm e a razão de aspecto entre 0,32 e 2,59. Valores maiores dos que os indicados podem ser utilizados, porém é interessante avaliar a possibilidade de utilização de camadas de sacrifício para evitar envergamento das estruturas dos canais ou cavidades. Ao se projetar canais com D_H pequenos, é necessário levar em consideração as características do fluido que deve circular por eles, assim como a presença ou não de possíveis particulado sólido que pode levar a possíveis entupimentos caso ocorra a deposição do material nas paredes dos canais. Para trabalho com vazões na ordem das dezenas ou centenas de ml/min, a perda de carga em canais com D_H menores do que 200 μm - 300 μm é elevada, o que pode tornar necessária a utilização de interconexões de alta pressão e aumento da quantidade de camadas no dispositivo que tem a função de reforçamento da estrutura mecânica.

5. **Projeto do perímetro do dispositivo e orifícios de alinhamento.** Nesta etapa definiu-se o tamanho e o formato externo do dispositivo microfluídico, assim como o posicionamento dos orifícios de alinhamento. Estes dois fatores dependeram das características do módulo que foi utilizado no processo de alinhamento e laminação. Neste módulo foram prefixadas as posições dos postes de alinhamento.

- 6. Projeto em AutoCAD das estruturas das camadas correspondentes aos diferentes níveis do dispositivo.** O projeto em AutoCAD é feito camada por camada, onde a altura de cada camada corresponde à altura da folha de cerâmica correspondente. Uma tarefa prévia é o seccionamento das estruturas de canais na direção correspondente à altura. A altura das diferentes seções vai estar em correspondência com a espessura da camada de cerâmica sinterizada. Ao fazer o anterior, determinam-se quais estruturas devem ser projetadas em cada camada. Durante o processo, todas as dimensões da geometria nos eixos X e Y devem ser superdimensionadas num valor equivalente ao encolhimento que posteriormente a estrutura sofrerá durante o processo de sinterização (13%). Os valores de encolhimento nos eixos X, Y e Z são diferentes entre os diferentes fabricantes. Por este motivo não é recomendável misturar, num mesmo projeto, cerâmicas verdes de vários fabricantes.
- 7. Projeto do reforçamento mecânico do dispositivo.** É importante dedicar atenção especial a estrutura mecânica do dispositivo, já que uma estrutura mecânica debilitada pode causar a quebra do dispositivo depois ou durante o processo de fabricação. Quando são projetados laços de canais ou geometrias de canais em espiral, é conveniente utilizar seções de canais com a função de fazer *bypass* nos níveis superiores ou inferiores do canal em questão. Áreas rodeadas 360° por canais tem que ser eliminadas do projeto com ajuda de *bypass*. Para reforçamento do dispositivo, utilizam-se entre duas e quatro camadas de cerâmica 951PX na parte inferior e superior do dispositivo. Nessas camadas devem ser projetados os canais correspondentes as possíveis entradas e saídas do sistema.
- 8. Verificação do sistema de canais com o modelo tridimensional em tamanho real.** Nesta etapa do processo de projeto são verificados os sistemas de canais á procura de

possíveis interseções indevidas dos canais de níveis diferentes, assim como possíveis ausências de secções de canais que poderiam fazer com que o sistema como um todo deixasse de funcionar devido a um "entupimento" total. Previamente procedeu-se à diminuição do tamanho das estruturas, segundo o encolhimento do material nos eixos X e Y (13%). Na sequência, cada camada deslocou-se no eixo Z a altura correspondente à camada sinterizada e depois se realizou uma extrusão das estruturas projetadas em cada camada. Para terminar foi utilizado o comando união para obter o sistema de canais num só bloco. Este modelo tridimensional em tamanho real foi utilizado também na simulação multifísica do sistema.

3.3.METODOLOGIA UTILIZADA PARA A FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS LTCC

Na [Figura 3.2](#) são apresentadas as diferentes etapas envolvidas no processo de fabricação de dispositivos mediante a utilização da tecnologia LTCC ([121](#), [185](#), [218](#), [221](#)). Este diagrama corresponde a um processo padrão com todas as etapas de fabricação. Quando utilizada a tecnologia no desenvolvimento de placas de circuitos eletrônicos ou sistemas híbridos que combinam dispositivos e/ou elementos eletrônicos e microfluídica num mesmo módulo, todas as etapas indicadas são requeridas. Quando o objetivo é somente fabricar dispositivos microfluídicos, etapas como a de Preenchimento das vias; Impressão de condutores; Pós-impressão e sinterização; e Testes e ajustes elétricos podem ser dispensadas.

Figura 3.2 Etapas de fabricação de dispositivos com a tecnologia LTCC. Adaptada da referência [\(221\)](#).

A seguinte metodologia foi seguida neste trabalho de doutorado para a fabricação dos dispositivos microfluídicos:

1. **Preparação das cerâmicas em estado verde**

O processo de fabricação começou com a cerâmica em estado verde, como comumente é conhecida. Neste estado, a cerâmica caracteriza-se por ser um material maleável. Existem diferentes fabricantes de cerâmicas verdes para o processo de LTCC, como por exemplo: Dupont, Ferro, Heraeus, Ceram Tec, ESL Eletro-Science, entre outros. Os fabricantes comercializam as cerâmicas em formatos de folhas ou rolos do material, sendo assim o primeiro passo é cortar a cerâmica de acordo com o tamanho requerido pelos equipamentos disponíveis. Como mencionado anteriormente, as cerâmicas verdes utilizadas nesta pesquisa foram as 951PX e 951P2. Estes materiais são disponíveis em folhas de dimensões 15,24 cm x 15,24 cm.

2. **Usinagem das diferentes camadas de material**

A segunda etapa do processo de fabricação foi a usinagem do dispositivo. Nesta etapa, o projeto das diferentes camadas, previamente realizado em *AutoCAD* foi transferido para o

equipamento de usinagem que tem a função de cortar as estruturas. Os equipamentos de usinagem a laser tem se mostrado de muita utilidade para esta finalidade. A qualidade e a velocidade do corte destes equipamentos (e, portanto do produto final) são superiores a qualidade e velocidade do corte realizado com equipamentos de usinagem tradicionais baseados em fresas e brocas. Os trabalhos de usinagem foram realizados com a LPKF Protolaser U3. Este equipamento permite a usinagem simultânea de até duas folhas de cerâmicas de 15,24 cm x 15,24 cm.

3. Impressão de condutores

Foram realizadas experiências onde as interconexões de latão eram fixadas à cerâmica por meio de solda com liga de estanho - chumbo. Para conseguir este objetivo foi preciso realizar a impressão de pastas de Ag/Pd (6146) ao redor das áreas de interconexões. Previamente à deposição, as pastas foram agitadas vigorosamente nos seus reservatórios com o objetivo de misturar com o solvente da pasta e diminuir sua viscosidade. A deposição foi realizada cuidadosamente com um pincel. Na sequência as camadas com as pastas foram colocadas numa estufa (SP2420-12, Sppencer Scientific) para a secagem. A temperatura e o tempo utilizados foram 120 °C e 5 min, respectivamente.

4. Empilhamento, alinhamento das camadas e posicionamento do material de sacrifício

Na sequência, as camadas independentes (7,5 cm x 7,5 cm) foram empilhadas e alinhadas com ajuda de uma estrutura de aço inox como mostra a [Figura 3.3](#). Nesta figura somente observa-se uma metade do bloco de aço, a outra metade apresenta furos nas posições correspondentes aos postes de alinhamento.

Nesta etapa do processo de fabricação, também foram preenchidos os canais necessários com o material de sacrifício.

Figura 3.3 Empilhamento e alinhamento das camadas com ajuda de bloco de aço inox.

5. Pré-aquecimento das camadas

Na experiência da equipe de trabalho foi constatado que uma melhora na qualidade da laminação foi obtida quando as camadas foram pré-aquecidas. Para realizar esta etapa foi utilizada a estufa, onde a temperatura foi fixada em 60 °C e o tempo de pré-aquecimento estabelecido foi de 20 min.

6. Laminação

Na sequência foi realizado um processo de laminação que consistiu na aplicação de pressão e temperatura, durante determinado tempo, sobre a pilha para a colagem das diferentes camadas utilizadas no projeto. A pressão exercida dependeu da área superficial do dispositivo. Quando a pressão foi menor do que a requerida, a laminação era pobre e o dispositivo se separava em camadas ou apresentava vazamentos depois de sinterizado. Se a pressão era excessiva, as diferentes estruturas no interior do dispositivo entravam em colapso. Para a laminação foi utilizada uma laminadora uniaxial modelo MA098/A30 (Marconi). O controle de temperatura da laminadora foi fixado em 70 °C e a pressão aplicada ao conjunto foi de 11,8 MPa, as dimensões das camadas cortadas foram de 7,5 cm x 7,5 cm. O

tempo total de laminação foi de 20 min. Na metade do tempo de laminação o conjunto foi rotacionado 90°.

7. Sinterização

Uma vez laminada a estrutura, procedeu-se ao processo de sinterização. Neste processo, as estruturas foram submetidas ao perfil de temperatura mostrado no [Gráfico 3.1](#). O processo foi iniciado com a temperatura ambiente e foram utilizados dois patamares de temperatura. O primeiro patamar foi alcançado quando a estrutura chegou a 450 °C e teve uma duração de 30 minutos. Durante este tempo o material orgânico das cerâmicas foi removido. O segundo patamar foi alcançado a 850 °C e também teve uma duração de 30 minutos. Ao finalizar este tempo a estrutura encontrava-se sinterizada e com a rigidez conhecida da cerâmica. As rampas de temperatura foram 6 °C/min. O processo de encolhimento aconteceu entre o término do primeiro patamar e o término do segundo. Ao finalizar o processo de sinterização, a temperatura diminuiu naturalmente até alcançar a temperatura ambiente.

Gráfico 3.1 Perfil de temperatura utilizado no processo de sinterização.

Para a sinterização foi utilizado o forno de sinterização modelo EDG10P-S (EDG Equipment).

8. Fixação das interconexões

Na sequência as interconexões microfluídicas foram fixadas mediante soldagem ou colagem. A soldagem foi realizada sobre a área da cerâmica com a pasta de Ag/Pd sinterizada, [Figura 3.4a](#). A flange de latão já fixada é mostrada na [Figura 3.4b](#). A segunda técnica utilizada para fixar as flanges foi através de colagem com resina epóxi de alta temperatura. A resina utilizada foi EPO-TEK 353 ND [\(220\)](#). Para a colagem, o substrato cerâmico, previamente limpo com álcool isopropílico ou acetona, foi aquecido até 150 °C e a resina ia sendo despejada ao redor da flange. O resultado final encontra-se na [Figura 3.4c](#). A utilização da resina mostrou-se mais eficiente do que a soldagem por apresentar uma melhor aderência ao substrato e evitar a ocorrência de vazamentos.

Figura 3.4 Fixação de interconexões de baixa pressão. a) Anel da pasta Ag/Pd 6146 sinterizada na entrada do canal para soldagem de interconexões; b) Interconexão de Latão soldada na cerâmica; c) Interconexão de Latão colada na cerâmica com a resina epóxi de alta temperatura EPO –TEK 353 ND.

9. Inspeção final

Finalmente os dispositivos foram submetidos a diferentes testes para detectar possíveis vazamentos decorrentes de problemas de laminação ou possíveis entupimentos dos canais.

4. PROJETO, FABRICAÇÃO E TESTE DOS DISPOSITIVOS

4.1.DISPOSITIVOS PARA GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MEDIANTE PROCESSO DE EMULSIFICAÇÃO, DIFUSÃO E EXTRAÇÃO DE SOLVENTE

4.1.1. Estrutura básica de um micromisturador do tipo serpentina 3D

Os dispositivos microfluídicos projetados neste trabalho de doutorado para o sistema de geração de nanocápsulas basearam-se em micromisturadores do tipo Serpentina 3D. Um exemplo de geometria de um canal Serpentina 3D é mostrado na [Figura 4.1a](#). Nesta configuração de Serpentina 3D, o canal tem a peculiaridade de ser formado por sucessivos cotovelos onde o fluido muda de direção em 90°. A unidade básica para a construção desta geometria é o canal com formato de L apresentado na [Figura 4.1b](#). A geometria mostrada é chamada de 3D devido a que o canal desenvolve-se nas três direções do espaço.

Figura 4.1 Geometria Serpentina 3D. a) Serpentina 3D com distância entre cotovelos de um e dois diâmetros hidráulicos, indicação de cotovelo; b) Seção com formato L, indicados com as letras A-E as dimensões características.

Diferentes tipos de micromisturadores serpentina foram testados por diversos autores para aplicações como misturador, e estudos foram realizados com o objetivo de comparar seu desempenho com o desempenho de outras geometrias 3D e 2D ([197](#), [217](#), [222](#), [223](#)). Como resultado da comparação, existe um consenso entre os diferentes autores, de que a Serpentina 3D oferece um

melhor desempenho de mistura do que as outras geometrias. Em particular, a formada a partir de secções em formato L com distâncias entre os cotovelos de um e dois diâmetros hidráulicos como a mostrada na [Figura 4.1a](#) que se mostrou a melhor opção ⁽²¹⁷⁾. A melhora no processo de mistura deve-se à advecção caótica gerada no interior do canal que induz fluxos helicoidais quando o fluxo principal muda de direção em cada um dos cotovelos.

O efeito da advecção caótica nas linhas de fluxo pode ser observado na [Figura 4.2b](#) e [Figura 4.2c](#) numa simulação realizada por Cunha, com $Re = 100$, no programa de simulação Multifísica COMSOL[®] ⁽²¹⁷⁾. O autor concluiu no seu trabalho que "a advecção caótica não acontece em regime laminar, este fenômeno ocorre após a transição de regime. Sua ocorrência é observável a partir do regime intermediário...". O autor identificou o regime intermediário para este tipo de dispositivo para valores de Reynolds entre 10 e 100. Quando o regime é laminar não acontece advecção caótica e as linhas de fluxo são paralelas, como mostrado na [Figura 4.2a](#).

Figura 4.2 Efeito da advecção caótica nas linhas de fluxo em um canal Serpentina 3D com $D_H = 400 \mu m$. Simulação realizada por Cunha no programa de simulação Multifísica COMSOL[®] com: a) $Re = 0,01$; b) $Re = 100$; c) $Re = 100$ com menos linhas de fluxo para melhor visualização do fluxo helicoidal e da torção e cruzamento das linhas de fluxo. Adaptada da referência ⁽²¹⁷⁾.

Um parâmetro que pode ser utilizado como base de comparação entre diferentes geometrias Serpentina 3D é o Comprimento Equivalente (L_{EQ}). Define-se com L_{eq} do canal Serpentina 3D com determinado diâmetro hidráulico, como o comprimento de um canal reto de seção transversal retangular com o mesmo diâmetro hidráulico que produz a mesma perda de carga quando por ele circula a mesma vazão.

A pressão de um canal reto de seção transversal retangular pode ser calculada através da equação (4.1). Esta equação pode ser utilizada com uma exatidão de aproximadamente 0,26% e é válida quando o $Re < 1000$ e quando o canal retangular tem uma razão de aspeito menor que 1 (224, 225).

$$\Delta P = \frac{a * \mu * L}{W * H^3} * Q \quad (4.1)$$

$$a = 12 * \left[1 - \frac{192 * H}{W * \pi^5} * \tanh \frac{\pi * W}{2 * H} \right]^{-1} \quad (4.2)$$

onde,

ΔP : Pressão do canal (Pa),

a: Parâmetro adimensional que depende da razão de aspeito e pode-se calcular através da equação (4.2),

μ : Viscosidade dinâmica (Pa.s),

Q: Vazão do fluido,

L: Comprimento do canal,

W: Largura do canal (m),

H: Altura do canal (m).

Os termos da fração da equação (4.1) são valores constantes. Esta fração representa a pendente da relação entre a pressão do canal e a vazão do fluido circulante. A pendente também é conhecida como a Resistência Hidráulica (R_H) do canal. A R_H é um valor constante para um canal reto onde o regime é laminar.

Como mencionado anteriormente, as geometrias Serpentina 3D baseiam seu funcionamento na indução de turbulências locais devido à advecção

caótica. Não se satisfazendo estas condições, a equação [\(4.1\)](#) não é mais aplicável devido ao fato que a relação entre a pressão do canal e a vazão deixa de ser linear. Esta não linearidade representa uma R_H que varia seu valor com a variação da vazão.

Embora a equação [\(4.1\)](#) não possa ser aplicada para calcular a pressão num canal Serpentina 3D, esta pode ser utilizada na determinação do seu Leq substituindo-se os valores de pressão e vazão do canal Serpentina 3D.

Considerando-se as explicações anteriores, escolheu-se a geometria Serpentina 3D para obter uma ação similar ao da agitação mecânica. Este efeito no interior do canal propicia a geração de emulsões quando utilizados líquidos imiscíveis. O aumento da vazão pelo dispositivo produz uma intensificação da advecção caótica. Por este motivo, a frequência de entrecruzamento e torção das linhas de fluxo aumenta, assim como as forças de cisalhamento resultantes destas torções. Como consequência as gotas geradas mostra uma tendência à diminuição dos seus tamanhos.

4.1.2. Diagrama em blocos do sistema em fluxo contínuo para a emulsificação, difusão e extração de solvente

Na secção [1.5.1](#) foi explicado o processo de obtenção de nanocápsulas de ativos farmacêuticos pelo método de emulsificação, difusão e extração / evaporação de solvente. Ao analisar os materiais utilizados nestes procedimentos e as tarefas a serem realizadas, concluiu-se que as etapas referentes à formação da nanoemulsão e à extração do solvente do interior das gotas (passos 2 e 3 da [Figura 1.1](#)) podem ser realizadas com técnicas microfluídicas mantendo os mesmos princípios de operação. Para executar essas etapas foi projetado o sistema de geração de nanocápsulas em fluxo contínuo proposto neste trabalho de doutorado. O diagrama em blocos deste sistema apresenta-se no [Esquema 4.1](#).

O sistema é formado por três módulos. No Módulo I, equivalente à segunda etapa da [Figura 1.1](#), gera-se a nanoemulsão. Este módulo está integrado por dois reservatórios para o armazenamento das fases aquosas e orgânicas, duas bombas, dois sensores de vazão, um sensor de pressão, e o dispositivo microfluídico encarregado de realizar a nanoemulsão. Com a combinação bomba – sensor de vazão assegura-se que as vazões pelo

dispositivo para cada uma das fases seja a requerida. Com o sensor de pressão mede-se a pressão do sistema que pode ser utilizada na detecção de eventuais entupimentos parciais ou totais, e na caracterização microfluídica do dispositivo.

Esquema 4.1 Diagrama em bloco do sistema de geração de nanocapsulas pela rota de emulsificação, difusão e extração de solvente. F1 e F2: sensores de vazão; P1: sensor de pressão.

Um dos objetivos do presente trabalho de doutorado foi projetar um dispositivo microfluídico do tipo misturador Serpentina 3D para a geração de nanoemulsão. Este dispositivo foi nomeado como Emulsificador, segundo a função para a qual foi projetado.

Os Módulos II e III explicados a seguir são equivalentes à terceira etapa da [Figura 1.1](#).

O Módulo II é formado por um reservatório de água destilada, uma bomba e um dispositivo microfluídico projetado neste trabalho de doutorado. Para este dispositivo escolheu-se também uma variante de micromisturador do tipo Serpentina 3D. Diferentemente do Módulo I, onde os fluidos são imiscíveis, neste módulo os fluidos utilizados são miscíveis, portanto o dispositivo é utilizado como misturador propriamente dito. Nele, uma quantidade suficiente de água destilada é misturada com a nanoemulsão gerada no Módulo I. Como consequência do efeito de mistura, as gotas tendem a se separar uma distância adequada para que ao seu redor se forme o gradiente de concentração requerido para a difusão do solvente desde o interior das gotas para a fase contínua da emulsão. A diminuição da quantidade de solvente no

interior da gota vai definir uma segunda etapa na redução do tamanho da nanocápsula. A saída deste módulo é uma suspensão coloidal de nanocápsulas. Este dispositivo foi nomeado de dispositivo de Diluição, segundo a função para a qual foi projetado.

O Módulo III tem a finalidade de extrair o solvente da fase contínua do sistema. Para esta finalidade utilizou-se um processo químico convencional de extração de solvente. Este processo consistiu na agitação da suspensão num ambiente de vácuo e temperatura controlada para a evaporação do solvente.

4.1.3. Dispositivos microfluídicos para o processo de emulsificação

4.1.3.1. Projeto dos dispositivos emulsificadores

Cinco estruturas emulsificadoras baseadas em canais do tipo Serpentina 3D foram projetadas em diferentes estágios do processo de pesquisa seguindo a metodologia explicada na seção [3.2](#). Os projetos tridimensionais das estruturas são mostrados na [Figura 4.3](#).

A primeira estrutura projetada (Emulsificador E1) corresponde à [Figura 4.3a](#), a mesma caracteriza-se por ter um D_H constante de 559 μm e um total de 247 seções L, como mostram os dados da [Tabela 4.1](#). Como a seção transversal do canal tem um D_H constante, a velocidade média do fluido pelo canal também vai ser constante no dispositivo para cada vazão. Por este motivo esta estrutura apresenta somente um nível de advecção caótica.

Na sequência foram projetados os Emulsificadores E2 ($2X + 2Y$), E3 ($5X/4 + 5Y/4$), E4 ($X + Y$) e E5 ($X/2 + Y/2$), [Figura 4.3b-e](#). Estes dispositivos caracterizam-se por possuírem dois grupos de seções L em série com D_H diferentes e valores de projeto de 587 μm e 434 μm . Com a redução do D_H obteve-se um dispositivo com duas intensidades diferentes de advecção caótica. Ao diminuir o D_H para 434 μm , a velocidade média do fluido pelo interior do canal aumentou o que levou a um aumento da intensidade da advecção caótica, e, portanto um aumento da frequência de entrecruzamento e

Figura 4.3 Dispositivos baseados em canais Serpentina 3D projetados para a geração de nanoemulsão. a) Dispositivo E1 tem um diâmetro hidráulico constante de valor $559 \mu\text{m}$. b - e) Os dispositivos E2 ($2X + 2Y$), E3 ($5X/4 + 5Y/4$), E4 ($X + Y$) e E5 ($X/2 + Y/2$) têm dois diâmetros hidráulicos ($587 \mu\text{m}$ e $434 \mu\text{m}$) e diferenciam-se na longitude equivalente dos dispositivos. Os dispositivos E2 – E5 estão numa mesma escala a diferencia do dispositivo E1 que está numa escala menor por seu tamanho.

Tabela 4.1 Dados de projeto dos dispositivos Emulsificadores.

Dados		Dispositivo E1	Dispositivo E2 (2X + 2Y)		Dispositivo E3 (5X/4 + 5Y/4)		Dispositivo E4 (X + Y)		Dispositivo E5 (X/2 + Y/2)	
$D_H (\mu m)$										
$D_H = \frac{4 * C * E}{2 * (C + E)}$		559	587	434	587	434	587	434	587	434
No. de Seções L		247	49	62	30	37	24	31	12	15
No. Camadas/Material		16 / 951PX 2 / 951P2	8 / 951PX 4 / 951P2		8 / 951PX 4 / 951P2		8 / 951PX 4 / 951P2		8 / 951PX 4 / 951P2	
Dimensões de projeto das seções L (mm)	A	1,098	1,08	0,88	1,08	0,88	1,08	0,88	1,08	0,88
	B	0,549	0,54	0,44	0,54	0,44	0,54	0,44	0,54	0,44
	C	0,549	0,54	0,44	0,54	0,44	0,54	0,44	0,54	0,44
	D	1,647	1,62	1,32	1,62	1,32	1,62	1,32	1,62	1,32
	E	0,569	0,643	0,429	0,643	0,429	0,643	0,429	0,643	0,429
Volume (mm ³)		181,64	75,35		49,1		46,76		26,66

torção das linhas de fluxo. Com este projeto do emulsificador, o tamanho final das gotas geradas foi definido em duas etapas. Uma primeira definição de tamanho aconteceu na secção de dispositivo com D_H de 587 μm . Na segunda secção, com D_H 434 μm , os tamanhos das gotas previamente geradas foram reduzidos devido ao aumento das forças de cisalhamento exercidas sobre estas. Os dados característicos do projeto destes dispositivos estão disponíveis na [Tabela 4.1](#).

Uma diferença entre a família de emulsificadores E2 – E5 consistiu no comprimento do dispositivo. Este comprimento foi modificado entre os diferentes dispositivos com o objetivo de avaliar o efeito do tempo de residência sobre o tamanho final da nanoemulsão. Para alcançar este objetivo foi realizado um planejamento experimental fatorial ⁽²²⁶⁾ onde uma das variáveis de processo analisadas foi o comprimento do dispositivo. No planejamento, definiram-se três valores para as variáveis de processos envolvidas, um valor máximo, um mínimo e um intermediário. Baseados neste requisito escolheram-se a quantidade de secções L dos dispositivos E2, E3 e E5. A quantidade de secções está em correspondência com o comprimento do dispositivo. Deste modo, o dispositivo E2 ($2X+2Y$) representou o maior valor da variável comprimento, com 49 e 62 secções L de D_H 587 μm e 434 μm respectivamente. O dispositivo E5 ($X/2+Y/2$) representou o menor valor da variável comprimento, com 12 e 15 secções L de D_H 587 μm e 434 μm respectivamente. E para finalizar, E3 ($5X/4+5Y/4$) representou o valor intermediário da variável comprimento, com 30 e 37 secções L de D_H 587 μm e 434 μm respectivamente.

4.1.3.2. Fabricação dos dispositivos

Para a fabricação dos dispositivos emulsificadores seguiram-se os passos mencionados na metodologia apresentada na secção [3.3](#). Os projetos das diferentes camadas para todos os emulsificadores e a distribuição delas durante o processo de empilhamento e laminação apresentam-se no [Anexo II](#). Estes dispositivos foram projetados para trabalharem com a interconexão de

alta pressão, portanto as entradas e saídas dos dispositivos estão posicionadas de modo a coincidir com as entradas e saídas do conector.

O Emulsificador E1 fabricado encontra-se na [Figura 4.4a](#). Na imagem pode-se observar a marca dos canais provocada pela pressão exercida durante o processo de laminação que provocou uma leve flexão no teto e chão dos canais.

Figura 4.4 Módulo em LTCC correspondente ao Emulsificador E1. a) Foto do dispositivo com as indicações de entradas e saídas. Sombras que indicam a posição do dispositivo são produtos da flexão do teto dos canais durante o processo de fabricação; b) Vista superior do projeto do dispositivo.

Os Emulsificadores E2 – E5 foram projetados num mesmo módulo LTCC. A distribuição dos dispositivos no módulo encontra-se na [Figura 4.5a](#) e [Figura 4.5b](#).

Na [Figura 4.6](#) apresenta-se uma imagem de tomografia realizada com o módulo LTCC dos dispositivos E2 – E5. Pode-se observar a distribuição de canais no módulo. Com o tomógrafo verificou-se a ausência de regiões do

dispositivo com problemas de laminação que poderiam causar vazamentos. Também foram feitas medições para estimar o erro cometido nas dimensões dos dispositivos devido ao encolhimento durante o processo de fabricação.

Figura 4.5 Módulo correspondente aos Emulsificadores E2 – E5. a) Distribuição 2D dos dispositivos no interior do módulo; b) Distribuição 3D dos dispositivos.

Nas medições realizadas, escolheram-se três estruturas L de cada D_H , uma por dispositivo (E2, E3 e E5). Calcularam-se os valores medidos e o desvio padrão para cada uma das dimensões características. O resultado foi comparado com os parâmetros de projeto mediante o erro relativo. Os resultados encontram-se na [Tabela 4.2](#). Em média, o D_H real apresentou um erro de 4,6% e 9,4% em relação aos D_H de projeto de 0,587 mm e 0,434 mm, respectivamente.

Uma vez fabricados, os dispositivos emulsificadores foram caracterizados hidrodinamicamente. Buscou-se com esta caracterização avaliar a queda de pressão no dispositivo para diferentes valores de fluxos de entrada; verificar a presença ou não de vazamentos para os diferentes níveis de vazão aplicados; determinar parâmetros, tais como, Número de Reynolds, longitude equivalente, tempo de residência e potência volumétrica.

A metodologia que será explicada a seguir foi utilizada para a caracterização hidrodinâmica dos Emulsificadores.

Figura 4.6 Imagem de tomografia do módulo LTCC dos dispositivos E2 – E5.

Tabela 4.2 Medidas realizadas com tomografia nas estruturas L dos dispositivos Emulsificadores E2 – E5.

	V_m (mm)	V_p (mm)	Er_{Vp-Vm} (± %)	D_{Hexp} (mm)	D_{Hp} (mm)	Er_{DHp-DHexp} (%)
A	1,069 ± 6,7%	1,08	1			
B	0,534 ± 13,3%	0,54	1,1			
C	0,616 ± 20%	0,54	14,1	0,614 ± 30,1%	0,587	4,6%
D	1,562 ± 4,6%	1,62	3,6			
E	0,612	0,643	4,8			
A	0,904 ± 7,9%	0,88	2,7%			
B	0,411 ± 17,3%	0,44	6,6%			
C	0,493	0,44	12%	0,475	0,434	9,4%
D	1,356 ± 9,1%	1,32	2,7%			
E	0,459	0,429	7%			

V_m: Valor medido; V_p: Valor de projeto; Er_{Vp-Vm}: Erro relativo do valor de projeto em relação ao valor medido; D_{Hexp}: Diâmetro hidráulico experimental; D_{Hp}: Diâmetro hidráulico de projeto; Er_{DHp-DHexp}: Erro relativo do valor de projeto do diâmetro hidráulico em relação ao valor medido.

4.1.3.3. Metodologia para a caracterização hidrodinâmica dos Emulsificadores

Para a caracterização dos Emulsificadores utilizou-se o arranjo experimental mostrado no [Esquema 4.2](#). Este esquema sofreu algumas variações quando foi utilizado para caracterizar o Emulsificador E1 e os Emulsificadores E2 – E5. As variações consistiram nos tipos de equipamentos utilizados. Para caracterizar E1 foram utilizadas duas bombas de seringa modelo PHD4400 (*Harvard Apparatus*) ⁽²²⁷⁾, enquanto que para E2 – E5 foram utilizadas duas bombas de duplo pistão modelo P25SFX01 (Scientific Systems, Inc.) ⁽²²⁸⁾. Os elementos de medição mostrados neste esquema correspondem a um sensor de pressão absoluta P8AP da *HBM* ⁽²²⁹⁾; dois sensores de vazão Coriolis modelo Quantim (Brooks Instruments) ⁽²³⁰⁾ (utilizados somente para os Emulsificadores E2 – E5); uma placa de aquisição de dados da *National Instruments*, modelo NI6251 ⁽²³¹⁾; e um computador. Para caracterizar E1, o computador teve a função de realizar as medições através da placa de aquisição de dados. Para caracterizar

E2 – E5, o computador, além da função mencionada anteriormente, também teve a função de controlar as duas bombas do esquema. A caracterização foi realizada com água DI obtida com sistema Milli-Q (*Millipore Corporation, USA*).

Esquema 4.2 Esquema do arranjo experimental utilizado na caracterização do Emulsificador E1.

Desenvolveram-se dois programas no ambiente de programação *LabView* para a aquisição e processamento dos dados, assim como para o acionamento das bombas do sistema microfluídico.

Na [Figura 4.7](#) mostra-se o painel frontal do programa "Sistema de Medição de Pressão Diferencial", este programa possibilitou a medição de até sete sensores de pressão, 26PCFFA6D (2), 26PC05SMT (2), 26PC15SMT (2) e P8AP (1); o acionamento de diferentes tipos de bombas através do protocolo de comunicação RS232, sendo estas PHD4400 e MZR7205 (HNP Mikrosysteme GmbH) ⁽²³²⁾; o armazenamento e a visualização de gráficos de P versus t e P versus Q.

A [Figura 4.8](#) mostra o painel frontal do programa "Sistema de Bombeio HPLC" que foi desenvolvido. Este programa permitiu o trabalho com as bombas HPLC modelo P25SFX01. Igualmente ao programa anterior, também possibilitou o armazenamento, o tratamento de dados e a visualização dos resultados em gráficos de P versus t, P versus Q e adicionalmente Q versus t. As medições de pressão foram realizadas com o sensor P8AP e as de vazão com os sensores de vazão Quantim. O sistema pôde ser configurado para

trabalhar com uma ou duas bombas, assim como para realizar o trabalho de forma manual ou automática. Quando a função selecionada para trabalhar foi o modo automático, especificou-se o perfil de vazão desejado.

Figura 4.7 Sistema de Medição de Pressão Diferencial. Programa desenvolvido em *Labview* para a aquisição e processamento de dados, assim como para o acionamento das bombas.

Figura 4.8 Sistema de Bombeio HPLC. Programa desenvolvido em *Labview* para a aquisição e processamento de dados, assim como para o acionamento de bombas HPLC modelo P25SFX01 (*Scientific Systems, Inc.*).

Os experimentos para a caracterização hidrodinâmica das estruturas Emulsificadoras foram realizados em triplicata e seguiram a metodologia detalhada a seguir:

1. Montagem de arranjo experimental segundo apresenta-se no [Esquema 4.2](#).

2. Acionamento das bombas para injeção de água DI no dispositivo. A vazão total foi considerada como a soma das vazões das duas bombas. Para E1 foram utilizadas vazões que variam desde 2 mL/min [$3,34 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] até 22 mL/min [$3,674 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$] com passos de 2 mL/min [$3,34 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], no total foram varridos 11 valores de vazão.

Devido às características geométricas dos dispositivos E2 – E5 esperou-se que estes trabalhassem com uma pressão maior. Para proteger os sensores de vazão, a vazão total por cada dispositivo foi limitada a um valor máximo. Os incrementos de vazão total utilizados foram 7 mL/min [$1,17 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$] para todos os dispositivos. O limite inferior de vazão total utilizado para todos os dispositivos foi 14 mL/min [$2,33 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$]. A vazão máxima foi limitada para cada dispositivo em 42 mL/min [$7 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$], 49 mL/min [$8,17 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$], 56 mL/min [$9,33 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$] e 70,2 mL/min [$1,17 \times 10^{-6}$] para E2, E3, E4 e E5, respectivamente.

3. Para cada experimento realizaram-se as medições da pressão do sistema e da vazão das bombas (somente para E2 – E5) e adquiriram-se os valores através da placa de aquisição de dados para processamento e armazenamento e visualização no computador.
4. Para cada experimento utilizaram-se os valores de pressão e vazão (somente para E2 – E5) estável. Consideraram-se como valores estáveis aqueles alcançados depois da resposta transitória do sistema.
5. Escolheu-se uma faixa de valores de pressão e vazão estável e realizou-se a filtragem destes valores para cada um dos pontos dos experimentos da triplicata.

6. Obteve-se o valor médio de pressão e vazão (somente para E2 – E5) para cada faixa selecionada em cada um dos experimentos.
7. Considerou-se como pressão e vazão do sistema, os valores correspondentes ao valor médio dos dados obtidos no passo anterior.
8. Gerou-se o gráfico de Pressão do sistema versus Vazão total.
9. Realizou-se uma simulação fluídica da estrutura e compararam-se os resultados da simulação com os resultados experimentais obtidos.
10. Calculou-se o Número de Reynolds do sistema para cada valor de vazão a partir da equação [\(4.3\)](#). Construiu-se o gráfico do Número de Reynolds versus Vazão total.

$$Re = \frac{\rho * D_H * v}{\mu} = \frac{2 * \rho * Q}{\mu * (C + E)} \quad (4.3)$$

onde,

v: Velocidade média do fluido no interior do canal,

C e E : Largura e altura do canal, [Tabela 4.1](#).

11. Determinou-se o Leq da estrutura substituindo-se os valores de pressão e vazão experimentais na equação [\(4.1\)](#) e construiu-se o gráfico de Leq versus Vazão total. Os valores de W e H correspondem a C e E respectivamente, [Tabela 4.1](#). A longitude equivalente foi definida como a longitude do canal reto de secção transversal quadrada que experimenta a mesma queda de pressão que o dispositivo avaliado quando pelos dois circula a mesma vazão.
12. Determinou-se o Tempo de residência do dispositivo a partir da equação [\(4.4\)](#) e construiu-se o gráfico de Tempo de residência versus Vazão total.

$$\tau_{res} = \frac{V}{Q} \quad (4.4)$$

onde,

V: Volume do dispositivo, [Tabela 4.1](#).

13. Determinou-se a Potência volumétrica do sistema a partir da equação [\(4.5\)](#) e construiu-se o gráfico de Potência volumétrica versus Vazão total.

$$Potv = \frac{\Delta P * Q}{V} \quad (4.5)$$

4.1.3.4. Configuração da simulação multifísica dos Emulsificadores

O programa de simulação Multifísica COMSOL[®] foi utilizado para simular o comportamento hidrodinâmico dos Emulsificadores. A definição da geometria utilizada no COMSOL foi realizada a partir da importação do modelo tridimensional previamente projetado em AutoCAD. Este modelo representa o interior dos canais e o fluido fluindo através dele.

Para a simulação selecionou-se o material Água da lista de materiais disponível no COMSOL.

A configuração do problema fluidodinâmico foi realizada conforme descrito a seguir:

- Selecionou-se a física de fluido laminar "Fluxo Laminar". Nesta física selecionaram-se todos os canais do Emulsificador e declararam-se como fluido incompressível.
- Das propriedades de fluido especificou-se a temperatura de referência como sendo o valor de temperatura ambiente (293,15 K). Como valores de densidade e viscosidade dinâmica foram utilizados os do próprio material previamente selecionado.
- Emulsificador E1:
A vazão pelo dispositivo foi definida a partir da definição da velocidade média do fluido nas entradas (condição de fronteira de entrada). Para calcular esta velocidade foram definidos os parâmetros relativos à altura

e largura da seção transversal dos canais de entrada, com os quais pode ser calculada a área desta seção transversal. O cálculo da velocidade média foi finalizado ao se definir a vazão em cada uma das entradas. A equação (4.6) foi utilizada neste cálculo:

$$v = \frac{Q}{A} \quad (4.6)$$

onde,

A: área da seção transversal.

• **Emulsificadores E2 – E5:**

Para definir a condição de fronteira de entrada foi selecionada a opção de Fluxo de Entrada Laminar. Cada entrada do dispositivo foi configurada com uma vazão de valor igual à metade da vazão total pelo dispositivo. A longitude de entrada foi definida igual a 1 m para assegurar um fluxo totalmente desenvolvido na entrada.

- A condição de fronteira de saída foi definida como $P_{saída} = 0$ Pa.
- A discretização do modelo foi realizada com uma malha fina e a sequência de discretização foi controlada pela física selecionada. Na
- [Tabela 4.3](#) apresentam-se os dados referentes ao No. de elementos gerados em cada malha e o grau de liberdade do problema solucionado.

Tabela 4.3 Dados característicos das malhas geradas para os Emulsificadores.

Parâmetros	E1	E2	E3	E4	E5
No. de elementos	1576805	1380930	959108	812829	592258
Graus de liberdade	1786608	1455170	998394	842514	606186

- Para o estudo foi definido uma varredura paramétrica onde o parâmetro definido foi a Vazão de entrada. Para o E1 foram definidos dois

parâmetros de vazão, um para cada entrada. Já para os dispositivos E2 – E5 foi definido um parâmetro de vazão, a vazão total. As especificações das varreduras de vazão são mencionadas a seguir:

Emulsificador E1

As vazões de entradas foram variadas de 1 mL/min [1.67×10^{-8} m³/s] até 15 mL/min [2.50×10^{-7} m³/s], com passos de 1 mL/min [1.67×10^{-8} m³/s]. Um total de 15 valores de vazões foi utilizado na simulação, destes 11 corresponderam aos valores utilizados nos experimentos práticos.

Emulsificadores E2 –E5

Foram utilizados os valores de vazão totais medidos durante os experimentos práticos, [Tabela 4.4](#).

Tabela 4.4 Valores de vazões totais utilizados nas simulações.

	<u>E2</u>	<u>E3</u>	<u>E4</u>	<u>E5</u>
	14	14	14,2	14,2
	[2,32]	[2,34]	[2,37]	[2,37]
	20,4	20,58	20,8	20,9
	[3,4]	[3,43]	[3,47]	[3,48]
	27	27	27,4	27,6
	[4,5]	[4,51]	[4,56]	[4,6]
	33,6	33,6	33,9	34,2
Vazão total Q_T	[5,6]	[5,61]	[5,65]	[5,7]
mL/min	40,2	40,14	40,14	13,5
[x10⁻⁷m³/s]	[6,7]	[6,69]	[6,69]	[6,76]
		46,9	46,8	47,2
		[7,82]	[7,8]	[7,86]
			53,4	53,6
			[8,9]	[8,93]
				60
				[10]
				67,2
				[11,2]

- Como resultados das simulações obtiveram-se os valores de pressão do sistema para cada vazão total aplicada.

4.1.3.5. Resultados da caracterização hidrodinâmica dos Emulsificadores

No [Gráfico 4.1](#) apresentam-se os resultados das simulações realizadas e a comparação com os resultados experimentais de medição da pressão dos dispositivos para as diferentes vazões totais.

Gráfico 4.1 Comparação dos resultados experimentais e de simulação para a pressão dos dispositivos versus vazão total. $_exp$ indica resultados experimentais; $_sim$ indica resultados de simulação.

Os dispositivos não apresentaram vazamentos nos intervalos das vazões testadas.

Os resultados da simulação coincidiram com os experimentais no formato das curvas de Pressão versus Vazão total, conforme o esperado. Devido ao fenômeno de advecção caótica, esperava-se uma relação não linear entre estes parâmetros de processo.

Durante as simulações foi realizado um refinamento de malha com o objetivo de diminuir o erro devido à discretização do modelo matemático. O refinamento foi realizado até se obter uma diferença relativa entre os resultados de duas simulações consecutivas inferiores a 5%.

Mesmo com o refinamento realizado, percebeu-se que os resultados quantitativos de simulação e experimentais apresentados nos [Gráfico 4.1](#) diferiram notavelmente. Para cada dispositivo os valores experimentais de pressão foram divididos pelos valores obtidos nas simulações para cada uma das vazões utilizadas. Para cada grupo de valores obtidos calculou-se o valor médio e o desvio padrão. Percebeu-se que os diferentes valores médios calculados tinham um desvio padrão máximo de $\pm 6,9\%$. Os valores médios obtidos foram chamados de FC (Fator de Correção). Na [Tabela 4.5](#) são apresentados os valores de fatores de correção para os diferentes Emulsificadores.

Tabela 4.5 Fatores de Correção dos dados de simulação para os Emulsificadores.

Emulsificador		Fator de Correção	Desvio Padrão (%)
E1		1,64664	6,6
E2_2X + 2Y		1,43135	4,4
E3_5X/4 + 5Y/4		1,54358	5,4
E4_X+Y		1,36042	6,9
E5_X/2 + Y/2		1,92236	4,9

Os valores de FC foram multiplicados pelos valores de pressão obtidos com as simulações. Como resultado obtiveram-se as curvas de pressão corrigidas, conforme são mostradas em verde nos [Gráfico 4.1](#). Calculou-se o erro relativo entre os valores de pressão experimentais e os valores da simulação corrigidos. O erro relativo encontrava-se abaixo de 6% em 80% dos valores analisados.

Os resultados da simulação foram considerados válidos, apenas após serem corrigidos pelos seus respectivos fatores de correção.

Na sequência calcularam-se os valores de No. De Reynolds para cada um dos dispositivos e vazões totais utilizadas. Os resultados encontram-se no [Gráfico 4.2](#). O gráfico do dispositivo E1 apresenta só um valor de No. De Reynolds devido a que tem uma seção transversal com D_H constante. Os dispositivos E2 – E5 apresentam dois valores de No. de Reynolds, um para cada D_H .

Para o trabalho com o dispositivo E1 foram utilizadas as duas bombas de seringa. A pressão máxima de trabalho destas bombas foi de 1379 kPa. Por este motivo a vazão total foi aumentada até que o dispositivo atingisse um valor de pressão próximo a este limite. No intervalo de vazões trabalhado para o Emulsificador E1, o No. de Reynolds variou entre 60 e 655.

Para os dispositivos E2 – E5 utilizaram-se as bombas de duplo pistão. Estas bombas conseguem chegar a pressões na ordem dos 62 MPa. Para estes dispositivos a vazão foi variada até que a pressão atingisse um valor próximo a 3500 kPa. Limite imposto pela pressão máxima de trabalho dos sensores de fluxo. Nestas condições os No. de Reynolds variaram entre 390 (E2) e 2567 (E5)

Gráfico 4.2 Variações no No. De Reynolds nos diferentes dispositivos para as vazões utilizadas.

Para o cálculo do comprimento equivalente (Leq) foram utilizadas as equações (4.1) e (4.2). Como mencionado anteriormente, a equação (4.1) é válida para valores de $Re < 1000$. Por este motivo, os valores do Leq dos dispositivos E2 – E5 foram calculados para as duas primeiras vazões, onde $Re < 1000$.

Fez-se necessário dividir os emulsificadores E2 – E5 em dois subdispositivos em série para o cálculo do Leq , cada um com um D_H (587 μm e 434 μm). O Leq total foi a soma dos Leq obtidos individualmente. Para realizar este procedimento precisou-se discriminar a pressão de cada subdispositivo na simulação feita e multiplicar este valor pelo FC correspondente. A pressão corrigida foi utilizada na equação (4.1).

No [Gráfico 4.3](#) mostram-se os valores do Leq em função da vazão total pelos dispositivos. Para o E1, o Leq foi calculado em todo o intervalo de caracterização por apresentar um $Re < 1000$. Para os E2 –E5 o Leq foi calculado no intervalo em que o $Re < 1000$. Para o dispositivo E1, o Leq variou entre 2 m e 12,8 m. É possível observar as diferenças nos Leq para cada dispositivo.

No [Gráfico 4.4](#) mostram-se os resultados de pressão, tempo de residência e potência volumétrica para todos os dispositivos versus vazão total. Como esperado, o dispositivo E5 ($X/2 + Y/2$) foi o dispositivo que experimentou uma menor pressão de trabalho, o que permitiu trabalhar com maiores vazões. Em média, a pressão de trabalho do dispositivo E5 foi 63,4%, 42,3% e 26,7% menor do que as pressões de trabalho dos dispositivos E2, E3 e E4, respectivamente.

Gráfico 4.3 Variação da Leq com a vazão total.

Gráfico 4.4 Resultados da caracterização hidrodinâmica dos diferentes Emulsificadores. Comportamento dos parâmetros Pressão (a), resistência hidrodinâmica (R_H) (b), tempo de residência (t_{res}) (c), Potência volumétrica (Potv) (d) versus vazão total (Q) pelo dispositivo.

O tempo de residência dos diferentes dispositivos é mostrado no [Gráfico 4.4b](#). Para as vazões testadas, este tempo variou no dispositivo E1 desde 5,4 s até 495 ms. Para os outros emulsificadores o maior tempo de residência foi de 324 ms (E2) e o menor tempo foi de 23,8 ms (E5).

A potência volumétrica dos emulsificadores é apresentada no [Gráfico 4.4c](#). No intervalo de vazões testado, o dispositivo E1 mostrou uma tendência a gastar uma menor potência na produção e como consequência foi mais eficiente. Porém, a sua pressão de trabalho foi uma limitante para alcançar maiores vazões de produção.

Entre os emulsificadores E2 – E5, a maior Potv foi a do dispositivo E5, com valor 5%; 7,1% e 22,7% maiores do que a de E2, E3 e E4, respectivamente. Para uma mesma vazão de trabalho, a potência gasta na

produção por unidade de volume é um compromisso entre a pressão do dispositivo e o seu volume. Considerando-se a potência gasta, o mais eficiente foi E4 que em relação a E5 teve um consumo de potência 22,7% menor. O dispositivo E5 foi o menos eficiente, porém conseguiu trabalhar em maiores vazões uma vez que apresentou uma menor pressão de trabalho.

4.1.3.6. Resistência hidráulica e relação entre a pressão e a vazão para os dispositivos emulsificadores

Da teoria de dispositivos microfluídicos, a pressão pode ser relacionada com a vazão total pelo dispositivo através da equação (4.7) ⁽²³³⁾. Esta equação representa uma relação linear e diretamente proporcional entre a pressão do dispositivo e sua vazão, a constante de proporcionalidade é conhecida como a Resistência Hidráulica (R_H). A equação (4.7) é válida para sistemas microfluídicos com valores de número de Reynolds pequenos, onde a R_H tem um valor constante.

$$P = R_H * Q \quad (4.7)$$

Onde,

P: Pressão do dispositivo,

Q: Vazão do dispositivo,

R_H : Resistência hidráulica do dispositivo.

Ao analisar o [Gráfico 4.1](#) é possível perceber uma relação não linear entre a pressão e a vazão do dispositivo. Este comportamento é devido à advecção caótica provocada pelos níveis de vazão total empregados e sugere uma R_H com valor variável. Baseado nos números de Reynolds obtidos para os diferentes dispositivos é possível afirmar que uma equação como a (4.7) não é válida para descrever o comportamento do sistema.

Para determinar o valor da R_H dos dispositivos nas condições de testes empregadas os valores de pressão experimentais foram divididos entre os valores de vazão total e o resultado foi plotado *versus* a vazão total, [Gráfico 4.5](#). Neste gráfico é possível perceber uma relação linear entre o valor da R_H e a vazão total pelo dispositivo. De modo geral, o dispositivo que menor R_H apresentou foi o E5. Um ajuste linear foi realizado nestes dados e foram

obtidos valores de r^2 na ordem de 0,998, 0,999, 0,999, 0,999 e 0,998 para os emulsificadores E1, E2, E3, E4 e E5 respectivamente. A partir do ajuste anterior foi determinada a equação da R_H (4.8).

$$R_H = a + b * Q\left(\frac{mL}{min}\right) \quad (4.8)$$

Onde a e b são os coeficientes do ajuste linear realizado.

Gráfico 4.5 Resistência hidráulica (R_H) dos dispositivos emulsificadores E1-E5 com os experimentos realizados com água.

A equação da R_H (4.8) foi substituída na equação (4.7) com o objetivo de obter uma equação geral que permita prever o valor da pressão para qualquer valor de vazão total independentemente do regime microfluídico utilizado. Como resultado foi obtida a equação (4.9).

$$\Delta P(kPa) = a * Q\left(\frac{mL}{min}\right) + b * \left[Q\left(\frac{mL}{min}\right)\right]^2 \quad (4.9)$$

Onde,

$\Delta P(kPa)$: Pressão do dispositivo em kPa,

$Q(mL/min)$: vazão total do dispositivo em mL/min,

a e b: coeficientes do ajuste linear realizado nos gráficos de R_H versus vazão total.

A equação (4.9) apresenta dois termos, um linear e um quadrático. O resultado obtido sugere que o termo quadrático é representativo a partir dos valores de vazão total onde começa se manifestar o fenômeno de advecção caótica. O termo linear é dominante para sistemas com valores de número de Reynolds pequenos, característicos do regime laminar quando utilizados pequenos valores de vazão total. Nesta última condição o termo quadrático pode ser desprezado e a equação (4.9) assume a forma da equação (4.7). De esta forma, os coeficientes a e b podem ser interpretados como os valores de R_H para os regimes laminar sem advecção caótica e com advecção caótica respectivamente.

Os valores dos parâmetros de R_H da equação (4.9) para os diferentes dispositivos são apresentados na **Figura 4.6**. Os valores de R_H em regime laminar sem advecção caótica (parâmetro a) e com advecção caótica (parâmetro b) diminuem para os dispositivos de E2 até E5. O anterior é devido a que o comprimento destes dispositivos diminui de E2 (111 secções L) para E5 (27 secções L).

Tabela 4.6 Valores de R_H da equação de pressão do dispositivo para o regime laminar sem advecção caótica (a) e com advecção caótica (b).

Emulsificador		a	b
E1		3,426	2,608
E2_2X + 2Y		10,225	1,797
E3_5X/4 + 5Y/4		7,065	1,098
E4_X+Y		6,018	0,836
E5_X/2 + Y/2		4,531	0,6

A equação (4.9) e os parâmetros da Tabela 4.6 foram empregados para calcular a pressão dos dispositivos para os diferentes valores de vazão. Para o dispositivo E1 o máximo erro relativo entre os valores experimentais e os calculados segundo a equação (4.9) foi de 10,4%, obtido para o menor valor de vazão total, para os restantes valores o máximo erro relativo foi de 4,9%. Para os dispositivos E2, E3, E4 e E5 os máximos erros relativos entre os valores experimentais e os calculados foi de 1%, 1,3%, 2,4% e 3,6% respectivamente.

Foi analisado o intervalo de valores para os quais os termos linear e quadrático da equação (4.9) foram predominantes nos experimentos realizados com os dispositivos E1 – E5. O resultado é mostrado na Tabela 4.7. Foi considerado que um termo predomina sobre o outro quando é dez vezes maior ou mais. Para os casos onde o termo linear foi predominante, o número de Reynolds dos dispositivos foi menor que 5, 26, 28, 32 e 32 para os dispositivos E1, E2, E3, E4 e E5 respectivamente. A partir destes valores de números de Reynolds ambos os termos são representativos, o que indica que a advecção caótica começa a se manifestar. Estes resultados estão em concordância com os resultados obtidos por Cunha onde indica que a advecção caótica começa a se manifestar a partir de valores de número de Reynolds entre 10 e 100 (217). O termo quadrático foi predominante quando o número de Reynolds dos dispositivos foi maior do que 434, 2447, 2790, 3091 e 3263 para os dispositivos E1, E2, E3, E4 e E5 respectivamente.

Tabela 4.7 Intervalos de vazões nos que os termos linear e quadrático da equação (4.9) são predominantes.

Dispositivo	Termo linear predomina	Ambos os termos são representativos	Termo quadrático predomina
E1	$Q_T < 0,15 \text{ mL/min}$ $Re < 5$	$0,15 \text{ mL/min} \leq Q_T \leq 13 \text{ mL/min}$	$Q_T > 13 \text{ mL/min}$ $Re > 434$
E2_2X+2Y	$Q_T < 0,6 \text{ mL/min}$ $Re < 26$	$0,6 \text{ mL/min} \leq Q_T \leq 57 \text{ mL/min}$	$Q_T > 57 \text{ mL/min}$ $Re > 2447$
E3_5X/4+5Y/4	$Q_T < 0,65 \text{ mL/min}$ $Re < 28$	$0,65 \text{ mL/min} \leq Q_T \leq 65 \text{ mL/min}$	$Q_T > 65 \text{ mL/min}$ $Re > 2790$
E4_X+Y	$Q_T < 0,75 \text{ mL/min}$ $Re < 32$	$0,75 \text{ mL/min} \leq Q_T \leq 72 \text{ mL/min}$	$Q_T > 72 \text{ mL/min}$ $Re > 3091$
E5_X/2+Y/2	$Q_T < 0,75 \text{ mL/min}$ $Re < 32$	$0,75 \text{ mL/min} \leq Q_T \leq 76 \text{ mL/min}$	$Q_T > 76 \text{ mL/min}$ $Re > 3263$

4.1.4. Dispositivos microfluídicos para o processo de difusão

4.1.4.1. Projeto dos dispositivos de diluição

Para realizar o processo de difusão foram projetadas e testadas quatro geometrias neste trabalho de doutorado. Estas estruturas foram nomeadas como dispositivos de Diluição.

A primeira delas, o Vortex, foi projetada por Schianti a partir de uma combinação de trabalhos anteriores ([177](#), [234](#)). O dispositivo foi fabricado e utilizado com esta finalidade num primeiro estágio deste trabalho de pesquisa. O Vortex baseia seu funcionamento na geração de fluxos rotacionais no interior do canal principal do dispositivo, o que aumenta o tempo de residência e pode propiciar a mistura dos líquidos de entrada. A estrutura básica de um Vortex é mostrada na [Figura 4.9a](#). As medidas características desta estrutura são especificadas na [Figura 4.9b](#). O projeto tridimensional do dispositivo de Diluição com Vortex encontra-se na [Figura 4.10a](#) e as dimensões encontram-se na [Tabela 4.8](#). Para utilizar este dispositivo, uma das entradas do misturador foi fechada, de modo que o misturador passou a trabalhar como uma prolongação da etapa de emulsificação.

Figura 4.9 Geometria Vortex. a) Os líquidos 1 e 2 misturam-se devido ao movimento rotacional experimentado no interior do canal; b) Vistas lateral esquerda e superior, indicados com as letras A-E as dimensões características ([Tabela 4.8](#)).

As outras três geometrias de Diluição, baseadas na estrutura Serpentina 3D, foram projetadas nesta pesquisa num segundo estágio seguindo a metodologia explicada na seção [3.2](#). Estes dispositivos tem o objetivo de gerar turbulências locais por meio da advecção caótica para misturar os fluidos da

Figura 4.10 Dispositivos de Diluição baseados em estruturas Vortex e canais Serpentina 3D projetados para a difusão do solvente desde o interior das gotas para a fase contínua. a) Dispositivo D1_V; b) Dispositivo D2_P; c) Dispositivo D3_M; Dispositivo D4_P. Nos dispositivos D2 – D4 os fluidos da emulsão e diluição são divididos em quatro.

Tabela 4.8 Dados de projeto dos dispositivos de Diluição.

Dados	Dispositivo D1 (Vortex)	Dispositivo D2 (G)	Dispositivo D3 (M)	Dispositivo D4 (P)
D _H (mm)	1,961 $D_H = \frac{4 * A * B}{2 * (A + B)}$		0,785 $D_H = \frac{4 * C * E}{2 * (C + E)}$	
No.de Seções	-	4 Canais de 64 seções Total 256	2 Canais de 51 seções 2 Canais de 46 seções Total 194	2 Canais de 30 seções 2 Canais de 28 seções Total 116
No. Camadas/Material	16 / 951PX 4 / 951P2		20 / 951PX 5 / 951P2	
Dimensões aproximadas das seções (mm) (Figura 4.9b para D1) (Figura 4.1b para D2 – D4)	A	1,723	1,575	
	B	2,275	0,787	
	C	0,569	0,787	
	D	0,6	2,362	
	E	14,42	0,783	
Volume (mm ³)	177,1	565,7	445,3	295,8

emulsão e da diluição e assim propiciar a difusão do solvente. Os projetos tridimensionais destes dispositivos são mostrados na [Figura 4.10b-d](#). Nestes dispositivos todas as seções L apresentam o mesmo D_H , 785 μm . Os dispositivos, que diferenciam-se no seu comprimento total, são formados por quatro conjuntos de canais para a diluição, dois superiores e dois inferiores. Devido a distribuição dos canais, a vazão total de água DI e da emulsão dividem-se em quatro partes iguais, conforme mostra a [Figura 4.11](#). Desta forma pretendeu-se ter o mesmo resultado de um canal Serpentina 3D com um D_H de 3,14 mm e razão de aspecto aproximadamente igual a um. Com estes dispositivos foi possível trabalhar com vazões na ordem de 102 mL/min [$1,7 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$] até 300 mL/min [$5 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$].

Utilizou-se essa estratégia no projeto visando-se evitar a utilização de camadas de sacrifício durante a etapa de fabricação para impedir a deformação dos canais.

Figura 4.11 Ampliação da seção de entrada dos dispositivos de diluição D2 – D4. Os fluxos da emulsão e da diluição são divididos em quatro. Na figura mostram-se os pontos de divisão de fluxo.

Na [Tabela 4.9](#) mostram-se as relações de volume de projeto dos dispositivos de Diluição e Emulsificadores. Nesta tabela foram calculadas as relações das combinações de dispositivos utilizadas durante as experiências de laboratório. A menor relação foi da combinação dos dispositivos E1-D1 com um valor de 0,98 e a maior foi da combinação de dispositivos E5-D2 com um valor de 21,2.

Tabela 4.9 Relações de volume entre os dispositivos de Diluição e Emulsificadores (V_D/V_E).

	D1	D2 G	D3 M	D4 P
E1	0,98	-	-	-
E2 (2X + 2Y)	-	7,5	5,9	3,9
E3 (5X/4 + 5Y/4)	-	11,5	9,1	6
E4 (X + Y)	-	12,1	9,5	6,3
E5 (X/2 + Y/2)	-	21,2	16,7	11,1

4.1.4.2. Fabricação dos dispositivos de diluição

Para a fabricação dos dispositivos de diluição seguiram-se os passos mencionados na metodologia apresentada na secção 3.3. Os projetos das diferentes camadas e a distribuição delas durante o processo de empilhamento e laminação apresentam-se no [Anexo III](#).

Na [Figura 4.12a](#) mostra-se o dispositivo D1 fabricado para a etapa de difusão baseado em estrutura Vortex. Pode-se observar o bloqueio realizado na entrada esquerda do misturador. Para conectar o dispositivo com os equipamentos externos soldaram-se flanges de latão nas entradas e saídas. Em testes realizados verificaram-se vazamentos locais. Para vedar os vazamentos utilizou-se uma resina que foi despejada nas bases das interconexões, como se pode observar na imagem.

Figura 4.12 Dispositivo D1 para etapa de difusão baseado em estrutura Vortex. a) Foto do dispositivo com as indicações de entradas e saídas; b) Vista superior do projeto do dispositivo.

Os dispositivos de diluição D2 – D4 foram fabricados num mesmo módulo LTCC, como mostra a [Figura 4.13](#). Nesta figura observa-se também a organização dos dispositivos no interior do módulo. As interconexões de latão foram coladas à cerâmica com a resina EPO-TEK 353 ND. Colar os flanges com esta resina mostrou-se um mecanismo eficiente e resistente à aplicação de forças mecânicas nos flanges (dentro de um limite razoável) e como vedação. Quando o processo de colagem era realizado erroneamente ou a superfície da cerâmica não era limpa o suficiente, os flanges descolavam ao aplicar-se alguma força, como se percebe na [Figura 4.13](#).

Figura 4.13 Módulo LTCC dos dispositivos de diluição D2 – D4.

Na [Figura 4.14](#) apresenta-se uma imagem de tomografia realizada ao módulo LTCC dos dispositivos de diluição D2 – D4. Observa-se a distribuição dos dispositivos no módulo, assim como o posicionamento das interconexões de baixa pressão. Verificou-se a ausência de regiões com problemas de laminação que poderiam causar vazamentos. Também foram feitas medições para estimar o erro cometido nas dimensões dos dispositivos devido ao encolhimento durante o processo de fabricação.

Três estruturas L foram escolhidas em cada dispositivo (D2 – D4). Em cada uma das estruturas L mediram-se os parâmetros A, B, C, D e E das dimensões características. Os valores medidos e o desvio padrão foram calculados para cada um destes parâmetros. O resultado foi comparado com os parâmetros de projeto mediante o erro relativo. Os resultados são

Figura 4.14 Imagem de tomografia do módulo LTCC dos dispositivos de diluição D2 – D4.

apresentados na [Tabela 4.10](#). De forma geral, o D_H real apresentou um erro de 7% em relação ao do projeto.

Tabela 4.10 Medições realizadas com tomografia nas estruturas L dos dispositivos de Diluição D2 – D4.

	V_m (mm)	V_p (mm)	$Er_{V_p-V_m}$ (± %)	D_{Hexp} (mm)	D_{Hp} (mm)	$Er_{D_{Hp}-D_{Hexp}}$ (%)
A	1,342 ± 5,5%	1,575	14,8			
B	0,699 ± 8,8%	0,787	11,2			
C	0,699 ± 8,8%	0,787	11,2	0,73 ± 13%	0,785	7%
D	2,205 ± 3,4%	2,362	6,6			
E	0,612	0,783	2,3			

V_m : Valor medido; V_p : Valor de projeto; $Er_{V_p-V_m}$: Erro relativo do valor de projeto em relação ao valor medido; D_{Hexp} : Diâmetro hidráulico experimental; D_{Hp} : Diâmetro hidráulico de projeto; $Er_{D_{Hp}-D_{Hexp}}$: Erro relativo do valor de projeto do diâmetro hidráulico em relação ao valor medido.

4.1.4.3. Simulação do efeito do comportamento fluidodinâmico de uma estrutura Vortex e Serpentina 3D nas gotas da emulsão

Como mencionado anteriormente, durante a etapa de difusão o solvente presente no interior das gotas difunde-se para o exterior devido ao gradiente de concentração imposto. Durante o processo de difusão o tamanho da gota diminui pela perda de solvente e o polímero enrijece-se na superfície até formar a nanopartícula.

Uma melhora no processo de difusão pode ser realizada ao se maximizar o gradiente de concentração de solvente experimentado por cada gota da emulsão.

Uma situação ideal, porém impossível, de maximização deste gradiente seria aquela na qual a gota encontra-se rodeada de uma quantidade infinita de água limpa. Na prática seria aquela situação na qual a gota se encontraria rodeada de uma quantidade suficiente de água limpa.

Baseando-se nas ideias anteriores, o melhor dispositivo para ser utilizado na etapa de diluição seria aquele que possibilitasse uma dispersão

das gotas da emulsão de modo que estas estivessem rodeadas de quantidades significativas de água limpa.

Neste contexto realizaram-se as simulações com o objetivo de avaliar o efeito que o comportamento fluidodinâmico de estruturas Vortex e Serpentina 3D teria sobre a dispersão das gotas da emulsão.

As simulações foram realizadas em COMSOL[®]. Em específico utilizaram-se os módulos físicos chamados de "Fluxo Laminar" e "Rastreamento de Partículas para Fluxo de Fluido". O primeiro módulo resolve o problema fluidodinâmico, enquanto o segundo simula partículas que são transportadas pelo fluido. As gotas, neste caso, foram consideradas como partículas com determinada massa e densidade.

O problema físico a solucionar foi o escoamento em um dispositivo formado por um Vortex em série com um canal Serpentina, os dois com o mesmo D_H , como se mostra na [Figura 4.15](#). Denominou-se este modelo de Vortex-Misturador. Este modelo foi projetado em AutoCAD e importado no COMSOL[®]. Na [Tabela 4.11](#) especificam-se os valores de projeto deste modelo tridimensional.

Figura 4.15 Modelo tridimensional Vortex-Misturador utilizado na simulação para avaliar o efeito do comportamento fluidodinâmico na distribuição das gotas da emulsão. Dispositivo formado por um Vortex em série com um canal Serpentina 3D.

Para a simulação selecionou-se o material Água da lista de materiais disponível no COMSOL.

A configuração do problema fluidodinâmico foi realizada conforme descrito a seguir:

Tabela 4.11 Dados de projeto do modelo de simulação Vortex-Misturador.

Dados	Vortex	Serpentina 3D
D_H (mm)	1,98	1,98
D_H entradas (mm)	0,66	-
No.de Seções	-	17
Dimensões aproximadas das seções (mm) (Figura 4.9b para Vortex) (Figura 4.1b para Serpentina 3D)	A	1,98
	B	1,98
	C	0,66
	D	0,66
	E	17,16
		1,98

- Selecionou-se a física de fluido laminar "Fluxo Laminar" e declarou-se o fluido como incompressível.
- Das propriedades de fluido especificou-se a temperatura de referência como sendo o valor de temperatura ambiente (293,15 K). Como valores de densidade e viscosidade dinâmica foram utilizados os do próprio material previamente selecionado.
- Utilizou-se a velocidade do fluido nas entradas do Vortex como condição de fronteira. As velocidades foram calculadas previamente na lista de Parâmetros a partir da introdução dos dados de área das entradas e vazão desejada em cada uma delas. As vazões utilizadas foram 5 mL/min [$8,33 \times 10^{-8}$ m³/s] e 20 mL/min [$3,33 \times 10^{-7}$ m³/s] para as entradas de emulsão e de diluição, respectivamente. Os valores anteriores representaram uma relação de fluxo entre as vazões da diluição e emulsão igual a 4.
- A condição de fronteira de saída foi definida como $P_{saída} = 0$ Pa.
- Como resultados das simulações obtiveram-se as linhas de fluxo no interior dos canais.

A configuração do problema de rastreamento de partículas foi realizada conforme descrito a seguir:

- Selecionou-se a física de "Rastreamento de Partículas para Fluxo de Fluido". Nesta física o tipo de liberação selecionado foi Transiente, a formulação Newtoniana e o número máximo de partículas secundárias foi fixado em 10.000.
- Nas paredes dos canais foi especificado que as partículas que colidissem nelas fossem refletidas.
- Como propriedades das partículas especificaram-se uma densidade de 790 kg/m^3 e um diâmetro de 300 nm.
- No modelo foi especificado o cálculo da força de arrasto. Para esta finalidade definiu-se a temperatura como sendo 293,15 K. Também se definiu a lei de Stokes para o cálculo da força de arrasto. Os parâmetros de entrada da Lei de Stokes são o campo de velocidade e a viscosidade dinâmica. Estes dois parâmetros foram determinados durante a etapa da simulação fluídica.
- Foi especificado o cálculo das forças Brownianas, para o qual se utilizaram os valores de viscosidade dinâmica determinados durante a simulação fluídica.
- Para simular os líquidos da emulsão e da diluição, especificou-se que pelas suas entradas aparecessem, respectivamente, uma quantidade de 2.000 e 8.000 partículas por liberação e que a densidade de partículas fosse proporcional ao campo da velocidade da entrada. Para isto selecionou-se o campo de velocidade previamente calculado na simulação fluídica.
- Como condição de fronteira de saída especificou-se que as partículas desaparecessem ao chegar nesta fronteira (saída do canal Serpentina 3D).
- Como resultado das simulações obtiveram-se os mapas de Poincaré para analisar a distribuição do fluido da emulsão no interior do canal do Vortex e do Serpentina 3D. Definiram-se cores diferentes para as partículas nas entradas. As que simularam a diluição eram de cor azul e as que simularam a emulsão eram de cor vermelha.

A discretização do modelo foi realizada com uma malha "Normal" e a sequência de discretização foi controlada pela física selecionada. O número de elementos gerados foi 304125 e os graus de liberdade foram 317692 e 30000 para os problemas fluidodinâmicos e de rastreamento de partículas, respectivamente.

Na [Figura 4.16a](#) apresentam-se as linhas de fluxo no Vortex. A diferença na coloração das entradas de emulsão e diluição é devido à velocidade do fluido de diluição que é quatro vezes maior. O efeito do Vortex pode ser observado na entrada do dispositivo. Devido à posição dos canais de entrada em relação ao canal principal gera-se o fluido rotacional como mostrado. O efeito de rotação é mais pronunciado na entrada do canal principal. Na medida em que o fluido avança pelo canal, a vorticidade diminui. Na [Figura 4.16b](#) se observa a torção das linhas de fluxo no canal Serpentina 3D.

Figura 4.16 Linhas de fluxo no interior do modelo Vortex-Misturador. a) Observa-se o efeito de rotação no Vortex devido à distribuição dos canais de entradas; b) Torções das linhas de fluxo devido aos sucessivos cotovelos da estrutura Serpentina 3D.

Para avaliar o efeito das linhas de fluxo sobre a distribuição das gotas da emulsão no interior do dispositivo foram definidos três pontos de análise como

mostrado na [Figura 4.17](#). Nos pontos 1 e 3, o mapa de Poincaré foi posicionado de forma transversal ao fluido, enquanto no ponto 2 foi posicionado de forma longitudinal. Os pontos 1 e 2 estão localizados na saída do Vortex e o ponto 3 na saída do misturador.

Figura 4.17 Localização dos pontos para analisar as informações oferecidas pelos mapas de Poincaré.

Na [Figura 4.18](#) mostram-se os mapas de Poincaré na saída do Vortex. Em vermelho está representada a emulsão e em azul a água de diluição. Pode-se observar que o comportamento rotacional dos fluidos ainda esteve presente na saída do Vortex. Segundo os resultados da simulação a saída do dispositivo Vortex caracterizou-se pela presença de zonas de elevada concentração da emulsão. Isto poderia ser prejudicial uma vez que dificultaria o processo de difusão do solvente das gotas localizadas no interior destas zonas. Como consequência, o tamanho das gotas interiores poderia aumentar devido à coalescência de gotas vizinhas. Este efeito concentraria as gotas da emulsão e não as dispersaria como seria esperado.

Figura 4.18 Mapa de Poincaré para visualização da distribuição da emulsão à saída do Vortex.

Na [Figura 4.19](#) mostra-se o mapa de Poincaré na saída do canal Serpentina 3D. Como se pode observar, esta geometria propiciou uma melhor dispersão da emulsão quando comparada com a saída do Vortex. Estudos realizados por Cunha mostraram que o fenômeno de advecção caótica começa se manifestar a partir de No. de Reynolds maior que 100 [\(217\)](#). Com a configuração e valores das variáveis utilizadas, o No. De Reynolds do canal Serpentina 3D foi 209. Quanto maior for a vazão pelo dispositivo, maior será a advecção caótica, e consequentemente a geometria conseguirá dispersar as gotas da emulsão com maior eficiência quando comparado com o Vortex.

Figura 4.19 Mapa de Poincaré para visualização da distribuição da emulsão à saída do canal Serpentina 3D.

Observou-se a partir das simulações realizadas que o comportamento das linhas de fluxo no interior dos canais teve um efeito diferenciado sobre a distribuição das gotas da emulsão no interior do dispositivo nas seções Vortex e Serpentina 3D. O Vortex mostrou uma tendência de concentração das gotas da emulsão, enquanto a Serpentina 3D mostrou uma tendência à dispersão das gotas. Estes resultados foram corroborados experimentalmente durante o processo de geração de nanocápsulas.

Estes resultados de simulação serviram como base para o projeto dos dispositivos D2 – D4. A fabricação de um canal Serpentina 3D como o simulado é um processo que requer a utilização de uma elevada quantidade de camadas de sacrifício. O posicionamento destas camadas durante a etapa de empilhamento é trabalhoso, ainda mais quando a quantidade de seções aumenta. Por este motivo, optou-se por dividir em quatro a seção transversal do canal e projetar quatro dispositivos que trabalhassem em paralelo.

4.1.5. Integração dos dispositivos microfluídicos para emulsão e diluição

Depois de diferentes experimentos realizados com os dispositivos de emulsificação e diluição percebeu-se que as interconexões do dispositivo de diluição não eram adequadas para o trabalho com vazões no intervalo de 100 mL/min [$1,67 \times 10^{-6}$ m³/s] a 300 mL/min [5×10^{-6} m³/s]. As pressões alcançadas pelo sistema para estas vazões de trabalho provocava a ruptura das interconexões na região onde estavam coladas com a cerâmica.

Para evitar estes transtornos e diminuir a distância entre os dispositivos, procedeu-se à integração das duas etapas de processo num mesmo dispositivo.

Para a integração escolheram-se o dispositivo de Emulsificação E5_X/2 + Y/2 e os dispositivos de Diluição D2_G, D3_M e D4_P, conforme são apresentados na [Figura 4.20](#).

Figura 4.20 Dispositivos microfluídicos integrados para realização dos processos de emulsificação e diluição no sistema de geração de nanopartículas pelo método de emulsificação, difusão e extração de solvente. O dispositivo Emulsificador E5_ $X/2 + Y/2$ foi integrado num mesmo módulo com os dispositivos de diluição D2_G (a), com o D3_M (b) e com o D4_P (c).

Para a fabricação dos dispositivos integrados seguiram-se os passos mencionados na metodologia apresentada na secção 3.3. Os projetos das diferentes camadas e a distribuição delas durante o processo de empilhamento e laminação apresentam-se no Anexo IV.

Construíram-se dois módulos LTCC diferentes. Cada módulo com dois dispositivos integrados como mostra a Figura 4.21.

Figura 4.21 Módulos LTCC com os dispositivos microfluídicos integrados. a) dispositivos $G + (X/2 + Y/2)$ e $P + (X/2 + Y/2)$; b) dispositivos $M + (X/2 + Y/2)$ e $P + (X/2 + Y/2)$.

4.2.DISPOSITIVOS DE FOCALIZAÇÃO HIDRODINÂMICA PARA GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS E EXTRAÇÃO PARCIAL DE SOLVENTE

A focalização hidrodinâmica foi utilizada no presente trabalho de doutorado com duas finalidades fundamentais, a geração de nanopartículas e nanocápsulas pela rota da nanoprecipitação; e a extração parcial de solvente. As duas aplicações têm em comum um processo de difusão de solvente.

Os dispositivos projetados foram concebidos de forma que também apresentassem potencial para serem utilizados como partes componentes do módulo de extração de solvente do sistema de geração de nanocápsulas poliméricas pelo método de emulsificação, difusão e extração de solvente explicado nas seções anteriores.

Como foi mencionado, podem ser encontrados dispositivos de focalização hidrodinâmica 2D e 3D. Segundo registrado na literatura científica pelos diferentes autores, os dispositivos projetados para esta finalidade compõem-se de duas partes fundamentais. Os canais de entrada e o canal de focalização. Os canais de entrada têm a função de direcionar os fluidos do processo até o canal de focalização. O canal de focalização é onde o processo fluidodinâmico acontece e apresenta um D_H maior do que os D_{Hs} de entrada.

Dependendo da configuração utilizada para os canais de entrada, poder-se-ia dispor de um dispositivo para focalização 2D ou 3D. O projeto da geometria ou configuração destes canais influencia não só no tipo de focalização, quanto na qualidade da mesma e do processo de difusão quando estes dispositivos forem utilizados para a nanoprecipitação ou extração parcial de solvente. Para ter um controle sobre o processo de difusão, o fluido focalizado deve-se manter nesta condição durante todo o tempo de trabalho do dispositivo.

4.2.1. Configuração de entradas versus focalização

Para acessar o efeito da configuração das entradas na qualidade da focalização, as três estruturas mostradas na [Figura 4.22](#) foram simuladas com o programa de simulação multifísica COMSOL®. No arranjo de canais de entrada, o canal central corresponde ao do fluido que vai ser focalizado, denominado de fase aquosa. Os canais restantes de entrada são os fluidos que vão exercer a ação de focalização, denominado de fase orgânica.

As configurações selecionadas responderam a critérios práticos. Inicialmente foi utilizada uma configuração já reportada na literatura ([132](#), [134](#)) e na sequência foram realizadas propostas de melhorias com o objetivo de obter uma focalização 3D. Outro critério seguido na configuração dos canais de entrada foi que fosse possível obter o dispositivo de focalização 3D numa só etapa de fabricação LTCC e sem necessidade de adaptação de dispositivos externos numa etapa posterior à fabricação do módulo.

Figura 4.22 Estruturas de focalização hidrodinâmica. a) Focalização 2D; b) Focalização 2D½; c) Focalização 3D.

No caso da configuração mostrada na [Figura 4.22a](#), a seleção foi baseada em topologias reportadas por diversos autores, é a mencionada topologia Y com canal central, denominada neste trabalho de 2D. Nesta geometria, o canal do fluido da fase orgânica está centrado em relação à largura do canal de focalização, as entradas laterais são simétricas e com um ângulo de 45° em relação ao canal de focalização. Devido à distribuição do canal central, o fluido da fase orgânica molha o teto e a base do canal principal.

O projeto da configuração mostrada na [Figura 4.22b](#) corresponde a uma melhoria da topologia anterior com o intuito de obter uma focalização 3D. Decidiu-se por limitar o canal da fase orgânica ao centro do canal de focalização. As entradas laterais mantiveram-se como na configuração anterior. Como será explicado na sequência, este objetivo foi alcançado parcialmente. Por este motivo esta geometria foi chamada de 2D½.

A geometria apresentada na [Figura 4.22c](#) corresponde a outro projeto realizado e que tinha como objetivo corrigir as limitações do dispositivo anterior. À configuração de canais de entradas, acrescentaram-se mais dois canais na direção vertical. O objetivo desta configuração foi obter o efeito de focalização nas direções horizontal e vertical. Os canais de entradas laterais mantiveram-se como nos projetos anteriores. Os novos canais acrescentados foram projetados de modo a ter aproximadamente o mesmo D_H dos canais laterais e apresentar um ângulo de 45° em relação ao canal de focalização. Os canais da direção vertical tem formato de escada devido às restrições de projeto de sistemas cerâmicos multicamada onde não é possível fazer um canal com 45° de inclinação. Esta configuração foi chamada de 3D.

Na [Tabela 4.12](#) apresenta-se um sumário dos dados de projeto dos três dispositivos. O projeto foi realizado em AutoCAD e levou-se em consideração, no momento do projeto, as alturas sinterizadas das diferentes camadas de cerâmicas que poderiam ser utilizadas. Consideraram-se também os encolhimentos nos eixos X e Y.

Tabela 4.12 Dados de projeto dos modelos de focalização 2D, 2D½ e 3D para serem utilizados na simulação multifísica.

Medidas	Dispositivos		
	2D	2D½	3D
L_{CF} (µm)		601,5	
H_{CF} (µm)		772,2	
D_{HCF} (µm)		676,2	
C_{CF} (mm)		7,1205	
L_{CFF} (µm)		207,4	
H_{CFF} (µm)	772,2	214,6	
D_{HCFF} (µm)	327	211	
L_{CL} (µm)		236,1	
H_{CL} (µm)		772,2	
D_{HCL} (µm)		361,6	
L_{CV} (µm)	-		772,4
H_{CV} (µm)	-		214
D_{HCV} (µm)	-		335,1

L: Largura; H: Altura; D_H : Diâmetro Hidráulico;
C: Comprimento; $_{CF}$: Canal de Focalização;
 $_{CFF}$: Canal do Fluido Focalizado; $_{CL}$: Canais Laterais;
 $_{CV}$: Canais Verticais.

As geometrias explicadas anteriormente foram importadas no COMSOL® e definidas como os modelos dos canais.

Para realizar as simulações, declararam-se no programa de simulação dois materiais diferentes, a água (fase aquosa) e a acetona (fase orgânica). A acetona foi declarada como o material que flui pelo canal central e o restante da geometria foi declarado como água.

A configuração do problema fluidodinâmico foi realizada conforme descrito a seguir:

- Selecionou-se a física de fluido laminar "Fluxo Laminar" e declarou-se o fluido como incompressível.

- Das propriedades de fluido especificou-se a temperatura de referência como sendo o valor de temperatura ambiente (293,15 K). Como valores de densidade e viscosidade dinâmica foram utilizados os dos próprios materiais previamente selecionados e já especificados na biblioteca do COMSOL.
- Como condição de fronteira foram definidas as vazões dos fluidos nas entradas dos canais das fases aquosas e orgânica. A vazão da fase orgânica foi mantida em 0,5 mL/min [$8,33 \times 10^{-9}$ m³/s]. As vazões utilizadas na fase aquosa foram calculadas a partir dos valores de relação de fluxo definidos em cada simulação e calculado segundo a equação (4.10). O valor de vazão especificado em cada uma das entradas da fase aquosa foi igual à vazão total da fase aquosa dividida entre a quantidade de canais de entrada desta fase. Em todos os casos foi definido o valor de 1 m como longitude de entrada com o objetivo de definir um fluxo totalmente desenvolvido em cada uma das entradas. Para os dispositivos de focalização hidrodinâmica 2D e 2D½ utilizou-se o intervalo $1 \leq R_Q \leq 11$. Para o dispositivo de focalização 3D o intervalo utilizado foi $1 \leq R_Q \leq 20$. O valor de incremento de R_Q entre simulações foi 1.

$$R_Q = \frac{Q_A}{Q_O} \quad (4.10)$$

onde,

Q_A : vazão da fase aquosa,

Q_O : vazão da fase orgânica.

- A condição de fronteira de saída foi definida como $P_{saída} = 0$ Pa. Os quadros de seleção de "Fluxo normal" e "Supressão de refluxo" foram habilitados.
- Como resultados das simulações obtiveram-se as linhas de fluxo da fase orgânica para visualizar o efeito da focalização.

Na [Figura 4.23](#) apresentam-se as linhas de fluxo da fase orgânica como resultado das simulações realizadas com estes dispositivos.

Para as condições simuladas, a geometria de focalização 2D, [Figura 4.23a](#), teve o menor intervalo de trabalho referido ao valor de R_Q . Para estas condições a focalização foi mantida até um valor de $R_Q = 2$. Na medida em que o valor de R_Q vai aumentando, o dispositivo perde o efeito de focalização e o fluido da fase orgânica espalha-se pelas paredes do canal de focalização.

Para as mesmas condições, a geometria 2D½, [Figura 4.23b](#), consegue manter a focalização 3D até um valor de $R_Q = 5$. Para valores maiores de R_Q perde-se o efeito de focalização. O fluido da fase orgânica vai adquirindo um perfil de fluxo tipo cunha e ao chegar ao vértice deste perfil dividi-se em dois, molhando o teto e o chão do canal de focalização e espalhando-se pelas paredes.

Na medida em que a relação de fluxo aumenta, aumenta a vazão da fase aquosa e a força que este fluido exerce sobre o fluido focalizado. Como a fase aquosa flui na direção horizontal, as linhas de fluxo da fase orgânica deformam-se na direção vertical até tocar o teto e o chão do canal de focalização. Na geometria de focalização 2D a força exercida sobre o fluido da fase orgânica provoca a divisão deste em dois e força-o a circular pelo teto e chão do canal principal. A geometria de focalização 2D½ consegue inicialmente uma focalização 3D devido à posição do canal do fluido da fase orgânica em relação ao canal de focalização. Para valores de $R_Q > 5$ as geometrias 2D e 2D½ comportam-se de forma similar.

As simulações realizadas com o dispositivo de focalização 3D mostraram que este pode manter a focalização da fase orgânica até os valores de $R_Q > 20$, [Figura 4.23c](#). Neste dispositivo o aumento de R_Q até um valor de 4 provoca uma diminuição do diâmetro do feixe focalizado até um valor próximo ao do D_H de entrada do canal do fluido da fase orgânica (214,6 μm). Para valores de $R_Q > 4$, o feixe focalizado começa a se deformar no sentido vertical, diminuindo a sua largura na direção horizontal.

Uma vista superior do dispositivo de focalização 3D é apresentada na [Figura 4.24](#). Nesta figura pode-se observar o controle que se pode ter sobre

Figura 4.23 Efeitos da geometria do canal na focalização hidrodinâmica com o aumento da relação de fluxo R_Q . a) Focalização 2D, $1 \leq R_Q \leq 11$; b) Focalização 2D½, $1 \leq R_Q \leq 11$; c) Focalização 3D, $1 \leq R_Q \leq 20$.

Figura 4.24 Vista superior da focalização obtida com o dispositivo de focalização 3D para $1 \leq R_Q \leq 20$. Um aumento da relação de fluxo leva a uma diminuição da largura do feixe focalizado.

a Largura do Fluido Focalizado (L_{FF}) através da variável relação de fluxo. Um aumento de R_Q no intervalo de 1 a 20 pode levar à diminuição da largura do feixe focalizado de 350 μm a 50 μm aproximadamente, [Gráfico 4.6](#).

Gráfico 4.6 Variação da largura do fluido focalizado (L_{FF}) ao aumentar a relação de fluxo R_Q de 1 a 20 no dispositivo de focalização 3D

Dos resultados das simulações anteriores pode-se ressaltar que das três geometrias projetadas, a de focalização 3D permite um controle sobre o efeito da focalização que as outras não permitem (2D) ou permitem parcialmente ($2D\frac{1}{2}$). A variável de controle é a relação de fluxo entre as fases das entradas (aquosa e orgânica), para uma vazão constante da fase orgânica. O feixe focalizado tem uma seção transversal aproximadamente circular até uma $R_Q = 4$ onde o diâmetro é comparável com o D_H de entrada do canal do fluido da fase orgânica. Para R_Q maiores, o feixe começa a se deformar na direção vertical.

4.2.2. Dispositivo de focalização hidrodinâmica $2D\frac{1}{2}$

Neste trabalho de doutorado projetou-se um dispositivo de focalização hidrodinâmica do tipo $2D\frac{1}{2}$ para a geração de nanopartículas pela rota de nanoprecipitação e posterior secagem das mesmas mediante a técnica "*Spray Dryer*". O dispositivo foi chamado de *Spray Dryer*.

Conforme mencionado anteriormente, o "*Spray Dryer*" é uma técnica utilizada para a geração de nanopartículas e é considerada uma técnica padrão no processo de fabricação de ativos farmacêuticos. Possibilita a secagem

instantânea de soluções, emulsões e suspensões num só passo. Este processo também permite a produção de pó com tamanhos de partículas na ordem das centenas de nanômetros.

4.2.2.1. Projeto do dispositivo Spray Dryer

O dispositivo projetado está formado por duas estruturas de focalização $2D\frac{1}{2}$ em série, como mostrado na [Figura 4.25a](#). O primeiro canal de focalização, chamado de Canal de Nanoprecipitação foi projetado com as dimensões de $0,6 \times 7,12 \times 0,697$ mm (LxCxH), o que representa um D_H de 645 μm . Os canais da fase aquosa que estão no nível do canal de nanoprecipitação têm dimensões de $0,226 \times 0,697$ mm (LxH), que representa um D_H de 341 μm . O segundo canal de focalização, chamado de Canal de Atomização, tem

Figura 4.25 Dispositivo *Spray Dryer*. a) Configuração dos canais do *Spray Dryer*; b) Fluxograma do processo desenvolvido no dispositivo.

dimensões de 1,787x9,85x1,556 mm (LxCxH), que representa um D_H de 1,66 mm. A saída do Canal da Fase Orgânica tem dimensões de 0,149x0,139 mm (LxH) que representa um D_H de 144 μm .

O processo que acontece no dispositivo proposto está dividido em duas etapas, uma por secção do dispositivo como mostrado na [Figura 4.25b](#). Na primeira etapa são produzidas as nanopartículas devido ao processo de nanoprecipitação. A segunda etapa tem o objetivo de realizar a secagem total das partículas geradas ou a redução do conteúdo de solvente no fluido de saída. Pelo canal da fase orgânica flui o material de interesse dissolvido no solvente utilizado. Pelo canal da fase aquosa flui a água DI. Estes dois fluidos entram em contato na entrada do canal de nanoprecipitação. Uma vez no interior deste último canal, o perfil de fluxo desenvolvido pelo fluido da fase orgânica dependerá da relação de fluxo R_Q , como mencionado nas secções anteriores. Na primeira etapa, nas proximidades do vértice da cunha formada pelo perfil de fluxo da fase orgânica (próximo à entrada do canal de nanoprecipitação), o solvente difunde rapidamente na água e formam-se regiões de supersaturação. Nestas regiões começa o processo de nucleação e geração das nanopartículas. Na segunda etapa do dispositivo o fluido com as nanopartículas entra no canal de atomização. Neste momento começa um regime de atomização devido às áreas de instabilidades geradas na superfície de contato entre o jato de líquido e o ar pressurizado que flui através do canal de ar ⁽²³⁵⁾. Neste regime, o jato do líquido desintegra-se em gotas de tamanhos que podem ir desde alguns poucos micrômetros até a ordem dos nanômetros. O processo de evaporação do solvente presente na amostra é favorecido devido ao tamanho das gotas geradas. A evaporação e a secagem ocorrem fora do dispositivo.

4.2.2.2. Fabricação do dispositivo *Spray Dryer*

A metodologia da secção [3.3](#) foi utilizada na fabricação do dispositivo *Spray Dryer*. Os projetos das diferentes camadas e a distribuição delas durante o processo de empilhamento e laminação apresentam-se no [Anexo V](#).

Na [Figura 4.26](#) mostram-se as diferentes etapas do processo de projeto e fabricação do *Spray Dryer*. Foram projetados 4 dispositivos iguais num mesmo módulo LTCC, como mostrado na [Figura 4.26a](#). As linhas tracejadas permitem a separação das estruturas uma vez terminado o processo de laminação. Utilizaram-se folhas de carbono como material de sacrifício para evitar o colapso das estruturas nas entradas, aberturas das janelas de visualização e no canal de atomização, [Figura 4.26b](#). Na [Figura 4.26c](#) pode-se observar o dispositivo já fabricado. Durante o projeto da estrutura optou-se por acrescentar no dispositivo duas janelas para a visualização do processo de focalização no interior dos canais. Para estas janelas utilizaram-se dois discos de quartzo com diâmetros de 4,07 mm (W 4,07) e 6,6 mm (W 6,60) do fabricante *Swiss Jewel*. Os discos de quartzo foram colados à cerâmica com o mesmo procedimento utilizado para as interconexões de latão. Na [Figura 4.26d](#) pode-se observar a saída do canal da fase orgânica no começo do canal de nanoprecipitação. Depois de sinterizada a estrutura, esta saída ficou com uma secção transversal praticamente quadrada, como projetada.

Figura 4.26 Projeto e fabricação do dispositivo *Spray Dryer*. a) Projeto em AutoCad das diferentes camadas do dispositivo; b) Dispositivos depois do processo de laminação e

separação. Mostram-se as camadas de carbono utilizadas como material de sacrifício; c) Dispositivo fabricado; d) Visualização da saída do canal da fase orgânica.

O funcionamento do dispositivo foi verificado com água nos canais das fases aquosa e orgânica. Na [Figura 4.27a](#) pode-se observar o dispositivo montado na bancada. A montagem utilizou conexões de PVC de 1/8, uma chave de comutação de ar e um sensor de temperatura. O sensor de temperatura tem como objetivo monitorar a temperatura do ar que entra no dispositivo. A chave de comutação permite o direcionamento do ar para o interior do dispositivo ao começar o experimento. Na [Figura 4.27b](#) pode-se observar o funcionamento do dispositivo de atomização. A névoa mostrada é formada pelas gotículas de água formadas durante o processo de atomização.

Figura 4.27 *Spray Dryer*. a) Montagem do dispositivo para operação; b) Teste com água do dispositivo de atomização.

4.2.3. Dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D

Baseado nos resultados de simulação obtidos anteriormente projetaram-se os dispositivos de focalização 3D, [Figura 4.28a](#) e [Figura 4.28b](#). Os mesmos estão formados por três partes, o Canal de Entrada da Fase Orgânica (CFO); os Canais de Entradas da Fase Aquosa (CFA) e o Canal de Focalização ou de Nanoprecipitação (CFN). O dispositivo da [Figura 4.28a](#) corresponde ao mostrado na [Figura 4.22c](#), porém com os canais de entradas das fases aquosa e orgânica.

Figura 4.28 Dispositivos microfluídicos de focalização 3D. Canais de entrada da fase aquosa com estrutura escada. a) Dispositivo 1 (D1ENS) com canais de entradas da fase aquosa não simétricas; b) Dispositivos 2 (D2ES) com canais de entradas da fase aquosa simétricas; c) e d) Partes utilizadas como modelos de simulação dos D1ENS e D2ES, respectivamente.

O dispositivo da [Figura 4.28b](#) foi uma melhoria realizada que teve como objetivo diminuir o grau de deformação experimentado pelo fluido da fase orgânica na direção vertical ao aumentar a relação de fluxo entre as fases. Este dispositivo também foi projetado para realizar a extração parcial do solvente utilizado no processo de nanoprecipitação.

Devido à diferença nos canais da fase aquosa do dispositivo da [Figura 4.28a-c](#), espera-se uma assimetria nas resistências hidráulicas dos canais que pode trazer como consequência uma assimetria nas vazões de entrada desta fase. Por este motivo, o dispositivo foi chamado de D1ENS (ENS: Entradas não simétricas). Para corrigir a assimetria dos canais de entrada devido às restrições de fabricação, a geometria utilizada nos canais da direção vertical foi repetida na direção horizontal, como se observa na [Figura 4.28b-d](#). Este dispositivo foi chamado de D2ES (ES: Entradas simétricas).

O D2ES têm duas entradas, uma para a fase orgânica e outra para a aquosa. Também tem duas saídas, uma para a solução de descarte que contém o solvente extraído, e outra para a saída das amostras de interesse. A focalização hidrodinâmica 3D da fase orgânica ao longo do canal principal é assegurada devido à configuração dos canais de entrada, [Figura 4.29a](#). O projeto da configuração dos canais de saída é similar ao utilizado na etapa de entrada, [Figura 4.29b](#). A diferença fundamental tem a ver com os canais de saída de descarte que são mais curtos e o D_H do canal de saída de amostras. O canal de saída do feixe focalizado encontra-se centralizado em relação à secção transversal do canal principal. A configuração utilizada nos canais de saída torna possível a extração parcial do solvente utilizado no processo. Ao longo do CFN, devido à focalização hidrodinâmica 3D, o solvente difunde radialmente desde o eixo central do CFN até as suas paredes. Como consequência espera-se que o solvente se espalhe em toda a secção transversal da saída do CFN. A localização do canal de saída no centro do CFN torna possível a coleta preferencial do feixe focalizado que neste ponto tem uma menor concentração do solvente. O solvente que se difundiu na água sai do dispositivo através dos canais de descarte localizados ao redor do canal de nanoprecipitação. Desta forma o feixe focalizado reduz parcialmente seu conteúdo de solvente. Por outro lado, devido à ação das forças que o fluido da fase aquosa exerce sobre o feixe focalizado, as nanopartículas geradas vão se manter suspensas próximas à interface formada entre os fluidos das duas fases ⁽⁹⁸⁾. Este efeito torna possível a movimentação por convecção destas nanopartículas desde a zona onde foram geradas até a saída do CFN e a coleta pelo canal de saída do feixe focalizado.

Projetaram-se sete dispositivos de focalização 3D, deles um corresponde ao D1ENS e os outros seis são variantes do dispositivo de entradas simétricas. As dimensões utilizadas nestes últimos seis dispositivos foram escolhidas com base nos resultados das simulações obtidas dos dispositivos D1ENS e D2ES. Basicamente os dispositivos de entradas simétricas se diferenciam um do outro nos comprimentos do CFN, e nos D_H do canal de saída do feixe focalizado. Os dados de projetos são apresentados na [Tabela 4.13](#).

Figura 4.29 Detalhes dos canais de entrada e saída do dispositivo D2ES. a) Canais de entrada das fases aquosa e orgânica; b) Canais de saída das amostras de interesse e da solução de descarte.

Tabela 4.13 Dados de projeto dos dispositivos de focalização 3D.

Medidas	Dispositivos						
	D1ENS	D2ES	D3ES	D4ES	D5ES	D6ES	D7ES
L_{CF} (μm)				781			
H_{CF} (μm)				772			
D_{HCF} (μm)				776			
C_{CF} (mm)	6,5		7,4	7,4	21,4	21,4	14,4
L_{EFO} (μm)				217			
H_{EFO} (μm)				214			
D_{HEFO} (μm)				216			
L_{CSFF} (μm)	-	338	338	214,63	338	214,63	276,32
H_{CSFF} (μm)	-	338	338	214,63	338	214,63	276,32
D_{HCSFF} (μm)	-	338	338	214,63	338	214,63	276,32

L: Largura; H: Altura; D_H : Diâmetro Hidráulico;
C: Comprimento; CF : Canal de Focalização ou Nanoprecipitação;
 EFO : Secção do Canal da Fase Orgânica de entrada no CFN; $CSFF$: Canal de Saída do Feixe Focalizado.

Os desempenhos dos dispositivos D1ENS e D2ES foram comparados através das simulações realizadas. Os modelos geométricos utilizados nas

simulações são mostrados nas [Figura 4.28c](#) e [Figura 4.28d](#). Estes diferem um do outro nas geometrias dos canais de entrada da fase aquosa.

4.2.3.1. Resistência hidráulica dos canais de entrada

Para obter canais com 45° de inclinação na direção vertical tiveram que ser projetados Canais com Formato de Escada (CFE) devido às restrições de fabricação. Esta geometria de canal apresenta uma resistência hidráulica que depende da vazão do fluido circulante. Simularam-se duas secções de canais de entradas, Canal Praticamente Reto (CPR) e CFE (direções horizontal e vertical respectivamente), [Gráfico 4.7a](#) e [Gráfico 4.7b](#), para entender como a distribuição da vazão é afetada pela R_H . O [Gráfico 4.7c](#) apresenta o gráfico de Pressão versus Vazão para as duas geometrias de canais de entrada. Pode-se perceber o comportamento não linear para o CFE. A vazão simulada varia entre 0,1 mL/min [$0,167 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 10 mL/min [$16,7 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. A R_H , que é a inclinação do gráfico de P versus Q, não é constante devido ao efeito das turbulências locais no interior do canal. O valor de R_H foi obtido ao se calcular a derivada da curva de P versus Q, o resultado foi plotado versus a vazão, [Gráfico 4.7d](#). Como mostra o gráfico, a R_H do CPR foi menos sensível as variações do fluxo do que a R_H do CFE.

Gráfico 4.7 Resultado da simulação para determinação da resistência hidráulica das entradas AS. a) Canal praticamente reto b) Canal com formato de escada (CFE). c) Gráfico de Pressão versus Vazão. Percebe-se o comportamento não linear para CFE. d) Gráfico da Resistência hidráulica versus Vazão. Devido à relação não linear a R_H aumenta com o aumento da vazão.

Os resultados anteriores indicaram que ao aumentar a vazão total do fluido da fase aquosa aumenta também a R_H do CFE, reduzindo desta forma a vazão através destes canais. Por outro lado, CPR apresenta uma R_H praticamente constante. As diferenças na R_H destes canais provoca uma assimetria nos fluxos da fase aquosa nas direções horizontal e vertical para o dispositivo D1ENS. O mesmo não acontece com o dispositivo D2ES devido ao balanceamento da R_H dos canais de entrada.

A diferença na deformação do feixe focalizado nas direções verticais e horizontais, [Figura 4.23c](#), pode ser explicada a partir das diferenças das resistências hidráulicas dos canais de entrada. Ao aumentar a vazão, aumenta-se a R_H dos canais na direção vertical, como consequência apresenta-se um desbalanceamento na distribuição de fluidos nos canais de entrada da fase aquosa. Devido ao desbalanceamento, a vazão de fluido da fase aquosa pelos canais da direção horizontal é maior do que a vazão na direção vertical. Por este motivo, a força que o fluido que focaliza exerce sobre o fluido focalizado é maior na direção horizontal o que provoca uma deformação no sentido vertical.

4.2.3.2. Configuração da simulação multifísica dos dispositivos de focalização 3D

Os dispositivos de focalização 3D projetados foram simulados no COMSOL. Simulou-se a difusão de acetona em água para as diferentes condições de trabalho. Com as simulações buscaram-se atingir os seguintes objetivos: verificar a focalização no interior do CFN e suas variações com os parâmetros R_Q e Q_T ; estimar o perfil de difusão de solvente em planos perpendiculares à longitude do CFN e com distâncias entre planos de 0,5 mm a partir do início do CFN; estimar as possíveis regiões de formação de nanopartículas levando em consideração o perfil de difusão do solvente e os parâmetros de solubilidade de Hansen dos materiais utilizados.

O planejamento experimental mostrado na [Tabela 4.14](#) foi simulado com a utilização do COMSOL®. Nas simulações os modelos físicos de Fluxo Laminar e Transporte de Espécies Diluídas foram utilizados na solução dos problemas fluidodinâmicos e de transporte de massa mediante convecção e difusão.

Tabela 4.14 Configurações dos experimentos de difusão de solvente.

Variáveis de Processo	Condições Experimentais		Valor Intermediário
	-1	1	
R_Q^a	1,3	10	6,26
Q_T (mL/min) [$\times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$] ^b	1 [0,167]	7,5 [1,25]	4,64 [0,773]

$$^a. R_Q = Q_A / Q_O$$

$$^b. Q_T = Q_A + Q_O$$

Para as simulações foram utilizados os materiais já definidos na biblioteca do COMSOL, especificamente os líquidos: água e acetona. Na física de "Fluxo Laminar", os fluidos foram considerados como incompressíveis e utilizou-se como temperatura de referência o valor da temperatura ambiente (293,15 K). Para cada simulação, a vazão do Fluxo da Fase Aquosa (Q_A) e do Fluxo Fase Orgânica (Q_O) foi calculada e definida como valores de entrada. A vazão em cada uma das entradas da fase aquosa foi definida como indicado na [Tabela 4.15](#) para D1ENS e como $Q_{AS}/4$ para D2ES. A pressão de saída foi fixada em 0 Pa. Para a física "Transporte de espécies diluídas" o mecanismo de transporte foi definido como convecção. No nodo de Convecção e Difusão o campo de velocidade foi utilizado para conectar as duas físicas; utilizou-se a água como material do volume e especificou-se o coeficiente de difusão isotrópico com o valor $1,16 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. A concentração de acetona foi fixada em $13619,35 \text{ mol/m}^3$ à entrada do canal da fase orgânica.

Tabela 4.15 Vazão nas entradas da fase aquosa.

	Q_A (mL/min)	Entrada superior (mL/min)	Entrada inferior (mL/min)	Entrada da direita (mL/min)	Entrada da esquerda (mL/min)
Entradas não Balanceadas	0,564	0,1	0,13	0,17	0,17
	0,912	0,16	0,2	0,27	0,27
	4,24	0,9	1	1,14	1,16
	6,8	1,56	1,72	1,77	1,78
	4	0,84	0,98	1,1	1,1
Entradas Balanceadas	Q_A	$Q_A/4$	$Q_A/4$	$Q_A/4$	$Q_A/4$

A discretização do modelo foi realizada com duas malhas diferentes calibradas para a dinâmica de fluidos. Na Malha1 foram definidos dois tamanhos diferentes, um para o corpo dos dispositivos e outro para as faces de entradas e saída. Para o corpo foram utilizados tamanhos de elemento máximo e mínimo de 100 µm e 30,6 µm, respectivamente. Para as faces de entradas e saída o tamanho do elemento foi definido como "Extremamente fino" e o tamanho máximo do elemento foi modificado para 30 µm. A Malha2 utilizou somente um tamanho para todo o dispositivo calibrado com "Extremamente fino" e com o tamanho máximo de elemento modificado para 30 µm.

A Malha1 foi utilizada para estudar o efeito do fluxo balanceado ou desbalanceado nas entradas da fase aquosa no D1ENS. A Malha2 foi utilizada para estudar o processo de difusão nos D1ENS e D2ES.

Ao longo do CFN definiram-se planos com uma distância entre eles de 0,5 mm. Em cada um dos planos foi calculado o valor de Concentração Médio (C_{avg}) como a integral da Concentração (C) em cada nodo dividido pela área do plano. A concentração é uma das variáveis disponível no COMSOL.

Foi introduzido o indicador Diferença Relativa (DR) para analisar possíveis diferenças entre os dispositivos, do ponto de vista da difusão. Também foi utilizado para analisar diferenças em D1ENS quando se encontra trabalhando com vazões de entradas da fase aquosa balanceadas ou não balanceadas. Quando o indicador foi utilizado para comparar os dispositivos utilizou-se a equação (4.11) no cálculo. Quando utilizado para analisar o comportamento diante de diferenças nas vazões das entradas da fase aquosa utilizou-se a equação (4.12).

$$DR = \frac{100 * |C_{avgD1ENS} - C_{avgD2ES}|}{C_{avgD1ENS}} \quad (4.11)$$

$$DR = \frac{100 * |C_{avgD1ENS-NB} - C_{avgD1ENS-B}|}{C_{avgD1ENS-NB}} \quad (4.12)$$

onde,

$C_{avgD1ENS-NB}$: C_{avg} para D1ENS quando trabalhando com entradas desbalanceadas,

$C_{avgD1ENS-B}$: C_{avg} para D1ENS quando trabalhando com entradas balanceadas.

A variável *chds.c0avg_c_out1* disponível no COMSOL foi utilizada para obter a concentração na face de saída do dispositivo (C_{out}).

Introduziu-se o indicador Estágio de Difusão (ED) para supervisionar o processo de difusão. ED foi calculado segundo a equação (4.13). Para um processo de difusão totalmente desenvolvido C_{avg} é igual à C_{out} e $ED = 1$.

$$ED = \frac{C_{avg}}{C_{out}} \quad (4.13)$$

Para simular o processo de extração de solvente com os dispositivos de entradas simétricas foram utilizados os modelos geométricos dos dispositivos como mostrados na Figura 4.28b. Foram simulados os modelos dos dispositivos D3ES, D4ES, D5ES, D6ES e D7ES. A discretização do modelo foi realizada com a Malha2.

A variável eficiência de extração foi utilizada como indicador para validar o funcionamento do dispositivo do ponto de vista de extração parcial. Seu valor foi calculado segundo a equação (4.14).

$$\eta(\%) = 100 * \frac{V_{aceD}}{V_{aceD} + V_{aceS}} \quad (4.14)$$

onde,

η : Eficiência de extração em %,

V_{aceD} : Volume de Acetona na saída de descarte,

V_{aceS} : Volume de Acetona na saída de amostra de interesse.

Os valores de V_{aceD} e V_{aceS} foram calculados segundo a equação (4.15).

$$V_{ace} = \frac{C * V * MM_{act}}{\rho_{act}} \quad (4.15)$$

onde,

C : Concentração de Acetona (mol/m^3),

V : Volume coletado na saída de amostra de interesse ou de descarte (m^3),

MM_{act} : Massa molar da Acetona(58.079 g/mol),

ρ_{act} : Densidade da Acetona (791000 g/m³).

A concentração de acetona foi obtida nas saídas do modelo utilizado por meio da variável *chds.c0avg_c_out* definida para cada saída do dispositivo.

Um planejamento experimental fatorial foi utilizado para determinar o efeito das variáveis de processo na eficiência de extração. As variáveis de processo utilizadas foram a Relação de Fluxo entre as Fases, a Vazão Total, o Comprimento do CFN e o Diâmetro Hidráulico do canal de saída do feixe focalizado. A configuração do planejamento experimental é apresentada na [Tabela 4.16](#).

Tabela 4.16 Configurações dos experimentos de extração parcial de solvente.

Variáveis de Processo		Condições Experimentais		
		-1	0	1
1-	Relação de Fluxo R_Q	5	7,5	10
2-	Vazão Total Q_T (mL/min)	1	5,5	10
3-	Comprimento do CFN (L_{CD}) (mm)	7,4	14,4	21,4
4-	Diâmetro Hidráulico do Canal de Saída do Feixe Focalizado (OD_H) (μ m)	214,63	276,32	338

4.2.3.3. Resultados da simulação multifísica dos dispositivos de focalização 3D

Na perspectiva da microfluídica, a diferença principal entre ambos dispositivos pode ser apreciada na [Figura 4.30](#). Para valores elevados de R_Q e Q_T o feixe focalizado perde seu perfil de fluxo praticamente cilíndrico no D1ENS, [Figura 4.30b](#) e [Figura 4.30d](#), se alongando no eixo vertical como mencionado em secções anteriores. Isto se deve as assimetrias das forças que atuam sobre este fluido; as forças atuantes na direção horizontal são maiores do que as atuantes na direção vertical. Devido à estrutura dos canais de entrada da fase aquosa do D2ES, obtém-se uma simetria nas vazões do fluido que circula por estes canais. Como resultado as forças atuantes sobre o fluido da fase orgânica nas direções horizontal e vertical são praticamente iguais e conserva-se o perfil aproximadamente cilíndrico do feixe focalizado. É possível

dizer então que o D2ES propicia uma menor dispersão do perfil do feixe focalizado para os valores de R_Q testados.

Figura 4.30 Efeitos no feixe focalizado das assimetrias das vazões de entrada da fase aquosa. Apresentam-se as linhas defluxo de velocidade vindo desde a entrada da fase orgânica. Para a simulação foram utilizadas vazões não balanceadas nas entradas de AS. a) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m³/s]; b) $R_Q = 10$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m³/s]; c) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m³/s]; d) $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m³/s]; e) $R_Q = 6,26$ e $Q_T = 4,64$ mL/min [$0,773 \times 10^{-7}$ m³/s].

Na [Figura 4.31](#) mostra-se o feixe focalizado no centro do CFN para os dispositivos D1ENS e D2ES. Como mostrado anteriormente, a topologia selecionada para os canais dos fluidos de entrada dos dispositivos tornaram possível à focalização 3D. Na medida em que o valor de R_Q aumenta, o diâmetro do feixe focalizado e a concentração do fluido da fase orgânica diminuem. Como se pode observar na [Figura 4.31](#), a diminuição do diâmetro do feixe focalizado contribui a uma melhoria no processo de difusão de solvente e, portanto, também na formação de regiões de supersaturação para a geração de nanopartículas.

Figura 4.31 Focalização 3D no interior dos dispositivos D1NSI e D2SI. A barra de cor corresponde à concentração da fase orgânica em $\times 10^4$ mol/m³. a) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m³/s]; b) $R_Q = 10$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m³/s]; c) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m³/s]; d) $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m³/s]; e) $R_Q = 6,26$ e $Q_T = 4,64$ mL/min [$0,773 \times 10^{-7}$ m³/s].

O dispositivo D1ENS não apresentou diferenças no processo de difusão para as simulações realizadas com vazões de entradas do fluido da fase aquosa balanceadas ou desbalanceadas, como se pode observar no [Gráfico 4.8a](#). A DR foi menor do que 1,5% ao longo do CFN. Também não foram observadas diferenças no processo de difusão quando foram simulados os dispositivos D1ENS e D2ES, [Gráfico 4.8b](#). A DR da concentração medida ao longo do CFN foi menor do que 2,5%. Dos resultados apresentados pode-se concluir que as topologias dos canais de entrada não influenciaram no processo de difusão para os parâmetros de processo utilizados. Por este motivo, as análises seguintes foram feitas somente com o D2ES.

A evolução do processo de difusão ao longo do CFN pode ser observada no [Gráfico 4.9](#). O valor máximo alcançado para o indicador ED para ambos dispositivos foi de 85%, [Gráfico 4.9a](#). Este resultado pode ser interpretado como que na saída dos dispositivos o solvente não difundiu completamente. No [Gráfico 4.9b](#) podem-se observar regiões no perímetro do CFN com menores concentrações de solvente. Se o interesse é um processo de difusão totalmente desenvolvido, então se deve utilizar um CFN com maior comprimento.

Gráfico 4.8 Diferença Relativa para os dispositivos D1ENS e D2ES. a) RD para D1ENS para as simulações realizadas com vazões balanceadas e desbalanceadas nas entradas da fase aquosa, calculada segundo a equação (4.12). b) Diferença Relativa entre D1ENS e D2ES para as simulações realizadas com as vazões balanceadas nas entradas da fase aquosa, calculada segundo equação (4.11).

Gráfico 4.9 Estágio de Difusão calculado segundo a equação (4.13) para o D2ES. a) Os resultados mostram que o solvente não difundiu totalmente em toda a secção transversal do CFN. O melhor ED obtido foi de 85%; b) Evolução da difusão ao longo do CFN para $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 7,5 \text{ mL/min}$ [$1,25 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$]. Barra de cor em unidades de $\times 10^4 \text{ mol/m}^3$.

Como mencionado anteriormente, as simulações também tiveram o objetivo de estimar as possíveis regiões de formação de nanopartículas no interior do CFN.

Conforme será apresentado nas próximas secções, os dispositivos serão testados na geração de nanocápsulas poliméricas contendo Acetato de Hidrocortisona como ativo farmacêutico. Com esta finalidade, a fase orgânica do sistema é uma dissolução de um Bloco Copolimérico (PCL 80K – Pluronic F127) ⁽²³⁶⁾, Acetato de Hidrocortisona e Acetona. A fase aquosa do sistema é água.

Determinaram-se os valores dos parâmetros de solubilidade de Hansen para os diferentes materiais utilizados. Com os valores anteriores obteve-se o diagrama de Bagley. Encontrou-se a fração volumétrica de acetona a partir da qual a mistura não é mais um bom solvente para o Bloco Copolimérico e o Acetato de Hidrocortisona. Posteriormente, a partir do perfil de difusão, obteve-se o perfil da fração volumétrica de acetona no interior do dispositivo. A informação obtida no diagrama de Bagley foi vinculada com este perfil para visualizar as possíveis regiões de formação das nanocápsulas no interior dos dispositivos.

Uma vez que não foram encontrados todos PSHs dos diferentes componentes da fase orgânica, procedeu-se ao cálculo destes parâmetros a partir da contribuição de cada grupo funcional presente na composição química dos materiais utilizados. A aproximação de Hoy foi utilizada na determinação dos PSHs do Pluronic F127, PCL 80K e do Acetato de Hidrocortisona. Os PSHs da Acetona foram determinados seguindo dos dados das tabelas de Van Krevelen ^(95, 96). Os PSHs da água foram selecionados da referência ⁽⁹⁴⁾. Os valores dos PSHs calculados apresentam-se na [Tabela 4.17](#). Os PSHs para a mistura água – acetona foram calculados somando-se os parâmetros correspondentes de Acetona e água que foram multiplicados pela fração volumétrica de cada líquido.

Tabela 4.17 Valores dos parâmetros de solubilidade de Hansen calculados.

Composto químico	δ_d (MPa ^{1/2})	δ_p (MPa ^{1/2})	δ_h (MPa ^{1/2})	δ_v (MPa ^{1/2})
Pluronic F127	16,68	9,76	7,77	19,32
PCL 80K	16,10	11,45	9,04	19,76
Bloco Copolimérico				
$X_{VF127} = 0.82$	16,57	10,06	8	19,4
$X_{VPCL} = 0.18$				
Acetato de Hidrocortisona	13,68	12,77	12,85	18,71
Acetona	14,04	10,74	15,55	17,67
Água	15,5	16	42,3	22,28

$X_{VF127} \Rightarrow$ Pluronic Volume Fraction

$X_{VPCL} \Rightarrow$ PCL Volume Fraction

O diagrama de Bagley para o Bloco Copolimérico, o Acetato de Hidrocortisona e a mistura água-acetona é apresentado no [Gráfico 4.10](#). Como mostrado nesta figura, a mistura água – acetona é um bom solvente para o Bloco Copolimérico e o Acetato de Hidrocortisona até uma fração volumétrica do solvente de 80% e 67%, respectivamente. Estas são, portanto, as fronteiras que definem a região de geração de nanopartículas para ambos os compostos.

Gráfico 4.10 Diagrama de Bagley para o Bloco Copolimérico, o Acetato de Hidrocortisona, e a mistura água – acetona (mostra-se a fração volumétrica da Acetona). Os círculos de linhas tracejadas correspondem ao círculo de cinco unidades que delimitam a área dos bons solventes para os Copolímeros de bloco e o Acetato de Hidrocortisona.

A Fração Volumétrica de Acetona (X_{Vact}) foi calculada segundo a equação [\(4.16\)](#). Este dado, em conjunto com a informação oferecida pelo diagrama de Bagley foi utilizada para estimar as regiões de geração de nanopartículas.

$$X_{Vact} = \frac{C * MM_{act}}{\rho_{act}} \quad (4.16)$$

onde,

C: Concentração da acetona

MM_{act} : Massa molar da Acetona,

ρ_{act} : Densidade da acetona (propriedade inclusa na biblioteca do COMSOL).

No COMSOL foi criado um plano horizontal localizado à metade da altura do CFN do D2ES para plotar a fração volumétrica da acetona. A [Figura 4.32](#) mostra a evolução da fração volumétrica de acetona para as diferentes condições de processo. As linhas preta e branca delimitam as áreas onde os valores de fração volumétrica de Acetona são de 67% e 80% respectivamente. Fora dessas áreas a fração volumétrica de Acetona é menor e portanto a mistura deixa de ser um bom solvente para os compostos envolvidos, começando desta forma o processo de nucleação e formação das nanocápsulas. As regiões no interior das linhas preta ou branca tem uma concentração de solvente alta o suficiente para manter dissolvidos os respectivos materiais.

Os resultados de simulação mostraram que o domínio de geração das nanopartículas permanece no interior do dispositivo mesmo que o processo de difusão da acetona não tenha se completado.

Para valores baixos de R_Q as regiões de geração de nanopartículas para o Acetato de Hidrocortisona e o Bloco Copolimérico encontram-se afastadas. O anterior poderia trazer como consequência um processo de encapsulação ineficiente devido a que as nanopartículas do Bloco Copolimérico serão geradas antes do que as nanopartículas do ativo farmacêutico.

Para os maiores valores de R_Q as regiões de geração de nanopartículas encontram-se próximas para os dois materiais, sugerindo uma melhora na

eficiência do processo de encapsulação. Para estas condições o processo de nanoprecipitação localiza-se próximo ao começo do CFN.

Figura 4.32 Regiões de geração das nanocápsulas. As linhas preta e branca indicam $X_{vact} = 0,67$ e $X_{vact} = 0,8$, delimitando a região de geração de nanopartículas para o Acetato de Hidrocortisona e o Bloco Copolímero respectivamente. a) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m³/s]; b) $R_Q = 10$ e $Q_T = 1$ mL/min [$0,167 \times 10^{-7}$ m³/s]; c) $R_Q = 1,3$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m³/s]; d) $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$1,25 \times 10^{-7}$ m³/s]; e) $R_Q = 6,26$ e $Q_T = 4,64$ mL/min [$0,773 \times 10^{-7}$ m³/s]. A barra de cor denota a fração volumétrica da Acetona.

Os resultados da simulação mostraram que com os dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D projetados podem-se gerar as nanopartículas mesmo que o processo de difusão não esteja desenvolvido totalmente. As regiões de geração de nanopartículas estão localizadas próximas ao começo do canal CFN. Se o dispositivo tivesse como única finalidade a geração de nanopartículas, então o projeto do mesmo poderia encurtar o CFN na metade do seu comprimento atual sem comprometer o seu funcionamento. Como uma das metas também é a utilização do dispositivo para realizar uma extração parcial do solvente utilizado, então se deseja que o processo de difusão esteja o mais desenvolvido possível para assim aumentar a eficiência de extração. Neste sentido, deseja-se um CFN de maior comprimento.

Foram realizadas 17 simulações, correspondentes a todas as combinações possíveis das variáveis de processo mais o ponto central do planejamento fatorial da [Tabela 4.16](#). A eficiência de extração foi obtida como mencionada anteriormente (equação (4.14)) e os dados foram analisados estatisticamente com auxílio do programa Statistica13®. O Gráfico de Pareto é mostrado no [Gráfico 4.11](#). Este resultado mostra que o indicador da eficiência de extração é influenciado pelas variáveis de processo OD_H , L_{CD} e a interação entre elas. A influência destas variáveis é estatisticamente representativa. A eficiência de extração é inversamente proporcional a OD_H e diretamente proporcional a L_{CD} e à interação entre elas.

Gráfico 4.11 Gráfico de Pareto como resultado da análise estatística das simulações de extração prévia. OD_H : Diâmetro hidráulico do canal de saída do feixe focalizado; L_{CD} : comprimento do CFN; Qt : vazão total; Rq : relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica.

Como mencionado anteriormente, o canal de saída do feixe focalizado está centralizado em relação ao CFN. Na medida em que seu D_H diminui, a quantidade de solvente que sai por este canal diminui, e aumenta a quantidade de solvente que sai do dispositivo pelo canal de descarte. Como consequência, aumenta a eficiência de extração.

O efeito da variável L_{CD} sobre a eficiência de extração pode ser explicado ao se levar em consideração a distribuição de solvente na secção transversal à saída do CFN, [Gráfico 4.12b](#). Devido ao perfil cônico da difusão no interior do CFN, o solvente difundido continua mais concentrado no eixo central do CFN para os menores valores de comprimento do mesmo. Como o canal de saída do feixe focalizado encontra-se centralizado em relação ao CFN, uma maior quantidade de solvente vai sair do dispositivo através deste canal. Como resultado observa-se uma redução na eficiência de extração. Por outro lado, para maiores valores de L_{CD} o solvente consegue se difundir numa área maior da secção transversal do CFN, [Gráfico 4.12b](#). Por este motivo, aumenta a quantidade de solvente que sai do dispositivo pelas saídas de descarte, aumentando assim a eficiência de extração.

O resultado da simulação do D6ES mostra que com este dispositivo é possível atingir um estágio de difusão próximo a 97%, [Gráfico 4.12a](#).

Gráfico 4.12 Estágio de Difusão calculado segundo a equação (4.13) para o D6ES. a) Os resultados mostram que o solvente consegue se difundir quase totalmente em toda a secção transversal do CFN. O melhor ED obtido foi de 97%. b) Evolução da difusão ao longo do CFN para $R_Q = 5$ e $Q_T = 10 \text{ mL/min}$ [$1,67 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$]. Barra de cor em unidades de $\times 10^4 \text{ mol/m}^3$.

Os valores médios previstos para a eficiência de extração obtidos a partir dos resultados de simulação apresentam-se no [Gráfico 4.13](#) para as variáveis de processo estatisticamente significativas (OD_H e L_{CD}). Este gráfico também mostra a interação entre estas duas variáveis. Os resultados de simulação preveem valores médios de eficiência de extração melhores do que 53,8%. Pode-se observar que a melhor configuração foi obtida para o menor valor de OD_H e o maior valor de L_{CD} . Nestas condições, as simulações preveem valores médios de eficiência na ordem de 80%. O intervalo com 95% de confiança para a eficiência de extração corresponde a valores entre 78,82% e 82,46%. Esses resultados foram obtidos para todas as combinações utilizadas nas variáveis de processo R_Q e Q_T .

Gráfico 4.13 Valores médios previstos estatisticamente para a eficiência de extração para as variáveis de processos estatisticamente significativas. Valores obtidos a partir dos resultados de simulação.

4.2.3.4. *Fabricação dos dispositivos de focalização 3D*

Os dispositivos que foram escolhidos para serem fabricados correspondem aos D1ENS, D2ES e D6ES. A metodologia da secção [3.3](#) foi utilizada na fabricação dos dispositivos. Os projetos das diferentes camadas e

a distribuição delas durante o processo de empilhamento apresentam-se no [Anexo VI](#).

Na [Figura 4.33](#) é mostrada a imagem superposta das diferentes camadas de Autocad geradas durante a etapa de projeto do dispositivo D1ENS, além disso mostra-se o dispositivo fabricado. Num mesmo bloco LTCC foram fabricados quatro dispositivos. Após o processo de laminação estes foram separados com ajuda das linhas tracejadas do desenho. Embora somente tenha sido testado o dispositivo D1ENS, também foram fabricados os dispositivos de focalização 2D e 2D½.

Figura 4.33 Projeto e fabricação do dispositivo D1ENS.

A imagem superposta das diferentes camadas de Autocad geradas durante a etapa de projeto do dispositivo D2ES é mostrada na [Figura 4.34](#). Para definir o $D_H = 338 \mu m$ no canal de saída do feixe focalizado utilizou-se uma mina de grafite de 0,4 mm durante a etapa de laminação. Na figura pode-se observar o posicionamento da mina de grafite. Durante a fase de laminação cria-se um canal com secção transversal aproximadamente circular devido à pressão exercida sobre as camadas de cerâmica verde e o grafite. Na etapa de sinterização o grafite evapora liberando a estrutura. Num mesmo módulo foram projetados dois dispositivos diferentes. O D2ES e outro dispositivo de

focalização 2D½. Este último diferenciava-se do primeiro uma vez que não apresentava os canais de entrada de fase aquosa na direção vertical. O restante do dispositivo foi mantido como no D2ES. Colocaram-se janelas de visualização para observar a focalização hidrodinâmica no interior do dispositivo. Na [Figura 4.35](#) pode-se observar a imagem da tomografia feita no dispositivo D2ES. Nesta imagem pode-se observar a configuração interna dos canais e confere-se que não apresenta canais defeituosos ou deformados.

Figura 4.34 Projeto e fabricação do dispositivo D2ES.

Figura 4.35 Imagem de tomografia do dispositivo D2ES.

Na [Figura 4.36](#) podem-se observar os testes realizados com o dispositivo para avaliar o efeito da focalização. Utilizou-se uma tinta corante vermelha para visualizar o fluido focalizado. Na medida em que a relação de fluxo entre as fases aumentava, diminuiu a largura do feixe focalizado como pode se observar na figura.

Figura 4.36 Teste realizado com o D2ES em diferentes condições de trabalho para avaliar o efeito da focalização. Utilizou-se tinta corante vermelha.

Na [Figura 4.37](#) apresenta-se o projeto, em AutoCad, das diferentes camadas do dispositivo D6ES. Dois dispositivos iguais foram fabricados no mesmo módulo LTCC. Durante o processo de laminação foram utilizadas camadas de sacrifício nos poços de entrada e saída para evitar a delaminação local devido às diferenças de tensões que a região experimenta.

Figura 4.37 Projeto e fabricação do dispositivo D6ES.

4.3.CONCLUSÕES PARCIAIS

1. Projetaram-se e fabricaram-se cinco dispositivos para o processo de emulsificação. A caracterização hidrodinâmica realizada mostrou que o dispositivo mais eficiente foi o E4_(X + Y), com um consumo de potência volumétrica 22,7% menor do que o dispositivo E5_(X/2 + Y/2) que foi o menos eficiente.
2. O dispositivo E5_(X/2 + Y/2), embora tenha sido o menos eficiente, foi o que conseguiu trabalhar com as maiores vazões uma vez que apresentou os menores valores de pressão de trabalho. Com este dispositivo foi possível trabalhar com vazões na ordem de 70,2 mL/min [$1,17 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$].
3. Foi obtida uma equação que relaciona a pressão do dispositivo com a vazão total levando em consideração o efeito da advecção caótica no regime laminar.
4. Foram projetados e fabricados quatro dispositivos para o processo de diluição. Um deles baseado na estrutura Vortex e os outros baseados na estrutura Serpentina 3D. Os dispositivos baseados em Serpentina 3D diferenciaram-se quanto ao seu comprimento. Com estes dispositivos conseguiu-se trabalhar com vazões na ordem de 102 mL/min [$1,7 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$] a 300 mL/min [$5 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$].
5. Foram realizadas simulações com um dispositivo formado por uma geometria Vortex seguida de outra Serpentina 3D. Os resultados mostraram que o comportamento das linhas de fluxo no interior dos canais teve um efeito diferenciado sobre a distribuição das gotas da emulsão no interior do dispositivo. Na seção do Vortex a tendência foi a concentração das gotas da emulsão, enquanto a Serpentina 3D mostrou uma tendência à dispersão das gotas.
6. Foram projetados e fabricados três dispositivos integrados para realizar as funções dos processos de emulsificação e difusão. Estes dispositivos foram formados pela união do emulsificador E5_(X/2 + Y/2) com cada um dos dispositivos de diluição (D2_G, D3_M e D4_p) separadamente.

7. Foram projetados dispositivos de focalização hidrodinâmica 2D, 2D½ e 3D para avaliar sua potencialidade de utilização em processos de geração de nanopartículas pela rota de nanoprecipitação e para a extração parcial de solvente. Das simulações realizadas foi conferido que a geometria 3D permite manter a focalização para valores maiores de relação de fluxo quando comparada com as outras geometrias. A relação de fluxo entre as fases possibilitou o controle da largura do feixe focalizado no intervalo de 350 µm até 50 µm para a geometria de focalização 3D.
8. A diferença fundamental entre os dispositivos de focalização 3D consiste na geometria das entradas da fase aquosa. O dispositivo D1ENS tem dois canais com estrutura de escada para conseguir a inclinação de 45° na direção vertical, enquanto que na direção horizontal tem canais praticamente retos (entradas assimétricas). O dispositivo D2ES tem as quatro entradas da fase aquosa com a topologia de canal em formato de escada (entradas simétricas).
9. As simulações realizadas não mostraram diferenças entre os dispositivos de focalização 3D do ponto de vista do processo de difusão. A diferença principal entre os dispositivos é que o feixe focalizado do dispositivo assimétrico deforma na direção vertical para os maiores valores de relação de fluxo, enquanto que para o dispositivo simétrico este feixe mantém seu perfil. As simulações realizadas permitiram identificar as regiões de formação das nanopartículas no interior do canal de nanoprecipitação. Foi conferido que o dispositivo testado conseguiu gerar as nanopartículas, mesmo que o processo de difusão não tenha sido totalmente desenvolvido.
10. As simulações indicaram que as regiões de nanoprecipitação para o bloco Copolimérico e para o ativo farmacêutico podem se encontrar afastadas uma da outra para os menores valores de relação de fluxo, sugerindo um processo de encapsulação pouco eficiente. Isto se pode resolver através do aumento da relação de fluxo entre as fases e a vazão total, o que também possibilita dispor de dispositivos com maiores taxas de produção.

11. Foram realizadas simulações com os dispositivos de focalização 3D para avaliar a sua potencialidade de utilização na extração parcial de solvente. Os resultados das simulações mostraram que a eficiência de extração foi influenciada pelo diâmetro hidráulico do canal de saída do feixe focalizado (inversamente proporcional), pelo comprimento do canal de nanoprecipitação (diretamente proporcional) e pela interação entre estas duas variáveis (diretamente proporcional). As simulações mostraram que é possível atingir valores de eficiência de extração na ordem de 80% com o dispositivo D6ES.

5. SISTEMAS DE GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS

5.1.GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MEDIANTE PROCESSO DE EMULSIFICAÇÃO, DIFUSÃO E EXTRAÇÃO DE SOLVENTE

5.1.1. Procedimento experimental

5.1.1.1. *Materiais*

Para a geração de nanocápsulas poliméricas com ativo farmacêutico foram preparadas três soluções denominadas de fase aquosa, fase orgânica e diluição. Foi utilizado o mesmo método de preparação para os experimentos realizados em batelada e com os dispositivos microfluídicos.

Para preparar a fase orgânica, 2% em peso (P) de Policaprolactona – PCL 10kDa (polímero), 2%P de Pluronic®F127 NF, 5%P de óleo Miglyol®810 (Caprylic Capric Triglycerides-TGCC) e 0,5%P de Acetato de Hidrocortisona foram dissolvidos em 100 ml do solvente Acetato de Etila.

Duas variantes de fases orgânicas foram preparadas. Elas diferenciavam-se na adição ou não do ativo farmacêutico.

Para preparar a fase aquosa 1%P do surfactante Tween®20 e 2,5%P de Acetato de Etila foram dissolvidos em 390 ml de água deionizada.

A fase de diluição foi preparada adicionando-se 1%P de Tween®20 em 500 ml de água destilada.

Para misturar os reagentes das diferentes fases foi utilizada agitação magnética até as fases ficarem translúcidas. Para a fase aquosa e de diluição a mistura foi agitada a temperatura ambiente, no entanto para a fase orgânica a mistura foi mantida numa temperatura de 60 °C durante o processo de agitação.

O sistema Milli-Q foi utilizado para obter a água deionizada.

5.1.1.2. Bancadas de experimentos

O sistema microfluídico utilizado foi explicado anteriormente na seção [4.1.2](#). A bancada de experimentos corresponde à configuração mostrada no [Esquema 5.1](#).

Esquema 5.1 Diagrama de blocos do sistema de geração de nanocápsulas pela rota de emulsificação, difusão e extração de solvente. P: sensor de pressão; F1 e F2: sensores de vazão.

Três bancadas foram utilizadas na realização dos experimentos que se diferenciavam quanto aos dispositivos, bombas e sensores presentes na configuração. Na [Tabela 5.1](#) apresentam-se os equipamentos utilizados em cada configuração de bancada. As bancadas B1 e B3 são detalhadas na [Figura 5.1](#) e na [Figura 5.2](#), respectivamente.

Para o bloco Extração de Solvente, um processo convencional (não microfluídico) foi utilizado para extrair o solvente do sistema como se mostra na [Figura 5.1](#) e [Figura 5.2](#). Foram utilizados *beckers* encamisados, agitadores magnéticos, banho térmico e sistema de vácuo. Para manter a água que era bombeada através dos *beckers* a temperatura de 50 °C foi utilizado um banho térmico. O agitador magnético mantinha a suspensão em constante agitação para propiciar a evaporação do solvente que era extraído dos *beckers* por meio do sistema de vácuo.

Tabela 5.1 Distribuição de equipamentos nas diferentes bancadas utilizadas.

	Bancada B1	Bancada B2	Bancada B3
Dispositivos Emulsificadores	E1	E2_($2X + 2Y$), E3_($5X/4 + 5Y/4$) e E5_($X/2 + Y/2$)	-
Dispositivos de Diluição	D1	D1, D2_G, D3_M e D4_P	-
Dispositivos Integrados	-	-	G + ($X/2 + Y/2$), M + ($X/2 + Y/2$) e P + ($X/2 + Y/2$)
Bomba fase Orgânica	PHD4400 (<i>Harvard Apparatus</i>)	P25SFX01 (<i>Scientific Systems, Inc.</i>)	P25SFX01 (<i>Scientific Systems, Inc.</i>)
Bomba fase Aquosa	PHD4400 (<i>Harvard Apparatus</i>)	P25SFX01 (<i>Scientific Systems, Inc.</i>)	P25SFX01 (<i>Scientific Systems, Inc.</i>)
Bomba Diluição	MZR7205 (<i>HNP Mykrosysteme</i>)	MZR7205 (<i>HNP Mykrosysteme</i>)	MZR7205 (<i>HNP Mykrosysteme</i>)
Sensor de Pressão	-	P8AP (<i>HMB</i>)	P8AP (<i>HMB</i>)
Sensor de Vazão	-	Quantim (<i>Brooks Instruments</i>)	Quantim (<i>Brooks Instruments</i>)
Aquisição de dados	NI6251 (<i>National Instruments</i>)	NI6251 (<i>National Instruments</i>)	NI6251 (<i>National Instruments</i>)

Figura 5.1 Bancada de experimentos B1.

Figura 5.2 Bancada de experimentos B3.

5.1.1.3. Planejamento experimental

Em cada experimento realizado mediu-se o tamanho de partícula (T_P) e o índice de polidispersão (pdi) através do equipamento de Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS) Nano-ZS (Mo.: ZEN3600, *Malvern Instruments Limited*). Nos resultados reportados o T_P foi considerado como o Z-Average oferecido pelo equipamento no relatório da medição realizada.

Estes dois parâmetros foram utilizados como indicadores do sistema proposto. Desejam-se obter tamanhos na ordem de 300 nm.

Foram utilizados os programas Origin9,1® e Statistica13® para o processamento e análise estatística dos dados coletados de tamanho de partícula e o índice de polidispersão.

Na fase inicial foi realizado um conjunto de experimentos chamados de Experimentos I para estabelecer um ponto de partida. Neles as nanocápsulas foram geradas através do processo em batelada e com os dispositivos de emulsificação e diluição E1 e D1 respectivamente.

Na sequência foram realizados experimentos na bancada B2 com o dispositivo emulsificador E2_(2X + 2Y) e o de diluição D1. O objetivo destes experimentos foi avaliar a influência do aumento da vazão da diluição no tamanho das partículas geradas. O experimento foi realizado com e sem a adição do fármaco.

Para determinar qual era o dispositivo com o melhor desempenho na geração de nanocápsulas poliméricas foram realizados dois planejamentos experimentais do tipo fatorial ⁽²²⁶⁾. O primeiro teve como objetivo acessar o desempenho dos dispositivos emulsificadores E2_(2X+ 2Y), E3_(5X/4 + 5Y/4) e E5_(X/2 + Y/2). O segundo visou determinar a melhor configuração dos dispositivos de diluição D2_G, D3_M e D4_P com o melhor dispositivo de emulsificação determinado no estudo anterior. Na [Tabela 5.2](#) e na

[Tabela 5.3](#) são especificadas as condições fixadas para os dois planejamentos experimentais, chamados de Experimentos II e Experimentos III. Em cada tabela foram realizadas as combinações possíveis das condições -1 e 1; e a condição central foi repetida quatro vezes.

Tabela 5.2 Experimentos II. Planejamento experimental fatorial utilizado para acessar o desempenho dos dispositivos emulsificadores.

Variáveis de Processo		Condições Experimentais		
		-1	0	1
1-	Relação de Fluxo R_Q	1,6	2,8	4
2-	Fluxo Total Q_T (mL/min)	20	30	40
		$X/2 + Y/2$	$5X/4 + 5Y/4$	$2X + 2Y$
3-	Dispositivo

Tabela 5.3 Experimentos III. Planejamento experimental fatorial utilizado para acessar o desempenho dos dispositivos de diluição.

Variáveis de Processo		Condições Experimentais		
		-1	0	1
	Relação de Fluxo R_Q	1	3,5	6
		P	M	G
	Dispositivo

Dos Experimentos II e III foi selecionada a melhor configuração de dispositivo Emulsificador – Diluição e na sequência foram realizados os Experimentos IV. O objetivo destes experimentos foi determinar a influência que a vazão total do dispositivo de emulsificação teria no tamanho final das nanocápsulas geradas e obter uma equação que relacione o tamanho de partícula com a vazão total.

Na sequência foi realizado o Experimento V. As condições deste experimento foram determinadas a partir dos resultados dos experimentos anteriores. O objetivo deste experimento foi validar a expressão obtida no Experimento IV que relaciona o tamanho de partícula e a vazão total.

Para finalizar realizou-se o Experimento VI. Foi empregado todo o sistema de geração de nanocápsulas de ativos farmacêuticos. Neste experimento utilizou-se o Acetato de Hidrocortisona na formulação da fase orgânica. Os tamanhos de partículas foram medidos com o Nano-ZS e uma

das amostras foi observada no microscópio de varredura eletrônica (ZEISS EVO MA10).

A exceção dos experimentos V e VI, todos os outros foram realizados em triplicata a fim de se realizar uma análise estatística confiável dos resultados.

5.1.2. Resultados e discussão

5.1.2.1. Experimentos I

A geração de nanocápsulas com o sistema tradicional em batelada permitiu um ponto de comparação entre os resultados deste tipo de sistema e os resultados obtidos com o sistema proposto. As proporções utilizadas na batelada entre as fases orgânica, aquosa e diluição foram 1:4:5, correspondendo a 10 mL ($1 \times 10^{-5} \text{ m}^3$) de fase orgânica, 40 mL ($4 \times 10^{-5} \text{ m}^3$) de fase aquosa e 200 mL ($0,2 \times 10^{-3} \text{ m}^3$) de diluição.

O resultado das medições realizadas nas amostras geradas no processo em batelada é apresentado no [Gráfico 5.1](#). Pode-se observar que este tipo de processo gera distribuições de partículas monomodais. O tamanho médio obtido foi de 328,4 nm com um índice de polidispersão de 0,235. As amostras que apresentaram um índice de polidispersão menor do que 0,1 foram consideradas como monodispersas ⁽²³⁷⁾. Portanto, o sistema em batelada pode gerar amostras monomodais, porém não consegue gerar amostras monodispersas. Estes valores de tamanho e índice de polidispersão serão tomados como ponto de partida para comparação com os resultados obtidos nas diferentes experiências realizadas.

Z-Average (d.nm): 328,4 **Peak 1:** 418,2 99,5 216,4
Pdl: 0,235 **Peak 2:** 5115 0,5 536,3
Intercept: 0,927 **Peak 3:** 0,000 0,0 0,000
Result quality Good

Gráfico 5.1 Resultado de medição de tamanho de partícula realizado com o Nano-Zs nas amostras geradas em batelada com relação 1:4:4.

Foram realizados testes preliminares com os Dispositivos E1 e D1. A bancada utilizada foi a B1. Nestes testes as bombas de seringa foram configuradas de modo que o sistema mantivesse a mesma relação utilizada no processo em batelada. As vazões utilizadas nas experiências foram 1mL/min [$1,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], 4 mL/min [$6,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 20 mL/min [$3,33 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$] para as fases orgânicas, aquosa e diluição respectivamente. As vazões anteriores corresponde a uma vazão total de emulsão de 5 mL/min [$8,33 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e vazão total de diluição de 25 mL/min [$4,17 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$]. Os resultados de medição de tamanho de partícula mostraram que este sistema tem uma variação de tamanho excessiva nas condições experimentais utilizadas. Os valores de tamanhos de partículas obtidos nas quatro experiências foram analisados estatisticamente e obteve-se um tamanho de $2,65 \mu\text{m} \pm 2,39 \mu\text{m}$. Procura-se um sistema que tenha a menor variação possível de tamanho quando utilizadas as mesmas variáveis de processo.

Na sequência o dispositivo E2_(2X + 2Y) foi testado junto com o dispositivo de diluição D1. Nas experiências realizadas, a relação de vazões entre as fases aquosa e orgânica manteve-se em 1:1,618. A vazão utilizada na fase orgânica foi 7,62 mL/min [$1,27 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$], na aquosa 12,33 mL/min [$2,06 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$], o que representou uma vazão total de 20 mL/min [$3,33 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$]. Para a diluição utilizaram-se as seguintes vazões: 40 mL/min

[$6,67 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$], 52,4 mL/min [$8,73 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$], 55 mL/min [$9,17 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$], 70,2 mL/min [$1,17 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$] e 120 mL/min [$2 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$]. O resultado da varredura de vazões de diluição mostra-se no [Gráfico 5.2](#). Novamente as variações obtidas para os diferentes tamanhos de partícula e índice de polidispersão foram excessivas. É provável que a tendência ao confinamento da emulsão, apresentada pelo dispositivo de diluição, contribuiu para este efeito de variação de tamanho através da coalescência das gotas durante a etapa de difusão.

Gráfico 5.2 Variação do tamanho de partícula e índice de polidispersão quando se realizou uma varredura na vazão da entrada de diluição. Utilizados os dispositivos E2_(2X + 2Y) e D1. A vazão total da etapa de emulsificação foi 20 mL/min [$3,33 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$].

5.1.2.2. Experimentos II

Estes experimentos foram realizados sem a etapa de diluição, sem extração de solvente e sem fármaco.

O planejamento experimental fatorial realizado para determinar qual dispositivo emulsificador apresentaria o melhor desempenho no sistema encontra-se descrito na [Tabela 5.4](#). Os experimentos foram divididos em blocos que foram realizados em dias diferentes. Os valores de R_Q e Q_{Te} foram calculados como mostrado nas equações (4.10) e (5.1):

$$Q_{Te} = Q_A + Q_O \quad (5.1)$$

onde,

Q_{Te} : vazão total na etapa da emulsão.

Tabela 5.4 Sequência de experimentos seguida no planejamento experimental fatorial.

Variáveis de Processo	Condições Experimentais		
	-1	0	1
1- R_Q	1,6	2,8	4
2- Q_{Te} (mL/min)	20	30	40
	$X/2 + Y/2$	$5X/4 + 5Y/4$	$2X + 2Y$
3-Dispositivo
PC/B	1- R_Q	2 - Q_T	3 - D
1/2	1	-1	1
0/1	0	0	0
1/3	-1	-1	1
0/4	0	0	0
1/4	-1	-1	-1
1/2	-1	1	-1
0/2	0	0	0
1/1	1	-1	-1
0/3	0	0	0
1/1	-1	1	1
1/3	1	1	-1
1/4	1	1	1

PC: Ponto Central; B: Bloco

Os resultados dos tamanhos de partículas para os experimentos realizados são mostrados na [Tabela 5.5](#). Como Z_{avg} e pdi encontram-se os dados de tamanho médio medidos com o equipamento. Como $T_{Pmédio}$ e $pdi_{médio}$ encontram-se os valores médios e desvios-padrão das três medições de Z_{avg} e pdi realizadas com o equipamento para cada condição de experimento. Foram obtidos desvios padrão com valores de até $\pm 40,9\%$.

Tabela 5.5 Resultados das medições de tamanho de partícula nos Experimentos II, realizada em triplicata.

PC/B	1 ^{ra}		2 ^{da}		3 ^{ra}		T _{Pmédio} nm	pdi _{médio}
	Z_avg nm	pdi	Z_avg nm	pdi	Z_avg nm	pdi		
1/2	1526	0,632	623,2	0,381	1226	0,536	$11 \times 10^2 \pm 5 \times 10^2$	$0,5 \pm 0,1$
0/1	575,2	0,242	593,5	0,263	611	0,624	593 ± 18	$0,4 \pm 0,2$
1/3	978,7	0,393	884,8	0,33	1213	0,487	$10 \times 10^2 \pm 2 \times 10^2$	$0,4 \pm 0,08$
0/4	674,7	0,294	575,9	0,272	708,4	0,358	653 ± 69	$0,31 \pm 0,04$
1/4	1407	0,384	972,9	0,96	1110	0,431	$12 \times 10^2 \pm 2 \times 10^2$	$0,6 \pm 0,3$
1/2	740,5	0,404	485,4	0,219	489,2	0,209	$6 \times 10^2 \pm 1 \times 10^2$	$0,3 \pm 0,1$
0/2	604,5	0,269	607,8	0,285	687,4	0,269	633 ± 47	$0,27 \pm 0,01$
1/1	1777	0,514	885,2	0,407	1012	0,373	$12 \times 10^2 \pm 5 \times 10^2$	$0,43 \pm 0,07$
0/3	623,5	0,283	544,8	0,244	803,8	0,437	$7 \times 10^2 \pm 1 \times 10^2$	$0,3 \pm 0,1$
1/1	565,3	0,326	545,3	0,313	435,7	0,176	515 ± 70	$0,27 \pm 0,08$
1/3	577,8	0,28	447,3	0,23	482,2	0,22	502 ± 68	0,24 ± 0,03
1/4	463,5	0,291	383,7	0,139	374,1	0,117	407 ± 49	0,18 ± 0,09

PC: Ponto Central; B: Bloco; Z_avg: Z-Average do equipamento; pdi: índice de polidispersão; T_{Pmédio}: valor médio dos resultados de Z_avg; pdi_{médio}: valor médio dos resultados de pdi.

Os dados deste planejamento fatorial foram analisados estatisticamente. Como resultado obtiveram-se os gráficos de Pareto do tamanho de partículas e do índice de polidispersão, como mostrados no [Gráfico 5.3](#) e no [Gráfico 5.4](#). Os gráficos mostram que, para o Tp e pdi, a vazão total pelos dispositivos é estatisticamente representativa. Sendo assim, pode-se concluir que os tamanhos das gotas da emulsão, geradas com os dispositivos emulsificadores E2_(2X+ 2Y), E3_(5X/4 + 5Y/4) e E5_(X/2 + Y/2), foram inversamente proporcionais à vazão total utilizada na emulsão. Quanto maior for a vazão total pelo dispositivo, menor será o tamanho das partículas geradas e o valor do pdi, o que implicará numa distribuição de tamanhos mais estreita.

Gráfico 5.3 Gráfico de Pareto para o tamanho de partícula da emulsão gerada nos Experimentos II. Qt: vazão total; D: Dispositivo; Rq: Relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica.

Gráfico 5.4 Gráfico de Pareto para o índice de polidispersão dos tamanhos de partículas da emulsão gerada nos Experimentos II. Qt: vazão total; D: Dispositivo; Rq: Relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica.

Para o tamanho de partícula, a segunda variável reportada no gráfico foi o dispositivo utilizado. A relação entre o T_p e o comprimento do dispositivo utilizado foi inversamente proporcional. Porém, este dado não foi estatisticamente representativo. Sendo assim, essa diferença no T_p produto da utilização do dispositivo $E2_2X + 2Y$ ou $E5_ (X/2 + Y/2)$ não será considerada.

As duas últimas linhas da [Tabela 5.5](#) correspondem à vazão máxima de emulsão e aos dispositivos $E5_ (X/2 + Y/2)$ e $E2_2X + 2Y$, respectivamente. A diferença nos valores médios de T_p entre estes dois dispositivos é de 95 nm. A diferença de tamanho é pequena, porém o valor de pressão de trabalho de cada dispositivo é diferente, segundo a caracterização realizada. Para as mesmas condições de vazão aplicada o dispositivo $E5_ (X/2 + Y/2)$ experimentou uma pressão menor.

Ao analisar os resultados obtidos concluiu-se que a melhor opção de dispositivo para o módulo emulsificador foi o dispositivo $E5_ (X/2 + Y/2)$ devido à possibilidade de trabalhar com maiores valores de vazão e níveis de pressão inferior aos outros dispositivos para a mesma vazão utilizada.

5.1.2.3. Experimentos III

Estes experimentos foram realizados sem o fármaco e repetidos duas vezes, uma sem a extração de solvente e outra com a extração. A vazão total da etapa de emulsificação foi 40 mL/min [$6,67 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$] e a relação de fluxo entre a fase aquosa e a orgânica foi 4:1. A bancada utilizada foi a B2.

O planejamento experimental fatorial realizado para determinar qual o dispositivo de diluição apresentaria um melhor desempenho ao trabalhar com o dispositivo de emulsificação $E5_ (X/2 + Y/2)$ é apresentado na

[Tabela 5.6.](#)

Os resultados dos tamanhos de partículas para os experimentos realizados apresentam-se na [Tabela 5.7](#) e na [Tabela 5.8](#). Vale ressaltar que estes experimentos foram realizados em dias diferentes. Ao analisar o desvio padrão para os diferentes valores de tamanho de partícula pode-se perceber que estes foram menores do que 8%. Este valor é 5 vezes menor do que o desvio padrão apresentados nos EXPERIMENTOS II que chegaram a 40,9%. A

diferença nestes valores deve-se ao fato que após passar pela etapa de diluição os polímeros enrijecem na superfície das gotas, fazendo com que a coalescência diminua notavelmente.

Tabela 5.6 Sequência de experimentos seguida no planejamento experimental fatorial dos EXPERIMENTOS III.

Variáveis de Processo	Condições Experimentais		
	-1	0	1
1- R _Q	1 P	3,5 M	6 G
3-Dispositivo
	1- R _Q		3 - D
	-1		-1
	1		-1
	-1		1
	1		1
	0		0
	0		0
	0		0
	0		0

Tabela 5.7 Resultados das medições de tamanho de partícula nos EXPERIMENTOS III sem extração de solvente, realizados em triplicata.

1 ^{ra}		2 ^{da}		3 ^{ra}		T _{Pmédio} nm	pdi _{médio}
Z_avg	pdi	Z_avg	pdi	Z_avg	pdi		
nm		nm		nm			
417,3	0,161	396,4	0,213	355,5	0,152	390 ± 31	0,18 ± 0,03
390,2	0,189	376,2	0,14	338,8	0,178	368 ± 27	0,17 ± 0,03
287,4	0,114	281,2	0,125	277,6	0,132	282 ± 5	0,12 ± 0,01
284,1	0,174	266,1	0,153	266,8	0,139	272 ± 10	0,16 ± 0,02
277,8	0,115	281,7	0,113	282	0,121	280 ± 2	0,116 ± 0,004
272,3	0,119	277	0,111	275,5	0,111	275 ± 2	0,114 ± 0,005
268,9	0,109	278,4	0,109	272,7	0,117	273 ± 5	0,112 ± 0,005
267,3	0,13	273	0,102	274,5	0,105	272 ± 4	0,11 ± 0,02

Z_avg: Z-Average do equipamento; pdi: índice de polidispersão; T_{Pmédio}: valor médio dos

resultados de Z_avg; pdi_{médio}: valor médio dos resultados de pdi.

Tabela 5.8 Resultados das medições de tamanho de partícula nos EXPERIMENTOS III com extração de solvente.

Z_avg	pdi	Z_avg	pdi	Z_avg	pdi	T _{Pmédio}	pdi _{médio}
nm		nm		nm		nm	
405,8	0,117	403,4	0,14	441	0,219	417 ± 21	0,16 ± 0,05
404,2	0,131	399,1	0,155	417,3	0,221	407 ± 9	0,17 ± 0,05
344,5	0,131	343,5	0,148	350,4	0,202	346 ± 4	0,16 ± 0,04
342,7	0,182	350,5	0,144	347,6	0,181	347 ± 4	0,17 ± 0,02
262,9	0,121	260,2	0,12	273,5	0,152	266 ± 7	0,13 ± 0,02
254,9	0,079	263	0,088	266,2	0,146	261 ± 6	0,10 ± 0,04
259,9	0,086	263,2	0,096	262,5	0,132	262 ± 2	0,11 ± 0,02
274,2	0,117	264,8	0,099	261,5	0,14	267 ± 7	0,12 ± 0,02

Z_avg: Z-Average do equipamento; pdi: índice de polidispersão; T_{Pmédio}: valor médio dos resultados de Z_avg; pdi_{médio}: valor médio dos resultados de pdi.

Os resultados das análises estatísticas são apresentados no [Gráfico 5.5](#). A análise destes gráficos mostra que sem a extração de solvente o comprimento do dispositivo de diluição é estatisticamente representativo e inversamente proporcional ao tamanho das partículas geradas. Ao se adicionar a etapa de extração, o comprimento deixa de ser estatisticamente representativo, porém a relação com o tamanho de partícula é mantida.

Provavelmente este comportamento deve-se a um processo de extração de solvente ineficiente. Se o solvente não é extraído completamente da suspensão, o polímero da superfície das nanocápsulas pode ficar macio o que pode levar eventualmente à coalescência das gotas e, portanto às variações nos tamanhos das mesmas. Por outro lado, em nenhum dos casos apresentados, o dispositivo foi representativo para o pdi. Vale ressaltar que inclusive a tendência de comportamento mudou para o pdi quando utilizada a extração. Sem extração a relação entre o pdi e o comprimento do dispositivo

Gráfico 5.5 Gráfico de Pareto para análise do efeito da diluição no tamanho das nanopartículas e do pdi nos EXPERIMENTOS III. Pareto do tamanho de partícula na saída da diluição, sem extração de solvente (a), com extração de solvente (c). Pareto do pdi do tamanho das partículas na saída da diluição, sem extração de solvente (b), com extração de solvente (d).

era inversamente proporcional e com extração passou a ser diretamente proporcional. Mas como mencionado anteriormente as variações não foram estatisticamente representativas.

Realizou-se um experimento onde foram avaliados três valores de vazões totais, 80 mL/min [$13,33 \times 10^{-7}$ m³/s], 180 mL/min [30×10^{-7} m³/s] e 280 mL/min [$46,7 \times 10^{-7}$ m³/s]. A relação de fluxo entre as vazões da fase aquosa e orgânica foi 4 e a vazão total da etapa de emulsificação foi mantida constante e igual a 40 mL/min [$6,67 \times 10^{-7}$ m³/s]. Os experimentos, realizados em triplicata, foram feitos com a extração de solvente e sem a extração de solvente. Das medições de tamanho realizadas foram calculados os valores de tamanho de partícula média e o desvio padrão. Estes valores foram plotados versus vazão total pelo dispositivo. Os resultados são apresentados no [Gráfico 5.6](#). Pode-se observar que o tamanho de partícula não variou notavelmente com a variação da vazão da diluição no intervalo de vazões testado, porém o efeito do tipo de dispositivo utilizado teve impacto sobre o tamanho. Esperava-se que quanto maior fosse o dispositivo, menor seria o tamanho das partículas, porque o sistema teria um tempo de residência suficiente para realizar a difusão do solvente do interior das gotas, como sucedeu quando não foi utilizada a etapa de extração de solvente, [Gráfico 5.6a](#). Ao realizar a extração, não se obteve este comportamento novamente. Dessa forma, a suposição é que o polímero ficou macio durante a etapa de extração devido à presença do solvente e as partículas coalesceram umas com outras.

Ao ter presente o mencionado anteriormente foi decidido realizar os Experimentos IV sem a etapa de extração de solvente. Sendo assim, os dispositivos que mostraram melhor desempenho foram o M e o G. Para a próxima etapa de experimentos foi selecionado o dispositivo G.

Gráfico 5.6 Variação do tamanho das partículas perante variações na vazão da diluição. A vazão total da etapa de emulsificação foi mantida constante.

5.1.2.4. Experimentos IV

Estas experiências foram realizadas com a bancada B3. Nestes experimentos realizou-se uma varredura de vazões. A vazão total do dispositivo emulsificador variou de 10 mL/min [$1,67 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$] a 65 mL/min [$1,08 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$] com passos de 5 mL/min [$8,33 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. A relação entre as vazões da fase aquosa e orgânica foi mantida em 4 e a relação entre a vazão da diluição e a vazão total pelo emulsificador foi mantida em 3,5. Estes experimentos foram realizados sem a etapa de extração de solvente.

Para esta etapa de experimentos foi utilizado o dispositivo integrado $G + (X/2 + Y/2)$. Os resultados dos experimentos realizados são apresentados no [Gráfico 5.7](#). Como observado anteriormente, o tamanho de partícula variou com a vazão total pelo dispositivo. No experimento anterior a vazão da diluição variou, enquanto a vazão total pelo emulsificador foi mantida constante. Como resultado o tamanho das partículas não variou consideravelmente com este

Gráfico 5.7 Gráficos de tamanho de partículas e pdi versus vazão total pelo dispositivo (a) e (b). Gráfico $\text{Log}(T_p) - \text{Log}(QT_d)$, ajuste linear realizado para obter os parâmetros de ajuste da relação de potencia entre T_p e QT_d (c). Ajuste realizado com a relação de potencia(d).

parâmetro. Neste experimento variou-se a vazão total pelo emulsificador e a relação de fluxo entre vazão de diluição e a vazão de emulsificação foi fixada em 3,5. Como resultado obteve-se um sistema onde foi possível controlar o tamanho das partículas com a vazão total do mesmo. É muito importante ressaltar que a diminuição do tamanho das partículas ocorre ao aumentar-se o valor da vazão total. Isso se deve ao aumento da advecção caótica gerada no interior dos dispositivos emulsificadores e de diluição. A diminuição do tamanho das partículas com o aumento da vazão também tem a vantagem de possibilitar um sistema que trabalhe em altas vazões, levando ao aumento da produção. Como mencionado anteriormente, este aumento é interessante para sistemas que visam sua utilização em escalas de produções industriais, o que é uma das metas do presente trabalho de doutorado.

Com mostrado no [Gráfico 5.7](#), com o sistema proposto obtiveram-se tamanhos de partículas que variaram entre $790,5 \text{ nm} \pm 36,9 \text{ nm}$ até $209,7 \text{ nm} \pm 3,5 \text{ nm}$ com índice de polidispersão entre $0,313 \pm 0,016$ até $0,09 \pm 0,017$ quando a vazão total do sistema variou entre 90 mL/min [$150 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 293 mL/min [$488 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$].

Um sistema como o proposto pode ser paralelizado para aumentar o nível de produção. É o chamado escalonamento. O fato de conseguir trabalhar em vazões na ordem de 348 mL/min [$580 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] facilita o processo de escalonamento da produção.

Como se pode observar no [Gráfico 5.7a](#) o sistema tem uma região de trabalho que se caracteriza por uma variação pronunciada dos valores de tamanho de partícula e pdi. Esta variação pode ter ocorrido devido a fato que nesta região de trabalho ($Q_{Td} < 90 \text{ mL/min}$ [$150 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]) a intensidade da advecção caótica ainda não alcança o valor requerido.

Escolheu-se como região de trabalho aquela na qual a vazão pelo dispositivo foi maior do que 90 mL/min [$150 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], [Gráfico 5.7b](#).

No [Gráfico 5.7c](#) foram plotados os valores de $\text{Log}(T_P)$ versus $\text{Log}(Q_{Td})$. No ajuste linear realizado foi obtido um valor de r^2 de 0,99552. O comportamento linear observado revela uma relação de potencia entre as variáveis T_P e Q_{Td} . No [Gráfico 5.7d](#) é mostrado o resultado do ajuste realizado através da relação de potencia da equação (5.2).

$$T_p(nm) = 119006 * [Q_{Td}(mL/min)]^{-1,124} \quad (5.2)$$

Quando comparados os valores do [Gráfico 5.7b](#) com o resultado obtido da batelada (328,4 nm com pdi de 0,235) pode-se perceber que para o mesmo tamanho de partícula o índice de polidispersão obtido com o dispositivo proposto é aproximadamente 0,2. Este resultado indica que com este sistema podem-se obter tamanhos de partículas com menores dispersões dos que os obtidos com o sistema em batelada. De fato, foram obtidos tamanhos médios até 209,7 nm $\pm$ 3,6 nm com pdi de 0,09 $\pm$ 0,017. Este dado mostra que com o sistema proposto é possível obter nanocápsulas com distribuições de tamanho monodispersas, o que o diferencia do sistema em batelada, onde isto não vai ser possível.

5.1.2.5. Experimentos V

Para validar a equação (5.2) escolheram-se quatro valores de tamanho de partículas desejados para serem obtidos no processo. Estes tamanhos foram 450 nm, 375 nm, 280 nm e 180 nm. A partir destes valores e da equação (5.2) foram calculados os valores de vazão total pelo dispositivo. Os valores de vazão total e a relação de fluxo entre as fases foram utilizados para calcular as vazões das fases aquosa, orgânica e de diluição. Mantiveram-se as mesmas relações entre as fases que foram utilizadas no experimento anterior. Os tamanhos das nanopartículas geradas com estes valores de vazão foram medidas e comparadas com os valores desejados. Estes experimentos foram realizados sem a extração de solvente e com a extração de solvente.

Na [Tabela 5.9](#) apresentam-se os resultados dos experimentos realizados. As nanocápsulas geradas tiveram um erro menor do que 13,8% em relação aos valores desejados.

Tabela 5.9 Valores de T_p obtidos a partir do cálculo da vazão total utilizando a equação (5.2)

T_p desejado	Q_T calculada	T_p experimental	Erro Relativo
450 nm	142,9 mL/min	521,75 nm	13,8%
375 nm	168,1 mL/min	381,95 nm	1,8%
280 nm	218 mL/min	284,75 nm	1,7%
180 nm	323 mL/min	193,35 nm	6,9%

5.1.2.6. Experimentos VI

O mesmo procedimento anterior foi realizado para determinar a vazão total que deveria ser aplicada pelo sistema para a geração de nanocápsulas com Acetato de Hidrocortisona. Os valores desejados de tamanho de partícula foram modificados para 400 nm, 350 nm e 300 nm. Em todos os experimentos foi utilizada a extração de solvente. Na [Tabela 5.10](#) aparecem os valores de tamanhos médios das nanocápsulas geradas (medidos com a técnica *DLS*). Na [Figura 5.3](#) mostra-se o MEV da amostra com 323,8 nm de tamanho médio medido pelo Nano-ZS. Observa-se um aglomerado de nanopartículas.

Tabela 5.10 Valores de *Tp* obtidos a partir do cálculo da vazão total utilizando a equação (5.2). Foram geradas nanocápsulas com hidrocortisona.

Tp desejado (nm)	Tp (nm)	Er (%)	PDI
400	492,1	18,7	0,265
350	362,5	3,4	0,225
300	323,8	7,4	0,194

Figura 5.3 Foto de MEV realizada com a amostra de tamanho real 323,8 nm.

5.2. EXTRAÇÃO PARCIAL DE SOLVENTE E GERAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS PELA ROTA DA NANOPRECIPITAÇÃO

5.2.1. Dispositivo de focalização hidrodinâmica 2D½ (Spray Dryer)

5.2.1.1. Materiais

Rifampicina pré-processada (cortesia de Farmanguinhos – Fundação Oswaldo Cruz), Metanol (Sigma-Aldrich) e água DI foram utilizados como agentes químicos. Para obter a água DI foi utilizado o sistema Milli-Q (Millipore Corporation, USA). Para preparar a fase orgânica, 10 g de Rifampicina pré-processada foram adicionados a 200 mL de metanol. A solução foi agitada até que o fármaco fosse totalmente dissolvido. A concentração da mistura final foi 50 mg/mL.

5.2.1.2. Bancada de experimentos

O esquema experimental utilizado neste trabalho apresenta-se no [Esquema 5.2](#). O regulador de pressão (*Dispenser Ultra 2400 Series, Nordson EFD*) teve a função de ajustar a pressão da linha de gás ao nível desejado. As bombas de seringa (PHD 4400, *Harvard Apparatus*) fixavam a vazão das fases aquosa e orgânica. O banho termostático (*Huber*) foi utilizado para manter a temperatura do recipiente coletor num valor de 50 °C. O dispositivo foi posicionado 10 cm acima do recipiente coletor.

Esquema 5.2 Esquema experimental utilizado com o dispositivo Spray Dryer.

5.2.1.3. Planejamento experimental

Foram conduzidos experimentos onde se realizou uma varredura na pressão de ar de 50 kPa até 650 kPa com passos de 50 kPa. Com este experimento realizou-se um mapeamento das regiões de operação do dispositivo. Os experimentos foram repetidos para valores de vazão total de 1 mL/min [$1,83 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], 2 mL/min [$3,33 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], 5 mL/min [$8,33 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 10 mL/min [$1,67 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$].

Foi realizado um planejamento experimental fatorial para validar o funcionamento do dispositivo através da caracterização do pó de Rifampicina coletado. As variáveis de processo analisadas e seus respectivos valores são mostrados na [Tabela 5.11](#). O ponto central foi repetido quatro vezes. Adicionalmente, conduziram-se outros dois experimentos (V0 e V1) para testar o dispositivo funcionando sem água DI e com um valor mais elevado de relação de fluxo.

Tabela 5.11 Planejamento experimental para a validação do funcionamento do Spray Dryer.

Variáveis de Processo	Condições Experimentais			Valores Extras	
	-1	0	1	V_0	V_2
P_A - Pressão de Ar (kPa)	500	575	650	575	575
Q_T - Vazão Total (mL/min)	1	1,5	2	1,5 ^a	1,5
R_Q - Relação de Fluxo	0,5	5,25	10	0	15
Dispositivo <i>Spray Dryer</i>	P_A	Q_T	R_Q
-1	-1	-1		
	-1	-1	1		
	-1	1	-1		
	-1	1	1		
	1	-1	-1		
	1	-1	1		
	1	1	-1		
	1	1	1		
	0	0	0		
	0	0	0		
	0	0	0		
	0	0	0		
	575 kPa	1,5 mL/min	0		
	575 kPa	1,5 mL/min	15		

^a $Q_{\text{água}} = 0 \text{ ml/min}$

Utilizou-se um Microscópio Eletrônico de Varredura – MEV (Quanta 3D, FEI) para observar a Rifampicina no seu estado pre-processado e processada. Para analisar o padrão cristalino do material foi utilizada a técnica de Difração de Raios X – XDR (Shimadzu 6000).

5.2.1.4. Resultados e discussão

Os primeiros experimentos foram realizados para mapear a região de operação do dispositivo. Observou-se que o sistema não realizava a secagem total das amostras para alguns valores dos parâmetros utilizados. Para outros grupos de parâmetros foi possível obter amostras totalmente secas, resultando em um pó de Rifampicina. Definiu-se o indicador Relação de Secagem (RS) que estabeleceu a fronteira entre as amostras que foram secas totalmente e as que não foram secas totalmente. Este indicador foi calculado segundo a equação [\(5.3\)](#).

$$RS = \frac{P_A}{Q_T} \quad (5.3)$$

Onde,

RS: Relação de secagem;

P_A : Pressão de ar;

Q_T : vazão total.

O [Gráfico 5.8](#) foi utilizado para mostrar o resultado do mapeamento realizado para determinar as regiões de operação do dispositivo. Para construir este gráfico calcularam-se os valores de RS para todas as condições de experimentos realizadas e atribuíram-se valores de -1 quando o processo de secagem não foi completado totalmente ou 1 quando foi completado. Como se observou neste gráfico, quando foram utilizadas as vazões de trabalho de 5 mL/min [$8,33 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 10 mL/min [$1,67 \times 10^{-7} \text{ m}^3/\text{s}$] os máximos valores de RS obtidos para todo o intervalo de pressão experimentado foram $13 \times 10^4 \text{ Pa}/(\text{mL}/\text{min})$ e $6,5 \times 10^4 \text{ Pa}/(\text{mL}/\text{min})$, respectivamente. Para as vazões de 1 mL/min [$1,83 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 2 mL/min [$3,33 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] os máximos valores

de RS obtidos foram $59,1 \times 10^4$ Pa/(mL/min) e $32,5 \times 10^4$ Pa/(mL/min), respectivamente. Foram observados dois comportamentos diferenciados no funcionamento do dispositivo para as condições de trabalho utilizadas. O limite entre estes comportamentos corresponde ao valor de RS de 25×10^4 Pa/(mL/min). Para valores de RS maiores do que 25×10^4 Pa/(mL/min) o sistema realiza completamente o processo de secagem. Para valores menores de 25×10^4 Pa/(mL/min) o processo de secagem não foi realizado completamente. O comportamento observado pode ser explicado pelo fato de que ao se utilizar elevados valores de RS, aumenta a carga de ar no sistema em relação à quantidade de água e solvente proveniente do processo de nanoprecipitação, facilitando assim o processo de secagem. Em contraposição, valores baixos de RS representam um sistema com uma elevada carga de líquido em relação à quantidade de ar, dificultando assim o processo de secagem. Desta forma abre-se a possibilidade de utilização do dispositivo para realizar um processo de secagem ($RS > 25 \times 10^4$ Pa/(mL/min)) ou de extração de solvente ($RS < 25 \times 10^4$ Pa/(mL/min)).

Gráfico 5.8 Gráfico do processo de secagem para diferentes valores do indicador Relação de Secagem (RS). O valor -1 representa as condições nas quais o dispositivo não conseguiu realizar a secagem total das amostras. O valor 1 representa as condições em que o sistema conseguiu realizar a secagem total das amostras.

O planejamento experimental apresentado na [Tabela 5.11](#) levou à realização de 14 experimentos. Em todas elas os valores de RS estiveram no intervalo entre 25×10^4 Pa/(mL/min) e 50×10^4 Pa/(mL/min). Observaram-se dois grupos bem diferenciados. Um grupo com valores de R_Q iguais ou menores do que 0,5 e o outro grupo com valores de R_Q maiores do que 0,5. Valores de R_Q menores do que 0,5 representam um sistema onde a vazão da fase orgânica, que contém a Rifampicina dissolvida, é maior do que a vazão da fase aquosa. Esta combinação não possibilita a focalização no interior do canal de nanoprecipitação, nem propicia o processo de difusão do solvente da fase orgânica para a fase aquosa. Por este motivo, não são desenvolvidas regiões de supersaturação e o processo de nanoprecipitação não ocorre. Mesmo nestas condições foram obtidas micropartículas de Rifampicina com tamanhos de alguns micrômetros (maiores do que $4 \mu\text{m}$), como mostrado na [Figura 5.4a](#). Estes resultados sugerem um mecanismo diferente para a geração das micropartículas com as condições utilizadas.

Figura 5.4 Micro e nanopartículas de Rifampicina geradas com o dispositivo *Spray Dryer*.

a) Parâmetros: $P_A = 650$ kPa, $Q_T = 1,1$ mL/min [$1,83 \times 10^{-8}$ m³/s], $R_Q = 0,5$, $D_R = 59,1 \times 10^4$ Pa/(mL/min). b) Parâmetros: $P_A = 575$ kPa, $Q_T = 0,9$ mL/min [$1,5 \times 10^{-8}$ m³/s], $R_Q = 5,25$, $D_R = 63,9 \times 10^4$ Pa/(mL/min) .

Quando foram realizados experimentos com valores de R_Q maiores do que 0,5 obtiveram-se micro e nanopartículas de tamanhos menores do que $3 \mu\text{m}$, como mostrado na [Figura 5.4b](#). Nestas condições conseguiu-se obter a

focalização do fluido da fase orgânica ou conseguiu-se obter um perfil de cunha no começo do canal de nanoprecipitação. Formaram-se assim regiões de supersaturação onde começou o processo de geração de nanopartículas. Observou-se também aglomerações de nanopartículas formando partículas de tamanhos maiores. Dentre outros fatores, isto poderia ser devido à ausência de surfactante para estabilizar a superfície das nanopartículas.

Realizaram-se experimentos com $R_Q = 15$, a [Figura 5.5a](#) e [Figura 5.5b](#) mostram os resultados das imagens obtidas com o MEV para a Rifampicina pré-processada e processada, respectivamente. As rachaduras no centro da imagem da [Figura 5.5b](#) devem-se provavelmente à ação do feixe de elétrons no papel de fundo utilizado na coleta das amostras. Na [Figura 5.5b](#) é possível observar aglomerações de nanopartículas com tamanhos desde algumas dezenas de nanômetros até algumas poucas centenas de nanômetros. O efeito de R_Q no tamanho das partículas geradas pode ser verificado ao se comparar a imagem da [Figura 5.5b](#) com as imagens das [Figura 5.4a](#) e [Figura 5.4b](#). Os menores tamanhos de partículas geradas são obtidos para os maiores valores de R_Q .

As nanopartículas de Rifampicina geradas com $R_Q = 15$ têm morfologias esféricas, em contraste com o aspecto cristalino da Rifampicina pré-processada. A diferença na estrutura cristalina foi comprovada através da difração de raios X realizada, [Figura 5.5c](#). Os picos de difração presentes no gráfico da Rifampicina pré-processada (19,92, 14,38, e 13,64) não aparecem no gráfico da Rifampicina processada. Isto sugere que para as condições utilizadas, o dispositivo *Spray Dryer* tem como produto nanopartículas amorfas de Rifampicina.

Figura 5.5 Imagens obtidas no MEV do pó de Rifampicina. a) Rifampicina crua pode-se observar a estrutura cristalina do ativo farmacêutico; b) Rifampicina processada com o dispositivo *Spray Dryer*. Os parâmetros de processos utilizados foram $P_A = 575$ kPa, $Q_T = 1,5$ mL/min [$2,5 \times 10^{-8}$ m³/s], $R_Q = 15$, $D_R = 38,3 \times 10^4$ Pa/(mL/min); c) Difratoograma da Rifampicina crua e processada.

5.2.2. Dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D para geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação

5.2.2.1. Materiais

Os dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D (D1ENS e D2ES) foram testados através da geração de nanocápsulas poliméricas contendo Acetato de Hidrocortisona como ativo farmacêutico. Com esta finalidade prepararam-se os fluidos das fases orgânica e aquosa.

Para preparar a fase orgânica dissolveram-se 1 g de um copolímero de bloco sintetizado no laboratório LPP do IPT e composto pelos polímeros PCL 80K e Pluronic F127 ⁽²³⁶⁾ e 100 mg de Acetato de Hidrocortisona em 20 ml de Acetona (Sigma Aldrich). A mistura foi agitada até dissolver totalmente o polímero e o fármaco.

Uma quantidade de 100 ml de água DI foi utilizada como a fase aquosa. O sistema Milli-Q (Millipore Corporation, USA) foi utilizado na obtenção da água DI.

Utilizou-se o *Zetasizer Nano-ZS* (Mo.: ZEN3600, *Malvern Instruments Limited*) na determinação dos diâmetros das nanopartículas geradas.

Duas bombas de seringa (PHD 4400, *Harvard Apparatus*) ⁽²²⁷⁾ foram utilizadas para bombear os fluidos das fases orgânica e aquosa através dos canais dos dispositivos.

O programa de análise estatístico Statistica13® foi utilizado na análise dos resultados dos experimentos realizados.

5.2.2.2. *Planejamento experimental*

O planejamento experimental fatorial apresentado na [Tabela 5.12](#) foi utilizado para validar o funcionamento dos dispositivos D1ENS e D2ES, assim como para verificar as tendências nas variações dos tamanhos das nanopartículas geradas como função das variações das variáveis de processo. Estes valores também foram utilizados nas simulações descritas em seções anteriores. Como parâmetros de operação foram utilizados a Relação de Fluxo entre as fases e a Vazão Total. No planejamento do dispositivo D2ES foi adicionado um ponto central que foi repetido três vezes. Nos experimentos realizados com o dispositivo D1ENS acrescentou-se um conjunto de valores para testar o funcionamento do dispositivo em valores intermediários das variáveis de processo. O [Esquema 5.3a](#) e o [Esquema 5.3b](#) mostram os diagramas em bloco do processo empregado com os dois dispositivos D1ENS e D2ES respectivamente.

Tabela 5.12 Planejamento experimental para a validação do funcionamento dos dispositivos D1ENS e D2ES.

Variáveis de Processo	Condições Experimentais					Valores Intermediários
	-1	0	1	1	1	
D1ENS	D2ES	D2ES	D1ENS	D2ES	D1ENS	D1ENS
R _Q	1,3	3	6,5	10	10	6,26
Q _T (mL/min)	1	1	4,25	7,5	7,5	4,64

D1ENS: ; D2ES:

R_Q: Relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica; Q_T: vazão total

Esquema 5.3 Diagrama em bloco do processo empregado para o trabalho com os dispositivos: a) D1ENS e b) D2ES.

5.2.2.3. Resultados e discussão

Na

[Tabela 5.13](#) apresentam-se os resultados das medições realizadas nas amostras coletadas como parte do planejamento experimental proposto. Com o

dispositivo D2ES não foi possível realizar os experimentos com relação de fluxo 1,3 devido à configuração dos canais de saída. Para este valor de R_Q a largura do feixe focalizado excede a largura do canal de saída das amostras e as partículas geradas terminam saindo também pelo canal de descarte. Para evitar a saída das nanopartículas pela saída de descarte, utilizou-se o valor de 3 como a mínima relação de fluxo para este dispositivo. A partir das medições realizadas conferiu-se que foram geradas partículas com tamanhos sub-micrométricos e nanométricos. Os tamanhos de partícula variaram de 459,1 nm a 188,9 nm para o D1ENS e de 310,6 nm a 162,2 nm para o dispositivo D2ES. O índice de polidispersão esteve abaixo do valor 0,235 para todas as experiências realizadas. Para as mesmas condições de experimentação entre os dois dispositivos, com o D2ES foram obtidos T_p entre 13% e 14% menores do que os obtidos com D1ENS. Como mencionado anteriormente, o ponto central do planejamento do D2ES foi repetido três vezes. Como resultados obtiveram-se tamanhos de partículas com valor médio de $187,13 \text{ nm} \pm 7,5\%$.

Tabela 5.13 Resultados experimentais.

R_Q	Q_T (mL/min)	D1ENS		D2ES	
		T_p (nm)	PDI	T_p (nm)	PDI
1.3	1	459,1	0,235		
3	1			310,6	0,205
10	1	287,8	0,228	250,3	0,165
1.3	7,5	355,5	0,206		
3	7,5			277,5	0,196
10	7,5	188,9	0,102	162,2	0,131
6.26	4,64	233,4	0,188		
6.5	4,25			176,2	0,131
6.5	4,25			202,9	0,135
6.5	4,25			182,3	0,18

R_Q : Relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica; Q_T : vazão total; T_p : tamanho de partícula; pdi: índice de polidispersão

O [Gráfico 5.9](#) apresenta um exemplo de medição realizada com o *Zetasizer Nano-ZS* para o experimento realizado com o D1ENS e os valores das variáveis de processo $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5 \text{ mL/min}$ [$12,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. Pode-se observar o comportamento monomodal da medição realizada. Este comportamento foi observado em todas as medições realizadas com estes

dispositivos para as condições de experimentação do planejamento experimental.

Gráfico 5.9 Medição realizada com o *Zetasizer Nano-ZS* para $R_Q = 10$ e $Q_T = 7,5$ mL/min [$12,5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] (D1ENS).

Os resultados obtidos para os dispositivos D1ENS e D2ES foram analisados com a ajuda do programa Statistica13. Para D1ENS o valor intermediário apresentado na [Tabela 5.12](#) foi utilizado como ponto central nas análises realizadas. O objetivo foi obter uma melhor representação da influência das variáveis de processo no Tp e no PDI. Os gráficos de Pareto, assim como os valores médios previstos para Tp e PDI são apresentados nos [Gráfico 5.10](#) e [Gráfico 5.11](#) para D1ENS e D2ES, respectivamente. Para os dispositivos D1ENS e D2ES as duas variáveis de processo apresentaram uma relação inversamente proporcional com o Tp e PDI. O Tp apresentou uma maior dependência com a variável de processo R_Q . O PDI, por sua vez, apresentou uma maior dependência com a variável Q_T para o D1ENS, porém para o D2ES a dependência foi mais pronunciada com a variável de processo R_Q . Nos gráficos de valores médios previstos podem se observar as interações entre as variáveis Q_T e R_Q e o efeito que estas têm nos Tp e PDI. Segundo estes gráficos, os menores Tp e PDI previstos correspondem aos maiores valores de Q_T e R_Q .

Gráfico 5.10 Análises realizadas com o Statistica13 para o D1ENS. a-b) Influência das variáveis de processo no Tp e PDI; c-d) Valores médios previstos para Tp e PDI.

Gráfico 5.11 Análises realizadas com o Statistica13 para o D2ES. a-b) Influência das variáveis de processo no Tp e PDI; c-d) Valores médios previstos para Tp e PDI.

Os dados experimentais apresentados na

[Tabela 5.13](#) foram reorganizados do menor valor de R_Q até o maior. Para o mesmo valor de R_Q , os dados foram organizados do menor valor de Q_T até o maior. Para o D2ES determinaram-se os valores médios de Tp e PDI a partir dos resultados das medições realizadas para o ponto central e estes valores foram utilizados na reorganização. Os valores reorganizados foram utilizados nos gráficos de trajetória 3D mostrados nos [Gráfico 5.12](#) e [Gráfico 5.13](#) para os dispositivos D1ENS e D2ES, respectivamente. Pode-se conferir nestes gráficos o efeito da R_Q nos Tp e PDI. Um aumento do valor de R_Q traz como consequência uma diminuição nos valores de Tp e PDI. O mesmo acontece com o aumento de Q_T . As dependências apontadas mostram a habilidade do sistema de possibilitar o ajuste dos tamanhos das partículas. As variáveis de processo R_Q e Q_T poderiam ser utilizadas para um ajuste grosso e fino do tamanho das nanopartículas, respectivamente.

Gráfico 5.12 Gráfico de trajetória 3D para o D1ENS. a) Tamanho de Partícula versus Relação de Fluxo e Vazão Total; b) Índice de polidispersão versus Relação de Fluxo e Vazão Total.

Gráfico 5.13 Gráfico de trajetória 3D para o D2ES. a) Tamanho de Partícula versus Relação de Fluxo e Vazão Total; b) Índice de polidispersão versus Relação de Fluxo e Vazão Total.

5.2.3. Dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D para a extração parcial de solvente

5.2.3.1. Materiais

Dos dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D fabricados, o D6ES foi o utilizado no processo de extração parcial de solvente por ter sido o que melhor desempenho obteve durante as simulações. Os dados de projeto deste dispositivo encontram-se na [Tabela 4.13](#).

Para realizar a prova de conceito do dispositivo utilizaram-se a Acetona (Sigma Aldrich) e a água DI como fases orgânica e aquosa, respectivamente.

O sistema Milli-Q (Millipore Corporation, USA) foi utilizado para obter a água DI.

Duas bombas de seringa (PHD 4400, *Harvard Apparatus*) ⁽²²⁷⁾ foram utilizadas para bombear os fluidos das fases orgânica e aquosa através dos canais dos dispositivos.

O programa de análise estatística *Statistica13®* foi utilizado na análise dos resultados dos experimentos realizados.

A concentração de Acetona foi medida nas amostras coletadas mediante a utilização de um cromatógrafo gasoso (*GC-2010 Plus, Shimadzu*).

5.2.3.2. Planejamento experimental

Semelhante às simulações realizadas, a eficiência de extração foi o indicador utilizado para validar o funcionamento do dispositivo. Para determinar seu valor foram utilizadas as equações [\(4.14\)](#) e [\(4.15\)](#).

O diagrama em blocos do processo é o mesmo que o empregado no [Esquema 5.3b](#). A diferença entre os processos é que o atual emprega somente Acetona no reservatório da fase orgânica.

Em cada experimento realizado mediram-se os volumes coletados nas saídas de descarte e de amostras de interesse com uma proveta. Estes dados foram utilizados na equação [\(4.15\)](#) como valores da variável Volume coletado.

Como mencionado anteriormente, para medir a concentração de acetona foi utilizado o cromatógrafo gasoso. Para utilizar este equipamento foi

realizada uma curva de calibração de acetona com o objetivo de relacionar a concentração das amostras com a área abaixo da curva medida pelo cromatógrafo. Para realizar a curva de calibração prepararam-se 10 amostras com frações volumétricas de acetona que variaram de 0% a 100%, com incremento de 10%. Os valores de concentração de acetona foram calculados para cada uma das amostras. Posteriormente, estas foram analisadas com o cromatógrafo. Como resultado o equipamento realizou a curva de calibração apresentada na [Figura 5.6](#). Na coluna Conc. encontram-se os valores de concentração calculados; na coluna Área Média encontram-se os valores de área medidos pelo equipamento. À direita da figura encontram-se os dados da curva de calibração utilizados para obter os valores de concentração nos experimentos realizados com o dispositivo D6ES.

Figura 5.6 Curva de calibração realizada com o cromatógrafo gasoso.

Realizou-se um planejamento experimental fatorial com ponto central para avaliar o efeito das variáveis relação de fluxo e vazão total na eficiência de extração do dispositivo. O ponto central foi repetido três vezes. Os valores das variáveis utilizadas são mostrados na [Tabela 5.14](#). Os valores mostrados são os mesmos utilizados nas simulações para estas variáveis. O planejamento experimental foi realizado em triplicata para realizar uma análise estatística dos resultados obtidos.

Tabela 5.14 Planejamento experimental fatorial para o dispositivo de extração parcial de solvente.

Variáveis de Processo		Condições Experimentais		
		-1	0	1
1-	Relação de Fluxo R_Q	5	7,5	10
2-	Vazão Total Q_T (mL/min)	1	5,5	10

Dispositivo

5.2.3.3. Resultados e discussão

Os dados numéricos das medições realizadas de concentração e os valores calculados de eficiência de extração podem ser consultados no [Anexo VII](#). Com estes dados realizou-se uma análise estatística. Os resultados indicaram que a variável Q_T e a interação entre ela e a variável R_Q tem uma influência estatisticamente significativa na eficiência de extração, como mostrada no [Gráfico 5.14](#). A eficiência de extração é inversamente proporcional à variável Q_T e diretamente proporcional à interação entre Q_T e R_Q .

Gráfico 5.14 Gráfico de Pareto dos experimentos realizados com o dispositivo D6ES ($OD_H = 214,63 \mu m$ e $L_{CD} = 21,4 mm$).

Ao considerar o resultado anterior, pode-se dizer que o dispositivo vai oferecer a maior eficiência de extração quando trabalha com o menor valor de

Q_T . Nesta condição, o fluido vai levar um tempo maior até alcançar as saídas devido à diminuição da velocidade média do fluido no interior do canal de nanoprecipitação. O incremento no tempo de residência possibilita uma distribuição mais uniforme do solvente na saída do canal de nanoprecipitação. Como consequência, a quantidade de solvente que sai do dispositivo pela saída de amostras de interesse diminui e aumenta a eficiência de extração.

As interações das variáveis de processo, assim como os valores médios de eficiência de extração previstos estatisticamente são apresentadas no [Gráfico 5.15](#). Como mencionado anteriormente, os maiores valores médios previstos estatisticamente, 77% e 76,6%, foram obtidos para os menores valores de Q_T . Esses valores estão em concordância com os valores teóricos obtidos durante as simulações.

O [Gráfico 5.15](#) também mostra que o menor valor médio de eficiência de extração previsto foi de 28,2%. Este baixo desempenho para as condições de experimentos utilizadas não está em concordância com os valores teóricos obtidos nas simulações realizadas.

Gráfico 5.15 Valores médios previstos estatisticamente para a eficiência de extração em função das variáveis de processo RQ e QT. Valores experimentais obtidos com o dispositivo D6ES.

Evitando-se a condição de trabalho em que $Q_T = 10 \text{ mL/min}$ [$16,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e $R_Q = 5$, pode-se dizer que com um dispositivo como o

utilizado é possível prever valores estatísticos médios de eficiência de extração maiores do que 55,5%.

Os valores de eficiência de extração e números de Péclet (Pe) obtidos nos experimentos para todas as combinações utilizadas das variáveis de processo ([Tabela 5.14](#)) são apresentados no [Gráfico 5.16](#). Os dados de eficiência resultaram do cálculo do valor médio e desvio padrão dos experimentos conduzidos em triplicata. Os números de Pe (relacionados com a vazão total pelo dispositivo) foram calculados segundo a equação (5.4). Nas condições de trabalho propostas os valores dos números de Pe foram $5,1 \times 10^5$, 28×10^5 e 51×10^5 para os valores de vazão 1 mL/min [$1,67 \times 10^{-8}$ m³/s], 5,5 mL/min [$9,17 \times 10^{-8}$ m³/s] e 10 mL/min [$16,67 \times 10^{-8}$ m³/s] respectivamente. Estes resultados indicam que nestas circunstâncias o mecanismo de transporte de massa predominante é a convecção. O Pe para a vazão de 1 mL/min foi uma ordem de magnitude menor do que o Pe para a vazão de 10 mL/min. Isto indica que mesmo quando o mecanismo predominante é a convecção, a proporção do fluxo difusivo é maior para os menores valores de vazão, o que justifica o aumento da eficiência de extração para uma mesma relação de fluxo. O máximo valor de eficiência obtido foi aproximadamente 80%. Para o maior valor de Q_T , o melhor resultado foi obtido com o máximo valor de R_Q , aproximadamente 60%.

Gráfico 5.16 Valores de eficiência de extração obtidos experimentalmente e números de Péclet calculados. Experimentos realizados com o dispositivo D6ES.

$$Pe = \frac{L_{CF} * \bar{v}}{D} \quad (5.4)$$

Onde,

L: Comprimento do canal de focalização ($21,4 \times 10^{-3}$ m);

$\bar{v}$: Velocidade média do fluido no canal de focalização, calculada a partir dos dados de vazão total e área da secção transversal do canal ($602,9 \times 10^{-9}$ m²);

D: Coeficiente de difusividade da acetona em água ($1,16 \times 10^{-9}$ m²/s, a uma temperatura de 25 °C).

Quando o menor valor de Q_T foi utilizado (1 mL/min [$1,67 \times 10^{-8}$ m³/s]), obteve-se um valor médio de eficiência de extração na ordem de $80,8\% \pm 2,2\%$, independentemente do valor de R_Q , [Gráfico 5.17](#).

Gráfico 5.17 Valores de eficiência de extração obtidos experimentalmente quando foi utilizado $Q_T = 1$ mL/min [$1,67 \times 10^{-8}$ m³/s] ($Pe = 5,1 \times 10^5$). Experimentos realizados com o dispositivo D6ES.

Os resultados indicam que a eficiência de extração depende do número de Pe e da relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica, nas condições de processo empregadas no dispositivo. Para os menores valores de Pe a dependência entre a eficiência de extração e a relação de fluxo é desprezível, não assim para os maiores valores de Pe , onde esta dependência é mais

pronunciada. Nestas condições (maiores valores de Pe) o maior valor de eficiência vai corresponder ao maior valor de relação de fluxo.

Numa situação ideal, onde é desejado o aumento do volume de processamento do material de interesse, é interessante o trabalho em baixas relações de fluxo e maiores valores de vazão total. Neste regime de operação o valor da vazão da fase orgânica (material processado) aumenta. Segundo os experimentos realizados, esta condição corresponde ao menor valor de eficiência de extração do sistema. Uma estratégia que poderia ser adotada para aumentar a eficiência de extração nestas condições poderia ser a diminuição do valor do número de Pe para o mesmo valor da vazão total através do aumento do coeficiente de difusividade. O valor do coeficiente de difusividade pode ser aumentado através do aumento da temperatura dos fluidos envolvidos no processo.

5.3.CONCLUSÕES PARCIAIS

1. Foi comprovado que a diluição com Vortex não foi adequada para a geração de nanopartículas já que o efeito de concentração das gotas da emulsão que o mesmo tem, propicia a coalescência das gotas da emulsão.
2. O tamanho das gotas da emulsão foi inversamente proporcional à vazão total utilizada na emulsão. O dispositivo E5_(X/2 + Y/2) mostrou-se como a melhor opção para ser utilizado como emulsificador.
3. Quando não foi utilizada a etapa de extração de solvente, foi comprovado que o comprimento do dispositivo de diluição influenciou no tamanho das nanopartículas geradas e sua relação com o tamanho foi inversamente proporcional.
4. Observou-se que o tamanho das nanopartículas geradas não variou apreciavelmente com a variação da vazão da diluição, quando a vazão da emulsão permaneceu constante. O melhor dispositivo para a etapa de diluição foi o G.
5. Escolheu-se o dispositivo integrado G + (X/2 + Y/2) como a melhor opção para o trabalho no sistema de geração de nanocápsulas pelo método de emulsificação, difusão e extração de solvente.
6. Identificou-se o intervalo de trabalho do dispositivo como sendo aquele no qual a vazão total foi maior do que 90 mL/min [$150 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$].
7. Com o sistema proposto, quando utilizada uma relação de fluxo entre as fases aquosas e orgânica de 4 e uma relação de fluxo entre as vazões total da diluição e a emulsão de 3,5, é possível obter nanocápsulas com tamanhos que variam entre $790,5 \text{ nm} \pm 36,9 \text{ nm}$ e $209,7 \text{ nm} \pm 3,5 \text{ nm}$, com índice de polidispersão entre $0,313 \pm 0,016$ até $0,09 \pm 0,017$ quando a vazão total do sistema varia entre 90 mL/min [$150 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 293 mL/min [$488 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. Foram obtidas nanocápsulas de tamanhos 193,35 nm com pdi de 0,109 quando utilizada uma vazão total de 348 mL/min [$580 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$].

8. Obteve-se uma equação de trabalho para determinar o valor de vazão a ser utilizado no sistema em função do tamanho de partícula desejado. O coeficiente de r^2 foi de 0,99963. O erro cometido na utilização desta equação foi menor do que 18%.
9. O dispositivo *Spray Dryer* pode ser utilizado para a geração de nano e micropartículas pela rota da nanoprecipitação. O dispositivo também pode ser utilizado na secagem das partículas geradas ($RS > 25 \times 10^4$ Pa/(mL/min)) ou na extração de solvente ($RS < 25 \times 10^4$ Pa/(mL/min)).
10. No dispositivo *Spray Dryer*, para valores de R_Q menores do que 0,5 o processo de geração de partículas é função principalmente do estágio de atomização devido à inibição do processo de nanoprecipitação. Quando foram utilizados valores de R_Q maiores do que 5 e $RS > 25 \times 10^4$ Pa/(mL/min), obteve-se um pó de Rifampicina com estrutura de partículas amorfas e tamanhos no intervalo de 50 nm a 2 μ m, dependendo dos parâmetros de processo utilizados.
11. O trabalho realizado com os dispositivos de focalização hidrodinâmica 3D reporta a produção de partículas com tamanhos nanométricos no intervalo de 188,9 nm a 459,1 nm e índices de polidispersão de 0,102 a 0,235 para o dispositivo D1ENS; e no intervalo de 162,2 nm a 310,6 nm com índices de polidispersão de 0,131 a 0,205 para o dispositivo D2ES. É clara a possibilidade da utilização das variáveis de processos R_Q e Q_T no ajuste grosso e fino dos tamanhos das nanopartículas.
12. O dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D D6ES foi utilizado para realizar o processo de extração prévia de solvente. Os experimentos mostraram a vazão total pelo dispositivo como a variável com influência estatisticamente significativa sobre a eficiência de extração. Também foi estatisticamente significativa, embora em menor grau, sua interação com a variável relação de fluxo. O melhor cenário para obter os maiores valores de eficiência de extração é utilizar uma vazão total de 1 mL/min [$1,67 \times 10^{-8}$ m³/s], independentemente da relação de fluxo. Para este cenário obtêm-se eficiências de extração na ordem de $80,8\% \pm 2,2\%$. Quando se

deseja trabalhar com maiores valores de vazão total, deve-se aumentar a relação de fluxo entre as fases.

CONCLUSÕES GERAIS

No presente trabalho de doutorado foram desenvolvidos sistemas microfluídicos para serem aplicados na fabricação em regime contínuo de nanocápsulas poliméricas e nanopartículas de ativos farmacêuticos. Para validar o funcionamento dos sistemas foram utilizados os fármacos Acetato de Hidrocortisona e Rifampicina, porém os sistemas também podem ser utilizados com outros ativos.

Dois processos convencionais de geração de nanopartículas foram miniaturizados com os sistemas microfluídicos propostos. Estes foram o processo de Emulsificação, Difusão e Extração de Solvente; e o de Nanoprecipitação.

Resultados experimentais obtidos com os dispositivos de difusão indicam que mesmo no regime laminar a relação entre a pressão do dispositivo e a vazão não é constante a partir que o fenômeno de advecção caótica começa a se manifestar. Foi obtida a equação (4.9) que permite calcular os valores de pressão dos dispositivos tomando em consideração o fenômeno de advecção caótica. Não foi encontrado nenhum trabalho científico que permita relacionar a pressão dos dispositivos microfluídicos com a vazão através de uma equação como a (4.9) para o regime laminar ($Re < 2100$) levando em consideração o efeito da advecção caótica o que constitui um aporte original do presente trabalho de doutorado.

Para o processo de Emulsificação, Difusão e Extração de Solvente foi desenvolvido um dispositivo integrado de emulsificação e difusão de solvente que possibilita a geração de nanocápsulas com tamanhos médios que variam entre $790,5 \text{ nm} \pm 4,7\%$ e $209,7 \text{ nm} \pm 1,7\%$, com índice de polidispersão entre $0,313 \pm 5,1\%$ até $0,09 \pm 18,9\%$, quando a vazão total do sistema varia entre 90 mL/min [$150 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] e 293 mL/min [$488 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. O menor valor de tamanho médio obtido nas experiências realizadas foi de $193,35 \text{ nm}$ com pdi de $0,109$ quando utilizou-se a vazão total de 348 mL/min [$580 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. A relação de fluxo utilizada entre as fases aquosa e orgânica na etapa de emulsificação foi de 4. Na etapa de diluição utilizou-se uma relação de fluxo entre a vazão da diluição e da emulsificação de 3,5. Os resultados mostraram a

possibilidade do sistema de ajustar o tamanho das nanocápsulas mediante o controle da vazão total pelo dispositivo. Com esta finalidade obteve-se uma equação de trabalho do sistema para estimar a vazão total requerida em função do tamanho de partícula desejado. O erro cometido pela utilização desta equação foi menor do que 18%. Observou-se uma tendência de diminuição deste erro para os menores valores de tamanho de partículas.

O dispositivo integrado de emulsificação e difusão foi operado até uma vazão total de 348 mL/min [$580 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], porém vazões maiores podem ser utilizadas. Como resultado espera-se a obtenção de nanocápsulas com distribuições de tamanhos monodispersas e menores do que 190 nm.

Um sistema como este, com as características de gerar nanocápsulas com distribuições de tamanho monodispersas e de operar em regime contínuo com vazões na ordem de 350 mL/min [$600 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] ou superiores, não tem sido reportado na literatura científica o que constitui um aporte original deste trabalho de doutorado.

A possibilidade de trabalhar nos níveis de vazões mencionados aumenta a oportunidade de utilização deste sistema como parte integrante de sistemas maiores de produção industrial.

A etapa de extração de solvente não foi abordada no presente trabalho de doutorado, porém os dispositivos de focalização hidrodinâmica projetados foram concebidos para ter potencialidade de utilização como partes componentes desta etapa.

Foram projetados, fabricados e validados dispositivos de focalização hidrodinâmica 2D½ e 3D para serem utilizados nas funções de geração de nanopartículas pela rota da nanoprecipitação e na extração parcial de solvente. Simulações realizadas com os dispositivos mostraram que os de focalização 3D possibilitam um melhor controle sobre a largura do feixe focalizado e, portanto sobre a qualidade do processo de difusão de solvente. A variável de processo relação de fluxo foi utilizada para controlar o processo de difusão e indiretamente os tamanhos das nanopartículas geradas no processo de nanoprecipitação.

A focalização 2D½ foi utilizada na fabricação de um dispositivo *Spray Dryer*, formado por uma etapa de nanoprecipitação seguida de outra de atomização. Para este dispositivo foi definido o indicador Relação de Secagem

(RS), como a relação entre a Pressão do Ar de entrada e a Vazão total pelo sistema. Os resultados dos experimentos realizados mostraram que em função do valor deste indicador o dispositivo pode ser utilizado num processo de secagem das amostras ($RS > 25 \times 10^4 \text{ Pa/(mL/min)}$) ou num processo de extração de solvente ($RS < 25 \times 10^4 \text{ Pa/(mL/min)}$). Este dispositivo foi utilizado para processar a Rifampicina e como resultado obteve-se um pó com tamanhos de partículas de 50 nm a 2 μ m.

A focalização hidrodinâmica 3D foi utilizada num dispositivo que numa mesma etapa de processo permite a geração das nanopartículas e a extração parcial de solvente devido à configuração dos canais de entradas e saídas. Testes realizados com este dispositivo mostraram que é possível a geração de nanocápsulas poliméricas de Acetato de Hidrocortisona com tamanhos no intervalo de 162,2 nm a 310,6 nm, com índices de polidispersão de 0,131 a 0,205. Tamanhos menores podem ser obtidos variando-se as condições de processo. A relação de fluxo entre as fases orgânica e aquosa, assim como a vazão total pelo dispositivo possibilita o ajuste grosso e fino dos tamanhos das nanopartículas. Do ponto de vista de extração parcial de solvente obtiveram-se valores de eficiência de extração na ordem de 80% quando operado o dispositivo com uma vazão de 1 mL/min [$1,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] ou na ordem de 60% quando a vazão foi aumentada para 10 mL/min [$16,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] com uma relação de fluxo de 10. Embora a máxima vazão de operação utilizada foi 10 mL/min [$16,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], este dispositivo pode trabalhar com maiores vazões, o que traria como consequência uma diminuição no tamanho das partículas e eventualmente uma redução da eficiência de extração. A vazão de 10 mL/min [$16,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] é de um a duas ordens de magnitude maior do que as reportadas na literatura para dispositivos microfluídicos que geram nanopartículas com o mesmo princípio de funcionamento.

Um dispositivo de focalização 3D como o mencionado anteriormente, com a possibilidade de realizar numa mesma etapa de processamento a geração de nanopartículas, a extração prévia do solvente das amostras e ainda trabalhar com a vazão total na ordem de 10 mL/min [$16,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], não foi reportado na literatura científica o que constitui um aporte original deste trabalho de doutorado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E SUGESTÕES

Neste trabalho de doutorado foi apresentado o desenvolvimento de um sistema microfluídico para a geração de nanopartículas e nanocápsulas pela rota da emulsificação, difusão e extração de solvente. Os módulos de emulsificação e difusão do sistema foram testados exitosamente com vazões totais que chegaram até 348 mL/min [$580 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. O maior obstáculo encontrado no desenvolvimento deste projeto foi desenvolver um módulo de extração de solvente que tivesse a capacidade de operar em vazões igual ou maior do que a mencionada anteriormente e com eficiências superiores a 95%.

A experiência acumulada por profissionais da área de processos químicos indicam que a extração de solvente é uma das etapas mais demorada de um processo. Em extrair até o 80% do solvente presente em uma amostra pode demorar aproximadamente 40 min. Para extrair o restante do solvente é preciso aproximadamente 4 horas.

Foram feitas varias tentativas para abordar e resolver este problema. Entre elas o desenvolvimento de um dispositivo *Spray Dryer*. Esta variante mostrou-se promissora já que nos testes realizados foi possível a secagem total das amostras. Os experimentos realizados indicaram que variando a relação de secagem é possível ajustar a quantidade de líquido que se extrai das amostras, de modo que o dispositivo pode ser ajustado para extrair preferencialmente o solvente das amostras. Porém as experiências realizadas chegaram até um valor de vazão total pelo dispositivo de 2 mL/min [$13,33 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$], o que é duas ordens de magnitude menor do que a vazão total de trabalho dos módulos de emulsificação e difusão. Experimentos adicionais devem ser feitos com o objetivo de aumentar a vazão total do *Spray Dryer*, seja pelo aumento do nível de produção do dispositivo ou a paralelização do mesmo. Também deve ser projetado um sistema de coleta das amostras à saída do *Spray Dryer*. Uma variante para este sistema de coleta poderia ser um microciclone com possibilidade de coletar partículas na faixa de 800 nm até 200 nm. Simulações realizadas durante o desenvolvimento do sistema sugerem a viabilidade de esta opção.

Outra tentativa realizada na direção da extração de solvente foi o dispositivo de focalização hidrodinâmica 3D. Com este dispositivo foram

alcançadas vazões totais de até 10 mL/min [$16,67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$] com relação de fluxo entre as fases aquosa e orgânica de 5 e 10. O maior valor de eficiência alcançado com este dispositivo foi de aproximadamente 80% quando a vazão total do dispositivo foi 1 mL/min [$1,667 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$]. Para estas condições a maior vazão da fase orgânica (material processado) é de 0,167 mL/min [$2,78 \times 10^{-9} \text{ m}^3/\text{s}$]. O que é três ordens de magnitude menor do que a vazão de operação requerida pelo sistema. Uma possibilidade de melhorar este resultado pode ser através do aumento da temperatura dos líquidos envolvidos no processo. Ao aumentar a temperatura aumenta também o coeficiente de difusividade do solvente utilizado. Isto teria como consequência a diminuição do número de Péclet e o consequente aumento da eficiência de extração e o aumento da vazão de operação, como foi observado nos experimentos realizados para os menores valores do número de Péclet. Experimentos devem ser realizados para determinar a máxima temperatura de operação do sistema e a máxima vazão de operação. Também devem ser projetados dispositivos de focalização hidrodinâmica que tenham uma etapa de aquecimento previamente à entrada dos líquidos no canal de focalização. Uma vez finalizada esta etapa deve-se pesquisar a possibilidade de paralelização do dispositivo para aumentar a vazão de operação do sistema.

PUBLICAÇÕES E PRÊMIOS

Em Revistas

1. H. C. Gomez, M. R. Gongora-Rubio, B. O. Agio, J. De Novais Schianti, V. Tiemi Kimura, A. M. De Oliveira, L. Wasnievski Da Silva De Luca Ramos, and A. C. Seabra, "**3D focalization microfluidic device built with LTCC technology for nanoparticle generation using nanoprecipitation route,**" *Journal of Ceramic Science and Technology*, vol. 6, pp. 329-338, 2015.
2. M. R. Gongora-Rubio, J. d. N. Schianti, H. Cobas, and A. d. C. Teves, "**LTCC-3D Coaxial Flow Focusing Microfluidic Reactor for Micro and Nanoparticle Fabrication and Production Scale-Out,**" *Journal of Microelectronic & Electronic Packaging*, vol. 10, 2013.

Em Eventos

1. H. C. Gomez, M. R. Gongora-Rubio, B. O. Agio, J. De Novais Schianti, V. Tiemi Kimura, A. M. De Oliveira, L. Wasnievski Da Silva De Luca Ramos, and A. C. Seabra, "**3D focalization microfluidic device built with LTCC technology for nanoparticle generation using nanoprecipitation route,**" *Journal of Ceramic Science and Technology*, vol. 6, pp. 329-338, 2015.
2. H. C. Gomez, B. O. Agio, L. W. d. S. d. L. Ramos, A. C. Seabra, and M. R. Gongora-Rubio, "**3D focalization LTCC microfluidic device for nanoparticle synthesis by nanoprecipitation,**" presented at the V Workshop em Microfluídica, Campinas, Brasil, 2015.
3. Bianca Oliveira Agio, Houari Cobas Gomez, Liz Katherine Rincon-Ardila, Jessica Gonçalves da Silva, Adriano Marim Oliviera, and M. R. Gongora-Rubio, "**Production of O/W emulsion employing microfluidic system,**" presented at the XIV Brazilian MRS Meeting, Rio de Janeiro, Brazil, 2015.
4. Bianca Oliveira Agio, Houari Cobas Gomez, Natalia Neto Pereira Cerize, André Rocha Monteiro Dias, Adriano Marim Oliviera, Antonio Carlos Seabra,

- and M. R. Gongora-Rubio, "**Production of polymeric nanoparticles by nanoprecipitation using microfluidic systems**," presented at the XIV Brazilian MRS Meeting, Rio de Janeiro, Brazil, 2015.
5. H. Cobas Gomez, A. C. Seabra, V. Araujo Feitosa, J. de Novais Schianti, A. Marim de Oliveira, L. Wasnievski da Silva de Luca Ramos, and M. R. Gongora-Rubio, "**Development of a LTCC Micro Spray Dryer**," in *Sensors (IBERSENSOR), 2014 IEEE 9th Ibero-American Congress on*, 2014, pp. 1-5.
 6. H. Cobas Gomez, V. A. Feitosa, J. N. Schianti, A. M. Oliveira, L. Wasnievski da Silva de Luca Ramos, A. C. Seabra, and M. Gongora-Rubio, "**LTCC manufactured spray dryer for nanoparticles synthesis**," presented at the Workshop NAP-NN e Conferência USP de Nanotecnologia, São Paulo, Brasil, 2014.
 7. L. K. R. Ardila, M. R. Gongora-Rubio, L. W. Da Silva Ramos, A. M. De Oliveira, T. S. Balogh, V. A. Feitosa, N. N. P. Cerize, and H. C. Gomez, "**Integrated system to produce nano/microparticles for drug delivery using LTCC microfluidics devices**," in *2014 IEEE 9th IberoAmerican Congress on Sensors, IBERSENSOR 2014*, 2014.

Prêmios

Lab on a Chip

This is to certify that

Henrique Cobas Jones

Has been awarded a *Lab on a Chip* Poster Prize at the

V Workshop em Microfluídica

Campinas São Paulo, Brazil

23rd – 24th July 2015

Sarah Ruthven

Sarah Ruthven

Executive Editor

www.rsc.org/loc

Registered Charity Number 207890

Anexo I- Interconexão de alta pressão

CONECTOR DE ALTA PRESSÃO PARA MICROFLUÍDICA

Parafuso superior

Placas superiores

Dispositivo microfluídico

4 portas com conexões
Swagelok para entrada e saída
de fluido

Compartimento para entrada
do dispositivo microfluídico

O-rings de borracha nas placas
superiores e na base para vedação

MANUAL DE USO

- 1) Girando o parafuso superior no sentido indicado por “open”, eleve as placas superiores até a abertura máxima.

Fig. 1.1

Fig. 1.2

- 2) Posicione o conector na horizontal (deitado). Insira o dispositivo microfluídico no compartimento totalmente aberto com os canais de entrada virados para a base do conector.

Fig. 2.1

- 3) Com uma mão, gire o parafuso superior no sentido indicado por “close” e simultaneamente utilize a outra mão para garantir que as placas superiores estão bem alinhadas com a superfície do dispositivo microfluídico (Fig 3.2).

Fig 3.1

Fig 3.2

Fig 3.3

A Fig. 3.3 ilustra uma situação de desalinhamento (ângulo α) das placas superiores. O alinhamento é fundamental quando se trabalha com materiais cerâmicos (LTCC) por estes serem extremamente frágeis. Durante o fechamento do compartimento, um contato pontual entre as placas móveis do conector e a superfície do dispositivo microfluídico ocasionará a quebra deste.

- 4) Continue apertando o parafuso superior com a mão até o máximo possível (não utilize uma chave inglesa ou de boca até aqui). Verifique se o dispositivo está suficientemente preso puxando-o levemente como indicado na Fig. 4.2.

Fig. 4.1

Fig. 4.2

- 5) Finalmente, com o auxílio de uma chave inglesa ou de boca, gire o parafuso superior no máximo 45 graus. A montagem agora está finalizada e pronta para ser testada.

Fig 5.1

Muito cuidado nesta etapa, pois um aperto superior a 45 graus poderá provocar a quebra do dispositivo cerâmico.

MONTAGENS EXPERIMENTAIS REALIZADAS NO IPT

DISPOSITIVOS FABRICADOS

1. Dispositivo com saídas e entradas interconectadas para teste de estanqueidade. Com a utilização deste dispositivo foi verificado que a montagem suporta a pressões superiores a 20 bar.

2. Dispositivo tipo Roughton

3. Dispositivo Vortex planar

Anexo II- Camadas de projeto dos dispositivos Emulsificadores

Emulsificador E1 Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação seguindo a ordem dos números 1 - 6. Entre parêntesis especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Emulsificadores E2 – E5 Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação seguindo a ordem dos números 1 - 7. Entre parêntesis especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Anexo III- Camadas de projeto dos dispositivos de Diluição

Dispositivo de Diluição D1 Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação seguindo a ordem dos números 1 - 7. Entre parêntesis especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Dispositivos de Diluição D2 – D4 Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação seguindo a ordem dos números 1 - 24. Entre parêntesis especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Anexo IV- Camadas de projeto dos dispositivos integrados de Emulsificação e Diluição

Dispositivos integrados G + (X/2 + Y/2) e P + (X/2 + Y/2) Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação seguindo a ordem dos números 1 - 23. Entre parênteses especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Dispositivos integrados M + (X/2 + Y/2) e P + (X/2 + Y/2) Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação seguindo a ordem dos números 1 - 23. Entre parênteses especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Anexo V- Camadas de projeto do dispositivo *Spray Dryer*

Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação seguindo a ordem dos números 1 - 22. Entre parênteses especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Anexo VI- Camadas de projeto dos dispositivos D1ENS, D2ES e D6ES

Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação do dispositivo D1ENS seguindo a ordem dos números 1 - 20. Entre parênteses especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação do dispositivo D2ES seguindo a ordem dos números 1 - 21. Entre parênteses especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Camadas preparadas para usinagem e posterior laminação do dispositivo D6ES seguindo a ordem dos números 1 - 21. Entre parênteses especifica-se o material empregado, PX => 951PX e P2 => 951P2.

Anexo VII- Resultados das medições realizadas nos experimentos de extração parcial de solvente com o dispositivo D6ES.

S: Saída de amostra de interesse

D: Saída de descarte

Con.: Concentração de acetona

Xvacet: Fração volumétrica de acetona

Vace: Volume de acetona

Efic.: Eficiência de Extração

1: $R_Q = 5$, $Q_T = 1.67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$

2: $R_Q = 10$, $Q_T = 1.67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$

3: $R_Q = 5$, $Q_T = 16.67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$

4: $R_Q = 10$, $Q_T = 16.67 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$

5, 6, 7: $R_Q = 10$, $Q_T = 12.5 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$

			N° Frasco	Volume (ml)	Área	a	b	Con. (mol/m ³)	Xvacet	Vace (ml)	Efic. (%)
1	1	S	1	9.5	5778446	10521.1	-1098117	653.597342	0.048	0.456	83.9
		D	2	12	27212058	10521.1	-1098117	2690.79992	0.198	2.371	
	2	S	3	8	1377437	10521.1	-1098117	235.294218	0.017	0.138	83.2
		D	4	11.2	7686862	10521.1	-1098117	834.986741	0.061	0.687	
	3	S	5	12.5	46729722	10521.1	-1098117	4545.8972	0.334	4.172	25.6
		D	6	17.2	10862801	10521.1	-1098117	1136.85052	0.083	1.436	
	4	S	7	10	12440311	10521.1	-1098117	1286.78826	0.094	0.945	58.3
		D	8	17.4	9759063	10521.1	-1098117	1031.94343	0.076	1.318	
	5	S	9	6.5	31334326	10521.1	-1098117	3082.60952	0.226	1.471	33.8
		D	10	13.7	6743456	10521.1	-1098117	745.31874	0.055	0.750	
	6	S	11	6.7	26811859	10521.1	-1098117	2652.76216	0.195	1.305	41.7
		D	12	14.8	7922120	10521.1	-1098117	857.347331	0.063	0.932	
	7	S	13	7.3	29790601	10521.1	-1098117	2935.88294	0.216	1.574	37.8
		D	14	13.7	8908875	10521.1	-1098117	951.135528	0.070	0.957	

			N° Frasco	Volume (ml)	Área	a	b	Con. (mol/m ³)	Xvacet	Vace (ml)	Efic. (%)
2	1	S	15	8	11491886	10521.1	-1098117	1196.64322	0.088	0.703	78.7
		D	16	13.8	25932997	10521.1	-1098117	2569.22888	0.189	2.603	
	2	S	17	10	4147700	10521.1	-1098117	498.599671	0.037	0.366	78.9
		D	18	12	15215539	10521.1	-1098117	1550.56563	0.114	1.366	
	3	S	19	10.5	49428298	10521.1	-1098117	4802.38901	0.353	3.702	29.2
		D	20	18.4	10774987	10521.1	-1098117	1128.50405	0.083	1.525	
	4	S	21	11.5	10795989	10521.1	-1098117	1130.50023	0.083	0.955	62.2
		D	22	18.2	11259833	10521.1	-1098117	1174.58726	0.086	1.570	
	5	S	23	7.5	5515532	10521.1	-1098117	628.60813	0.046	0.346	68.6
		D	24	14.4	6444238	10521.1	-1098117	716.878939	0.053	0.758	
	6	S	25	9	16739460	10521.1	-1098117	1695.40989	0.124	1.120	51.7
		D	26	13	12132398	10521.1	-1098117	1257.52203	0.092	1.200	
	7	S	27	7.7	16449514	10521.1	-1098117	1667.85137	0.122	0.943	61.5
		D	28	11.6	17475588	10521.1	-1098117	1765.37672	0.130	1.504	

			N° Frasco	Volume (ml)	Área	a	b	Con. (mol/m ³)	Xvacet	Vace (ml)	Efic. (%)
3	1	S	29	4.8	15552910	10521.1	-1098117	1582.63176	0.116	0.558	80.3
		D	30	8.3	38090719	10521.1	-1098117	3724.78505	0.273	2.270	
	2	S	31	4.4	4928307	10521.1	-1098117	572.794099	0.042	0.185	79.5
		D	32	6.4	15007244	10521.1	-1098117	1530.76779	0.112	0.719	
	3	S	33	13.2	28571259	10521.1	-1098117	2819.98802	0.207	2.733	41.6
		D	34	17	15297197	10521.1	-1098117	1558.32698	0.114	1.945	
	4	S	35	10.2	14138370	10521.1	-1098117	1448.18384	0.106	1.085	57.7
		D	36	17.3	11180849	10521.1	-1098117	1167.08006	0.086	1.482	
	5	S	37	6.2	19436943	10521.1	-1098117	1951.79782	0.143	0.889	61.2
		D	38	15.4	11960549	10521.1	-1098117	1241.18828	0.091	1.403	
	6	S	39	5	24933137	10521.1	-1098117	2474.19509	0.182	0.908	55.9
		D	40	12.5	12079786	10521.1	-1098117	1252.52141	0.092	1.150	
	7	S	41	5.2	22202451	10521.1	-1098117	2214.65132	0.163	0.846	74.3
		D	42	12.8	26287433	10521.1	-1098117	2602.917	0.191	2.446	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ZAMBORINI, F. P.;BAO, L.;DASARI, R. **Nanoparticles in measurement science**. Analytical Chemistry, v. 84, n. 2, p. 541-576, 2012.
- 2 STEPHENS, J. R.;BEVERIDGE, J. S.;WILLIAMS, M. E. **Analytical methods for separating and isolating magnetic nanoparticles**. Physical Chemistry Chemical Physics, v. 14, n. 10, p. 3280-3289, 2012.
- 3 NEALON, G. L. *et al.* **Liquid-crystalline nanoparticles: Hybrid design and mesophase structures**. Beilstein Journal of Organic Chemistry, v. 8, p. 349-370, 2012.
- 4 MARQUIS, B. J. *et al.* **The bench scientist's perspective on the unique considerations in nanoparticle regulation**. Journal of Nanoparticle Research, v. 13, n. 4, p. 1389-1400, 2011.
- 5 HUANG, S. H.;JUANG, R. S. **Biochemical and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles: A review**. Journal of Nanoparticle Research, v. 13, n. 10, p. 4411-4430, 2011.
- 6 LINDQUIST, E.;MOSHER-HOWE, K. N.;LIU, X. **Nanotechnology . . . What Is It Good For? (Absolutely Everything): A Problem Definition Approach**. Review of Policy Research, v. 27, n. 3, p. 255-271, 2010.
- 7 BOLZINGER, M. A.;BRIANÇON, S.;CHEVALIER, Y. **Nanoparticles through the skin: Managing conflicting results of inorganic and organic particles in cosmetics and pharmaceuticals**. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, v. 3, n. 5, p. 463-478, 2011.
- 8 POTOČNIK, J. **Recomendação da comissão sobre a definição de nanomaterial**. Jornal Oficial da União Europeia, p. 3, 18 de outubro de 2011 2011.
- 9 BAUER, L. A.;BIRENBAUM, N. S.;MEYER, G. J. **Biological applications of high aspect ratio nanoparticles**. Journal of Materials Chemistry, v. 14, n. 4, p. 517-526, 2004.
- 10 MA, X.;ZHAO, Y.;LIANG, X. J. **Theranostic nanoparticles engineered for clinic and pharmaceuticals**. Accounts of Chemical Research, v. 44, n. 10, p. 1114-1122, 2011.
- 11 COLOMBO, M. *et al.* **Biological applications of magnetic nanoparticles**. Chemical Society Reviews, v. 41, n. 11, p. 4306-4334, 2012.

- 12 MARGULIS-GOSHEN, K.;MAGDASSI, S. **Organic nanoparticles from microemulsions: Formation and applications**. Current Opinion in Colloid and Interface Science, v. 17, n. 5, p. 290-296, 2012.
- 13 JAHN, A. *et al.* **Preparation of nanoparticles by continuous-flow microfluidics**. Journal of Nanoparticle Research, v. 10, n. 6, p. 925-934, 2008.
- 14 FREITAS, S.;MERKLE, H. P.;GANDER, B. **Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: Reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology**. Journal of Controlled Release, v. 102, n. 2, p. 313-332, 2005.
- 15 SHAH, R. K. *et al.* **Designer emulsions using microfluidics**. Materials Today, v. 11, n. 4, p. 18-27, 2008.
- 16 HARTMAN, R. L. *et al.* **Distillation in microchemical systems using capillary forces and segmented flow**. Lab on a Chip - Miniaturisation for Chemistry and Biology, v. 9, n. 13, p. 1843-1849, 2009.
- 17 TEH, S. Y. *et al.* **Droplet microfluidics**. Lab on a Chip - Miniaturisation for Chemistry and Biology, v. 8, n. 2, p. 198-220, 2008.
- 18 HARTMAN, R. L.;JENSEN, K. F. **Microchemical systems for continuous-flow synthesis**. Lab on a Chip - Miniaturisation for Chemistry and Biology, v. 9, n. 17, p. 2495-2507, 2009.
- 19 STANKIEWICZ, A. I.;MOULIJN, J. A. **Process intensification: Transforming chemical engineering**. Chemical Engineering Progress, v. 96, n. 1, p. 22-33, 2000.
- 20 PANKHURST, Q. A. *et al.* **Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine**. Journal of Physics D: Applied Physics, v. 36, n. 13, p. R167-R181, 2003.
- 21 BREGAR, V. B. **Advantages of ferromagnetic nanoparticle composites in microwave absorbers**. Ieee Transactions on Magnetics, v. 40, n. 3, p. 1679-1684, 2004.
- 22 MORNET, S. *et al.* **Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy**. Journal of Materials Chemistry, v. 14, n. 14, p. 2161-2175, 2004.
- 23 SANVICENS, N.;MARCO, M. P. **Multifunctional nanoparticles - properties and prospects for their use in human medicine**. Trends in Biotechnology, v. 26, n. 8, p. 425-433, 2008.
- 24 KIM, T.;HYEON, T. **Applications of inorganic nanoparticles as therapeutic agents**. Nanotechnology, v. 25, n. 1, 2014.

- 25 WANG, E. C.;WANG, A. Z. **Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology**. Integrative Biology (United Kingdom), v. 6, n. 1, p. 9-26, 2014.
- 26 MAO, G. Y. *et al.* **One-step hydrothermal synthesis of Fe₃O₄@C nanoparticles with great performance in biomedicine**. Journal of Materials Chemistry B, v. 2, n. 28, p. 4481-4488, 2014.
- 27 WELCH, C. M.;COMPTON, R. G. **The use of nanoparticles in electroanalysis: A review**. Analytical and Bioanalytical Chemistry, v. 384, n. 3, p. 601-619, 2006.
- 28 GELPERINA, S. *et al.* **The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 172, n. 12, p. 1487-1490, 2005.
- 29 KADAM, R. S.;BOURNE, D. W. A.;KOMPELLA, U. B. **Nano-advantage in enhanced drug delivery with biodegradable nanoparticles: Contribution of reduced clearance**. Drug Metabolism and Disposition, v. 40, n. 7, p. 1380-1388, 2012.
- 30 ALLEN, T. M.;CULLIS, P. R. **Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream**. Science, v. 303, n. 5665, p. 1818-1822, 2004.
- 31 KIM, J. E.;SHIN, J. Y.;CHO, M. H. **Magnetic nanoparticles: An update of application for drug delivery and possible toxic effects**. Archives of Toxicology, v. 86, n. 5, p. 685-700, 2012.
- 32 KAUR, G.;SINGH, T.;KUMAR, A. **Nanotechnology: A Review**. International Journal of Education and Applied Research, v. 2, n. 1, p. 4, 2012.
- 33 ZHANG, Y.;CHAN, H. F.;LEONG, K. W. **Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future**. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 65, n. 1, p. 104-120, 2013.
- 34 GAÑÁN-CALVO, A. M. *et al.* **Building functional materials for health care and pharmacy from microfluidic principles and Flow Focusing**. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 65, n. 11-12, p. 1447-1469, 2013.
- 35 GOGOTSI, Y. **Nanomaterials Handbook**. CRC Press, 2006. ISBN 9781420004014.
- 36 BHUSHAN, B. **Springer Handbook of Nanotechnology**. Springer Berlin Heidelberg, 2007. ISBN 9783540298571.
- 37 VAJTAI, R. **Springer Handbook of Nanomaterials**. Springer Berlin Heidelberg, 2013. ISBN 9783642205958.

- 38 GHOSH CHAUDHURI, R.;PARIA, S. **Core/shell nanoparticles: Classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications.** Chemical Reviews, v. 112, n. 4, p. 2373-2433, 2012.
- 39 BISWAS, A. *et al.* **Advances in top-down and bottom-up surface nanofabrication: Techniques, applications & future prospects.** Advances in Colloid and Interface Science, v. 170, n. 1-2, p. 2-27, 2012.
- 40 SINHA, B.;MÜLLER, R. H.;MÖSCHWITZER, J. P. **Bottom-up approaches for preparing drug nanocrystals: Formulations and factors affecting particle size.** International Journal of Pharmaceutics, v. 453, n. 1, p. 126-141, 2013.
- 41 MÖSCHWITZER, J. P. **Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process.** International Journal of Pharmaceutics, v. 453, n. 1, p. 142-156, 2013.
- 42 BURDA, C. *et al.* **Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes.** Chemical Reviews, v. 105, n. 4, p. 1025-1102, 2005.
- 43 YOKOYAMA, T.;HUANG, C. C. **Nanoparticle technology for the production of functional materials.** KONA Powder and Particle Journal, v. 23, n. March, p. 7-17, 2005.
- 44 PAWAR, V. K. *et al.* **Engineered nanocrystal technology: In-vivo fate, targeting and applications in drug delivery.** Journal of Controlled Release, v. 183, n. 1, p. 51-66, 2014.
- 45 SURYANARAYANA, C.;PRABHU, B. Synthesis of Nanostructured Materials by Inert-Gas Condensation Methods. In: (Ed.). **Nanostructured Materials: Processing, Properties, and Applications: Second Edition:** Elsevier Inc., 2006. p.47-90. ISBN 9780815515340 (ISBN).
- 46 MAHAPATRA, A. K. *et al.* **Tiny technology proves big: A challenge at engineering, medicine and pharmaceutical sciences interface.** Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, v. 31, n. 1, p. 1-47, 2014.
- 47 GLEITER, H. **Nanocrystalline materials.** Progress in Materials Science, v. 33, n. 4, p. 223-315, 1989.
- 48 KHADKA, P. *et al.* **Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability.** Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 9, n. 6, p. 304-316, 2014.
- 49 KECK, C. M.;MÜLLER, R. H. **Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 62, n. 1, p. 3-16, 2006.
- 50 MERISKO-LIVERSIDGE, E.;LIVERSIDGE, G. G. **Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: A perspective on formulating poorly-water**

- soluble compounds using wet media milling technology.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 63, n. 6, p. 427-440, 2011.
- 51 HE, W. *et al.* **Core-shell structured gel-nanocarriers for sustained drug release and enhanced antitumor effect.** International Journal of Pharmaceutics, v. 484, n. 1-2, p. 163-171, 2015.
 - 52 VENKATARAMAN, M.;NAGARSENKER, M. **Silver sulfadiazine nanosystems for burn therapy.** AAPS PharmSciTech, v. 14, n. 1, p. 254-264, 2013.
 - 53 CERDEIRA, A. M.;MAZZOTTI, M.;GANDER, B. **Formulation and drying of miconazole and itraconazole nanosuspensions.** International Journal of Pharmaceutics, v. 443, n. 1-2, p. 209-220, 2013.
 - 54 CHAMPION, J. A.;KATARE, Y. K.;MITRAGOTRI, S. **Particle shape: A new design parameter for micro- and nanoscale drug delivery carriers.** Journal of Controlled Release, v. 121, n. 1-2, p. 3-9, 2007.
 - 55 GLANGCHAI, L. C. *et al.* **Nanoimprint lithography based fabrication of shape-specific, enzymatically-triggered smart nanoparticles.** Journal of Controlled Release, v. 125, n. 3, p. 263-272, 2008.
 - 56 PHILLIPS, J.;LUHRS, C. C.;RICHARD, M. **Review: Engineering particles using the aerosol-through-plasma method.** IEEE Transactions on Plasma Science, v. 37, n. 6 PART 1, p. 726-739, 2009.
 - 57 AGNIHOTRI, S. A.;MALLIKARJUNA, N. N.;AMINABHAVI, T. M. **Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery.** Journal of Controlled Release, v. 100, n. 1, p. 5-28, 2004.
 - 58 MOGHIMI, S. M.;HUNTER, A. C.;MURRAY, J. C. **Long-circulating and target-specific nanoparticles: Theory to practice.** Pharmacological Reviews, v. 53, n. 2, p. 283-318, 2001.
 - 59 NA, K.;ZHANG, Q.;SOMORJAI, G. A. **Colloidal Metal Nanocatalysts: Synthesis, Characterization, and Catalytic Applications.** Journal of Cluster Science, v. 25, n. 1, p. 83-114, 2014.
 - 60 EZHILARASI, P. N. *et al.* **Nanoencapsulation Techniques for Food Bioactive Components: A Review.** Food and Bioprocess Technology, v. 6, n. 3, p. 628-647, 2013.
 - 61 RAFFI, M. *et al.* **Investigations into the antibacterial behavior of copper nanoparticles against Escherichia coli.** Annals of Microbiology, v. 60, n. 1, p. 75-80, 2010.
 - 62 GHASEMIAN, E. *et al.* **In vitro susceptibility of filamentous fungi to copper nanoparticles assessed by rapid XTT colorimetry and agar dilution method.** Journal de Mycologie Medicale, v. 22, n. 4, p. 322-328, 2012.

- 63 SWIHART, M. T. **Vapor-phase synthesis of nanoparticles.** Current Opinion in Colloid and Interface Science, v. 8, n. 1-2, p. 127-133, 2003.
- 64 OKUYAMA, K.;LENGGORO, I. W. **Preparation of nanoparticles via spray route.** Chemical Engineering Science, v. 58, n. 3-6, p. 537-547, 2003.
- 65 MILADI, K. *et al.* **Drug carriers in osteoporosis: Preparation, drug encapsulation and applications.** International Journal of Pharmaceutics, v. 445, n. 1-2, p. 181-195, 2013.
- 66 VEHRING, R. **Pharmaceutical particle engineering via spray drying.** Pharmaceutical Research, v. 25, n. 5, p. 999-1022, 2008.
- 67 BUCHI. **Nano Spray Dryer B-90. The “cost saver” for small samples and particles.** BUCHI
- 68 BABA, K.;NISHIDA, K. **Steroid nanocrystals prepared using the nano spray dryer B-90.** Pharmaceutics, v. 5, n. 1, p. 107-114, 2013.
- 69 ALVES CARDOSO, D.;JANSEN, J. A.;LEEUWENBURGH, S. C. **Synthesis and application of nanostructured calcium phosphate ceramics for bone regeneration.** Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials, v. 100, n. 8, p. 2316-2326, 2012.
- 70 AZAM, A. *et al.* **Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria: A comparative study.** International Journal of Nanomedicine, v. 7, p. 6003-6009, 2012.
- 71 BOUREMANA, A. *et al.* **Microstructure, morphology and magnetic properties of Ni nanoparticles synthesized by hydrothermal method.** Materials Chemistry and Physics, v. 160, p. 435-439, 2015.
- 72 MOSTAFA, M. **Synthesis of nanosilver by the hydrothermal method and its application for radioiodine sorption from alkaline solution.** Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2015.
- 73 BYRAPPA, K.;OHARA, S.;ADSCHIRI, T. **Nanoparticles synthesis using supercritical fluid technology - towards biomedical applications.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 60, n. 3, p. 299-327, 2008.
- 74 GHORBANI, H. R. **Chemical synthesis of copper nanoparticles.** Oriental Journal of Chemistry, v. 30, n. 2, p. 803-806, 2014.
- 75 ADNER, D. *et al.* **A straightforward approach to oxide-free copper nanoparticles by thermal decomposition of a copper(i) precursor.** Chemical Communications, v. 49, n. 61, p. 6855-6857, 2013.
- 76 HYEON, T. **Chemical synthesis of magnetic nanoparticles.** Chemical Communications, v. 9, n. 8, p. 927-934, 2003.

- 77 LU, A. H.;SALABAS, E. L.;SCHÜTH, F. **Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, functionalization, and application.** Angewandte Chemie - International Edition, v. 46, n. 8, p. 1222-1244, 2007.
- 78 SUN, S. *et al.* **Monodisperse MFe₂O₄ (M = Fe, Co, Mn) Nanoparticles.** Journal of the American Chemical Society, v. 126, n. 1, p. 273-279, 2004.
- 79 CHATTOPADHYAY, S. *et al.* **Surface-modified cobalt oxide nanoparticles: New opportunities for anti-cancer drug development.** Cancer Nanotechnology, v. 3, n. 1-6, p. 13-23, 2012.
- 80 LAMER, V. K.;DINEGAR, R. H. **Theory, production and mechanism of formation of monodispersed hydrosols.** Journal of the American Chemical Society, v. 72, n. 11, p. 4847-4854, 1950.
- 81 GINDY, M. E.;PRUD'HOMME, R. K. **Multifunctional nanoparticles for imaging, delivery and targeting in cancer therapy.** Expert Opinion on Drug Delivery, v. 6, n. 8, p. 865-878, 2009.
- 82 CHEN, H. *et al.* **Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs.** Drug Discovery Today, v. 16, n. 7-8, p. 354-360, 2011.
- 83 MORA-HUERTAS, C. E.;FESSI, H.;ELAISSARI, A. **Polymer-based nanocapsules for drug delivery.** International Journal of Pharmaceutics, v. 385, n. 1-2, p. 113-142, 2010.
- 84 CHAN, H. K.;KWOK, P. C. L. **Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 63, n. 6, p. 406-416, 2011.
- 85 LEPELTIER, E.;BOURGAUX, C.;COUVREUR, P. **Nanoprecipitation and the "Ouzo effect": Application to drug delivery devices.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 71, p. 86-97, 2014.
- 86 NAGAVARMA, B. V. N. *et al.* **Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles- A review.** Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, v. 5, n. SUPPL. 3, p. 16-23, 2012.
- 87 SCHUBERT, S.;DELANEY JR, J. T.;SCHUBERT, U. S. **Nanoprecipitation and nanoformulation of polymers: From history to powerful possibilities beyond poly(lactic acid).** Soft Matter, v. 7, n. 5, p. 1581-1588, 2011.
- 88 STAINMESSE, S. *et al.* **Formation and stabilization of a biodegradable polymeric colloidal suspension of nanoparticles.** Colloid & Polymer Science, v. 273, n. 5, p. 505-511, 1995.
- 89 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, 2011.

- 90 LEUBNER, I. **Precision Crystallization: Theory and Practice of Controlling Crystal Size.** CRC Press, 2009. ISBN 9781439806753.
- 91 ESFANDYARI-MANESH, M. *et al.* **Improved anticancer delivery of paclitaxel by albumin surface modification of PLGA nanoparticles.** DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 23, n. 1, 2015.
- 92 CHANDASANA, H. *et al.* **Corneal targeted nanoparticles for sustained natamycin delivery and their PK/PD indices: An approach to reduce dose and dosing frequency.** International Journal of Pharmaceutics, v. 477, n. 1-2, p. 317-325, 2014.
- 93 BARTON, A. F. M. **CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, Second Edition.** Taylor & Francis, 1991. ISBN 9780849301766.
- 94 HANSEN, C. M. **Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook.** Second Edition. CRC Press, 2007. 544 ISBN 9780849372483.
- 95 VAN KREVELEN, D. W. **Properties of Polymers.** Elsevier Science, 2012. ISBN 9780444596123.
- 96 VAN KREVELEN, D. W.;TE NIJENHUIS, K. **Properties of Polymers: Their Correlation with Chemical Structure; their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions.** Elsevier Science, 2009. ISBN 9780080915104.
- 97 WANG, S. H. *et al.* **Hansen solubility parameter analysis on the dispersion of zirconia nanocrystals.** Journal of Colloid And Interface Science, v. 407, p. 140-147, 2013.
- 98 OTHMAN, R. *et al.* **Production of polymeric nanoparticles by micromixing in a co-flow microfluidic glass capillary device.** Chemical Engineering Journal, v. 280, p. 316-329, 2015.
- 99 THAKRAL, S.;THAKRAL, N. K. **Prediction of drug-polymer miscibility through the use of solubility parameter based flory-huggins interaction parameter and the experimental validation: PEG as model polymer.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 102, n. 7, p. 2254-2263, 2013.
- 100 ELICHE, E. B. **Sistemas dispersos tópicos de lidocaína base en solución.** 2010. (PhD). Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada.
- 101 COLLINS-GOLD, L. C.;LYONS, R. T.;BARTHOLOW, L. C. **Parenteral emulsions for drug delivery.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 5, n. 3, p. 189-208, 1990.

- 102 SANCHEZ-DOMINGUEZ, M.;PEMARTIN, K.;BOUTONNET, M.
Preparation of inorganic nanoparticles in oil-in-water microemulsions: A soft and versatile approach. Current Opinion in Colloid and Interface Science, v. 17, n. 5, p. 297-305, 2012.
- 103 LADJ, R. *et al.* **Polymer encapsulation of inorganic nanoparticles for biomedical applications.** International Journal of Pharmaceutics, v. 458, n. 1, p. 230-241, 2013.
- 104 MUÑOZ-ESPÍ, R.;WEISS, C. K.;LANDFESTER, K. **Inorganic nanoparticles prepared in miniemulsion.** Current Opinion in Colloid and Interface Science, v. 17, n. 4, p. 212-224, 2012.
- 105 LANGEVIN, D. **Micelles and microemulsions.** Annual Review of Physical Chemistry, v. 43, n. 1, p. 341-369, 1992.
- 106 YUKUYAMA, M. N. *et al.* **Nanoemulsion: Process selection and application in cosmetics - a review.** International Journal of Cosmetic Science, 2015.
- 107 PRADHAN, M. *et al.* **Design, characterization and skin permeating potential of Fluocinolone acetonide loaded nanostructured lipid carriers for topical treatment of psoriasis.** Steroids, v. 101, p. 56-63, 2015.
- 108 MALEKI DIZAJ, S. *et al.* **Calcium carbonate nanoparticles as cancer drug delivery system.** Expert Opinion on Drug Delivery, v. 12, n. 10, p. 1649-1660, 2015/10/03 2015.
- 109 CARRILLO, C. *et al.* **DNA delivery via cationic solid lipid nanoparticles (SLNs).** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 49, n. 2, p. 157-165, 2013.
- 110 KOTHAMASU, P. *et al.* **Nanocapsules: The weapons for novel drug delivery systems.** BioImpacts, v. 2, n. 2, p. 71-81, 2012.
- 111 VAUTHIER, C.;BOUCHEMAL, K. **Methods for the Preparation and Manufacture of Polymeric Nanoparticles.** Pharmaceutical Research, v. 26, n. 5, p. 1025-1058, 2009.
- 112 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, n. 3, p. 185-199, 2008.
- 113 RAMSHAW, C. **Process intensification and green chemistry.** Green Chemistry, v. 1, n. 1, p. G15-G17, 1999.
- 114 KLEMEŠ, J.;VARBANOV, P. **Process Intensification and Integration: an assessment.** Clean Technologies and Environmental Policy, v. 15, n. 3, p. 417-422, 2013/06/01 2013.

- 115 VACCARO, L. *et al.* **Flow approaches towards sustainability.** Green Chemistry, v. 16, n. 8, p. 3680-3704, 2014.
- 116 BHANVASE, B. A. *et al.* **Process intensification of encapsulation of functionalized CaCO₃ nanoparticles using ultrasound assisted emulsion polymerization.** Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, v. 50, n. 11–12, p. 1160-1168, 2011.
- 117 IRFAN, M.;GLASNOV, T. N.;KAPPE, C. O. **Heterogeneous catalytic hydrogenation reactions in continuous-flow reactors.** ChemSusChem, v. 4, n. 3, p. 300-316, 2011.
- 118 RIVAS, D. F. **Microfluidos: ¿cuánto hay de nuevo?** Revista Cubana de Física, v. 25, n. 2B, p. 142 - 149, 2008.
- 119 WHITESIDES, G. M. **The origins and the future of microfluidics.** Nature, v. 442, n. 7101, p. 368-373, 2006.
- 120 GONGORA-RUBIO, M. R. *et al.* Microfluidic devices for micro & nanoparticle fabrication using LTCC technology. 3rd Microfluidics French Conference, SHF - Microfluidics 2006, Toulouse. Toulouse 2006.
- 121 GONGORA-RUBIO, M. R. *et al.* **Overview of low temperature co-Fired ceramics tape technology for meso-system technology (MsST).** Sensors and Actuators A., v. 89, p. 222-241, 2001.
- 122 OH, K. W.;AHN, C. H. **A review of microvalves.** Journal of Micromechanics and Microengineering, v. 16, n. 5, p. R13-R39, May 2006.
- 123 GOLONKA, L. J. **Technology and applications of Low Temperature Cofired Ceramic (LTCC) based sensors and microsystems.** Bulletin Of The Polish Academy Of Sciences Technical Sciences, v. 54, n. 2, p. 221-231, 2006.
- 124 GONGORA-RUBIO, M. R.;AVILES, J. J. S. **LTCC an Enabling Technology for Meso-Systems** 2000.
- 125 GONGORA-RUBIO, M. R. *et al.* **LTCC hybrid technology for microfluidic systems in analytical chemistry** 2002.
- 126 IBÁÑES-GARCIA, N. *et al.* **Continuous Flow Analytical Microsystems Based On Low-Temperature Co-Fired Ceramic Technology. Integrated Potentiometric Detection Based On Solvent Polymeric Ion-Selective Electrodes.** Analytical Chemistry, v. 78, p. 2985 - 2992, 2006.
- 127 PAN, T. R. *et al.* **A magnetically driven PDMS micropump with ball check-valves.** Journal of Micromechanics and Microengineering, v. 15, n. 5, p. 1021-1026, 2005.

- 128 KNIGHT, J. B. *et al.* **Hydrodynamic focusing on a silicon chip: Mixing nanoliters in microseconds.** Physical Review Letters, v. 80, n. 17, p. 3863-3866, 1998.
- 129 GWO-BIN, L. *et al.* **The hydrodynamic focusing effect inside rectangular microchannels.** Journal of Micromechanics and Microengineering, v. 16, n. 5, p. 1024, 2006.
- 130 KARNIK, R. *et al.* **Microfluidic platform for controlled synthesis of polymeric nanoparticles.** Nano Letters, v. 8, n. 9, p. 2906-2912, 2008.
- 131 VALENCIA, P. *et al.* **Novel synthesis of polymeric nanoparticles for drug delivery applications using microfluidic rapid mixing.** 12th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, MicroTAS 2008, 2008. San Diego, CA. Chemical and Biological Microsystems Society. p.1513-1515.
- 132 SCHIANTI, J. N. *et al.* **Rifampicin nanoprecipitation using flow focusing microfluidic device.** Journal of Nanomedicine and Nanotechnology, v. 4, n. 4, 2013.
- 133 CAPRETTO, L. *et al.* **Mechanism of co-nanoprecipitation of organic actives and block copolymers in a microfluidic environment.** Nanotechnology, v. 23, n. 37, 2012.
- 134 CAPRETTO, L. *et al.* **Continuous-flow production of polymeric micelles in microreactors: Experimental and computational analysis.** Journal of Colloid And Interface Science, v. 357, n. 1, p. 243-251, 2011.
- 135 COBAS GOMEZ, H. *et al.* **Development of a LTCC Micro Spray Dryer.** Sensors (IBERSENSOR), 2014 IEEE 9th Ibero-American Congress on, 2014. 15-18 Oct. 2014. p.1-5.
- 136 RHEE, M. *et al.* **3D hydrodynamic focusing for confined precipitation of nanoparticles within microfluidic channels.** 14th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences 2010, MicroTAS 2010, 2010. Groningen. p.992-994.
- 137 RHEE, M. *et al.* **Synthesis of size-tunable polymeric nanoparticles enabled by 3D hydrodynamic flow focusing in single-layer microchannels.** Advanced Materials, v. 23, n. 12, p. H79-H83, 2011.
- 138 SCHIANTI, J. N. *et al.* **3-D LTCC microfluidic device as a tool for studying nanoprecipitation.** 8th Ibero-American Congress on Sensors, IBERSENSOR 2012, v. 421, n. 1, 2013.
- 139 LIM, J. M. *et al.* **Parallel microfluidic synthesis of size-tunable polymeric nanoparticles using 3D flow focusing towards in vivo study.** Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, v. 10, n. 2, p. 401-409, 2014.

- 140 GONGORA-RUBIO, M. R. *et al.* **LTCC-3D Coaxial Flow Focusing Microfluidic Reactor for Micro and Nanoparticle Fabrication and Production Scale-Out.** Journal of Microelectronic & Electronic Packaging, v. 10, n. 3, 2013.
- 141 ALI, H. S. M. *et al.* **Artificial neural networks modelling the prednisolone nanoprecipitation in microfluidic reactors.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 37, n. 3-4, p. 514-522, 2009.
- 142 ALI, H. S. M. *et al.* **Hydrocortisone nanosuspensions for ophthalmic delivery: A comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling.** Journal of Controlled Release, v. 149, n. 2, p. 175-181, 2011.
- 143 WANG, J. X. *et al.* **Microfluidic synthesis of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles with size-dependent and enhanced dissolution rate.** Chemical Engineering Journal, v. 162, n. 2, p. 844-851, 2010.
- 144 ALI, H. S. M.;YORK, P.;BLAGDEN, N. **Preparation of hydrocortisone nanosuspension through a bottom-up nanoprecipitation technique using microfluidic reactors.** International Journal of Pharmaceutics, v. 375, n. 1-2, p. 107-113, 2009.
- 145 AGHAJANI, M.;SHAHVERDI, A. R.;AMANI, A. **The use of artificial neural networks for optimizing polydispersity index (PDI) in nanoprecipitation process of acetaminophen in microfluidic devices.** AAPS PharmSciTech, v. 13, n. 4, p. 1293-1301, 2012.
- 146 SCHIANTI, J. N. **Sistemas microfluídicos aplicados na produção de micro e nanopartículas.** 2012. 209 (Doutorado). Departamento de Engenharia de Sistemas Eletrônicos, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 147 ILIESCU, C. *et al.* **On-Chip Controlled Surfactant–DNA Coil–Globule Transition by Rapid Solvent Exchange Using Hydrodynamic Flow Focusing.** Langmuir, v. 30, n. 44, p. 13125-13136, 2014/11/11 2014.
- 148 MIN, K.-I. *et al.* **Three-dimensional flash flow microreactor for scale-up production of monodisperse PEG-PLGA nanoparticles.** Lab on a Chip, v. 14, n. 20, p. 3987-3992, 2014.
- 149 KANG, X. *et al.* **Mass production of highly monodisperse polymeric nanoparticles by parallel flow focusing system.** Microfluidics and Nanofluidics, v. 15, n. 3, p. 337-345, 2013.
- 150 CHRONOPOULOU, L.;SPARAGO, C.;PALOCCI, C. **A modular microfluidic platform for the synthesis of biopolymeric nanoparticles entrapping organic actives.** Journal of Nanoparticle Research, v. 16, n. 11, p. 1-10, 2014/10/17 2014.

- 151 HERRANZ-BLANCO, B. *et al.* **On-Chip Self-Assembly of a Smart Hybrid Nanocomposite for Antitumoral Applications.** Advanced Functional Materials, 2015.
- 152 OTHMAN, R.;VLADISAVLJEVIĆ, G. T.;NAGY, Z. K. **Preparation of biodegradable polymeric nanoparticles for pharmaceutical applications using glass capillary microfluidics.** Chemical Engineering Science, v. 137, p. 119-130, 2015.
- 153 VLADISAVLJEVIĆ, G. T.;WILLIAMS, R. A. **Recent developments in manufacturing emulsions and particulate products using membranes.** Advances in Colloid and Interface Science, v. 113, n. 1, p. 1-20, 2005.
- 154 ANNA, S. L.;BONTOUX, N.;STONE, H. A. **Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels.** Applied Physics Letters, v. 82, n. 3, p. 364-366, 2003.
- 155 FINKE, J. H. *et al.* **The influence of customized geometries and process parameters on nanoemulsion and solid lipid nanoparticle production in microsystems.** Chemical Engineering Journal, v. 209, p. 126-137, 2012.
- 156 PERSSON, K. H. *et al.* **Creation of well-defined particle stabilized oil-in-water nanoemulsions.** Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, v. 459, p. 48-57, 2014.
- 157 NISISAKO, T.;TORII, T.;HIGUCHI, T. **Novel microreactors for functional polymer beads.** Chemical Engineering Journal, v. 101, n. 1-3, p. 23-29, 2004.
- 158 OKUSHIMA, S. *et al.* **Controlled production of monodisperse double emulsions by two-step droplet breakup in microfluidic devices.** Langmuir, v. 20, n. 23, p. 9905-9908, 2004.
- 159 CHU, L. Y. *et al.* **Controllable monodisperse multiple emulsions.** Angewandte Chemie - International Edition, v. 46, n. 47, p. 8970-8974, 2007.
- 160 XU, Q. *et al.* **Preparation of monodisperse biodegradable polymer microparticles using a microfluidic flow-focusing device for controlled drug delivery.** Small, v. 5, n. 13, p. 1575-1581, 2009.
- 161 AGRESTI, J. J. *et al.* **Ultrahigh-throughput screening in drop-based microfluidics for directed evolution.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 107, n. 9, p. 4004-4009, 2010.
- 162 SAEKI, D. *et al.* **Microfluidic preparation of water-in-oil-in-water emulsions with an ultra-thin oil phase layer.** Lab on a Chip - Miniaturisation for Chemistry and Biology, v. 10, n. 3, p. 357-362, 2010.
- 163 VIJAYAKUMAR, K. *et al.* **Rapid cell extraction in aqueous two-phase microdroplet systems.** Chemical Science, v. 1, n. 4, p. 447-452, 2010.

- 164 MATSUYAMA, K. *et al.* **Optimization methodology of operation of orifice-shaped micromixer based on micro-jet concept.** Chemical Engineering Science, v. 65, n. 22, p. 5912-5920, 2010.
- 165 MATSUYAMA, K. *et al.* **Design of micromixer for emulsification and application to conventional commercial plant for cosmetic.** Chemical Engineering Journal, v. 167, n. 2-3, p. 727-733, 2011.
- 166 JEONG, W. C. *et al.* **Controlled generation of submicron emulsion droplets via highly stable tip-streaming mode in microfluidic devices.** Lab on a Chip - Miniaturisation for Chemistry and Biology, v. 12, n. 8, p. 1446-1453, 2012.
- 167 WOLF, F.;GMOSER, F.;SCHUCHMANN, H. P. **Stabilization of Water Droplets in an Oily Matrix Exclusively by Gel Formation.** Chemical Engineering and Technology, v. 35, n. 4, p. 754-760, 2012.
- 168 KHALID, N. *et al.* **Monodisperse W/O/W emulsions encapsulating l-ascorbic acid: Insights on their formulation using microchannel emulsification and stability studies.** Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, v. 458, n. 1, p. 69-77, 2014.
- 169 TROMEUR, M. *et al.* **Micromixers to produce cosmetic emulsions.** International Journal of Cosmetic Science, v. 25, n. 1-2, p. 1-4, 2003.
- 170 MAE, K. *et al.* **Development of a new micromixer based on split/recombination for mass production and its application to soap free emulsifier.** Chemical Engineering Journal, v. 101, n. 1-3, p. 31-38, 2004.
- 171 PENNEMANN, H. *et al.* **Micromixer based liquid/liquid dispersion.** Chemical Engineering and Technology, v. 28, n. 4, p. 501-508, 2005.
- 172 SCHALPER, K. *et al.* **Preparation of microparticles by micromixers: Characterization of oil/water process and prediction of particle size.** Pharmaceutical Research, v. 22, n. 2, p. 276-284, 2005.
- 173 RIBEIRO-COSTA, R. M. *et al.* **Preparation of protein-loaded-PLGA microspheres by an emulsion/solvent evaporation process employing LTCC micromixers.** Powder Technology, v. 190, n. 1-2, p. 107-111, 2009.
- 174 SOUILEM, I. *et al.* **A Novel Low-Pressure Device for Production of Nanoemulsions.** Chemical Engineering and Technology, v. 35, n. 9, p. 1692-1698, 2012.
- 175 SOUILEM, I. *et al.* **Dimensional analysis of a novel low-pressure device for the production of size-tunable nanoemulsions.** AIChE Journal, v. 61, n. 1, p. 23-30, 2014.
- 176 MONTILLET, A.;NEDJAR, S.;TAZEROUT, M. **Continuous production of water-in-oil emulsion using micromixers.** Fuel, v. 106, p. 410-416, 2013.

- 177 SCHIANTI, J. N. *et al.* **Water-in-diesel nanoemulsion by LTCC microfluidic devices.** In: GARCIA, L., 2014 IEEE 9th IberoAmerican Congress on Sensors, IBERSENSOR 2014, 2014. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.
- 178 KHAN, I. U. *et al.* **Microfluidic conceived Trojan microcarriers for oral delivery of nanoparticles.** International Journal of Pharmaceutics, v. 493, n. 1-2, p. 7-15, 2015.
- 179 JONES, R. D. **Hybrid Circuit Design and Manufacture.** Marcel Dekker Ed, 1982.
- 180 LAMBRECHTS, M.;SANSEN, W. **Biosensors: microelectrochemical devices.** Philadelphia and New York: Institute of Physics Publishing Bristol, 1992.
- 181 NASCIMENTO, V. B.;ANGNES, L. **Eletrodos Fabricados por SILK SCREEN.** Quimica Nova, v. 21, n. 5, p. 614 - 626, 1998.
- 182 PAVONI, S. *et al.* **A microfluidic device for electrochemical detection based on thick film and LTCC technologies.** V Congreso Iberoamericano de Sensores Ibersensor, Montevideo, ISBN: 9974-0-0337-7, 2006.
- 183 PRUDENZIATI, M. **Thick Film Sensors.** Amsterdam: Ed. Elsevier, 1994.
- 184 WHITE, N. M.;TURNER, J. D. **Thick film sensors: past, present and future.** Measurement Science and Technology, n. 8, p. 1 - 20, 1997.
- 185 IMANAKA, Y. **Multilayered Low Temperature Cofired Ceramics (LTCC) Technology.** Boston: Springer Science + Business Media, Inc., 2005. 261 ISBN 0-387-23130-7.
- 186 GONGORA-RUBIO, M. *et al.* **The utilization of low temperature co-fired ceramics (LTCC-ML) technology for meso-scale EMS, a simple thermistor based flow sensor.** Sensors and Actuators A., v. 73, p. 215–221, 1999.
- 187 GONGORA-RUBIO, M. R.;SOLA-LAGUNA, L. M.;SANTIAGO-AVILES, J. J. **Multilayer Ceramic Technology Applications to Mass Flow Control.** FLOMEKO 2000, 2000.
- 188 GONGORA-RUBIO, M. *et al.* **Meso-scale electro-magnetically actuated normally closed valve realized on LTCC tapes.** Proceedings of the 1999 Microfluidic Devices and Systems II, 1999. Bellingham, WA, United States Santa Clara, CA, USA. Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers. p.230-239.
- 189 KITA, J. *et al.* **Laser treatment of LTCC for 3D structures and elements fabrication.** Microelectronics International, v. 19, n. 3, p. 14-18, 2002.
- 190 MALECHA, K.;ZAWADA, T.;GOLONKA, L. J. **LTCC based microfluidic optical detector.** 28th International Spring Seminar on Electronics Technology:

- Meeting the Challenges of Electronics Technology Progress, 2005, 2005.
Wiener Neustadt. p.361-365.
- 191 ATZLESBERGER, C.;SMETANA, W. **Evaluation of a centrifugal micropump realized in LTCC-technology.** ISSE 2007 - 30th International Spring Seminar on Electronics Technology 2007: Emerging Technologies for Electronics Packaging, 2007. Cluj-Napoca. p.243-247.
 - 192 LLOPIS, X. *et al.* **Pesticide determination by enzymatic inhibition and amperometric detection in a low-temperature cofired ceramics microsystem.** Analytical Chemistry, v. 79, n. 10, p. 3662-3666, 2007.
 - 193 THELEMANN, T. *et al.* **LTCC-based fluidic components for chemical applications.** Journal of Microelectronics and Electronic Packaging, v. 4, n. 4, p. 167-172, 2007.
 - 194 DZIURDZIA, B.;MAGONSKI, Z.;NOWAK, S. **Photoimageable thick-film components for a ceramic analytical microsystem.** Journal of Microelectronics and Electronic Packaging, v. 5, n. 1, p. 8-11, 2008.
 - 195 _____. **A ceramic mini system for the detection of hydrocarbon radicals.** Measurement Science and Technology, v. 19, n. 5, 2008.
 - 196 GROß, G. A. *et al.* **Fabrication and fluidic characterization of static micromixers made of low temperature cofired ceramic (LTCC).** Chemical Engineering Science, v. 63, n. 10, p. 2773-2784, 2008.
 - 197 MALECHA, K. *et al.* **Serpentine microfluidic mixer made in LTCC.** Sensors and Actuators, B: Chemical, v. 143, n. 1, p. 400-413, 2009.
 - 198 SATARKAR, N. S. *et al.* **Magnetic hydrogel nanocomposites as remote controlled microfluidic valves.** Lab on a Chip - Miniaturisation for Chemistry and Biology, v. 9, n. 12, p. 1773-1779, 2009.
 - 199 SHAN, X. *et al.* **Study on micro hot embossing of low temperature co-firable ceramic green substrates.** Microsystem Technologies, v. 15, n. 8, p. 1225-1232, 2009.
 - 200 FAKUNLE, E. S.;FRITSCH, I. **Low-temperature co-fired ceramic microchannels with individually addressable screen-printed gold electrodes on four walls for self-contained electrochemical immunoassays.** Analytical and Bioanalytical Chemistry, v. 398, n. 6, p. 2605-2615, 2010.
 - 201 GÓMEZ-DE PEDRO, S.;PUYOL, M.;ALONSO-CHAMARRO, J. **Continuous flow synthesis of nanoparticles using ceramic microfluidic devices.** Nanotechnology, v. 21, n. 41, 2010.
 - 202 HORVÁTH, E.;HARSÁNYI, G. **Optimization of fluidic microchannel manufacturing processes in low temperature co-fired ceramic substrates.** Periodica Polytechnica, Electrical Engineering, v. 54, n. 1-2, p. 79-86, 2010.

- 203 FARHAN SHAFIQUE, M. *et al.* **Fabrication of embedded microfluidic channels in low temperature co-fired ceramic technology using laser machining and progressive lamination.** Journal of the European Ceramic Society, v. 31, n. 13, p. 2199-2204, 2011.
- 204 JIA, S. *et al.* **A 3D micro-channel cooling system embedded in LTCC packaging substrate.** 7th IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems, NEMS 2012, 2012. Kyoto. p.649-652.
- 205 CALVO-LÓPEZ, A. *et al.* **Biparametric potentiometric analytical microsystem for nitrate and potassium monitoring in water recycling processes for manned space missions.** Analytica Chimica Acta, v. 804, p. 190-196, 2013.
- 206 CZOK, M. J.;BEMBNOWICZ, P. I.;GOLONKA, L. J. **Low-temperature co-fired ceramics system for light absorbance measurement.** International Journal of Applied Ceramic Technology, v. 10, n. 3, p. 443-448, 2013.
- 207 CZOK, M. J.;MALECHA, K.;GOLONKA, L. J. **Electromagnetic valve made in low-temperature co-fired ceramics.** International Journal of Applied Ceramic Technology, v. 11, n. 3, p. 468-474, 2014.
- 208 FRANCO, Z. *et al.* **Nanosecond fluorescence lifetime low-cost sensor.** In: ARREGUI, F. J., 13th IEEE SENSORS Conference, SENSORS 2014, 2014. December: Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. p.32-35.
- 209 COUCEIRO, P.;GÓMEZ-DE PEDRO, S.;ALONSO-CHAMARRO, J. **All-ceramic analytical microsystems with monolithically integrated optical detection microflow cells.** Microfluidics and Nanofluidics, v. 18, n. 4, p. 649-656, 2015.
- 210 JĘDRYCHOWSKA, A. *et al.* **Laccase biosensor based on low temperature co-fired ceramics for the permanent monitoring of water solutions.** Electrochimica Acta, v. 165, p. 372-382, 2015.
- 211 MALECHA, K. **The Implementation of Fluorescence-Based Detection in LTCC (Low-Temperature-Co-Fired-Ceramics) Microfluidic Modules.** International Journal of Applied Ceramic Technology, 2015.
- 212 LÓPEZ, O. N. B. *et al.* **Detection and analysis of cobalt in continuous flow using an analytical microsystem based on LTCC technology.** Sensors and Actuators, B: Chemical, v. 227, p. 11-16, 2016.
- 213 SCHIANTI, J. N.;GONGORA-RUBIO, M. **LTCC hydrophilic behavior.** Internal report. 2015.
- 214 GONGORA-RUBIO, M. R. *et al.* **LTCC Manifold for Heavy Metal Detection System In Biomedical and Environmental Fluids.** EUROSensors 2003, 2003.

- 215 GONGORA-RUBIO, M. R. *et al.* **LTCC manifold for heavy metal detection system in biomedical and environmental fluids.** Sensors and Actuators B., 2004.
- 216 SCHIRMER, M. *et al.* **3D-microfluidic reactor in LTCC.** 2008 31st International Spring Seminar on Electronics Technology: Reliability and Life-time Prediction, ISSE 2008, 2008. Budapest. p.484-489.
- 217 CUNHA, M. R. D. **Desenvolvimento de microrreatores em tecnologia ltcc para produção de biodiesel.** 2012. 246 (Doutorado). Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Sistemas Eletrônicos, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 218 DUPONT. **DuPont™ 951 Green Tape™ System. Design and Layout Guidelines.** DuPont Microcircuit Materials, , p.21. 2003
- 219 _____. **6146 Ag/Pd Cofireable Solderable Conductor. DuPont™ 951 Green Tape™ System.** DuPont Microcircuit Materials, , p.2. 2001
- 220 EPOXY_TECHNOLOGY. **EPO - TEK 353 ND. High temperature Epoxy. Technical Data Sheet.** EPOXY TECHNOLOGY, I.
- 221 BERTINET, J. P. *et al.* **Filtering capacitors embedded in LTCC substrates for RF and microwave applications.** Microwave Journal, v. 50, n. 11, p. 72-87, 2007.
- 222 MALECHA, Z. M.;MALECHA, K. **Numerical analysis of mixing under low and high frequency pulsations at serpentine micromixers.** Chemical and Process Engineering - Inzynieria Chemiczna i Procesowa, v. 35, n. 3, p. 369-385, 2014.
- 223 KANARIS, A. G. *et al.* **Comparing the Mixing Performance of Common Types of Chaotic Micromixers: A Numerical Study.** Heat Transfer Engineering, v. 36, n. 13, p. 1122-1131, 2015/09/02 2015.
- 224 FUERSTMAN, M. J. *et al.* **The pressure drop along rectangular microchannels containing bubbles.** Lab on a Chip - Miniaturisation for Chemistry and Biology, v. 7, n. 11, p. 1479-1489, 2007.
- 225 MORRIS, C. J.;FORSTER, F. K. **Oscillatory flow in microchannels: Comparison of exact and approximate impedance models with experiments.** Experiments in Fluids, v. 36, n. 6, p. 928-937, 2004.
- 226 NETO, B. B.;SCARMINIO, I. S.;BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos.** 4ta. 2010.
- 227 HARVARD_APPARATUS. **PHD 4400 Hpsi. High Force/High Pressure Programmable Syringe Pump.** Harvard Apparatus

- 228 SCIENTIFIC_SYSTEMS. **HF Series. High-flow dual piston pumps**
- 229 HBM. **P8AP. Absolute Pressure Transducers.** HBM
- 230 BROOKS_INSTRUMENT. **Brooks QUANTIM low flow Coriolis precision mass flow measurement and control** 2006
- 231 NATIONAL_INSTRUMENTS. **High-Speed M Series Multifunction DAQ for USB - 16-Bit, up to 1.25 MS/s, up to 80 Analog Inputs.** NATIONAL_INSTRUMENTS 2014
- 232 HNP_MIKROSYSTEME_GMBH. **High performance series Micro Annular Gear Pump MZR-7205 for industrial production and process technology**
- 233 BRUUS, H. **Theoretical Microfluidics.** OUP Oxford, 2008. ISBN 9780199235087.
- 234 SCHIANTI, J. N.;GONGORA-RUBIO, M. Double vortex microreactor for polymeric nanocapsules. III Workshop em Microfluídica. Campinas, São Paulo 2013.
- 235 LIN, S. P.;REITZ, R. D. Drop and spray formation from a liquid jet. Annual Review of Fluid Mechanics. 30: 85-105 p. 1998.
- 236 DIAS, A. R. M. **Síntese e caracterização de copolímeros em bloco anfifílicos, por transesterificação, com redução de massa molar da poli(ε-caprolactona).** 2015. 161 (Master). Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo, São Paulo.
- 237 NANOCOMPOSIX. **NANOCOMPOSIX'S GUIDE TO DYNAMIC LIGHT SCATTERING MEASUREMENT AND ANALYSIS.** NANOCOMPOSIX 2012.