

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

**Nanopartículas: como Produzí-las em
Escala Industrial**

TESE DE DOUTORADO

Luciane Ferreira Trierweiler

Porto Alegre

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Nanopartículas: como Produzí-las em Escala Industrial

Luciane Ferreira Trierweiler

Tese de Doutorado apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Doutor em
Engenharia

Área de concentração: Pesquisa e
Desenvolvimento de Processos

Orientador:
Prof. Dr. Jorge Otávio Trierweiler

Porto Alegre
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado *Nanopartículas: como Produzí-las em Escala Industrial*, elaborada por Luciane Ferreira Trierweiler, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Engenharia.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Argimiro Resende Secchi, COPPE/UFRJ

Prof. Dr. Luís Cláudio Oliveira Lopes, FEQ/UFU

Dr. Pedro Rafael Bolognese Fernandes, TRISOLUTIONS

Prof^a. Dr^a. Sílvia Stanisquaski Guterres , FF/UFRGS

A vida é uma oportunidade, aproveite-a...
A vida é beleza, admire-a...
A vida é felicidade, deguste-a...
A vida é um sonho, torne-o realidade...
A vida é um desafio, enfrente-o...
A vida é um dever, cumpra-o...
A vida é um jogo, jogue-o...
A vida é preciosa, cuide dela...
A vida é uma riqueza, conserve-a...
A vida é amor, goze-o...
A vida é um mistério, descubra-o...
A vida é promessa, cumpra-a...
A vida é tristeza, supere-a...
A vida é um hino, cante-o...
A vida é uma luta, aceite-a...
A vida é aventura, arrisque-a...
A vida é alegria, mereça-a...
A vida é vida, defenda-a...

(Madre Teresa de Calcutá)

Agradecimentos

Agradeço a todos que me apoiaram e me incentivaram nesta caminhada, especialmente:

À Deus;

Ao Prof. Jorge Trierweiler, meu orientador, pela criatividade, pelas idéias inspiradoras e pelo apoio técnico, moral e o que mais fosse necessário;

À Prof^a. Silvia Guterres por colocar o seu laboratório a minha disposição e nos dar a oportunidade de participar da Rede Nanocosméticos;

À Sirley pela eficiência e disponibilidade em ajudar, seja no que for;

Ao Rodrigo que foi de fundamental importância para a realização dos experimentos e também ao pessoal do Lab. 405 da Faculdade de Farmácia, especialmente o Alessandro e a Alessandra;

Ao CNPq pelo financiamento da compra do Analisador de partículas e Potencial Zeta, ZetaSizer Nano;

Ao DAAD e CNPq pelo curso de alemão e pela bolsa de doutorado sanduíche que foi realizado no ano de 2008 em Aachen, Alemanha;

À Rede Nanocosméticos e ao CNPq pelas bolsas ao longo do trabalho;

Ao Prof. Wolfgang Marquardt da Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen por ter me aceito para o doutorado sanduíche;

Aos meus pais, João e Wanda, que mesmo com todas as dificuldades e sem terem eles tido acesso à educação, sempre acreditaram na importância de colocar a minha educação e formação em primeiro lugar;

Ao Jorge, meu marido, seu amor, carinho e bom humor sempre me fazem olhar adiante e “no amanhã fazer o hoje”;

À minha família gaúcha, Trierweilers, Willadinos e Steins, com quem tenho o privilégio de conviver e compartilhar a mesa nos últimos anos e que sempre trazem um sorriso aos meus lábios, especialmente as crianças Carlinhos e Otávio e, a agora pré-adolescente e gremista ferrenha, Marina.

Aos meus colegas do DEQUI, sempre presentes e companheiros.

Resumo

Este trabalho investiga os aspectos envolvidos na transposição de escala do processo de formação de nanopartículas poliméricas. Para tanto, a partir da metodologia empregada em laboratório e com o objetivo de sistematizar o processo, os seguintes aspectos práticos devem ser considerados: (i) vazão e a velocidade de adição da fase orgânica à fase aquosa, (ii) velocidade ou faixa de velocidade de agitação durante essa adição, (iii) recuperação do solvente, máximo percentual de água presente no solvente que ainda permite a reutilização do mesmo sem a precipitação prévia do polímero na fase orgânica, (iv) efeito na qualidade final das nanocápsulas da presença de um percentual de água no solvente utilizado na fase orgânica, (v) possibilidade de reduzir a quantidade de água na fase aquosa, (vi) como deve ser a coluna de destilação para recuperação do solvente e possibilidade de utilizar outra metodologia para a concentração das nanocápsulas, como por exemplo, processo de separação por membranas. Os resultados mostraram que o método da nanoprecipitação é bastante robusto, característica esta desejada para a produção industrial. Adicionalmente, foi possível verificar a viabilidade técnica da utilização de um sistema composto por membranas cerâmicas para concentração prévia da suspensão de nanopartículas antes da etapa de recuperação do solvente. Depois da filtração com as membranas, a suspensão apresentou índice de polidispersão menor, o que indica a retirada de “partículas” de nanoemulsão de maior tamanho. Além de aspectos técnicos, foi feita ainda a análise da viabilidade econômica de diferentes projetos contemplando quatro cenários de produção de 10, 20, 30 e 40 kg/dia de nanopartículas. A partir da análise econômica foi possível verificar qual configuração é a mais viável, além de ter sido definido o preço mínimo de venda do produto. Por fim, a modelagem e simulação do sistema de forma a prever o tamanho e a dispersão das nanopartículas formadas foram realizadas. Os resultados da simulação deste modelo em conjunto com ferramentas de fluidodinâmica computacional permitirão se realizar o projeto de reatores visando determinar qual(is) geometrias são as mais adequadas para produzir nanopartículas com distribuição mais homogênea.

Abstract

This work investigates the process of polymeric nanoparticle production scale-up. In order to scale up the laboratory procedure, the following aspects must be considered: (i) flow rate and velocity of addition of organic phase to aqueous phase, (ii) effect of the mixing rate during the addition of organic phase, (iii) solvent recovery, maximum percent of water in the solvent that still allows its reuse without the previous polymer precipitation in the organic phase as well as (iv) the effect of the water in organic phase on the nanoparticles, (v) possible reduction of water in aqueous phase, (vi) the application of distillation column to solvent recovery and the possibility of applying another methodology to nanoparticles concentration, e.g., membrane process. The obtained results showed that the nanoprecipitation is a robust production technology which is a desirable characteristic when operating an industrial plant. Additionally, it was possible to evaluate the technical viability of applying a membrane system to concentrate the nanoparticle suspension before recovering the solvent. After filtering the suspension, it presented lower polydispersion index, indicating that some nanoemulsion (concomitantly produced with the nanocapsules) were removed by the membranes. It was also analyzed the economic viability of several projects aiming to produce 10, 20, 30 and 40 kg/day of nanoparticles. From the results, it was possible to verify which one gives more profit as well as the minimum price to sell the product. This thesis also proposed a mathematical model to predict the size and dispersion of nanoparticles. The simulation results of this model together with computational fluid dynamic tools can be applied to determine which geometries are the most suitable to produce a narrow size distribution of nanoparticles.

Sumário

Sumário	viii
Introdução	1
1.1 Justificativa	1
1.2 Contexto	5
1.3 Objetivos	8
1.4 Estrutura do texto	9
Revisão Bibliográfica	11
2.1 Nanopartículas	11
2.1.1 Produção de Nanopartículas.....	12
Emulsificação-Evaporação de Solvente (PINTO REIS, NEUFELD et al., 2006)	13
Emulsificação-Difusão(PINTO REIS, NEUFELD et al., 2006).....	13
Salting-out (PINTO REIS, NEUFELD et al., 2006).....	14
Nanoprecipitação.....	14
2.2 Concentração e Purificação de Nanopartículas.....	17
2.2.1 Processo de Separação por Membranas	20
2.3 Ciência e Tecnologia de Partículas	22
2.4 Mecanismo de Formação de Nanopartículas Poliméricas por Processos Difusivos	24
2.5 Difusão Solvente - Polímero	28
Metodologia e Resultados: Nanoprecipitação	35
3.1 Produção em laboratório	35
3.1.1 Análises Realizadas.....	37
Diâmetro médio e Índice de Polidispersão.....	37
Cargas de Superfície (Potencial Zeta).....	41
3.1.2 Aspectos Estudados.....	41
3.2 Máxima quantidade possível de água na acetona	42
3.3 Redução de água na Fase Aquosa	43
3.4 Velocidade de Adição da Fase Orgânica	48
3.5 Velocidade de Agitação	51
3.6 Conclusões Parciais – Capítulo 3.....	55
Alternativas para a transposição de escala.....	57
4.1 Projeto dos Equipamentos.....	60
4.2 Programação da Produção.....	62
4.2.1 Produção de 10 kg/dia.....	62
4.2.2 Produção de 20 kg/dia.....	63
4.2.3 Produção de 30 kg/dia.....	64
4.2.4 Produção de 40 kg/dia.....	64
4.3 Avaliação técnica da utilização de processo de separação por membranas.....	66
4.3.5 Metodologia	67

Limpeza do sistema.....	67
Descrição do aparato experimental	67
Análises Realizadas.....	68
4.3.6 Resultados	68
Experimentos de Compactação da Membrana	68
Experimentos para a membrana de 50 nm – 1 bar	70
Experimentos para a membrana de 50 nm – 2 bar	72
Experimentos para a membrana de 100 nm – 1 bar	74
Experimentos para a membrana de 100 nm – 2bar	75
4.4 Conclusões Parciais – Capítulo 4.....	77
Análise Econômica	79
5.1 Estimativa de custos.....	79
5.1.1 Custo de Investimento.....	79
5.1.2 Custo de produção.....	84
5.2 Dados utilizados na análise econômica.....	87
5.3 Conceitos Básicos	92
5.3.3 Depreciação.....	93
5.4 Análise de Viabilidade Econômica	94
5.4.4 Produção de 10 kg/dia.....	94
5.4.5 Produção de 20 kg/dia.....	96
5.4.6 Produção de 30 kg/dia.....	99
5.4.7 Produção de 40 kg/dia.....	102
5.4.8 Utilização de aço inoxidável como material de construção	106
5.5 Análise do preço de venda em relação à quantidade produzida.....	109
5.6 Conclusões Parciais – Capítulo 5.....	111
Modelagem do processo de formação das nanopartículas	113
6.1 Introduction	113
6.2 Nanocapsules Preparation	114
6.3 Mathematical Modelling	115
6.3.1 Initial and Boundary Conditions	117
6.3.2 Boundary Movement.....	118
6.3.3 Model Parameters.....	119
6.4 Numerical Simulation	121
6.4.4 One Droplet.....	122
6.4.5 Complete Simulation.....	123
6.5 Results and Discussion.....	124
6.5.6 Generalization	127
6.6 Conclusions	128
6.7 References	129
Conclusões e Sugestões para Trabalhos Futuros.....	135
7.1 Conclusões	135
7.2 Sugestões para Trabalhos Futuros.....	137
Detalhamento dos Resultados.....	147
A.1 Velocidade de Agitação	147

A.2 Fluxos de Caixa.....	149
Optimal Design of Batch Distillation Column to Purify a Suspension of Nanoparticles	155
B.1 Introduction	155
B.2 Model.....	157
B.2.1 Reboiler (j=1)	160
B.2.2 Internal Stages, j=2:(NE-1)	160
B.2.3 Accumulator, j=NE	161
B.2.4 Equilibrium.....	161
B.2.5 Operation	161
B.2.6 Optimization Problem	162
B.2.7 Raw Material Cost Calculation	168
B.2.8 Energy Calculations (AL-TUWAIM e LUYBEN, 2002)	168
Diameter.....	168
Utility Flow Rate [m/h].....	169
Heat Transfer Areas	170
B.3 Results and Discussion.....	170
B.3.9 Case 1	171
B.3.10 Case 2	173
B.4 Conclusions	175
References	176
Appendix.....	178
Wilson Equation.....	178
NRTL Equation.....	178
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xiv
Nomenclatura e Símbolos.....	xvi

Lista de figuras

Figura 1.1: Medicamentos comerciais a base de lipossomas (BARRATT, 2000).	4
Figura 1.2: Formação de nanocápsulas pelo método da nanoprecipitação (SCHAFFAZICK, GUTERRES <i>et al.</i> , 2003).	6
Figura 2.1: Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas: a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas (SCHAFFAZICK, GUTERRES <i>et al.</i> , 2003).	12
Figura 2.2: Representação esquemática da técnica de nanoprecipitação. ** O surfactante é opcional. *** Este quinto componente é introduzido apenas no caso de preparação de nanocápsulas (PINTO REIS, NEUFELD <i>et al.</i> , 2006).	14
Figura 2.3: Microscopia eletrônica das partículas que não foram ressuspensas após a centrifugação. (Fonte: Bilati <i>et al.</i> , 2005).	19
Figura 2.4: Efeitos da fluidomecânica da suspensão nos processos cinéticos em um precipitador, categorizados pela escala (x, partícula; DTR, Distribuição de Tempos de Residência) (FRANKE e MERSMANN, 1995).	23
Figura 3.1: Fotomicrografias obtidas por MET das suspensões de nanocápsulas poliméricas contendo diferentes concentrações de BZ3 (a: 1 mg/mL, 50.000x; b: 1 mg/mL, 100.000x; c: 1 mg/mL, 150.000x; d: 5 mg/mL, 50.000x; e: 5 mg/mL, 100.000x; f: 5 mg/mL, 150.000x). [Fonte: PAESE (2008)]	37
Figura 3.2: Espalhamento Dinâmico de Luz. Aparato experimental e flutuações de intensidade.	38
Figura 3.3: Distribuições por número, volume e intensidade de uma mistura bimodal de 5 e 50 nm, presentes em igual quantidade.	39
Figura 3.4: Resultados da análise de padrões de 60 e 200 nm no ZetaSizer Nano (Fonte: MALVERN, 2007).	40
Figura 3.5: Comparação entre os diâmetros das amostras com solvente e sem solvente.	47
Figura 3.8: Vazão do funil utilizado em laboratório.	49
Figura 3.9: Vazão da bomba peristáltica.	49
Figura 3.10: Distribuição de tamanhos das amostras preparadas com diversas velocidades de adição: (a) 0,125 m/s; (b) 0,235 m/s; (c) 0,368 m/s.	51
Figura 3.11: Geometria do sistema utilizado para avaliar a influência da velocidade de agitação.	52
Figura 3.12: Resultados da influência da velocidade de agitação sobre o diâmetro médio das partículas. As linhas pontilhadas assinalam valor médio obtido em laboratório com o procedimento padrão.	53
Figura 3.13: Histograma – (a) diâmetro médio de partículas, (b) polidispersão.	53
Figura 3.14: Resultados da influência da velocidade de agitação sobre o potencial zeta das partículas. As linhas pontilhadas assinalam valor médio obtido em laboratório com o procedimento padrão.	54
Figura 3.15: Histograma do Potencial Zeta.	54
Figura 4.1: Alternativa 1 para a produção de nanocápsulas.	58

Figura 4.2: Alternativa 2 para a produção de nanocápsulas.	58
Figura 4.3: Alternativa 3 para a produção de nanocápsulas.	59
Figura 4.4: Alternativa 4 para a produção de nanocápsulas.	60
Figura 4.5: Planejamento da Produção de 10 kg/dia.	63
Figura 4.6: Planejamento da Produção de 10 kg/dia, com membranas.	63
Figura 4.7: Planejamento da Produção de 20 kg/dia, em uma batelada diária.	63
Figura 4.8: Planejamento da Produção de 20 kg/dia, em 2 bateladas de 10kg.	64
Figura 4.9: Planejamento da Produção de 20 kg/dia, com membranas.	64
Figura 4.10: Planejamento da Produção de 30 kg/dia, em 3 bateladas de 10kg.	65
Figura 4.11: Planejamento da Produção de 30 kg/dia, com membranas.	65
Figura 4.12: Planejamento da Produção de 40 kg/dia, em 2 bateladas de 20kg.	65
Figura 4.13: Planejamento da Produção de 40 kg/dia, com membranas.	65
Figura 4.14: Aparato experimental do processo de separação por membranas.	68
Figura 4.15: Teste de compactação – membrana 100 nm.	69
Figura 4.16: Teste de compactação – membrana 50 nm.	70
Figura 4.17: Fluxo de permeado – 50 nm, 1 bar.	71
Figura 4.18: Diâmetro das partículas no permeado – 50 nm, 1 bar.	72
Figura 4.19: Distribuições por intensidade, volume e número.	73
Figura 4.20: Experimento com a membrana de 50 nm, 2 bar.	74
Figura 4.21: Experimento com a membrana de 100 nm, 1 bar.	75
Figura 4.22: Experimento com a membrana de 100 nm, 2 bar.	75
Figura 5.1: Fluxo de caixa cumulativo descontado, depois do imposto.	93
Figura 5.2: Resultados da análise de sensibilidade para o VPL para a produção de 10 kg/dia.	95
Figura 5.3: Resultados da análise de sensibilidade para o DPBP para a produção de 10 kg/dia.	96
Figura 5.4: Resultados da análise de sensibilidade para o VPL para a produção de 20 kg/dia.	98
Figura 5.5: Resultados da análise de sensibilidade para o DPBP para a produção de 20 kg/dia.	98
Figura 5.6: Resultados da análise de sensibilidade para o VPL para a produção de 30 kg/dia.	101
Figura 5.7: Resultados da análise de sensibilidade para o DPBP para a produção de 30 kg/dia.	101
Figura 5.8: Resultados da análise de sensibilidade para o VPL para a produção de 40 kg/dia.	105
Figura 5.9: Resultados da análise de sensibilidade para o DPBP para a produção de 40 kg/dia.	106
Figura 5.10: Produção de 10 kg/dia com equipamentos em aço inoxidável.	107
Figura 5.11: Produção de 20 kg/dia com equipamentos em aço inoxidável.	107
Figura 5.12: Produção de 30 kg/dia com equipamentos em aço inoxidável.	108
Figura 5.13: Produção de 40 kg/dia com equipamentos em aço inoxidável.	109
Figura 5.14: Análise do preço de venda.	111
Figure 6.1: Stokes Number.	116
Figure 6.2: Scheme of solution implemented in MAPLE.	121
Figure 6.5: Measured Number and Volume density distribution.	123
Figure 6.6: Measured number and volume size distribution.	123
Figure 6.7: Calculated Initial Size Distribution.	124

Figure 6.8: Comparison between the Experimental and Calculated Number Density Size Distribution.	124
Figure 6.9: Evolution of Particle Size in time.	125
Figure 6.10: Acetone concentration at the interface.	126
Figure 6.11: Volume and Mass Distribution at the initial and final time, and 2 instants of time in-between.	126
Figure 6.12: Comparison between the experimental and simulated volume density distribution.	127
Figure 6.13: Results obtained when using a gamma distribution to describe the droplets initial size. (a) Initial size distribution, (b) Final size distribution.	128
Figura A.1: Resultados da influência da velocidade de agitação sobre o diâmetro médio das partículas.	149
Figura A.2: Resultados da influência da velocidade de agitação sobre o potencial zeta das partículas.	149
Figure B.1: Batch Distillation Column.	157
Figure B.2: Comparison among the experimental data (BARNICKI, 2002) of composition and Temperature, and the predictions with NRTL and Wilson models.	159
Figure B.3: Schematic Representation: (a) batch distillation column (<i>NE</i> is the number of stages), (b) Reboiler.....	160
Figure B.5: Optimization Procedure.	166
Figure B.6: Possible situations that drive the calculation of $R_{int_{i+1}}$. (x_{d_i} is the final molar fraction of acetone in the accumulator found in the last iteration step)....	167
Figure B.7: Profit obtained in four demand scenarios at reduced pressure.....	171
Figure B.8: Reflux ratios at reduced pressure.	172
Figure B.9: Vapor rate at reduced pressure.....	172
Figure B.10: Profit obtained at operating pressures of 0.8 and 1 bar.....	173
Figure B.11: Reflux Ratio at operating pressures of 0.8 and 1 bar.	174
Figure B.12: Vapor Rate at operating pressures of 0.8 and 1 bar.	175

Lista de tabelas

Tabela 1.1: Comparação entre o montante de artigos nos anos de 2005 e 2010 (busca realizada no dia 30/11/2009).....	5
Tabela 1.2: Características da benzofenona-3.....	7
Tabela 2.1: Métodos utilizados para concentração e purificação de nanopartículas.	18
Tabela 3.1: Formulação de nanocápsulas de benzofenona-3.....	35
Tabela 3.2: Características das nanocápsulas de benzofenona-3.....	36
Tabela 3.3: Avaliação do efeito da presença de água na fase orgânica sobre a PCL.	43
Tabela 3.4: Avaliação do efeito da presença de água na fase orgânica sobre o monoestearato de sorbitano.....	43
Tabela 3.5: Redução de água na fase aquosa.	44
Tabela 3.6: Resultados da redução de água na fase aquosa em amostras analisadas <i>contendo solvente</i>	44
Tabela 3.7: Resultados da redução de água na fase aquosa em amostras analisadas <i>sem solvente</i>	44
Tabela 3.8: Comparação estatística entre os valores de diâmetro em amostras analisadas com e sem solvente.....	46
Tabela 3.9: Comparação estatística entre os valores de potencial zeta em amostras analisadas com e sem solvente.....	46
Tabela 3.10: Velocidade de adição da Fase Orgânica.	50
Tabela 3.11: Resultados das amostras preparadas em 3 velocidades de adição.	50
Tabela 4.1: Dados para cálculo do projeto dos equipamentos.....	61
Tabela 4.2: Projeto do Tanque de nanoprecipitação/preparação da fase aquosa.	61
Tabela 4.3: Projeto do Tanque de preparação da Fase Orgânica (FO), considerando apenas 1 batelada diária.	61
Tabela 4.4: Duração das diversas etapas no processamento [h].	62
Tabela 4.5: Características das membranas testadas.....	66
Tabela 4.6: Características das nanopartículas na suspensão antes e depois da filtração – 50 nm.	74
Tabela 4.7: Características das nanopartículas na suspensão antes e depois da filtração – 100 nm.	76
Tabela 4.8: Dados de turbidez do permeado no final do experimento.	76
Tabela 5.1: Fatores de Lang para estimação de custo de investimento de plantas químicas	80
Custo de Investimento = (Fator de Lang)(Somatório do preço de compra dos principais equipamentos).....	80
Tipo de planta.....	80
Fator de Lang = F_{Lang}.....	80
processamento de fluidos	80
4,74 80	
Fonte: (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003).....	80
Tabela 5.2: Parâmetros de custo para trocadores de calor com CEPCI=397 (Setembro/2001).....	82
Tabela 5.3: Fatores de material, trocadores de calor.....	82
Tabela 5.4: Parâmetros para vasos de processo com CEPCI=397 (Setembro/2001).	83

Tabela 5.5: Parâmetros para recheio de torre de destilação com CEPIC=397 (Setembro/2001).....	83
Tabela 5.6: Custo do sistema de separação por membranas.	84
Tabela 5.7: Principais fatores que afetam o custo de produção de produtos químicos(traduzido e adaptado de TURTON <i>et al.</i> (2003)).	84
Tabela 5.8: Fatores para estimação do custo de produção (COM) (traduzido e adaptado de TURTON <i>et al.</i> (2003)).	86
Tabela 5.14: Cálculo do Fluxo de Caixa (k , anual).	93
Tabela 5.15: Custos para produção de 10 kg/dia.	94
Tabela 5.16: Análise de sensibilidade sobre o valor do investimento e o preço do PCL – 10 kg.	95
Tabela 5.17: Custos para produção de 20 kg/dia	96
Tabela 5.18: Análise de sensibilidade sobre o valor do investimento e o preço do PCL – 20 kg.	97
Tabela 5.19: Custos para produção de 30 kg/dia.	99
Tabela 5.20: Análise de sensibilidade sobre o valor do investimento e o preço do PCL – 30 kg.	100
Tabela 5.21: Custos para produção de 40 kg/dia.	103
Tabela 5.22: Análise de sensibilidade sobre o valor do investimento e o preço do PCL – 40 kg.	104
Tabela A.1: Resultados das amostras preparadas com diversas velocidades de agitação.	147
Tabela A.2: Fluxo de caixa, produção de 10 kg/dia – caso base.	150
Tabela A.3: Fluxo de caixa, produção de 10 kg/dia – pior caso.	150
Tabela A.4: Fluxo de caixa, produção de 20 kg/dia, em 2 bateladas – caso base.....	151
Tabela A.5: Fluxo de caixa, produção de 20 kg/dia, em 2 bateladas – pior caso.	151
Tabela A.6: Fluxo de caixa, produção de 30 kg/dia, em 3 bateladas – caso base.....	152
Tabela A.7: Fluxo de caixa, produção de 30 kg/dia, em 3 bateladas – pior caso.	152
Tabela A.8: Fluxo de caixa, produção de 40 kg/dia, em 2 bateladas – caso base.....	153
Tabela A.9: Fluxo de caixa, produção de 40 kg/dia, em 2 bateladas – pior caso.	153
Table B.1: Variation in boiling point due to the presence of nanoparticles.	158
Table B.2: Equipment cost data to be used with equation 14 (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003).....	164
Table B.3: Bare module cost constants to be used with equation 15.	164
Table B.4: Utilities costs (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003).	165
Table B.5: Input Data.	165
Table B.6: Results of design calculations.	173

Nomenclatura e Símbolos

BZ3	Benzofenona-3
c	concentração
c_{1h}	concentração de solvente normalizada
c^*	concentração de equilíbrio
Δc	Supersaturação absoluta
C_i	Preço de compra do equipamento i [US\$]
C_{BM}	<i>Bare Module Cost</i>
CG	Capital de Giro
C_{OL}	Custo de pessoal
COM_d	Custo de produção sem a depreciação
C_p^0	Preço de compra de um equipamento considerando construção em aço carbono e operação a pressão atmosférica [US\$]
C_{RM}	Custo de matéria-prima
C_{UT}	Custo de Utilidades
C_{WT}	Custo de tratamento de efluentes
d	diâmetro
d	depreciação
D	vazão de destilado [mol/h]
D	coeficiente de difusão
D	diferença entre as médias amostrais
D_0	Fator pré-exponencial
DPBP	Tempo de Retorno do investimento, descontado
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i>
FCI	Investimento fixo
E	Energia de coesão total
E_D	Força de dispersão atômica
E_p	Dipolos permanentes
E_H	Forças de pontes de hidrogênio
F_p	Fator de Pressão
F_M	Fator de Material
H	acúmulo [mol]
H_{vap}	Energia de vaporização [J/h]
HOC	Composto Orgânico Hidrofóbico
I_i	Índice de custo relativo ao ano i
k_B	constante de Boltzmann ($1,3806 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$)
K_{11}, K_{21}	parâmetros de volume livre do solvente
K_{12}, K_{22}	parâmetros de volume livre do polímero
L	vazão de líquido [mol/h]
m	massa
MF	Microfiltração
N	número de amostras
n^*	número crítico de moléculas C no núcleo
NP	nanopartículas

OI	Osmose Inversa
ΔP	Pressão Transmembrana
P^*	Pressão característica
P	Pressão
PCL	poli- ϵ -caprolactona
PdI	Índice de Polidispersão
PG	Permeação Gasosa
PSM	Processo de Separação por Membranas
PTM	Pressão Transmembrana
Q	Carga Térmica [J/h]
R	Constante dos gases ideais
R	Razão de Refluxo [adimensional]
R	Recebimentos
r	raio
rh	raio normalizado
S	Razão de Supersaturação
SL EOS	Equação de estado de Sanchez-Lacombe
s^2	variância amostral
St	Número de Stokes
T	temperatura [K]
T^*	Temperatura característica
T_g	temperatura de transição vítrea
t	tempo
t	variável da distribuição t de Student
UF	Ultrafiltração
V	vazão de vapor [mol/h]
V	Volume molar
V	Volume
V	Volume específico
$\hat{V}_{FH2}$	Volume livre
$\hat{V}_i^*$	Volume livre específico crítico do componente i
VPL	Valor Presente Líquido
$\bar{X}$	média amostral
w	fração mássica
x	fração molar do componente no líquido
y	fração molar do componente no vapor

Símbolos Gregos

χ	parâmetro de interação solvente-polímero
δ	parâmetro de solubilidade
ϕ	fração volumétrica
γ	fator de sobreposição
λ	razão de supersaturação de C(l)
μ	viscosidade dinâmica
v	volume [m ³]
ν	graus de liberdade
Π	Pressão Osmótica

ρ	densidade
ρ^*	densidade característica
σ	tensão interfacial entre o núcleo sólido e líquido da gota
σ	Supersaturação relativa
σ^2	variância verdadeira
τ_v	tempo de relaxação da partícula
τ_F	tempo característico do escoamento
ξ	razão entre volumes molares

Subscritos

0	inicial
1	relativo ao solvente
1h	relativo ao solvente - normalizado
2	relativo ao polímero
a	acumulador
alim	corrente de alimentação do módulo de membrana
conc	corrente concentrada pela membrana
D	dispersão atômica
drop	gota
H	ponte de hidrogênio
m	molar
P	dipolo permanente
perm	corrente que permeia pela membrana
m	molécula C(s)
r	refervedor

Capítulo 1

Introdução

1.1 Justificativa

"A 100 Km de São Paulo está o Polo de Alta Tecnologia da Unicamp, sede do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), um dos centros brasileiros de excelência no estudo das nanociências e da nanotecnologia. Nele, cientistas mexem com átomos. E enxergam as medidas. Vêem átomos. Até os de carbono formando nanotubos." (ALENCAR, 2004).

" 'Quais são os pontos mais promissores dentro da nanotecnologia?' 'Todos, não há diferenciação. A área biológica é muito forte. A área de materiais é a que hoje aparece mais, porque é mais próxima e já há muitos produtos. A eletrônica vai demorar mais uns cinco anos, mas vai ser a de maior impacto. Essas são as áreas fundamentais. Mas junto com a nano, todo o perfil da ciência vai mudar. São novas preocupações e uma nova maneira de ver a ciência'. Para exemplificar o que está por vir, Toma enumerou alguns produtos nanométricos que já estão sendo comercializados, como a película que evita riscos em óculos, os vidros auto-limpantes, materiais para acompanhamento de tumor e as nanodrogas, que podem ser comandadas por magnetismo e com isso serem melhor administradas ".

Trecho da entrevista concedida pelo pesquisador Henrique E. Toma, do Laboratório de Química Supramolecular e Nanotecnologia da Universidade de São Paulo (USP) à revista Ciência Hoje on-line (AMORIM, 2004).

"What could we do with layered structures with just the right layers? What would the properties of materials be if we could really arrange the atoms the way we want them? They would be very interesting to investigate theoretically. I can't see exactly what would happen, but I can hardly doubt that when we have some control of the arrangement of things on a small scale we will get an enormously greater range of possible properties that substances can have, and of different things that we can do." (FEYNMAN, 1960)

Como se pode ver nos trechos destacados nos parágrafos anteriores, a nanotecnologia é um tema bastante abrangente e atual, embora a primeira ideia de manipulação a nível atômico date de 1960.

Nanômetro (nm) é uma unidade de medida que corresponde à bilionésima (10^{-9}) parte do metro. É tipicamente o tamanho de uma molécula pequena. Para que se tenha uma idéia, os átomos têm dimensões de aproximadamente 0,1 a 0,4 nm. Já um vírus mede de 10 a 100 nm.

No Brasil, na área de nanotecnologia, já há resultados importantes. Por exemplo, um grupo de pesquisadores da Embrapa, liderados pelo Dr. L. H. Mattoso, desenvolveu uma "língua eletrônica", um dispositivo que combina sensores químicos de espessura nanométrica, com um sofisticado programa de computador para detectar sabores. A língua eletrônica da Embrapa, que ganhou prêmios e está patenteada, é mais sensível do que a própria língua humana. Ela é um produto nanotecnológico, pois depende para seu funcionamento da capacidade dos cientistas de sintetizar (criar) novos materiais e de organizá-los, camada molecular por camada molecular, em um sensor que reage eletricamente a diferentes produtos químicos (EMBRAPA, Acessado em 29/10/2007).

Não é só na Embrapa, entretanto, que se faz nanotecnologia no Brasil. O mesmo acontece nas principais universidades e centros de pesquisa do país. Esta tese de doutorado, por exemplo, está inserida no âmbito da Rede Nanocosméticos CNPq /MCT, que envolve 10 instituições de nível superior. O objetivo geral da Rede Nanocosméticos é: *estimular as atividades de pesquisa e transferência de tecnologia na área de produtos dermatológicos e cosméticos de base nanotecnológica, mediante desenvolvimento de projetos de pesquisa de interesse, oferta de cursos voltados para o meio acadêmico e empresas, além de publicações técnicas e científicas nas áreas, assim como o depósito de patentes* (NANOCOSMÉTICOS, Acessado em 29/10/2007).

Especialmente na área de saúde e cosmética, a nanotecnologia encontra aplicações bastante interessantes tais como gerenciamento de ciclos de vida dos produtos através de tecnologias de liberação controlada. Durante as últimas décadas houve considerável interesse em desenvolver-se **nanopartículas biodegradáveis** (deste ponto em diante será abreviado por NP) para atuarem como vetores de medicamentos e cosméticos. A liberação controlada de fármacos em um sítio específico de ação em dose terapêutica ótima tem sido o maior objetivo

no desenvolvimento de tais partículas, quais sejam os lipossomas, as nanoesferas e nanocápsulas. Os lipossomas têm a habilidade de proteger os fármacos contra degradação, entregar o fármaco no sítio de ação e reduzir os efeitos colaterais. No entanto, os desenvolvimentos com lipossomas têm sido limitados devido a problemas inerentes tais como baixa eficiência de encapsulamento, rápida fuga de fármacos solúveis em água na presença de componentes do sangue e baixa estabilidade durante a estocagem. Por outro lado, as NPs poliméricas oferecem algumas vantagens, quais sejam: ajudam a aumentar a estabilidade de fármacos/proteínas e possuem propriedades de liberação controlada muito interessantes (SOPPIMATH, AMINABHAVI *et al.*, 2001). As NPs consistem de uma matriz polimérica (nanoesferas) ou de um sistema reservatório no qual um centro oleoso é circundado por uma parede polimérica (nanocápsulas) (BARRATT, 2000). Segundo esse autor, já existem no mercado medicamentos a base de lipossomas, como mostrado na Figura 1.1.

Use	Status	Company
<u>Cancer</u>		
Daunorubicin	DaunoXome™ (available in 22 countries)	NeXstar (Gilead Sciences)
Doxorubicin	Doxil™ (using Stealth® liposomes)	Sequus (Alza)
	Phase III (Evacet™), NDA filed	The Liposome Company
Annamycin	Phase I/II	Aronex
Cisplatin	Phase II (Platar)	Aronex
Tretinoin (retinoic acid)	Phase I/II (Atragen®)	Aronex
Edelfosine (ether lipid)	Phase I (TLC ELL-12)	The Liposome Company
<u>Infections</u>		
Amphotericin B	AmBisome™ (available in 36 countries)	NeXstar (Gilead Sciences)
	Abelcet™ (approved in 22 countries)	The Liposome Company
	Amphocil™ (Amphotec™ in US)	Sequus (Alza)
Nystatin	Phase III (Nyotran®)	Aronex
Amikacin	Phase II/III (MiKasome®)	NeXstar (Gilead Sciences)
<u>ARDS*</u>		
Prostaglandin E2	Available for partnership (Ventus ^a)	The Liposome Company

Figura 1.1: Medicamentos comerciais a base de lipossomas (BARRATT, 2000).

Comparando-se o número de artigos na área em 2005 e 2010, utilizando o site www.scirus.com, obtêm-se os seguintes resultados:

Tabela 1.1: Comparação entre o montante de artigos nos anos de 2005 e 2010 (busca realizada no dia 30/11/2009).

	Até 2005	Até 2007	Até 2010	Variação percentual entre 2005 e 2010 [%]
Nanoparticles and drug	2.817	4.636	7.298	159,1
Nanocapsules and drug	628	937	1.294	106,0
liposomes and drug	18.726	21.719	24.894	32,92
nano and <i>scale-up</i> **	8	9	9	12,50

** Palavras pesquisadas apenas no título do artigo.

Pode-se ver na tabela que houve um aumento significativo das publicações na área. No entanto, artigos que tratam de maior escala de produção ainda são muito poucos. Assim, esta tese de doutorado insere-se dentro de um contexto extremamente favorável.

1.2 Contexto

Como foi citado anteriormente, nanopartículas consistem de uma matriz polimérica (nanoesferas) ou de um sistema reservatório no qual um centro oleoso é circundado por uma parede polimérica (nanocápsulas) (BARRATT, 2000). Os polímeros indicados para a preparação de nanopartículas devem ser biodegradáveis e biocompatíveis, tais como poly(alquilcianoacrilatos) e poliésteres como o poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico), poli- ϵ -caprolactona (PCL) e seus copolímeros.

A formação de nanopartículas durante o método da nanoprecipitação é governada pelo fenômeno de *diffusion-stranding*. Nos estágios iniciais deste processo, o solvente e as cadeias poliméricas contidas na fase orgânica difundem em conjunto na fase aquosa. A difusão subsequente do solvente induz à desolvatação das cadeias poliméricas que se agregam para formar as nanopartículas (GALINDO-RODRIGUEZ, PUEL *et al.*, 2005). Como mostrado por (GALINDO-RODRIGUEZ, ALLÉMANN *et al.*, 2004), qualquer mudança no comportamento difusivo resulta em mudanças no tamanho médio das nanopartículas.

A Figura 1.2 (SCHAFFAZICK, GUTERRES *et al.*, 2003) resume como as nanocápsulas são feitas em escala laboratorial.

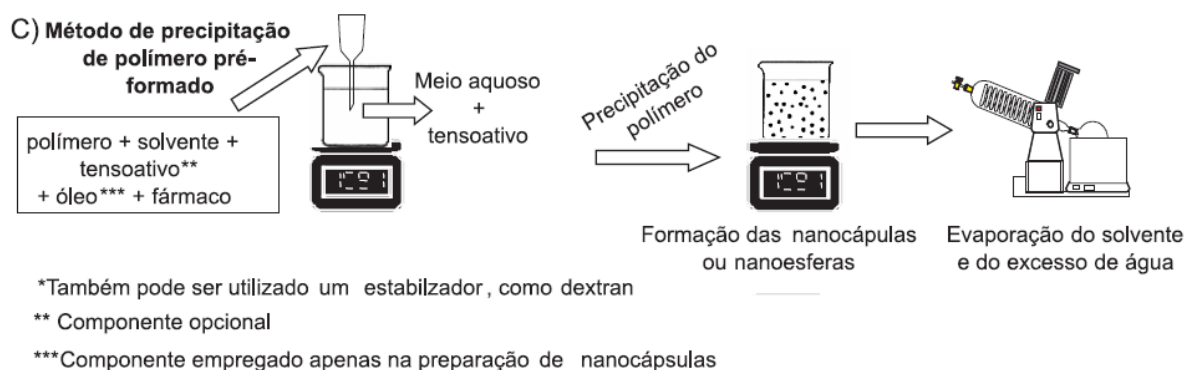


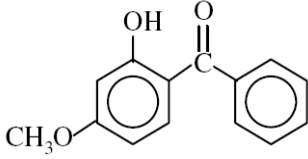
Figura 1.2: Formação de nanocápsulas pelo método da nanoprecipitação (SCHAFFAZICK, GUTERRES *et al.*, 2003).

Inicialmente é preparada a fase orgânica que contém o polímero, solvente, fármaco, óleo e tensoativo, sob temperatura controlada de 40°C. O meio aquoso consiste de água miliQ e tensoativo hidrofílico. Sob agitação e por meio de um funil, a fase orgânica é adicionada à fase aquosa. Em seguida, a suspensão formada é agitada por 10 minutos. Depois de encerrada esta etapa, o solvente e o excesso de água são removidos por meio de evaporação a pressão reduzida.

Considerando a importância da BZ3 e as potencialidades da nanotecnologia, várias das atividades da Rede de Pesquisa Nanocosméticos estão centradas em estudos utilizando este filtro solar. Levando em consideração, ainda, que são poucos os trabalhos relatados na literatura sobre estudos de aumento de escala de produção de nanopartículas, neste trabalho será estudada a produção de nanocápsulas de BZ3 através do método da nanoprecipitação.

Existem atualmente 27 filtros UV permitidos pela *EU Cosmetic Directive* para uso comercial, sendo que 26 são de natureza orgânica e apenas um (dióxido de titânio) é inorgânico (GIOKAS, SALVADOR *et al.*, 2007). A Benzofenona-3 (BZ3) é um desses filtros. Ela também conhecida como oxibenzona ou 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona e é o filtro UV mais utilizado em formulações cosméticas mundialmente (VIDAL, CHISVERT *et al.*). As características da BZ3 são mostradas na Tabela 1.2 (GIOKAS, SALVADOR *et al.*, 2007; NIST, Consultado em 19/11/2007).

Tabela 1.2: Características da benzofenona-3.

Formula	$C_{14}H_{12}O_3$
Estrutura Química	
Massa Molar	228,24
Número de registro CAS	131-57-7
Solubilidade em água (25°C)	68,56 mg/L

A partir da metodologia utilizada no laboratório surgem os seguintes questionamentos:

- ✓ Qual deve ser a vazão de adição da Fase Orgânica à Fase Aquosa?
- ✓ Qual seria a velocidade ou a faixa de velocidade de agitação durante essa adição?
Para tanto, deve ser utilizado um agitador mecânico;
- ✓ Supondo que o solvente será eliminado por evaporação, é possível recuperar este solvente? Caso seja possível, isto terá impactos positivos tanto economicamente quanto ambientalmente, já que menos solvente será descartado como efluente para a estação de tratamento;
- ✓ Caso o solvente seja recuperado, restará ainda um percentual de água nesse solvente. Desta forma, é necessário saber qual é o máximo percentual de água presente no solvente que ainda permite a reutilização do mesmo, sem a precipitação prévia do polímero na Fase Orgânica.
- ✓ Será que a presença de um percentual de água no solvente utilizado na Fase Orgânica influencia na qualidade final das nanocápsulas?
- ✓ Desde que já existe um percentual de água no solvente, seria possível reduzir a quantidade de água na Fase Aquosa? Note que, quanto mais purificada for a água utilizada no processo, mais impacto econômico favorável teria esta medida;

- ✓ Como deve ser a coluna de destilação para recuperação do solvente? Em laboratório é utilizado um rotavapor, que pode ser considerado como uma coluna de destilação em batelada onde existe apenas o retervedor e o condensador, sem estágios intermediários e sem refluxo. Normalmente, colunas com esta configuração não são capazes de fornecer correntes de topo com alta pureza.
- ✓ Considerando ainda que o produto final seja a formulação sólida, obtida por nebulização (WEISS, 2001), seria possível utilizar outra metodologia para a concentração das nanocápsulas, como por exemplo, processo de separação por membranas?
- ✓ Qual a viabilidade econômica da nanoprecipitação considerando diferentes projetos?

1.3 Objetivos

Tendo em vista os itens salientados na seção anterior, os objetivos deste trabalho são:

- Avaliar o método de preparação laboratorial em termos operacionais e de equipamentos;
- Estudar o sistema de concentração e purificação das nanopartículas, tanto utilizando processo similar ao de laboratório quanto avaliando a viabilidade técnica do emprego de membranas cerâmicas nesta etapa;
- A partir dos resultados obtidos nos itens anteriores, propor algumas alternativas de plantas industriais para a produção de nanopartículas;
- Analisar a viabilidade econômica das diferentes alternativas propostas;
- Modelar e simular o processo de formação das nanopartículas de modo a possibilitar a otimização do processo produtivo.

1.4 Estrutura do texto

No Capítulo 2 será feita a revisão de literatura sobre os diversos temas abordados neste trabalho.

No Capítulo 3 serão apresentados e discutidos os resultados da avaliação do método da nanoprecipitação. Posteriormente, este capítulo será transformado em um artigo que será submetido para o *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*.

No Capítulo 4 serão propostas as alternativas para a produção industrial analisando: fluxogramas, planejamento da produção e viabilidade técnica do processo de separação por membranas. A parte relativa às membranas também será submetida ao *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*.

O Capítulo 5 apresenta o estudo de viabilidade econômica das propostas apresentadas no Capítulo 4. O artigo resultante deste capítulo será submetido ao *Brazilian Journal of Chemical Engineering*.

No Capítulo 6 é apresentada a modelagem e a simulação da formação das nanocapsulas. Este capítulo está escrito em inglês, pois corresponde ao artigo submetido ao *Industrial & Engineering Chemistry Research*.

O Capítulo 7 traz as conclusões desta tese e as sugestões para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

2.1 Nanopartículas

Nos últimos anos, um considerável interesse tem sido dado aos materiais biodegradáveis nanoestruturados para aplicações nas diversas áreas biomédicas, não somente como carreadores de fármacos, mas também como biossensores, biomarcadores e imagens moleculares (SAHOO e LABHASETWAR, 2003; EMERICH e THANOS, 2006). Nas áreas farmacêuticas de liberação de fármacos, os principais objetivos dos estudos com carreadores concentram-se em aumentar o controle da liberação, a especificidade e a seletividade ao local de ação do fármaco, bem como a diminuição da dose e de seus efeitos colaterais (BARRATT, 2000).

Os sistemas carreadores nanoestruturados apresentam dimensões situadas entre 10 e 1000 nm e diferem entre si de acordo com a composição qualitativa e organização em nível molecular (COUVREUR e VAUTHIER, 2006). As nanocápsulas são carreadores de fármacos formados por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo lipofílico, podendo o fármaco estar disperso ou dissolvido no núcleo lipofílico e/ou adsorvido a parede polimérica (SCHAFFAZICK, GUTERRES *et al.*, 2003). As nanoesferas, por sua vez, não possuem óleo em sua composição, estando o fármaco retido e/ou adsorvido a matriz polimérica (cf. Fig. 2.1). Já as nanoemulsões, são emulsões submicrométricas, nas quais uma dispersão líquido-líquido é estabilizada por agregados de tensoativo.

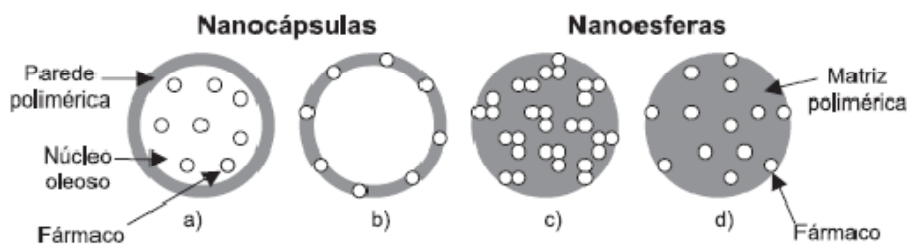


Figura 2.1: Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas: a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas (SCHAFFAZICK, GUTERRES *et al.*, 2003).

2.1.1 Produção de Nanopartículas

Convencionalmente, dois grupos de técnicas são reportados para a produção de Nanopartículas (NP). A primeira envolve a polimerização de monômeros, enquanto que a segunda baseia-se na dispersão de polímeros pré-formados. Enquadram-se nesta categoria as técnicas de salting-out (KONAN-KOUAKOU, BOCH *et al.*, 2005), emulsificação-difusão (QUINTANAR-GUERRERO, ALLÉMANN *et al.*, 1997; QUINTANAR-GUERRERO, ALLÉMANN *et al.*, 1998), emulsificação-evaporação (PINTO REIS, NEUFELD *et al.*, 2006) e nanoprecipitação (FESSI, PUISIEUX *et al.*, 1989). Estas técnicas não só permitem a modulação da morfologia, estrutura interna e características físico-químicas das NP como também a carga de fármaco, eficiência de encapsulamento e cinética de liberação. Certamente, todas estas características dependem do total de parâmetros envolvidos diretamente no processo produtivo. É importante notar que um profundo entendimento dos fenômenos físico-químicos envolvidos durante o processo também é necessário.

Especificamente, a relação entre os parâmetros físico-químicos e seus efeitos quantitativos nas características das NP é ferramenta indispensável na engenharia de controle das partículas. O conhecimento destas relações fundamentais permitirá que as NP sejam produzidas com tamanho definido e características de superfície para liberação em células ou órgãos específicos sem necessidade de procedimentos experimentais exaustivos (GALINDO-RODRIGUEZ, ALLÉMANN *et al.*, 2004).

Como esta tese está focada apenas em métodos de produção a partir de polímeros pré-formados será dada mais atenção a eles no texto.

Emulsificação-Evaporação de Solvente (PINTO REIS, NEUFELD et al., 2006)

O processo de emulsificação-evaporação de solvente acontece em 2 etapas. Na primeira, a solução que contém o polímero é emulsificada na fase aquosa usando um agente de dispersão e homogeneização de alta energia. Durante a segunda etapa o solvente é evaporado, induzindo à precipitação do polímero como nanoesferas, nas quais o fármaco encontra-se finamente disperso na rede da matriz polimérica. O tamanho pode ser controlado pelo ajuste da taxa de agitação, tipo e quantidade do agente de dispersão, viscosidade das fases orgânicas e aquosas e temperatura. Contudo, este método somente aplica-se à fármacos lipossolúveis, e limitações surgem no *scale-up* devido a grande quantidade de energia necessária para a homogeneização.

Emulsificação-Difusão(PINTO REIS, NEUFELD et al., 2006)

O polímero é dissolvido em um solvente parcialmente solúvel em água tal como carbonato de propileno e saturado com água para assegurar o equilíbrio termodinâmico inicial em ambos os líquidos. De fato, para a precipitação do polímero e a conseqüente formação de nanopartículas, é necessário promover a difusão do solvente da fase dispersa pela diluição em excesso de água quando o solvente orgânico é parcialmente miscível com água ou outro solvente orgânico no caso oposto. Subsequentemente, a fase saturada é emulsificada numa solução aquosa contendo o estabilizante, levando à difusão do solvente na fase externa e à formação das nanoesferas ou nanocápsulas, de acordo com a razão óleo/polímero. Finalmente, o solvente é eliminado por evaporação ou filtração, de acordo com o seu ponto de ebulição.

Esta técnica apresenta diversas vantagens, tais como alta eficiência de encapsulamento, alta reprodutibilidade de batelada para batelada, facilidade de *scale-up*, simplicidade e distribuição de tamanho estreita. As desvantagens são as grandes quantidades de água que deve ser eliminada da suspensão e a perda de fármaco solúvel em água na fase externa durante a emulsificação, reduzindo a eficiência de encapsulamento.

Salting-out (PINTO REIS, NEUFELD *et al.*, 2006)

A técnica de *salting-out* pode ser considerada como uma modificação da técnica de emulsificação-difusão. Polímeros e fármacos são dissolvidos inicialmente num solvente tipo acetona, que é emulsificado subsequentemente num gel aquoso contendo o agente de *salting-out* (eletrólitos, tais como cloreto de magnésio, cloreto de cálcio e acetato de magnésio, ou não-eletrólitos tal como sacarose) e um estabilizante coloidal tais como polivinilpirrolidona ou hidroxietilcelulose. Esta emulsão óleo/água é diluída com um volume suficiente de água ou solução aquosa para melhorar a difusão da acetona na fase aquosa, induzindo então a formação das nanoesferas.

Nanoprecipitação

Este método baseia-se na emulsificação espontânea da fase interna orgânica contendo o polímero dissolvido na fase externa aquosa.

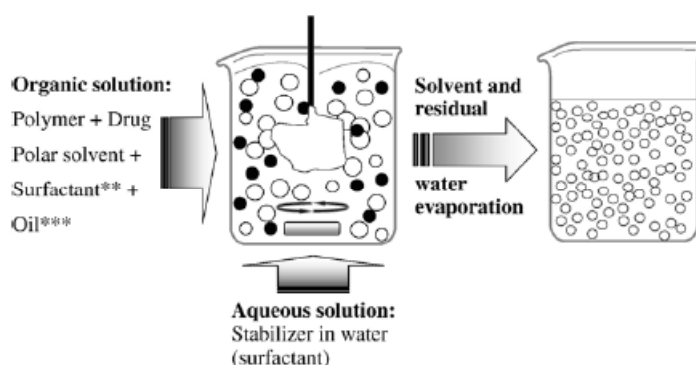


Figura 2.2: Representação esquemática da técnica de nanoprecipitação. ** O surfactante é opcional. *** Este quinto componente é introduzido apenas no caso de preparação de nanocápsulas (PINTO REIS, NEUFELD *et al.*, 2006).

A nanoprecipitação difere dos métodos de emulsificação-difusão e *salting-out*, pois não há necessidade de formação de emulsão precursora durante a preparação de nanopartículas. Basicamente a formação de NP é explicada em termos de processos de turbulência interfacial e desolvatação difusiva (*diffusion-stranding*) entre duas fases líquidas. O mecanismo de formação de NP pode ser descrito com base nas interações entre água-solvente, água-polímero e solvente-polímero (GALINDO-RODRIGUEZ, ALLÉMANN *et al.*, 2004). De acordo com este mecanismo, durante a dispersão da fase orgânica na fase aquosa, a

acetona difunde rapidamente carregando consigo o polímero (ainda solubilizado), formando uma fase com 3 componentes na vizinhança imediata da interface. À medida que a acetona difunde mais vastamente na água, o polímero precipita em vários formatos possíveis desde partículas que podem medir poucos nm até mm ou grandes agregados. Essas diferenças, como demonstrado em outros estudos (AMMOURY, FESSI *et al.*, 1991; GUTERRES, FESSI *et al.*, 1995), estão relacionadas à concentração de polímero na fase orgânica. Foi evidenciado também que, aumentando a polaridade do meio dispersante final, é possível reduzir a agregação ((STAINMESSE, 1990) citado por (THIOUNE, FESSI *et al.*, 1997)). No caso do polímero HP55, THIOUNE *et al.* (1997) demonstraram que a utilização de uma mistura acetona e água (até o limite de 28% de água) era mais adequada para se obter um rendimento ótimo na preparação de nanopartículas, do que a utilização apenas de acetona. Quando acetona pura foi usada como solvente, mais de 70% do HP55 precipitou como agregado. O aumento da proporção de água na fase orgânica resultou na redução da formação de agregados poliméricos (de 70% para 7%). Adicionalmente, foi possível reduzir a quantidade de acetona usada em 28%.

Um estudo realizado com pigmentos fluorescentes quimicamente ligados ao polímero de nanocápsulas (JAGER, STEFANI *et al.*, 2007) comprovou que: (i) o polímero nas nanocápsulas forma uma parede na interface óleo/água; e , (ii) existe interação a nível molecular do polímero tanto com a água quanto com o óleo. Além disso, estudos de estabilidade mostraram que a água está continuamente e de forma crescente com o tempo interagindo com o polímero na suspensão de nanopartículas.

BILATI *et al.* (2005) descreveram uma metodologia para o encapsulamento de fármacos hidrofílicos em nanopartículas. Solventes do tipo polar apróticos, cetonas ou ésteres podem ser selecionados. O DMSO mostrou ser um dos solventes mais adequados, especialmente para proteínas. Um não-solvente adequado também deve ser escolhido de acordo com a sua polaridade de modo a favorecer a carga final de fármaco. Neste trabalho, os álcoois foram capazes de fornecer nanopartículas de diferentes tamanhos. Além disso, verificou-se que frequentemente surfactantes não são necessários para a estabilização da suspensão final de nanopartículas. Outra metodologia para o encapsulamento de fármacos hidrofílicos, via modificação do método da nanoprecipitação, é descrito em (PELTONEN, AITTA *et al.*, 2004).

Em GALINDO-RODRIGUES *et al.* (2004) os métodos de emulsificação-difusão, *salting-out*, e nanoprecipitação foram estudados variando-se a quantidade de polímero e o tipo de solvente (etil lactato, acetona, álcool isopropílico, dimetil sulfóxido, etanol) na fase orgânica. A concentração de polímero na fase orgânica foi de 14,4 a 32,4 mg/mL. A distribuição de tamanho foi mais ampla para os métodos de *salting-out* (123 – 710 nm) e emulsificação-difusão (108-715 nm) que para o método da nanoprecipitação (147 – 245 nm). Características físico-químicas dos solventes, tais como parâmetro de solubilidade e interação foram utilizados para relacionar as propriedades do solvente à formação de NP. Em geral, $\chi_{\text{solvente-água}}$ ¹ e $\Delta\delta_{\text{solvente-água}}$ ² foram proporcionais ao tamanho das NP. Solventes que possuem alta afinidade pela água, evidenciado por pequenos valores de $\chi_{\text{solvente-água}}$, tendem a promover a difusão do solvente e a partição das cadeias poliméricas na fase aquosa, levando a formação de NP de menor tamanho. Para o método da nanoprecipitação, em todos os casos, o aumento da concentração de polímero resultou no aumento do tamanho médio de partículas. No entanto, para cada solvente, acima de uma determinada concentração de polímero, grandes agregados de polímero amorfo foram formados em adição às NP. Author>Stainmesse</Author><Year>1990</Year><RecNum>426</RecNum><record><rec-
</rec-number><ref-type name="Theconcentração crítica de polímero para a qual agregados amorfos foram formados foi de 32,4 mg/mL. Este comportamento foi explicado com base no número de cadeias poliméricas por unidade de volume de solvente e pela influência da concentração de polímero na viscosidade. A consequência do maior número de cadeias poliméricas é que quando o solvente difunde na fase aquosa carrega consigo um maior número de cadeias que se agregam gerando NP maiores. Este fenômeno também é favorecido pelo fato de que o aumento da concentração de polímero aumenta também a interação polímero-polímero o que significa que mais cadeias poliméricas permanecem associadas durante o processo de difusão. Por outro lado, a viscosidade da fase orgânica aumenta com o aumento da concentração de polímero provocando também uma maior resistência a transferência de massa. Desta forma, a difusão polímero-solvente na fase externa aquosa é reduzida e maiores NP são formadas.

No trabalho de CHORNY e colaboradores (2002) foi estudada a influência da concentração de polímero (PLA) e de fármaco na formação de nanoesferas de AG-1295

¹ Parâmetro de interação solvente-água

² Parâmetro de solubilidade

(agente anti-restenose³). Mais uma vez, o tamanho das NP foi diretamente proporcional à concentração de polímero. No entanto, a estabilidade da formulação foi severamente afetada quando a quantidade de PLA foi inferior a 150 mg. Maiores concentrações de PLA resultaram em cinética de liberação mais lenta. O tamanho das NP foi inversamente proporcional à quantidade de etanol na formulação (em substituição à acetona na fase orgânica), isto é, quanto maior a quantidade de etanol, menor o tamanho de NP.

No único artigo apresentado na literatura que trata sobre o scale-up de métodos de produção de nanopartículas (GALINDO-RODRIGUEZ, PUEL *et al.*, 2005) foram estudados 3 métodos: emulsificação-difusão, *salting-out* e nanoprecipitação, com aumento de escala de 10 vezes, para encapsulamento de ibuprofeno. Os resultados mostraram que ao aumentar a taxa de agitação, o tamanho médio das partículas variou de 557 para 174 nm e de 562 para 230 nm para bateladas piloto preparadas por *salting-out* e emulsificação-difusão, respectivamente. Já o processo de nanoprecipitação em escala piloto foi feito utilizando-se um misturador tipo T. Foi observada uma diferença de 35 nm entre as partículas produzidas em escala laboratorial e aquelas produzidas em escala piloto. Esta diferença foi atribuída a maior turbulência gerada quando um misturador estático é utilizado.

2.2 Concentração e Purificação de Nanopartículas

A maioria das preparações de nanopartículas é para administração oral ou parenteral. Desta forma, a purificação do produto é de grande relevância para assegurar a sua tolerância biológica. Dependendo do método de preparação, as impurezas potencialmente tóxicas devem ser eliminadas: solventes orgânicos, estabilizantes, monômeros residuais, iniciadores de polimerização e grandes agregados poliméricos. Os métodos de purificação normalmente utilizados são: diálise, filtração em gel, evaporação sob pressão reduzida e ultracentrifugação. Contudo, todos estes métodos são adaptados para a purificação de pequenas bateladas de suspensão de nanopartículas (LIMAYEM, CHARCOSSET *et al.*, 2004). A Tabela 2.1 apresenta uma lista de artigos com os respectivos métodos de purificação empregados.

³ Agente medicamentoso para evitar a restenose, uma condição na qual as paredes da artéria se espessam e as placas de gordura voltam a formar-se nos canais que foram desobstruídos através dos procedimentos cirúrgicos.

Tabela 2.1: Métodos utilizados para concentração e purificação de nanopartículas.

Polímero*	Método de preparação	Tipo**	Método	Referência
PCL	nanoprecipitação	NC	Evaporação sob pressão reduzida	(CRUZ, SOARES <i>et al.</i> , 2006)
Eudragit® L 100-55	nanoprecipitação	NC	Evaporação sob pressão reduzida	(GALINDO-RODRIGUEZ, PUEL <i>et al.</i> , 2005)
PCL	nanoprecipitação	NS	Evaporação sob pressão reduzida	(ZILI, SFAR <i>et al.</i> , 2005)
PLGA	nanoprecipitação	NS	Centrifugação	(BILATI, ALLEMANN <i>et al.</i> , 2005)
PLGA	emulsificação-difusão	NS	Diafiltração e filtração tangencial	(DALWADI, BENSON <i>et al.</i> , 2005)
Eudragit® L 100-55	emulsificação-difusão Salting-out nanoprecipitação	NS	Centrifugação ou filtração em fluxo cruzado	(GALINDO-RODRIGUEZ, ALLEMANN <i>et al.</i> , 2004)
Monômeros ED, BD, HD, PEG e IPDI	policondensação interfacial	NC	Evaporação sob pressão reduzida	(BOUCHEMAL, BRIANCON <i>et al.</i> , 2004)
PLA	nanoprecipitação	NE	Evaporação sob pressão reduzida	(LEO, BRINA <i>et al.</i> , 2004)
PCL	emulsificação-difusão	NC	Filtração em fluxo cruzado	(LIMAYEM, CHARCOSSET <i>et al.</i> , 2004)
PLGA	nanoprecipitação	NS	Filtração a vácuo	(GOVENDER, STOLNIK <i>et al.</i> , 1999)

* PCL - Poly(ϵ -caprolactona); PLGA - Poly(D,L-lactide-co-glycolide); ED – etileno glicol; BD – 1,4-butenodiol; HD – 1,6-hexanodiol; PEG – polietilenoglicol, IPDI – isoforona; PLA - Poly(D,L-lactide) diisocianato.

** NC – nanocápsula; NS – nanoesfera; NE – nanoemulsão.

Em BILATI *et al.* (2005), foram estudados os efeitos da concentração de polímero, do tipo e da razão de solvente e não-solvente na formação de nanoesferas, pelo método da nanoprecipitação, para o encapsulamento de fármacos hidrofílicos. Neste artigo foi mencionado que quando um solvente orgânico é utilizado como não-solvente, a centrifugação em alta velocidade leva à formação de tortas que não são facilmente redispersas e que a centrifugação em baixas velocidades resulta em baixo rendimento de recuperação. A análise por microscopia eletrônica mostrou que as partículas estavam unidas por pontes, como mostrado na Figura 2.3.

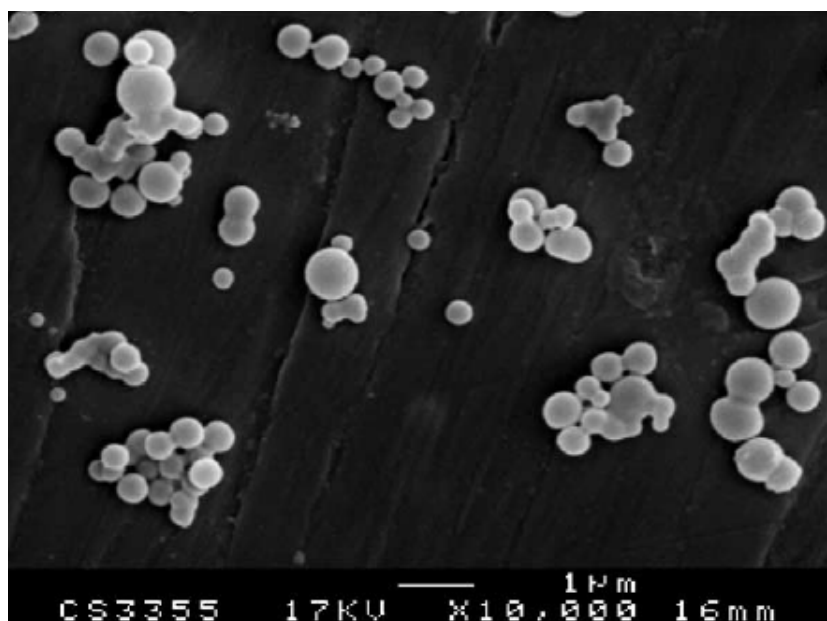


Figura 2.3: Microscopia eletrônica das partículas que não foram ressuspensas após a centrifugação. (Fonte: Bilati *et al.*, 2005).

Em outro trabalho (LEO, CONTADO *et al.*, 2006), nanopartículas de PLA com Oct-CPA⁴ encapsulado foram purificadas por 3 métodos, quais sejam, diálise, cromatografia por filtração em gel e centrifugação. Quando o colato de sódio foi utilizado como surfactante, a purificação por ultracentrifugação resultou em uma torta impossível de ser ressuspensa. Após a purificação, as amostras foram liofilizadas. A recuperação das nanopartículas foi total apenas para amostras purificadas por diálise. Para as outras amostras o percentual de recuperação ficou entre 60 e 75%. Além disso, em todas as amostras de nanopartículas secas foi encontrado resíduo de surfactante (colato de sódio e Pluronic® 68). Em particular, este

⁴ prodrug 5'-octanoyl-CPA; CPA: N⁶-cyclopentyladenosine.

resíduo foi maior para amostras purificadas por diálise (aprox. 20%) com relação às amostras recuperadas por cromatografia ou ultracentrifugação (entre 0,5 e 5,2%).

De acordo com a legislação de produtos terapêuticos (GOUVERNEMENTAUX, 1999) a acetona, solvente utilizado para preparação das nanopartículas descritas neste trabalho, é considerada “solvente classe 3”, isto é, solvente com pouco potencial de toxicidade. O limite diário deste tipo de solvente é de 5000 ppm. Esta categoria também inclui o etanol e o etilacetato, outros solventes normalmente utilizados em processo de formação de nanopartículas. Este limite deve ser considerado na avaliação dos processos de purificação.

2.2.1 Processo de Separação por Membranas

Os processos de separação por membranas (PSM) podem ser considerados processos de separação relativamente recentes, pois, mesmo por volta de 1970, estes ainda não eram considerados processos de relevância técnica. O desenvolvimento industrial dos PSM iniciou por volta de 1920 com aplicações em escala laboratorial (micro e ultrafiltração). Estes, entretanto, acabaram não se desenvolvendo, na época, a uma escala industrial, devido aos baixos fluxos de permeado obtidos, resultantes da elevada espessura das membranas utilizadas, e ao elevado custo das mesmas.

Atualmente, entretanto, os PSM são largamente utilizados para diferentes aplicações – principalmente, como processos alternativos aos processos de separação convencionais, tais como a destilação, a centrifugação e a extração – e o uso industrial destes processos está em contínuo crescimento.

Embora a maioria das aplicações seja para soluções aquosas, existem também processos de separação gás-líquido e gás-gás. Contudo, estes desenvolvimentos são mais recentes e ainda não possuem vasta implementação industrial. Em termos de vendas, a aplicação mais importante é a hemodiálise: quase metade de todas as vendas é para este tipo de aplicação.

A utilização de membranas oferece três vantagens principais (JUDD e JEFFERSON, 2003):

1. A separação é alcançada sem necessidade de mudança de fase, sendo mais eficiente energeticamente que a destilação;
2. Pouco ou nenhum acúmulo no processo, que pode operar continuamente em regime estacionário, sem necessidade de ciclos de regeneração como nos processos de separação por adsorção;
3. Pouca ou nenhuma adição de reagentes é necessária, diferentemente da clarificação convencional.

Em função de suas características de separação, os PSM podem ser divididos em três classes distintas:

- a ultrafiltração (UF) e a microfiltração (MF) utilizam-se da diferença entre o tamanho dos solutos e o tamanho dos poros da membrana para a separação das partículas, sendo que a força motriz é o gradiente de potencial químico expresso em termos de gradiente de pressão;
- a osmose inversa (OI), a permeação gasosa (PG) e a diálise (D), cujas membranas possuem estruturas (parcialmente) densas, e cuja força motriz é o gradiente de potencial químico expresso em termos dos gradientes de pressão e/ou concentração, fazem uso da diferença de afinidade entre os componentes da alimentação e da membrana e da diferença de difusividade mássica através da membrana;
- a eletrodialise (ED) usa membranas íon-seletivas (catiônicas e aniônicas) para separar as moléculas carregadas das neutras e a força motriz para o transporte dos íons é o gradiente de potencial elétrico.

DALWADI *et al.* (2005) estudaram a purificação por diafiltração e filtração tangencial (TFF) de suspensão de NP de PLGA. Estas NP foram preparadas pelo método de emulsificação-difusão utilizando-se acetato de etila como solvente e PVAL como surfactante. O objetivo era purificar esta suspensão de modo que as nanopartículas pudessem ser utilizadas numa preparação injetável. Os resultados mostraram que uma cápsula de TFF com alta massa molar de corte pode remover eficientemente aproximadamente 91% das moléculas de PVA em 2,8h quando submetido à pressão transmembrana⁵ de 10 bar. O processo de purificação

⁵ Pressão Transmembrana (PTM): pressão disponível para conduzir o líquido através da membrana. É calculado como: $PTM = \frac{(P_{alim} + P_{conc})}{2} - P_{perm} - (\Pi_{conc} - \Pi_{perm})$.

por filtração tangencial foi mais eficiente que a diálise e diafiltração (para bateladas com volumes maiores) e teve menor impacto no rendimento e estabilidade das NP que a ultracentrifugação. Para velocidade de centrifugação de 14000 rpm por 20 min, uma quantidade considerável de NP restou no sobrenadante. Adicionalmente, pequenas quantidades de NP agregadas após a ultracentrifugação não foram ressuspensas depois de agitação vigorosa. Durante o processo de purificação não foi observado *fouling*⁶ nem formação de torta. O aumento da pressão transmembrana aumentou a taxa de purificação do PVA sem afetar a performance.

LYMAYEM *et al.* (2004) estudaram a purificação de suspensão de nanopartículas pelo processo de concentração/diafiltração utilizando membranas celulósicas de microfiltração. O objetivo era remover o estabilizante PVAL e o solvente, etil acetato. A eliminação desses componentes foi possível após 40 minutos de concentração seguida por 2h de diafiltração, para 2L de suspensão de nanopartículas. Ao final desse processo, houve 15% de redução no fluxo devido ao *fouling*.

2.3 Ciência e Tecnologia de Partículas

O processamento de sólidos, que envolve operações unitárias tais como formação de partículas por reação, dissolução, cristalização, filtração, lavagem, secagem, granulação e cominuição etc., são abundantes na indústria de processos químicos. Exemplos de produtos incluem fertilizantes, pigmentos, fármacos e petroquímicos.

O processo de formação de partículas pelo qual moléculas em solução, ou em fase vapor, transformam-se em sólido de estrutura regular chama-se **cristalização**. Se o sólido resultante é amorfo ou semicristalino o processo é então denominado **precipitação**. Estudos atuais na área da engenharia química sobre estes processos são principalmente sobre otimização e controle de cristalizadores em batelada e contínuos (FRANKE e MERSMANN, 1995; WULKOW, GERSTLAUER *et al.*, 2001; BRAATZ, 2002; MA, TAFTI *et al.*, 2002; FUJIWARA, NAGY *et al.*, 2005; ZHOU, FUJIWARA *et al.*, 2006), podendo ou não envolver medidas *in-situ* de distribuição de tamanho e morfologia. Esses desenvolvimentos são

⁶ *Fouling*: é o entupimento dos poros da membrana, detectado pela redução do fluxo permeado ao longo do tempo. Pode ser causado por depósito e/ou adsorção de partículas e também por crescimento microbiano (neste caso, denomina-se *biofouling*). Pode ser reversível ou irreversível.

necessários porque, para obter produtos com qualidade desejada, é necessário o controle efetivo do processo de precipitação. Para tanto, a influência de parâmetros operacionais sobre a precipitação e precipitado deve ser conhecida.

O processo de precipitação é descrito pelos parâmetros cinéticos de crescimento e taxa de nucleação. A força motriz para estes mecanismos é a retirada da concentração c (atividade a) do equilíbrio $c^*(a^*)$. Esse desvio pode ser expresso em termos de (FRANKE e MERSMANN, 1995):

$$\text{Supersaturação absoluta: } \Delta c = c - c^* \quad (2.1)$$

$$\text{Razão de supersaturação: } S = \frac{c}{c^*} \quad (2.2)$$

$$\text{Supersaturação relativa: } \sigma = \frac{\Delta c}{c^*} \quad (2.3)$$

O valor médio e o campo de supersaturação dependem das condições operacionais e do projeto do cristalizador. A supersaturação é tipicamente criada por resfriamento, evaporação e/ou adição de não-solvente, incluindo mudança de pH pela adição de ácido ou base (FUJIWARA, NAGY *et al.*, 2005).

A fluidomecânica de precipitadores/cristalizadores influencia cada uma das etapas cinéticas do processo, como mostrado na Figura 2.4.

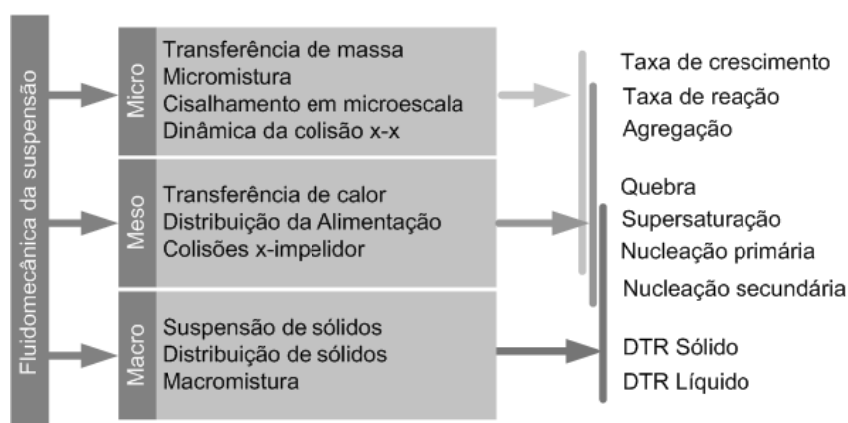


Figura 2.4: Efeitos da fluidomecânica da suspensão nos processos cinéticos em um precipitador, categorizados pela escala (x, partícula; DTR, Distribuição de Tempos de Residência) (FRANKE e MERSMANN, 1995).

Em macroescala, da ordem das dimensões do reator, a fluidomecânica afeta a distribuição no espaço das fases líquida e sólida que determina o tempo de residência. A mesoescala, da ordem da hélice do impelidor, afeta a distribuição local dos reagentes, as interações das partículas com o impelidor (a abrasão ou o impacto com o impelidor leva a nucleação secundária) e a transferência de calor. Numa escala menor, da ordem do tamanho dos redemoinhos turbulentos ou das partículas individuais, a fluidomecânica afeta as taxas de transferência de massa, a taxa de colisão turbulenta entre as partículas e a micromistura dos reagentes. Como indicado na Figura 2.4, a fluidomecânica da suspensão nessas 3 escalas afeta a taxa de precipitação, a distribuição da supersaturação, taxa de nucleação, crescimento e os numerosos processos cinéticos pelos quais as partículas de um determinado tamanho são formadas (FRANKE e MERSMANN, 1995).

Vários instrumentos espectroscópicos estão disponíveis atualmente para monitoração *in-situ* de processos de precipitação. O ATR-FTIR (*Attenuated Total Reflection-Fourier Transform Infrared*) permite a medida precisa de concentração, além de ser utilizado para detecção do limite metaestável, monitoração de transições polimórficas e avaliação da concentração de impurezas durante o processo (LEWINER, FEVOTTE *et al.*, 2001; LEWINER, KLEIN *et al.*, 2001). O *Laser Backscattering*, também conhecido como FBRM (*Focused Beam Reflectance Measurement*), é vastamente utilizado na indústria farmacêutica para medir mudanças no tamanho e forma de cristais (KOUGOULOS, JONES *et al.*, 2005; YU, TAN *et al.*, 2005). Este método também tem sido utilizado para detecção de nucleação e o monitoramento da dissolução durante processos de cristalização. Outras técnicas capazes de caracterizar on-line o tamanho de partículas incluem espectroscopia ultra-sônica (MOUGIN, THOMAS *et al.*, 2003) e difração a laser (ABBAS, NOBBS *et al.*, 2002).

2.4 Mecanismo de Formação de Nanopartículas Poliméricas por Processos Difusivos

No Capítulo 1 foi mencionado que um dos objetivos desta tese é modelar o mecanismo de formação das nanocápsulas pelo método da nanoprecipitação. Para tanto, é necessário primeiramente entender tal mecanismo. HORN e RIEGER (2001) escreveram um artigo de revisão bastante abrangente em que os métodos de produção de nanopartículas orgânicas foram classificados em cinco categorias como ilustrado na Figura 2.5.

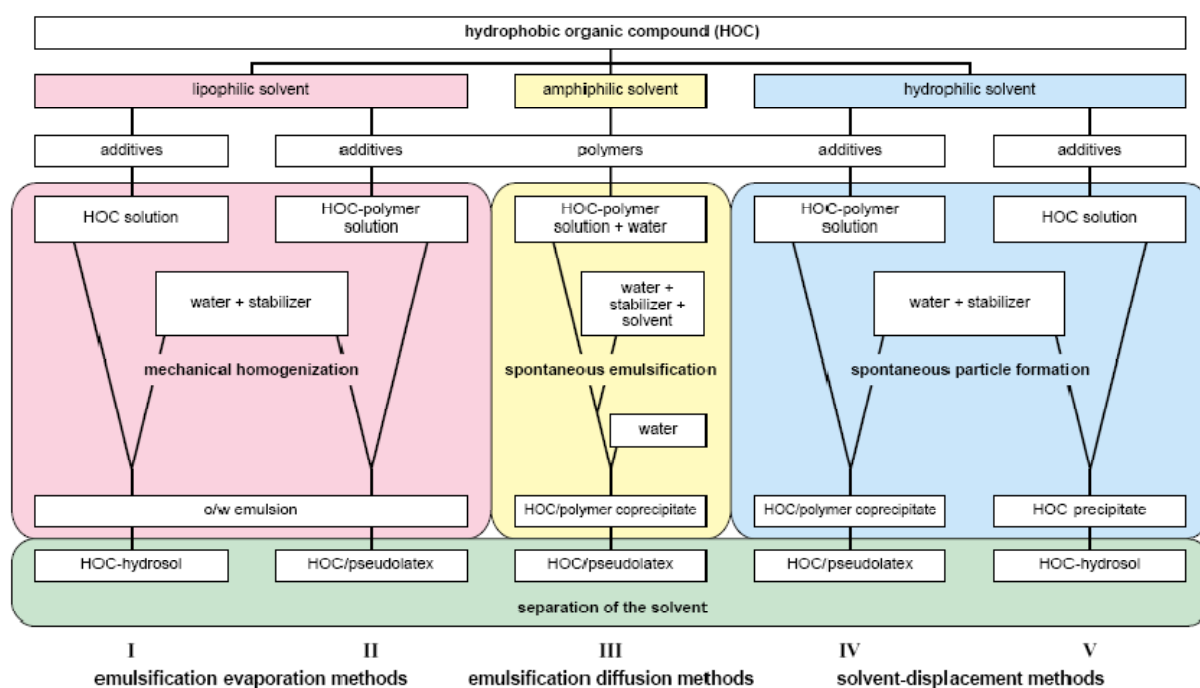


Figura 2.5: Processos de precipitação e condensação para preparação de nanopartículas inorgânicas (HORN e RIEGER, 2001). HOC = composto orgânico hidrofóbico.

Partindo de uma solução contendo o “componente ativo” três grupos ou processos que permitem a restrição do tamanho da partícula à região nanométrica podem ser diferenciados.

1. com solventes lipofílicos (processos I e II), o dimensionamento das partículas ocorre na etapa intermediária de emulsificação. A distribuição de tamanhos da emulsão óleo em água (o/w) é ajustada mecanicamente através da homogeneização. A conversão da emulsão em uma nanodispersão é conduzida através da separação do solvente por evaporação ou processos difusivos. A distribuição de tamanhos da nanodispersão é consequência direta das características da emulsão o/w e o tamanho médio é influenciado diretamente pela concentração do substrato na emulsão.
2. Com solventes hidrofílicos, solventes completamente miscíveis com a água são empregados (processos IV e V) e a formação das partículas ocorre por precipitação seja obedecendo aos princípios de nucleação e crescimento ou, no

caso de alta supersaturação, por separação espinodal. Em cada um dos casos, uma etapa de aglomeração pode ocorrer depois da precipitação.

3. No caso de serem empregados solventes anfifílicos ou uma mistura de solventes (processo III) a formação das nanopartículas ocorre pela formação espontânea de uma emulsão transiente que se ao final atinge um estado nanodispersivo.

A nanoprecipitação envolve um solvente orgânico hidrofílico e polímero, sendo classificada como processo IV, de acordo com a classificação da Figura 2.5. De acordo com este conceito, a rápida difusão do solvente gera uma turbulência na camada limite fazendo com que o polímero e o princípio ativo precipitem, sendo este mecanismo ilustrado na Figura 2.6. De acordo com THIOUNE *et al.* (1997), durante a dispersão da fase orgânica na fase aquosa, o solvente, no caso a acetona, difunde rapidamente carregando consigo o polímero que ainda está em solução, formado um sistema com três componentes nas vizinhanças da interface. À medida que o solvente segue difundindo, o polímero fica “retido” na água em diversas possíveis formas (partículas cujo tamanho pode variar desde alguns nm até mm ou grandes agregados). Estas diferenças, como demonstrado por outros estudos (AMMOURY, FESSI *et al.*, 1991; GUTERRES, FESSI *et al.*, 1995) estão relacionadas à concentração do polímero na fase orgânica. Quando a mesma é pequena, dispersões de tamanho pequeno de partícula são obtidas facilmente por este método. Por outro lado, quando é necessário aumentar a quantidade de polímero na fase orgânica de modo a obter uma dispersão final com maior concentração de polímero, surgem grandes agregados. STAINMESSE (1990) mostrou que, ao aumentar-se a polaridade do meio dispersante final, é possível reduzir a agregação quando este mesmo método foi utilizado para obtenção de nanopartículas de poli- ϵ -caprolactona.

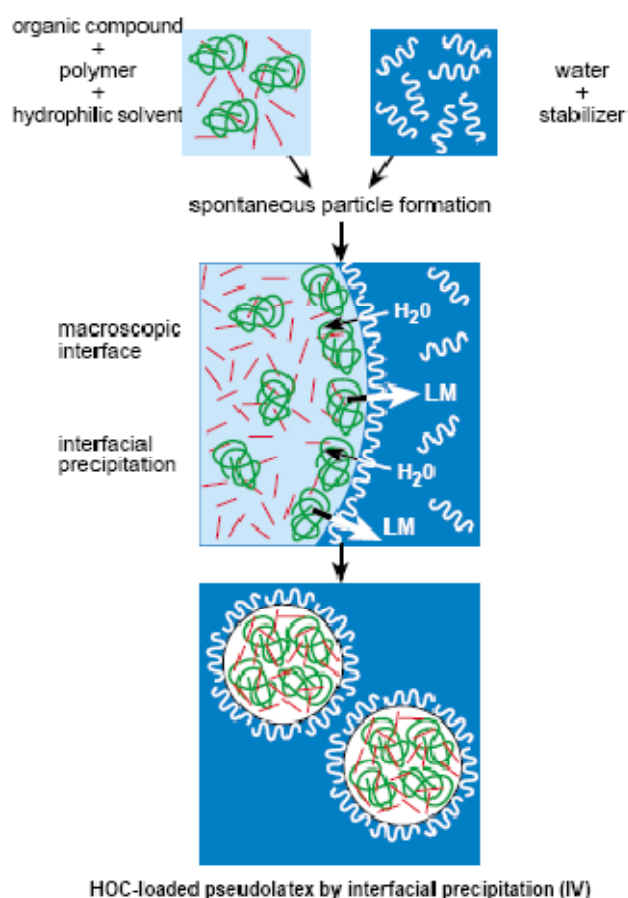


Figura 2.6: Princípio de preparação de nanopartículas por processo de deslocamento do solvente (HORN e RIEGER, 2001).

De acordo com QUINTANAR-GUERRERO *et al.* (1997), a turbulência interfacial é explicada pela contínua formação de redemoinhos de solvente na interface. Assim, se as gotículas de solvente formadas contêm polímero, as cadeias tenderão a se agregar e formar nanopartículas devido à contínua difusão do solvente e também por conta da presença do não-solvente no meio. Uma representação esquemática deste modelo pode ser vista na Figura 2.7.

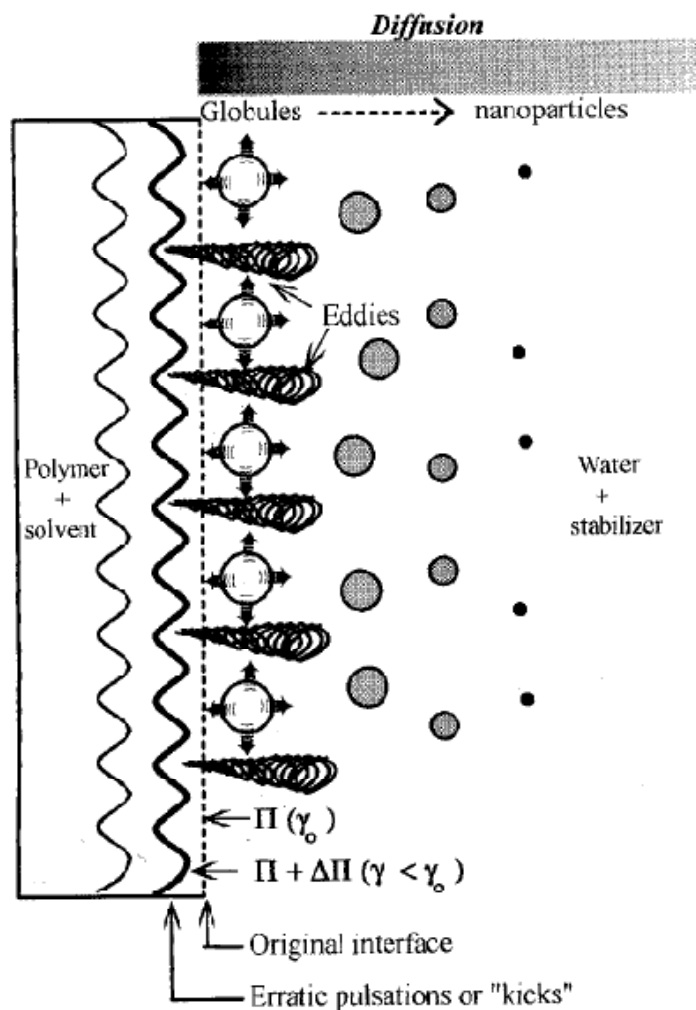


Figura 2.7: Representação esquemática da formação de nanopartículas por difusão do solvente baseada no mecanismo de turbulência interfacial, onde Π e γ representam a pressão na superfície e a tensão interfacial, respectivamente (QUINTANAR-GUERRERO, ALLÉMANN *et al.*, 1997).

Com base no que foi descrito anteriormente, a modelagem da formação das nanopartículas realizada neste trabalho baseia-se na difusão do solvente e conseqüente exposição do polímero ao não-solvente, como força motriz para a nanoprecipitação.

2.5 Difusão Solvente - Polímero

Para proceder à modelagem da nanoprecipitação uma variável fundamental a ser calculada é a difusividade solvente – polímero e solvente – água. A primeira será determinada basicamente pelas características do polímero e, conseqüentemente, pelo nível de interação

solvente-polímero. A Teoria do Volume Livre (VRENTAS e DUDA, 1977a; b; 1979) para difusão polímero-solvente é preditiva e originalmente seus parâmetros são determinados a partir de dados de viscosidade do polímero e solvente puros, termodinâmica e dados de difusividade. No entanto, a versão proposta por Vrentas e Duda nos anos 70 não é completamente satisfatória por dois motivos: o primeiro consiste na predição de valores de difusividade significativamente maiores que aqueles obtidos experimentalmente e o segundo ponto é a dificuldade de se determinar a informação termodinâmica necessária para o cálculo do coeficiente de difusão binária. Em 1982 (DUDA, VRENTAS *et al.*, 1982), Duda e Vrentas propuseram modificações na teoria de forma a corrigir aqueles dois pontos. Ainda assim, eram necessários dados de difusividade para calcular alguns parâmetros do modelo. Finalmente em 1992, Zielinski e Duda (ZIELINSKI e DUDA, 1992) apresentaram métodos para estimar todos os parâmetros do modelo sem nenhum dado de difusão, isto é, o modelo passou a ser totalmente preditivo. É esta versão da teoria de volume livre que foi utilizada no trabalho, sendo apresentada nos próximos parágrafos.

O volume de um líquido é visto como constituído de duas partes: o volume ocupado pelas moléculas e o espaço vazio entre elas, que é comumente chamado de volume livre. O transporte molecular, como percebido pela teoria do volume livre, é governado pela ocorrência de dois eventos: (1) um vazio de tamanho suficiente surge adjacente a uma molécula e (2) a molécula possui energia suficiente para saltar para este espaço (ZIELINSKI e DUDA, 1992). Assim, as expressões para o coeficiente de auto-difusão (*self-diffusion*), D_1 , e o coeficiente binário de difusão mútua polímero/solvente, D , são dados pelas equações 2.4 e 2.5 (DUDA, VRENTAS *et al.*, 1982).

$$D_1 = D_0 \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) \exp\left(\frac{-(w_1 \hat{V}_1^* + w_2 \xi \hat{V}_2^*)}{w_1 \left(\frac{K_{11}}{\gamma}\right) (K_{21} - T_{g1} + T) + w_2 \left(\frac{K_{12}}{\gamma}\right) (K_{22} - T_{g2} + T)}\right) \quad (2.4)$$

$$D = D_1 (1 - \phi_1)^2 (1 - 2\chi\phi_1) \quad (2.5)$$

onde $\hat{V}_i^*$ é o volume livre específico crítico do componente i necessário para um salto, w_i é a fração mássica do componente i , T_{gi} é a temperatura de transição vítrea do componente i , ϕ_1 é a fração volumétrica do solvente e χ é o parâmetro de interação polímero-solvente, D_0 é o fator pré-exponencial, E a energia de ativação e γ é o fator de sobreposição (entre $\frac{1}{2}$ e 1) que

é introduzido porque o mesmo volume livre está disponível para mais de uma molécula. K_{11} e K_{12} são os parâmetros de volume livre para o solvente, enquanto que K_{12} e K_{22} são os parâmetros de volume livre para o polímero. Finalmente, ξ é a razão entre os volumes molares das unidades do polímero e do solvente que se movem.

A equação 2.5 contém as seguintes suposições:

- A contribuição do coeficiente de auto-difusão do polímero para o coeficiente de difusão mútuo é insignificante;
- O modelo de Flory-Huggins descreve acuradamente a atividade do penetrante;
- Presume-se que o volume livre específico do polímero e do solvente são aditivos (sem variação de volume na mistura).

Existem 13 parâmetros independentes a serem calculados na eq. 2.5. Agrupando-se alguns deles, dez necessitam ser determinados para se estimar o coeficiente de difusão: $K_{11}/\gamma, K_{21} - T_{g1}, K_{12}/\gamma, K_{22} - T_{g2}, \hat{V}_1^*, \hat{V}_2^*, \chi, D_0, E$ e ξ .

$\hat{V}_1^*$ e $\hat{V}_2^*$

Os volumes críticos são estimados como os volumes específicos do solvente e polímero, respectivamente, à temperatura absoluta. Neste trabalho, os volumes molares a 0K foram estimados utilizando o método de contribuição de grupos de SUDGEN (1927).

E

Conforme sugerido por ZIELINSKI e DUDA (1992), tomou-se como aceitável para a versão preditiva da teoria de volume livre, efeitos energéticos negligentes ($E=0$).

ξ

Este parâmetro consiste na razão entre o volume molar de uma unidade do solvente e o volume molar da unidade móvel do polímero:

$$\xi = \frac{\tilde{V}_1^0(0)}{\tilde{V}_{2j}} = \frac{M_1 \hat{V}_1^*}{M_{2j} \hat{V}_2^*} \quad (2.6)$$

onde, M_1 é a massa molar do solvente e M_{2j} é a massa molar da unidade móvel do polímero.

χ

O parâmetro de interação pode ser calculado a partir dos parâmetros de solubilidade através da seguinte equação (VAN DIJK e WAKKER, 1997):

$$\chi = \frac{V_m}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (2.7)$$

onde V_m é o volume molar, R é a constante dos gases ideais e δ_1 and δ_2 são os parâmetros de solubilidade do solvente e do polímero, respectivamente.

Os parâmetros de solubilidade são calculados como proposto por HANSEN (2000): a energia de vaporização total de um líquido consiste de diversas partes individuais. Elas surgem de forças de dispersão atômica (E_D), dipolos permanentes (E_P) e pontes de hidrogênio (E_H). A energia de coesão total, E , é a soma das energias individuais,

$$E = E_D + E_P + E_H \quad (2.8)$$

Dividindo-se cada um dos termos da eq. (2.8) pelo volume molar, chega-se no parâmetro de solubilidade total.

$$\begin{aligned} E/V &= E_D/V + E_P/V + E_H/V \\ \delta^2 &= \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \end{aligned} \quad (2.9)$$

Os componentes do parâmetro de solubilidade são preditos por contribuição de grupos, utilizando-se as seguintes equações (VAN KREVELEN, 1990):

$$\delta_d = \sum F_{di}/V \quad \delta_p = \sqrt{\sum F_{pi}^2}/V \quad \delta_h = \sqrt{\sum E_{hi}}/V \quad (2.10)$$

onde F_{di} , F_{pi} e E_{hi} são específicos para cada grupo.

D_0 , K_{21} - T_{g1} , (K_{11}/γ)

Estes são parâmetros relativos ao solvente e os valores previamente coletados da literatura por ZIELINSKI e DUDA (1992) foram utilizados na tese.

$(K_{12}/\gamma)(K_{22}-T_{g2}+T)$ (WANG, LV *et al.*, 2007)

Estes são parâmetros de volume livre para o polímero. Com a ajuda da equação de Williams-Landel-Ferry (WLF), os parâmetros são determinados a partir da regressão de dados de temperatura-viscosidade de polímeros puros, de tal forma que a medição da viscoelasticidade do polímero deve ser feita antes do cálculo dos coeficientes de difusão.

De acordo com o modelo de Vrentas e Duda, o volume livre de um polímero, $\hat{V}_{FH2}$, na região de comportamento elastomérico pode ser expresso por

$$\frac{\hat{V}_{FH2}}{\gamma} = (K_{12}/\gamma)(K_{22} - T_{g2} + T) \quad (2.11)$$

O volume livre definido pela teoria de Vrentas e Duda pode ser considerado como a porção na qual os segmentos do polímero podem ajustar a sua configuração sem energia adicional. Por isso, WANG *et al.* (2007) assumiram que o volume livre da teoria de Vrentas e Duda fosse igual ao volume livre como definido pela teoria de WLF:

$$\frac{\hat{V}_{FH2}}{\gamma} = Vf \quad (2.12)$$

onde $V(= \frac{1}{\rho})$ é o volume específico do polímero à temperatura T, que pode ser estimado pela equação de estado de Sanchez-Lacombe (SL EOS) e f é fração de volume livre do polímero como definido na teoria de WLF. Aplicando uma série de

considerações, WANG *et al.* (2007) propuseram a seguinte equação relacionando a SL EOS com os parâmetros de volume livre do polímero

$$\frac{\hat{V}_{FH2}}{\gamma} = V \left\{ 0,025 + \int_{T_{g2}}^T \left[\left(1 + \frac{\tilde{P}}{\tilde{\rho}^2} \right) / \left(T \left[\frac{\tilde{T}}{1 - \tilde{\rho}} - 2 \right] \right) \right] dT \right\} \quad (2.13)$$

onde V pode ser estimado por

$$\tilde{\rho} = 1 - \exp \left[- \left(\tilde{\rho}^2 + \tilde{P} \right) / \tilde{T} - \tilde{\rho} \right] \quad (2.14)$$

com as seguintes definições

$$\tilde{\rho} = \rho / \rho^*, \quad \tilde{T} = T / T^*, \quad \tilde{P} = P / P^* \quad (2.15)$$

onde ρ^* , T^* e P^* são os parâmetros característicos da densidade, temperatura e pressão, respectivamente. Estes parâmetros são listados por RODGERS (1993).

Este método elimina a necessidade da utilização de dados de viscoelasticidade para determinação dos parâmetros de volume livre para o polímero. Adicionalmente, não apenas a temperatura e concentração, como também a pressão influenciam a difusividade. Os únicos parâmetros novos introduzidos por este modelo (ρ^* , T^* e P^*) são os três parâmetros da SL EOS.

Capítulo 3

Metodologia e Resultados: Nanoprecipitação

3.1 Produção em laboratório

Dentro do projeto Rede Nanocosméticos, descrito no Capítulo 1, foi escolhido o filtro solar (FPS) benzofenona-3 (BZ3), para ser estudado pelos diferentes grupos de pesquisa que integram a Rede. No grupo da Prof^a Sílvia S. Guterres (Faculdade de Farmácia – UFRGS), este FPS foi encapsulado em nanocápsulas de poli(ϵ -caprolactona), sendo então esta formulação (PAESE, 2008) utilizada como base para este trabalho (cf. Tabela 3.1).

Tabela 3.1: Formulação de nanocápsulas de benzofenona-3.

Fase Orgânica	
Poli(ϵ -caprolactona) (PCL) ($M_w = 65000$)	0,100 g
Monoestearato de Sorbitano (Span 60 [®])	0,0766 g
Triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico (Miglyol 810 [®])	0,333 g
Benzofenona-3	0,03
Acetona	27 mL
Fase Aquosa	
Polissorbato 80 (Tween 80 [®])	0,0766 g
Água MiliQ	53 mL

A nanoprecipitação é feita da seguinte forma: inicialmente é preparada a fase orgânica que contém o polímero, solvente, fármaco, óleo e tensoativo, sob temperatura controlada de 40°C. O meio aquoso consiste de água miliQ e tensoativo hidrofílico. Sob agitação e por meio de um funil, a fase orgânica é adicionada à fase aquosa. Em seguida, a suspensão formada é agitada por 10 minutos. Depois de encerrada esta etapa, o solvente e o excesso de água são removidos por meio de evaporação a pressão reduzida.

As características das nanocápsulas resultantes da formulação padrão apresentadas na Tabela 3.1 (PAESE, 2008) são mostradas na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Características das nanocápsulas de benzofenona-3.

Diâmetro [nm]	245 ± 5
Polidispersão	$0,191 \pm 0,01$
Potencial Zeta [mV]	$-10,47 \pm 0,86$
pH	$6,6 \pm 0,1$
Teor [mg/mL]	$3,12 \pm 0,09$
Taxa de associação [%]	99,96

Na dissertação de Paese (2008), foram analisadas suspensões de nanopartículas cuja concentração final de BZ3 variou entre 1 e 15 mg/mL. A formulação apresentada na Tabela 3.1 corresponde àquela de 3 mg/mL. Na dissertação foi verificado que “Todas as suspensões apresentaram diâmetros médios próximos a 250 nm e índices de polidispersão inferiores a 0,30, indicando a homogeneidade na distribuição de tamanho de partícula das amostras. O aumento da concentração de BZ3 não ocasionou alteração do diâmetro das nanocápsulas....O potencial zeta para todas as amostras foi de aproximadamente -10 mV, valor este considerado adequado para manter o sistema sem agregação e precipitação das nanoestruturas, devido a repulsão eletrostática que as mesmas apresentam resultante da densidade de carga da superfície” (PAESE, 2008).

Adicionalmente, “os teores experimentais obtidos foram próximos as concentrações teóricas para todas as formulações. As taxas de associação foram superiores a 99% para todas as nanocápsulas, independentemente da concentração de BZ3. As taxas de associação indicam elevada capacidade de encapsulação da BZ3 pelos sistemas, provavelmente devido a alta solubilidade da BZ3 em Miglyol 810[®] (210 mg/mL), determinada experimentalmente” (PAESE, 2008).

A micrografia das suspensões para 2 valores de concentração de BZ3 pode ser vista na Figura 3.1. Todas as amostras permaneceram estáveis durante 90 dias de armazenagem em temperatura ambiente e ao abrigo da luz.

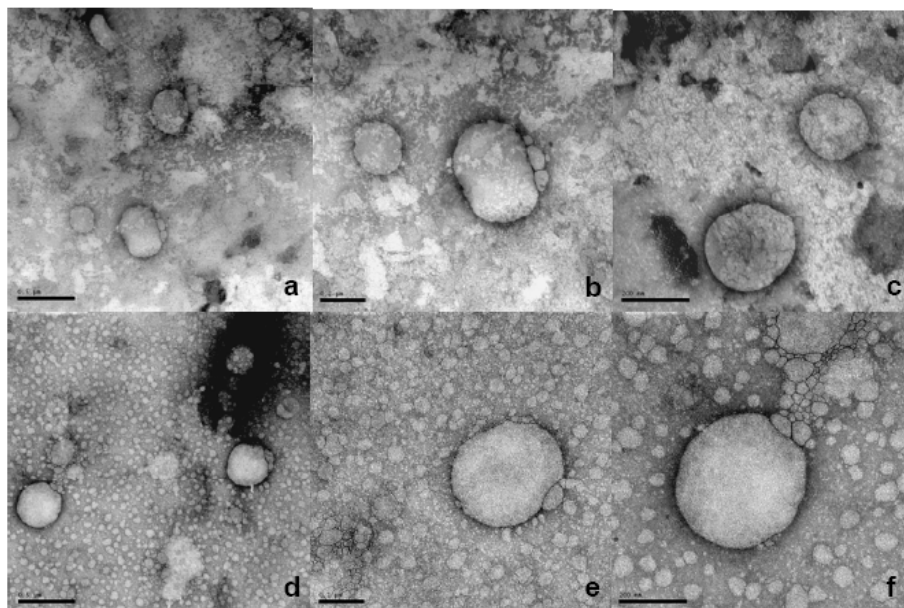


Figura 3.1: Fotomicrografias obtidas por MET das suspensões de nanocápsulas poliméricas contendo diferentes concentrações de BZ3 (a: 1 mg/mL, 50.000x; b: 1 mg/mL, 100.000x; c: 1 mg/mL, 150.000x; d: 5 mg/mL, 50.000x; e: 5 mg/mL, 100.000x; f: 5 mg/mL, 150.000x).

[Fonte: PAESE (2008)]

3.1.1 Análises Realizadas

Foram realizadas análises de Diâmetro médio, Polidispersão, Potencial Zeta e pH, como descrito a seguir.

Diâmetro médio e Índice de Polidispersão

O diâmetro médio de partículas foi medido pelo método de Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS – *Dynamic Light Scattering*) utilizando o Zetasizer Nano®, produzido pela Malvern (www.malvern.com). A medida (Figura 3.2) envolve direcionar um feixe de laser para uma amostra altamente diluída e contabilizar a luz espalhada em um fotomultiplicador posicionado em um determinado ângulo (URBAN e TAKAMURA, 2002).

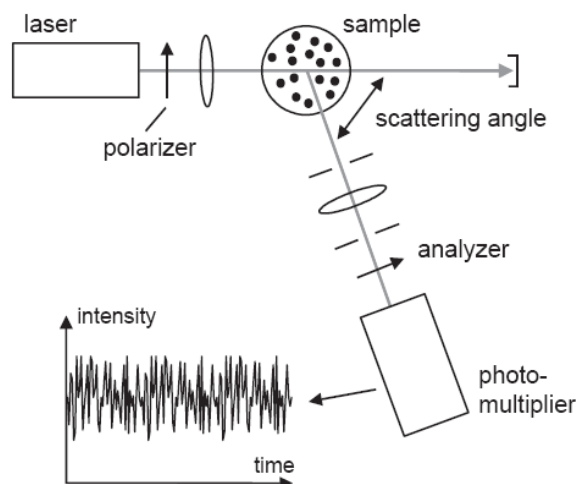


Figura 3.2: Espalhamento Dinâmico de Luz.

Aparato experimental e flutuações de intensidade.

A intensidade de luz espalhada que atinge o detector é determinada pela interferência mútua das ondas de luz espalhadas pelas partículas individuais na dispersão. O movimento Browniano das partículas produz as flutuações correspondentes de intensidade no detector. A frequência média dessas flutuações, que em DLS é determinada pela autocorrelação da intensidade do espalhamento, é proporcional ao coeficiente de difusão das partículas. O diâmetro hidrodinâmico de partícula (d) pode ser então calculado do coeficiente de difusão medido, D , usando a equação de Stokes-Einsten:

$$D = \frac{k_B T}{3\pi\mu d} \quad (3.1)$$

Onde k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura e μ é a viscosidade da fase aquosa. Se for possível considerarem-se as esferas rígidas e sem interação entre si, o diâmetro hidrodinâmico é igual ao diâmetro de partícula.

Se a distribuição por intensidade consiste apenas de um único pico, então não é necessário convertê-lo em distribuição por volume através da teoria de Mie (MALVERN, 2009). Se os parâmetros óticos estiverem corretos, aquela conversão retorna não mais que um pico com forma ligeiramente diferente. No entanto, se a distribuição apresenta uma cauda considerável ou mais de um pico, então a teoria de Mie deve ser aplicada, de modo a obter-se uma visão mais realista da cauda ou do segundo pico.

Uma forma bastante simples de descrever a diferença entre as distribuições por intensidade, número e volume é considerar duas populações de partículas esféricas com diâmetros de 5 nm e 50 nm presentes em igual proporção (Fig. 3.3). Se a distribuição por número destas 2 populações for plotada, uma figura consistindo de 2 picos (posicionados em 5 e 50 nm) de razão 1:1 será obtido. Se a distribuição por número for convertida em volume, então a razão entre os dois picos será de 1:1000 (porque o volume de uma esfera é igual a $4/3\pi(d/2)^3$). Agora, se for feita a conversão para intensidade, uma razão de 1:1.000.000 será obtida entre os dois picos (porque a intensidade do espalhamento é proporcional à d^6 (MALVERN, 2009).

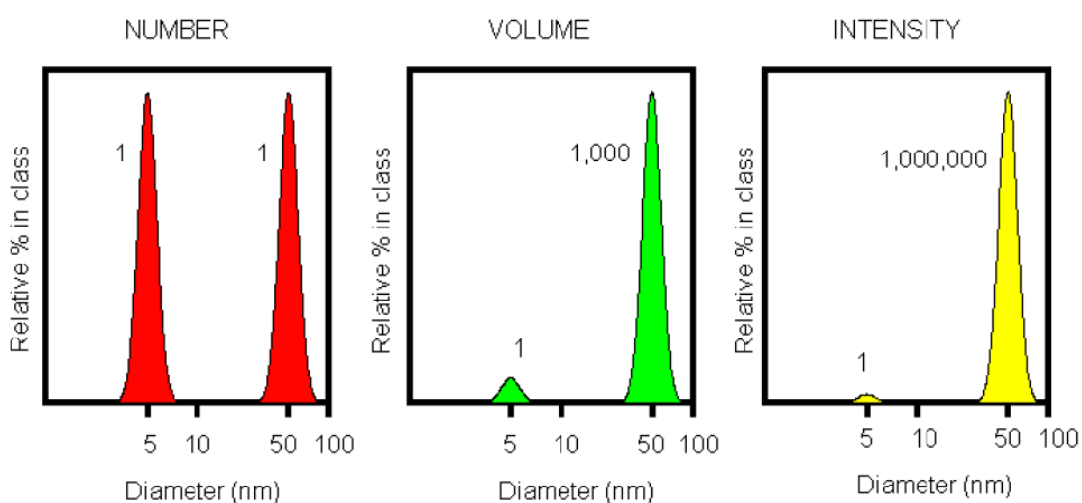


Figura 3.3: Distribuições por número, volume e intensidade de uma mistura bimodal de 5 e 50 nm, presentes em igual quantidade.

Este método pode ser utilizado na determinação de diâmetro de partículas na faixa de 5 nm a 5 μ m. No entanto, para evitar imprecisões devido ao espalhamento múltiplo e a interações entre as partículas, que influenciam a difusão, as medidas devem ser feitas em amostras diluídas na faixa de $10^{-5} - 10^{-2}$ % [m/m].

A polidispersão é um parâmetro calculado da análise da função de autocorrelação em medidas de espalhamento dinâmico de luz. Nesta análise, assume-se que as partículas possuem um único tamanho e um ajuste exponencial simples é aplicado à função de autocorrelação (MALVERN, 2007). A polidispersão pode ser definida nos seguintes termos:

- Índice de Polidispersão (PdI) $\equiv$ Variância Relativa;
- Polidispersão (Pd) $\equiv$ Desvio Padrão;
- % de Polidispersão (%Pd) $\equiv$ Coeficiente de variação $\equiv$ (PdI)^{1/2} x 100.

Considere por exemplo, a distribuição mostrada na Figura 3.4, resultante da análise de uma amostra no instrumento Zetasizer Nano. A análise (linha azul) indica tamanho médio de 157,4 nm e índice de polidispersão de 0,222. Supondo-se que exista uma única família de partículas com distribuição gaussiana (representada pela distribuição monomodal na Figura 3.4), o desvio padrão relativo ou % de Polidispersão (%Pd) para esta distribuição hipotética seria de 47%, sugerindo uma distribuição larga. Na realidade, a amostra é composta por uma mistura de padrões de 60 e 200 nm (linha vermelha), como indicado na figura, com distribuição estreita e pequena polidispersão para ambas as famílias de partículas.

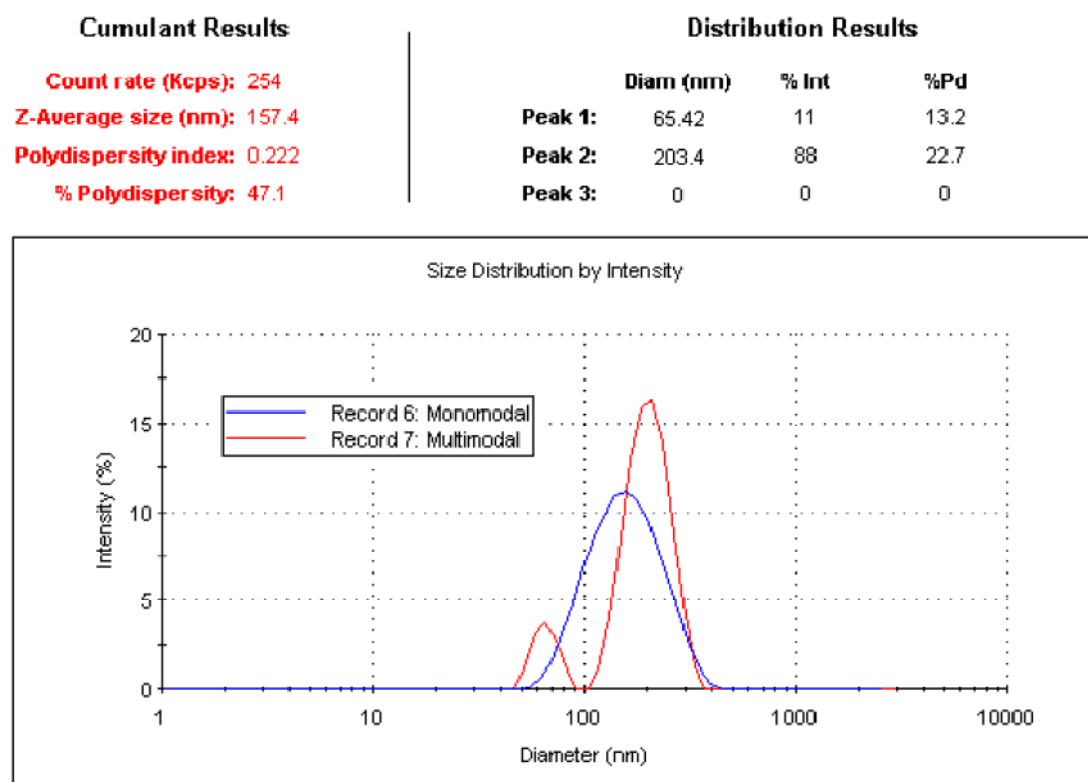


Figura 3.4: Resultados da análise de padrões de 60 e 200 nm no ZetaSizer Nano
(Fonte: MALVERN, 2007).

Como explicado na Introdução, este trabalho analisará a possibilidade de se utilizar membranas para a concentração das nanocápsulas. Nesse processo, as nanocápsulas são

submetidas a pressões de até 4 bar, por um período razoável de tempo. Desta forma, é importante verificar se a qualidade das nanocápsulas apresenta alguma alteração nas suas características após o processo de separação.

O diâmetro médio e o índice de polidispersão das suspensões de nanocápsulas foram determinados, após diluição das amostras em água MiliQ, usando o Zetasizer Nano (Malvern).

Cargas de Superfície (Potencial Zeta)

A maioria das partículas dispersas em um sistema aquoso adquirem carga na superfície, principalmente por ionização de grupos ou adsorção de espécies carregadas. As cargas da superfície modificam a distribuição dos íons na interface, resultando em uma camada ao redor da partícula diferente da solução. O Potencial Zeta é uma das principais forças que mediam as interações interpartículas. Partículas com alto Potencial Zeta e mesmo sinal de carga, seja positivo ($> +30$ mV) ou negativo (< -30 mV), irão se repelir. Para moléculas e partículas pequenas e com densidade baixa o suficiente para permanecerem em suspensão, um alto Potencial Zeta confere estabilidade, isto é, a solução ou dispersão terá menor tendência à agregação (MALVERN, Consultado em 08/11/2007).

O Potencial Zeta das suspensões de nanocápsulas foram determinados, após diluição das amostras em NaCl 1mM, usando o Zetasizer Nano (Malvern).

3.1.2 Aspectos Estudados

- ✓ Tendo em vista a possibilidade de recuperação do solvente, como mencionado no Capítulo 1, foi investigado qual seria a **máxima quantidade possível de água** na acetona que não provocasse a precipitação de qualquer um dos componentes da fase orgânica. A determinação deste valor nos permitirá definir o grau de pureza do solvente a ser recuperado em coluna de destilação;
- ✓ No caso de se utilizar a acetona já com uma fração de água é importante avaliar a possibilidade de **reduzir a quantidade de água na fase aquosa**. Em caso afirmativo, deve ser avaliada também se a **presença de água na fase orgânica influencia a qualidade das nanocápsulas resultantes**;

- ✓ Outro fator estudado foi a **velocidade de adição** da fase orgânica durante a nanoprecipitação;
- ✓ Foi estudada também a influência da **velocidade de agitação** durante a nanoprecipitação.

O resultado obtido para cada um destes itens será descrito nas seções seguintes. Cabe salientar que todos os testes foram realizados com água destilada e deionizada ao invés de água MiliQ devido a não disponibilidade deste tipo de água no Departamento de Engenharia Química.

Nos experimentos descritos nas seções 3.2, 3.3 e 3.4 foi utilizado agitador magnético e funil de adição, exceto pela seção 3.4 onde foi avaliado o resultado da utilização de bomba peristáltica. As amostras foram analisadas, a não ser quando mencionado o contrário, sem a remoção do solvente.

3.2 Máxima quantidade possível de água na acetona

Este experimento foi realizado através de titulação até a turvação da amostra. Foi utilizada uma bureta de 5 mL e volume inicial de amostra de 100 mL. A titulação foi feita com o erlenmeyer em banho-maria de modo a manter a temperatura constante e igual a 40°C, que é a mesma temperatura na qual a fase orgânica é preparada. A titulação era encerrada quando se observava a turvação da amostra. Esta análise foi feita para os dois principais componentes com baixa solubilidade no solvente isolados, o PCL e o monoestearato de sorbitano.

Na Tabela 3.3 pode-se ver que para a concentração da formulação padrão (assinalada em cinza), o valor máximo possível de água na fase orgânica é 10% [v/v]. Já na Tabela 3.4 vê-se que com 8,6% v/v de água na fase orgânica já ocorre a precipitação de monoestearato. Decidiu-se então fixar este limite em 8% para garantir que realmente não haveria precipitação do polímero nem do monoestearato durante a preparação da fase orgânica. Cabe salientar que estes resultados são válidos apenas para temperatura de 40°C.

Tabela 3.3: Avaliação do efeito da presença de água na fase orgânica sobre a PCL.

Concentração [g/mL]	Conc. Efetiva* [g/mL]	% máximo de água [v/v]
1,70E-03	1,73E-03	11,1
2,70E-03	2,62E-03	10,8
3,70E-03	3,68E-03	10,1
4,70E-03	4,75E-03	10,0
5,70E-03	5,73E-03	9,1

* Concentração calculada a partir da quantidade de PCL realmente pesada.

Tabela 3.4: Avaliação do efeito da presença de água na fase orgânica sobre o monoestearato de sorbitano.

Concentração [g/mL]	Conc. Efetiva* [g/mL]	% máximo de água [v/v]
8,40E-04	8,47E-04	11,4
1,84E-03	1,85E-03	9,5
2,84E-03	2,85E-03	8,6
3,84E-03	3,84E-03	não dissolve
4,84E-03	4,84E-03	não dissolve

* Concentração calculada a partir da quantidade de monoestearato realmente pesada.

Para as concentrações de 3,84E-03 e 4,84E-03 g/mL não foi possível dissolver todo o monoestearato, mesmo após a solução ficar 5 horas sob agitação à temperatura de 40°C. Isto parece indicar um potencial para redução deste tensoativo na formulação.

3.3 Redução de água na Fase Aquosa

O objetivo deste teste foi verificar se é possível reduzir a quantidade de água na fase aquosa. Caso isto seja possível, serão acrescentadas ao processo duas grandes vantagens:

- (i) redução do consumo de água e, conseqüentemente, a redução do efluente; e,
- (ii) como normalmente é utilizada água com alto grau de pureza, a redução no consumo de água leva à diminuição do custo operacional do processo.

Para tanto, foram preparadas amostras contendo 0%, 2%, 4%, 6% e 8% v/v de água na fase orgânica. Como nestes casos já existe uma porção de água na fase orgânica, esta foi subtraída do volume total da fase aquosa, conforme mostrado na Tabela 3.5.

Tabela 3.5: Redução de água na fase aquosa.

Fase Orgânica (F.O.)	0%	2%	4%	6%	8%
	F1	F2	F3	F4	F5
Benzofenona [g]	0,0605	0,0599	0,06	0,0602	0,0605
Span [g]	0,1538	0,1535	0,1536	0,1541	0,1532
PCL [g]	0,2005	0,2	0,1999	0,1999	0,2008
Acetona [mL]	54	52,92	51,84	50,76	49,68
Água [mL]	0	1,08	2,16	3,24	4,32
Fase Aquosa (F.A.)	0%	2%	4%	6%	8%
	F1	F2	F3	F4	F5
Tween [g]	0,1532	0,1534	0,1532	0,1536	0,1533
H2O [mL]	106	104,92	103,84	102,76	101,68
	F1	F2	F3	F4	F5
F.A. + F.O. [mL]	160	158,92	157,84	156,76	155,68
% red. H2O	0	0,675	1,35	2,025	2,7

Cada suspensão de nanocápsulas resultante das formulações foi separada em duas alíquotas. Em uma delas foi retirado o solvente e o excesso de água em rotavapor e na outra foram feitas as análises de diâmetro e potencial zeta contendo ainda a acetona. Cada análise foi feita em triplicata. Os resultados são mostrados na Tabela 3.6.

Tabela 3.6: Resultados da redução de água na fase aquosa em amostras analisadas *contendo solvente*.

Amostras com solvente	Diâmetro médio [nm]	Potencial Zeta [mV]	Polidispersão	pH
F1c	224 ± 5	-13,7 ± 0,6	0,113 ± 0,011	6,98 ± 0,14
F2c	219 ± 5	-13,0 ± 0,7	0,121 ± 0,033	7,01 ± 0,19
F3c	218 ± 7	-14,5 ± 1	0,123 ± 0,021	6,98 ± 0,17
F4c	217 ± 8	-13,6 ± 1	0,113 ± 0,034	6,91 ± 0,02
F5c	220 ± 6	-15 ± 0,9	0,107 ± 0,010	6,87 ± 0,02

Tabela 3.7: Resultados da redução de água na fase aquosa em amostras analisadas *sem solvente*.

Amostras sem solvente	Diâmetro médio [nm]	Potencial Zeta [mV]	Polidispersão	pH
F1s	229 ± 2	-13,3 ± 0,6	0,168 ± 0,014	6,90 ± 0,00
F2s	230 ± 2	-13,6 ± 0,7	0,168 ± 0,015	6,86 ± 0,04
F3s	222 ± 1	-13,5 ± 1	0,171 ± 0,021	6,78 ± 0,03
F4s	224 ± 1	-14,1 ± 0,2	0,151 ± 0,008	6,81 ± 0,06

F5s	216 ± 2	-15,1 ± 0,9	0,154 ± 0,012	6,97 ± 0,12
-----	---------	-------------	---------------	-------------

De acordo com Pinto (2004), considerando que dois conjuntos de dados com $(\bar{X}_1, s_1^2, N_1)$ e $(\bar{X}_2, s_2^2, N_2)$ estão disponíveis, onde $\bar{X}_i$ é a média amostral, s_i^2 é a variância amostral e N_i é o número de amostras. Deseja-se saber se as médias podem ser consideradas diferentes. Admite-se que as medidas amostrais flutuam de acordo com a distribuição normal.

Como os dados flutuam normalmente, as médias amostrais também flutuam normalmente com variâncias desconhecidas e iguais a $\frac{\sigma_1^2}{N_1}$ e $\frac{\sigma_2^2}{N_2}$. A diferença entre as médias amostrais, $D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$, flutua com a variância $\sigma_D^2 = \frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}$. Se as populações são similares, $\sigma_D^2 = \sigma^2 \left[\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right]$, $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$. Admitindo-se que as médias são iguais, porque as populações são semelhantes, e que se conhece a variância verdadeira dos dados σ^2 , então a variável

$$u = \frac{D}{\sigma_D} \quad (3.2)$$

tem distribuição normal, com média zero e variância igual a 1. Assim,

$$-u_1 \sigma_D < D < u_2 \sigma_D \quad (3.3)$$

Se a variância real não é conhecida, admitindo-se que os conjuntos são similares e que têm a mesma variância verdadeira, então

$$s_{1+2}^2 = \frac{v_1 s_1^2 + v_2 s_2^2}{v_1 + v_2} \quad (3.4)$$

é uma estimativa melhor da variância da medida, com $v_1 + v_2$ graus de liberdade. Assim,

$$s_D^2 = s_{1+2}^2 \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right) \quad (3.5)$$

é uma estimativa da variância de D , com $v_1 + v_2$ graus de liberdade. Logo, a variável

$$t = \frac{D}{s_D} \quad (3.6)$$

segue a distribuição t, com $v_1 + v_2$ graus de liberdade, de forma que

$$-t_1 s_D < D < t_2 s_D \quad (3.7)$$

Tabela 3.8: Comparação estatística entre os valores de diâmetro em amostras analisadas com e sem solvente.

	D	s_D^2	s_D	t	Intervalo*	As médias são estatisticamente iguais?
F1	-3,87	9,904	3,147	-1,229	-2,776<t<2,776	sim
F2	-10,2	10,45	3,233	-3,145	-2,776<t<2,776	não
F3	-4,60	16,12	4,016	-1,146	-2,776<t<2,776	sim
F4	-6,43	19,70	4,438	-1,450	-2,776<t<2,776	sim
F5	4,10	11,98	3,460	1,185	-2,776<t<2,776	sim

*Para 4 graus de liberdade e 95% de confiança.

Tabela 3.9: Comparação estatística entre os valores de potencial zeta em amostras analisadas com e sem solvente.

	D	s_D^2	s_D	t	Intervalo*	As médias são estatisticamente iguais?
F1	-0,4533	0,2504	0,5004	-0,9059	-2,776<t<2,776	sim
F2	0,6133	0,3559	0,5966	1,028	-2,776<t<2,776	sim
F3	-1,027	0,6370	0,7981	-1,286	-2,776<t<2,776	sim
F4	0,4767	0,3314	0,5756	0,8281	-2,776<t<2,776	sim
F5	0,0567	0,5620	0,7497	0,07559	-2,776<t<2,776	sim

*Para 4 graus de liberdade e 95% de confiança.

Comparando os resultados da redução de água na fase aquosa com e sem solvente (cf. Tabelas 3.8 e 3.9), nota-se que:

(i) o diâmetro médio das amostras com e sem solvente foram estatisticamente iguais, exceto para a formulação 2, tanto quando se considera o erro experimental, isto é, o desvio padrão das medidas, quando o teste-t é aplicado (ver Tabela 3.8);

(ii) a média obtida para o potencial zeta, em todas as formulações, pode ser considerado estatisticamente igual de acordo com os resultados apresentados na Tabela 3.9;

(iii) o erro de medição foi menor quando as amostras foram analisadas sem solvente. Esse fato pode ser verificado visualmente no gráfico apresentado na Figura 3.5.

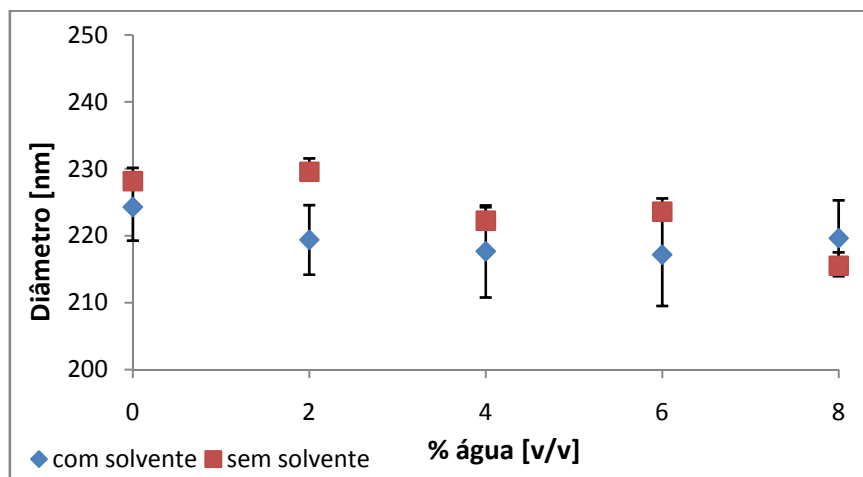


Figura 3.5: Comparação entre os diâmetros das amostras com solvente e sem solvente.

(iv) houve um aumento na polidispersão das amostras analisadas após eliminação do solvente em rotavapor. Isto ocorreu devido à distribuição neste caso ser bimodal para todas as amostras. No caso das amostras analisadas com solvente, todas apresentaram distribuição unimodal. Para exemplificar, as distribuições para a Formulação 1 analisada com e sem solvente são mostradas nas Figuras 3.6 e 3.7. Este resultado parece indicar que há um efeito negativo quando se elimina o solvente através de rotavapor sobre as nanopartículas, que leva a formação de agregados de maior tamanho.

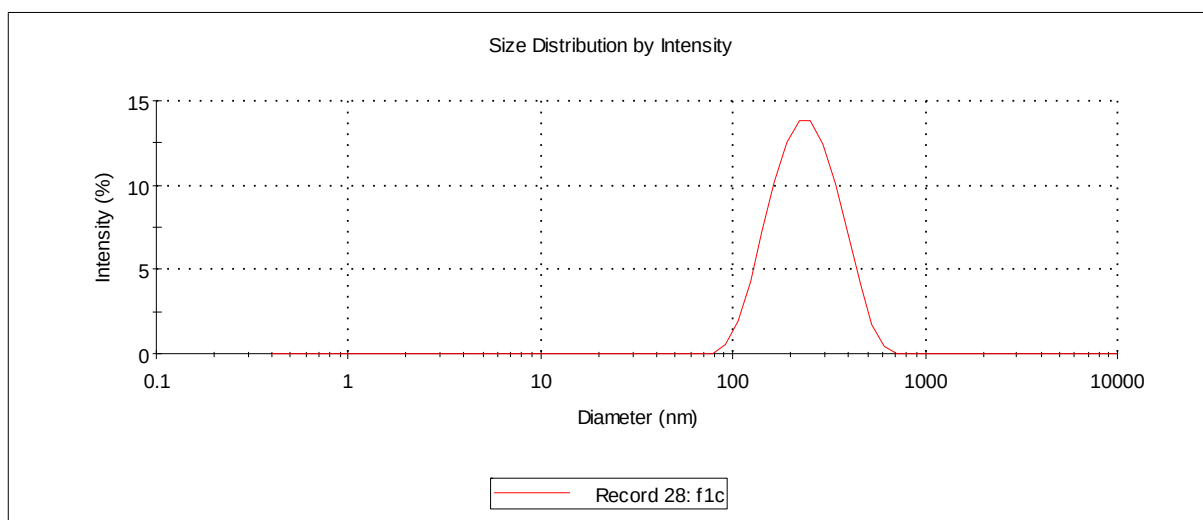


Figura 3.6: Distribuição de tamanhos para a amostra F1 analisada com solvente.

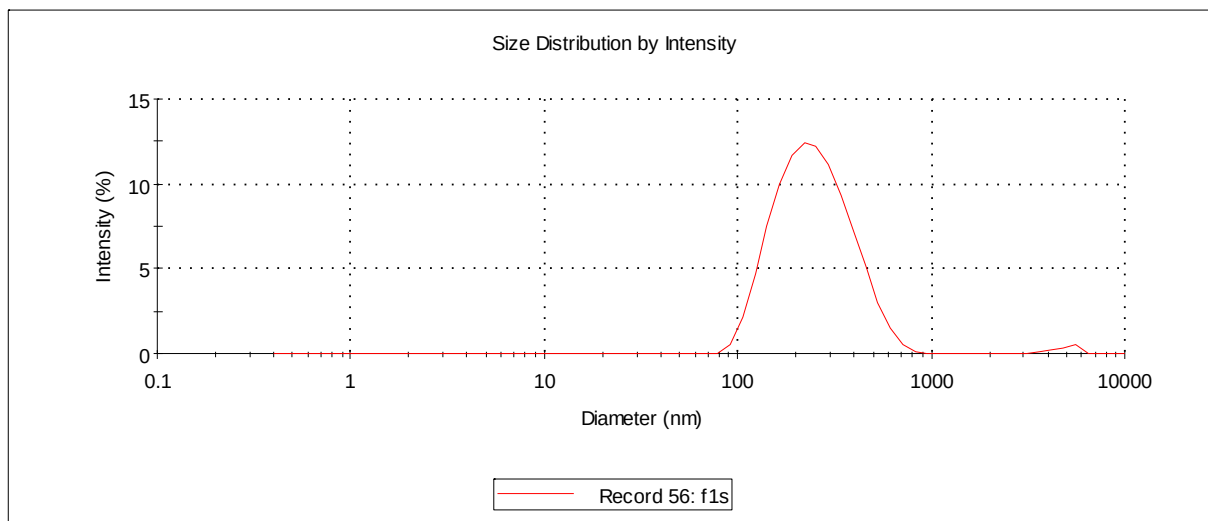


Figura 3.7: Distribuição de tamanhos para a amostra F1 analisada sem solvente.

De acordo com estes resultados, decidiu-se analisar as amostras sem a remoção prévia do solvente. Conclui-se que por este teste, não foi possível observar efeito significativo sobre os parâmetros analisados da redução de água na fase aquosa.

3.4 Velocidade de Adição da Fase Orgânica

Foi utilizada uma bomba peristáltica, marca Heidolph, para controlar a velocidade de adição da fase orgânica. Toda a tubulação, exceto pelo mangote da bomba, era de teflon. No mangote foi utilizado silicone. O diâmetro da descarga era de 2 mm, tamanho semelhante ao funil utilizado em laboratório. Os experimentos foram feitos em duplicata.

Inicialmente, foi medida a vazão obtida com esse funil. O resultado é mostrado na Figura 3.8.

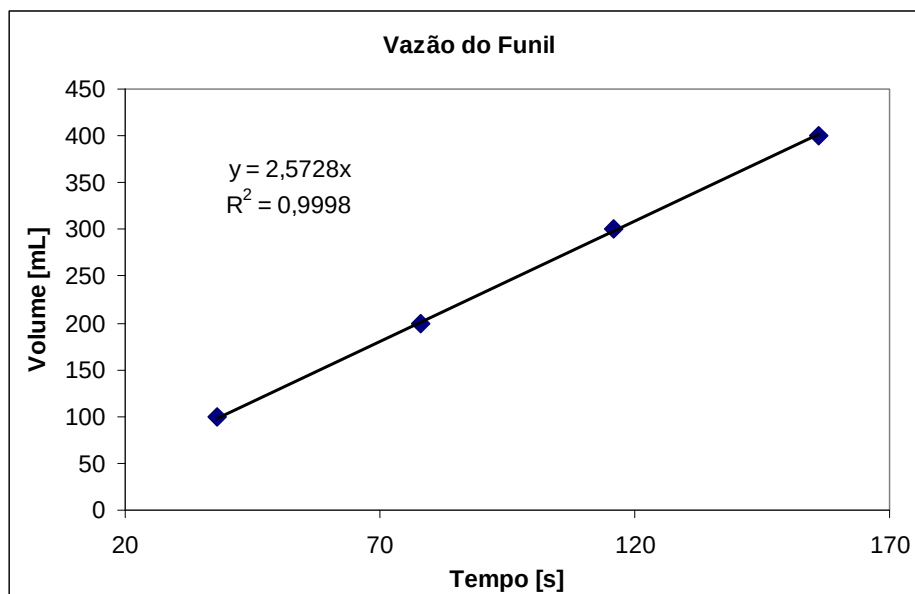


Figura 3.8: Vazão do funil utilizado em laboratório.

Vazão do funil = 2,6 mL/s $\equiv$ 9,3 L/h.

A bomba peristáltica foi utilizada nas velocidades de rotação de 50, 100 e 150 rpm. A curva de calibração da bomba pode ser vista na Figura 3.9. Na Tabela 3.10, é mostrada a velocidade de adição da Fase Orgânica em [m/s].

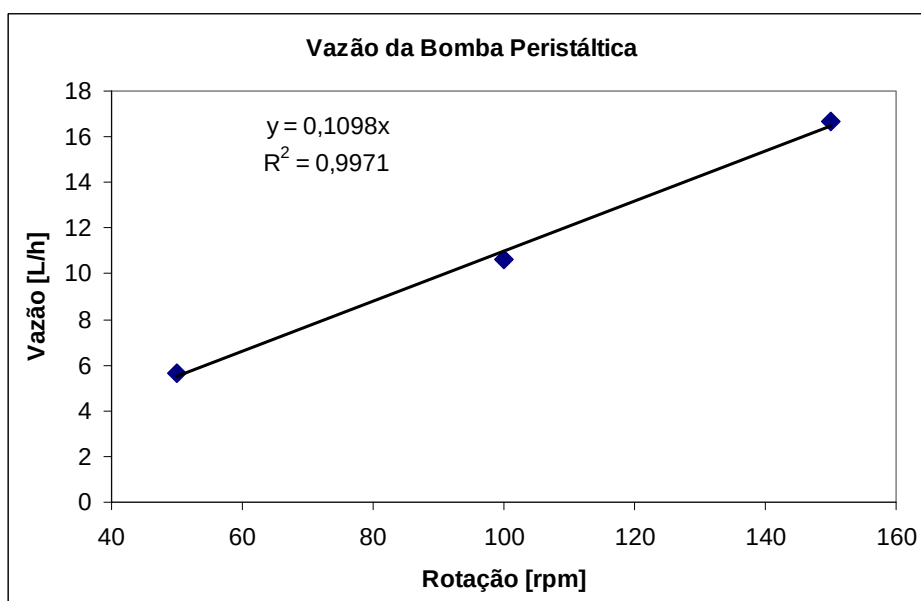


Figura 3.9: Vazão da bomba peristáltica.

Tabela 3.10: Velocidade de adição da Fase Orgânica.

Rotação [rpm]	Vazão [L/h]	Diâmetro [mm]	Área [m ²]	Vazão [m ³ /s]	Velocidade [m/s]
50	5,65	2	1,26E-05	1,57E-06	1,25E-01
100	10,6	2	1,26E-05	2,95E-06	2,35E-01
150	16,6	2	1,26E-05	4,62E-06	3,68E-01

Tabela 3.11: Resultados das amostras preparadas em 3 velocidades de adição.

Amostras	Diâmetro médio [nm]	Potencial Zeta [mV]	Polidispersão	pH
F0_50a*	236 ± 3	-3,9 ± 0,32	0,163 ± 0,018	5,01 ± 0,22
F0_50b	241 ± 4	-8,6 ± 0,23	0,154 ± 0,014	5,00 ± 0,04
F0_100a	216 ± 2	-5,8 ± 0,24	0,157 ± 0,014	4,96 ± 0,18
F0_100b	209 ± 1	-5,5 ± 0,51	0,154 ± 0,015	5,02 ± 0,08
F0_150a	205 ± 2	-4,9 ± 0,64	0,133 ± 0,010	4,93 ± 0,02
F0_150b	204 ± 1	-6,4 ± 1,1	0,127 ± 0,015	5,15 ± 0,05

* F0_ia: formulação sem água na fase orgânica, preparada com velocidade da bomba de adição *i* (50, 100 ou 150 rpm).

Os resultados mostram que houve uma pequena redução do diâmetro médio com o aumento da velocidade de adição. Este efeito é mais significativo entre a primeira e a segunda velocidade testadas.

Nota-se também que as amostras preparadas com a maior velocidade de adição apresentaram menor polidispersão. Isto é resultante dessas amostras serem as únicas a terem distribuição unimodal, conforme mostrado na Figura 3.10.

O Potencial Zeta e o pH dessas amostras ficaram bem abaixo das partículas preparadas com o funil (comparar com a Tabela 3.2). Provavelmente a água deionizada utilizada estava com o pH alterado.

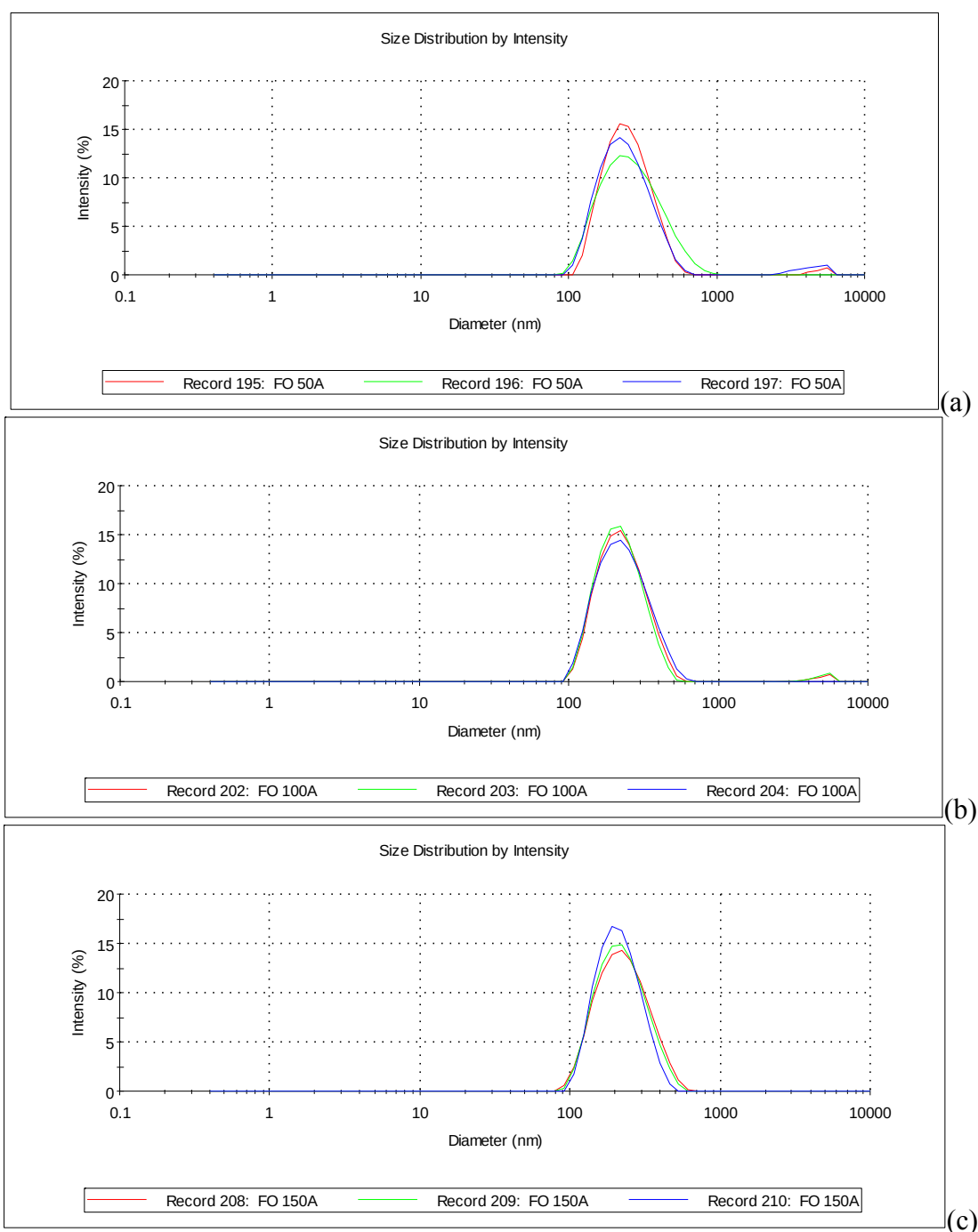


Figura 3.10: Distribuição de tamanhos das amostras preparadas com diversas velocidades de adição: (a) 0,125 m/s; (b) 0,235 m/s; (c) 0,368 m/s.

3.5 Velocidade de Agitação

Este experimento foi realizado com agitador mecânico disponível no laboratório e rotor da marca Heidolph. As dimensões geométricas são mostradas na Figura 3.11.

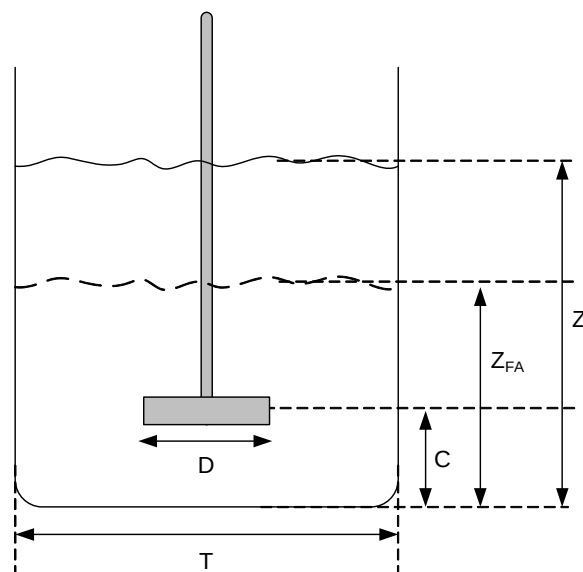


Figura 3.11: Geometria do sistema utilizado para avaliar a influência da velocidade de agitação.

Os valores numéricos das dimensões mostradas na Figura 3.11 são:

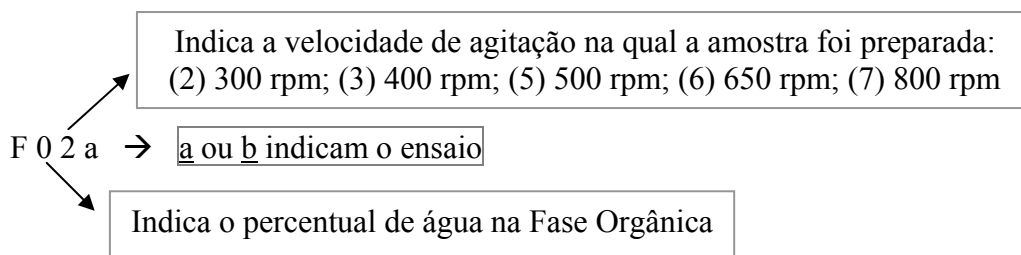
$D = 2,3 \text{ cm}$; $T = 6,9 \text{ cm}$; $C = 1,7 \text{ cm}$;

$Z_{FA} = 4 \text{ cm}$ (altura de líquido apenas com a Fase Aquosa);

$Z = 6,2 \text{ cm}$ (altura de líquido total, isto é, depois da adição da Fase Orgânica).

As amostras foram preparadas com velocidades de agitação de 300 rpm (2), 400 rpm (3), 500 rpm (4), 650 rpm (5) e 800 rpm (6). Para cada uma destas velocidades foram testadas fases orgânicas contendo 0%, 2%, 4%, 6% e 8% de água. A fase orgânica foi adicionada à fase aquosa utilizando o funil.

Todas as amostras foram preparadas em duplicata. O nome das amostras está organizado da seguinte forma:



Os resultados das análises são mostrados nas Figuras 3.12 e 3.14. No Apêndice A, pode ser encontrada a tabela com todos os resultados.

Com relação ao diâmetro médio, pode-se ver que a maioria das medidas ficou entre 200 e 300 nm, sendo que um ponto, 400 rpm da repetição 1 apresentou valor acima de 300 nm. Na Figura 3.13 pode-se ver o histograma dos resultados obtidos que mostra que 86% dos diâmetros médios das amostras ficou abaixo de 260 nm. Já para a polidispersão, 68 % dos resultados foram abaixo de 0,199, valor semelhante às partículas da formulação da Tabela 3.2.

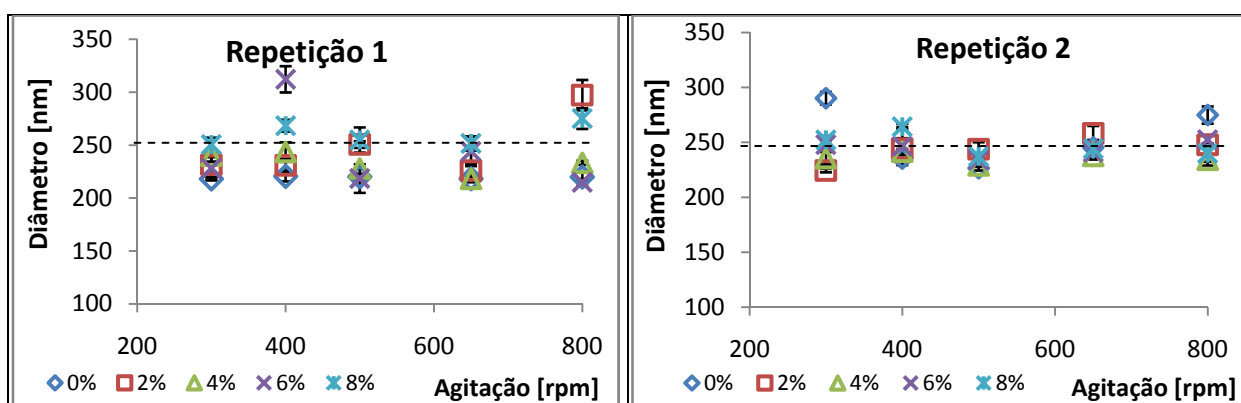


Figura 3.12: Resultados da influência da velocidade de agitação sobre o diâmetro médio das partículas. As linhas pontilhadas assinalam valor médio obtido em laboratório com o procedimento padrão.

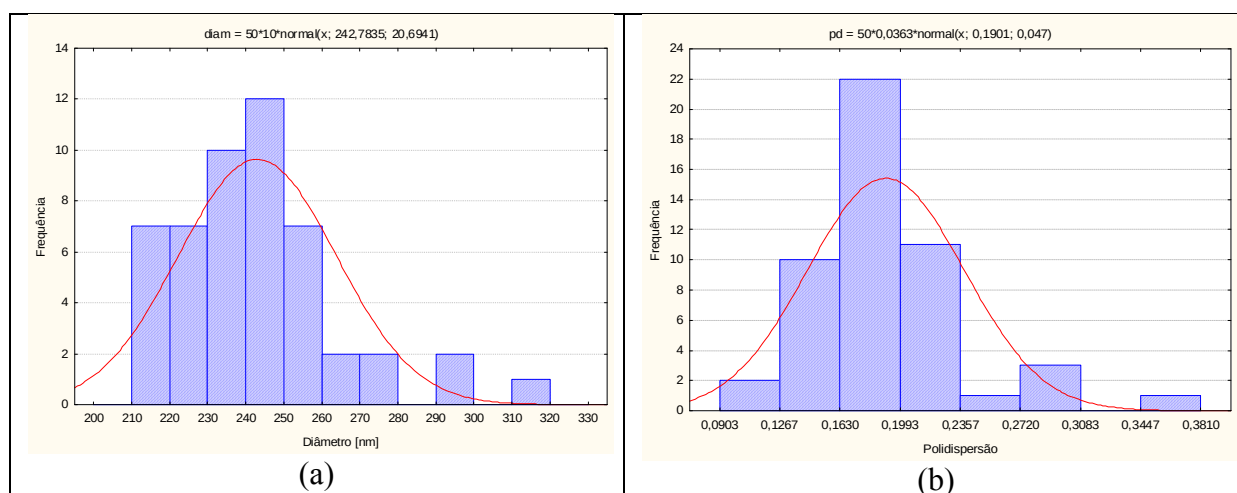


Figura 3.13: Histograma¹ – (a) diâmetro médio de partículas, (b) polidispersão.

Analisando o Potencial Zeta, vê-se que os resultados foram bem diferentes entre as duplicatas, sendo que 65% dos resultados foram de valores de potencial zeta maiores (em

¹ Todos os histogramas mostrados neste capítulo foram feitos no software *Statistica*®.

modulo) que -10 mV (cf. Figura 3.15), que é a faixa que abrange o resultado do procedimento padrão. Note que, neste caso, valores grandes de potencial zeta são desejados, visto que quanto maior o potencial da superfície menor a chance de ocorrer agregação entre as partículas.

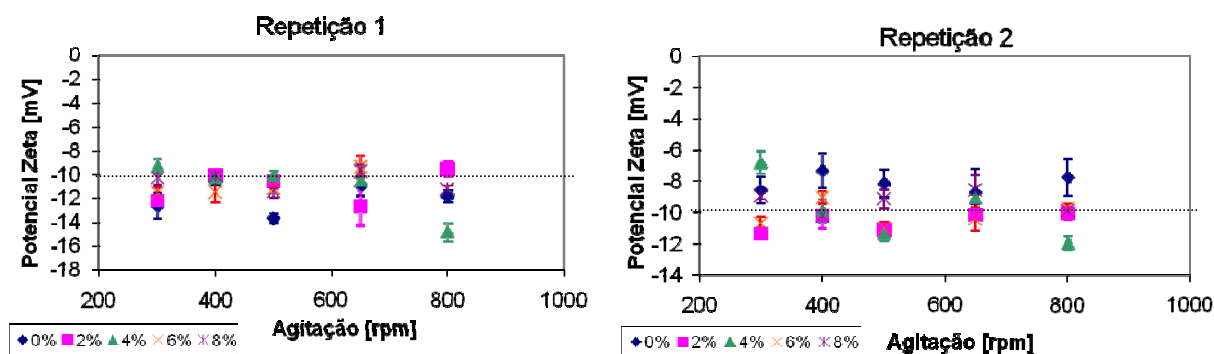


Figura 3.14: Resultados da influência da velocidade de agitação sobre o potencial zeta das partículas. As linhas pontilhadas assinalam valor médio obtido em laboratório com o procedimento padrão.

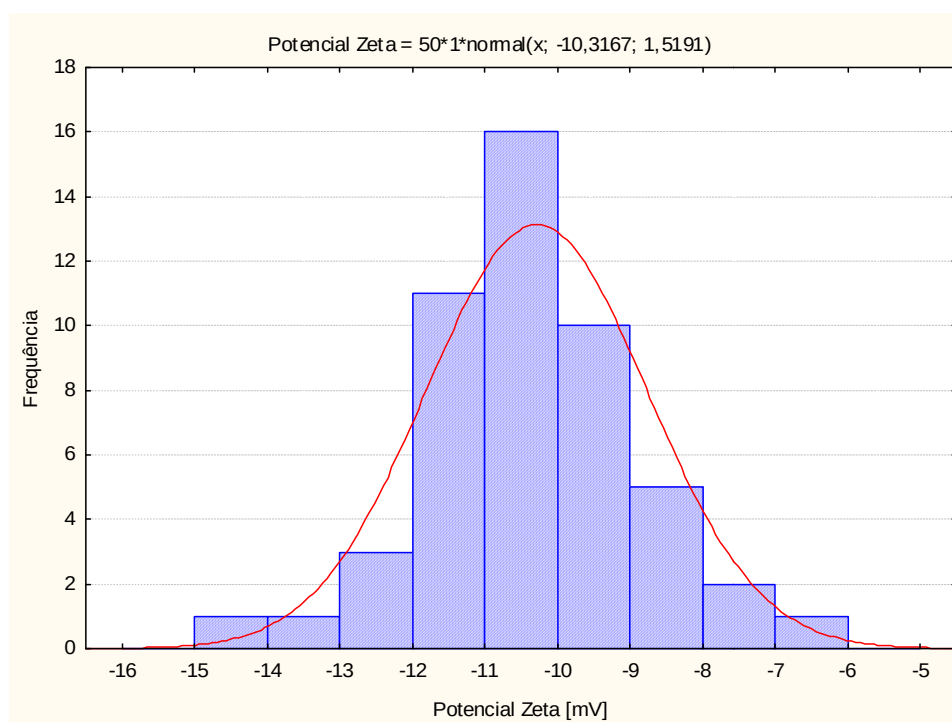


Figura 3.15: Histograma do Potencial Zeta.

Analisando-se os resultados obtidos até o presente momento, pode-se ver que o método da nanoprecipitação mostrou-se bastante robusto, não sofrendo grandes variações nas

propriedades das nanocápsulas preparadas das diferentes formas apresentadas nas subseções 3.3, 3.4 e 3.5. Esta é uma vantagem quando se pensa na preparação em escala industrial.

3.6 Conclusões Parciais – Capítulo 3

Conclusão 1: A pureza da acetona no topo da coluna de destilação para recuperação de solvente deve ser no mínimo 92% (fração volumétrica).

Conclusão 2: Não foi observado efeito significativo da redução de água na fase aquosa sobre o diâmetro médio, polidispersão, potencial zeta e pH. Este resultado permite reduzir tanto a produção de efluentes quanto o custo operacional.

Conclusão 3: A partir dos experimentos realizados, pode-se concluir que o aumento da velocidade de adição leva a tamanho médio de partícula ligeiramente menor e também a distribuição de tamanhos unimodal.

Conclusão 4: Variando-se o percentual de água na fase orgânica e a velocidade de agitação no processo de nanoprecipitação, o diâmetro de 86% das amostras foi menor que 260 nm. Os resultados de Potencial Zeta foram bem diferentes entre as duplicatas, contudo a maior parte das amostras apresentou valores em módulo maiores que 10, o que contribui para evitar a agregação das partículas.

Conclusão 5: Pode-se considerar que em todos os testes os resultados em termos de diâmetro, polidispersão e potencial zeta foram semelhantes ao da formulação padrão proposta por Paese (2008), dentro dos limites estudados.

Capítulo 4

Alternativas para a transposição de escala

Tomando como base o processo laboratorial, são propostas 4 alternativas para produção industrial das nanopartículas, sempre considerando nanocápsulas secas como produto final. Esta última etapa do pós-processamento ocorre em um *spray-drier*, conforme proposto por GUTERRES *et al.* (1999). A operação de secagem por nebulização consiste na passagem da solução ou da suspensão, através de um orifício atomizador, para a câmara de secagem sob a forma de gotículas, em co-corrente, contracorrente ou fluxo misto de ar quente, que promove a rápida secagem das gotículas. As partículas sólidas secas são, então, separadas e recolhidas, podendo apresentar-se sob a forma de pós finos, granulados ou aglomerados. Utilizando-se esta metodologia, a partir de suspensões aquosas de nanopartículas podem-se obter produtos pulverulentos. Esta característica torna estes produtos interessantes como intermediários no desenvolvimento de formas farmacêuticas compartimentadas como cápsulas e comprimidos de ampla aplicação industrial (SCHAFFAZICK, GUTERRES *et al.*, 2003).

Todas as alternativas apresentadas consideram processo em batelada, já que normalmente este tipo de produto está presente em pequenas quantidades tanto em formulações farmacêuticas, quanto em formulações cosméticas. Desta forma, estima-se que a demanda anual não justifique a produção em processo contínuo.

Na primeira alternativa, como visto na Figura 4.1, após a nanoprecipitação, toda a suspensão é alimentada em uma coluna de destilação em batelada onde parte da acetona será recuperada e reaproveitada no processamento. Esta coluna deve operar em pressão reduzida já que existe uma limitação de temperatura em torno de 40°C para o processamento das nanopartículas, devido à instabilidade das mesmas acima desta temperatura. Operar em pressão reduzida gera uma série de custos adicionais, quais sejam, sistema de vácuo e uso de fluido refrigerante no condensador.

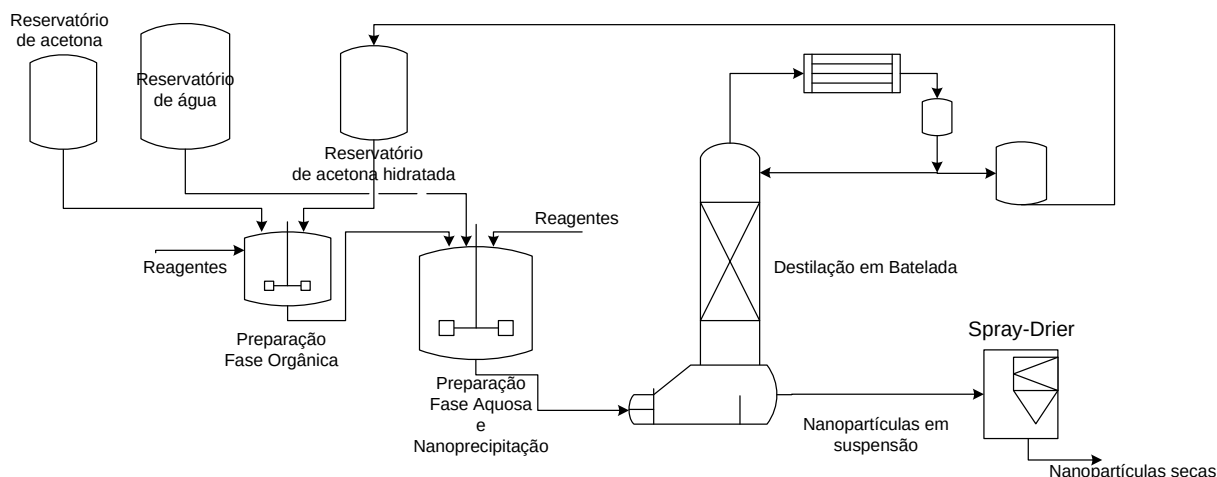


Figura 4.1: Alternativa 1 para a produção de nanocápsulas.

Na segunda alternativa, a nanoprecipitação ocorre em um misturador estático, como destacado na Figura 4.2. Esta alternativa apresenta a vantagem da etapa de nanoprecipitação poder ser feita de maneira contínua tendo, no entanto, a limitação de que a preparação das fases ainda seria feita em batelada. Note que nesta alternativa um novo equipamento e mais duas bombas são adicionados e nenhum outro é suprimido, isto é, o tanque onde antes ocorria a nanoprecipitação continua existindo, pois ele também serve para a preparação da fase aquosa, embora o seu tamanho possa ser reduzido e o agitador possa ter uma redução na sua potência total.

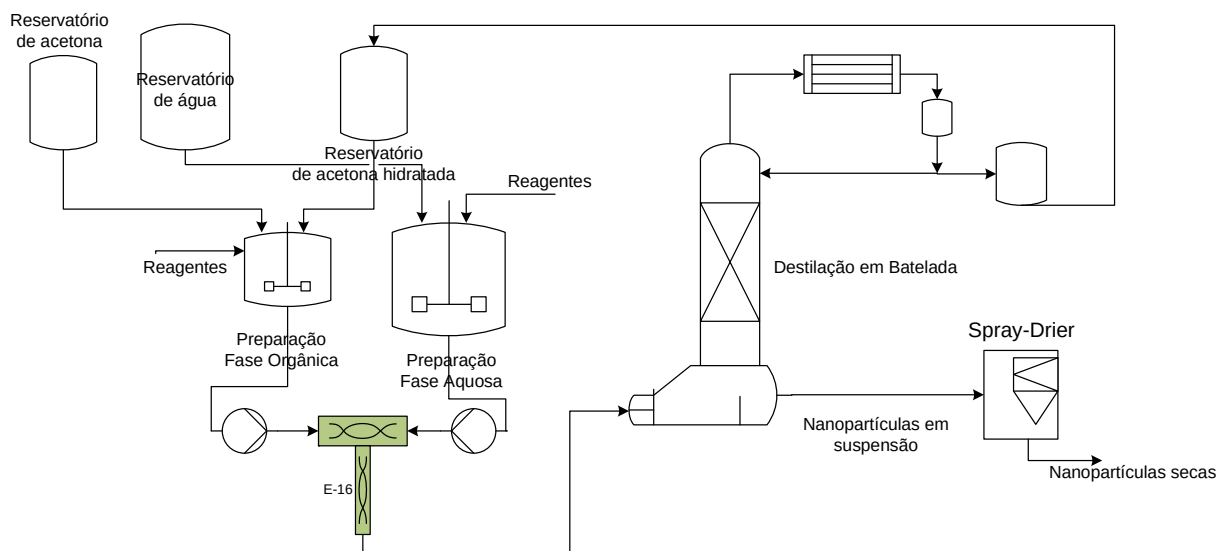


Figura 4.2: Alternativa 2 para a produção de nanocápsulas.

Na alternativa 3 foi acrescentada a etapa de microfiltração por membranas cerâmicas anterior à destilação de forma a separar as nanopartículas da corrente que será posteriormente destilada. Desta forma, além de quantidades menores serem processadas, pode-se proceder a

destilação em pressão atmosférica. Cabe salientar que, devido à presença de solvente, membranas poliméricas estão descartadas para esta aplicação. Desta forma, propõe-se a utilização de membranas cerâmicas cujo preço do sistema como um todo (membranas, módulos, bombas, válvulas etc.), no entanto, ainda é alto, em torno de US\$ 3.000,00/m² (WAGNER, 2001). Adicionalmente, quanto mais rápido se deseja concentrar a suspensão, mais oneroso ele se torna devido à necessidade de maior área de membranas.

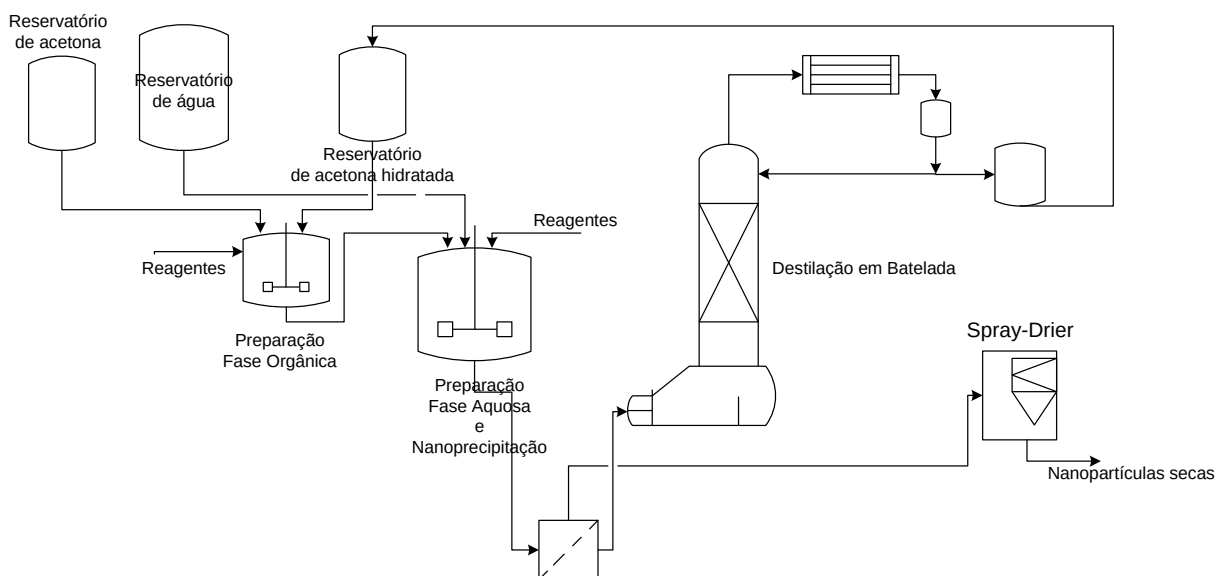


Figura 4.3: Alternativa 3 para a produção de nanocápsulas.

A alternativa 4 é uma mescla das alternativas 2 e 3, já que se propõe que a nanoprecipitação ocorra no misturador estático, existindo também a concentração da suspensão através de membranas cerâmicas.

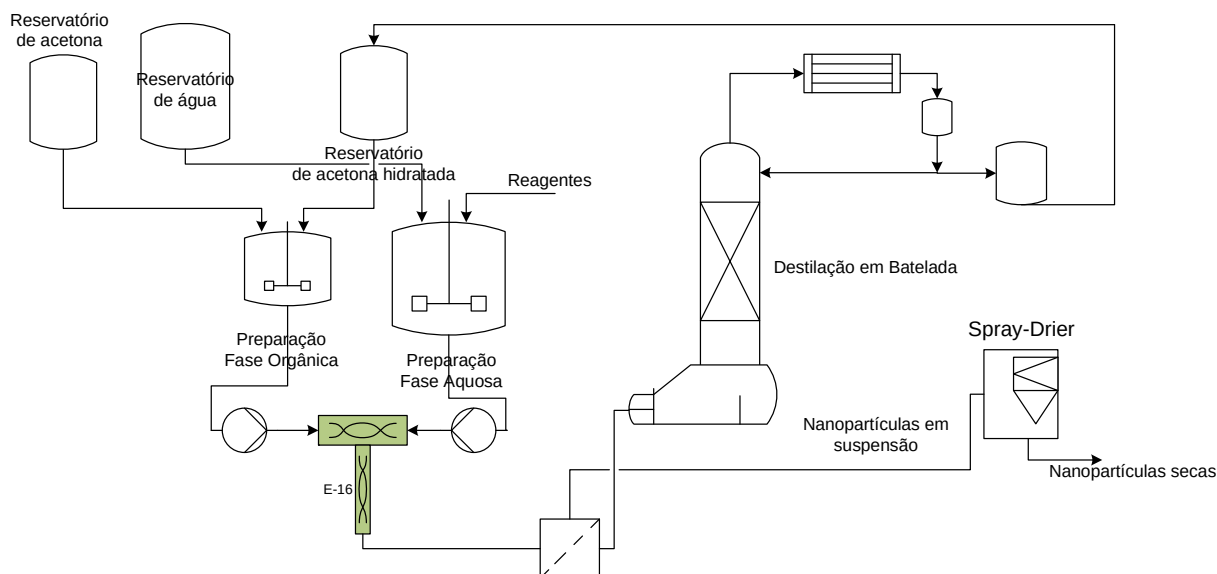


Figura 4.4: Alternativa 4 para a produção de nanocápsulas.

Dada as peculiaridades de cada uma das alternativas, foi feita uma análise econômica com o objetivo de avaliar qual(is) destas alternativas seriam mais rentáveis, além de ser estabelecido o preço mínimo de venda do produto em cada um dos casos. Esta análise será apresentada no Capítulo 5.

4.1 Projeto dos Equipamentos

Uma das decisões mais importantes ao se projetar uma unidade é determinar a taxa de produção da mesma. Para tanto, aqui serão estudados quatro cenários de produção de nanocápsulas, quais sejam: 10 kg/dia, 20 kg/dia, 30 kg/dia e 40 kg/dia. Para cada um destes cenários é necessário estabelecer o tamanho dos equipamentos, bem como os custos de investimento e de produção. Toda a análise econômica foi feita com base principalmente em Turton *et al.* (2003).

A dimensão dos equipamentos, exceto pela coluna de destilação, foi calculada de acordo com o volume de reagentes e produto em cada cenário, considerando rendimento de 90%. Desta forma, para a produção de 10 kg diários de nanocápsulas, a quantidade de reagentes a ser utilizada é aquela que corresponderia à 11,11 kg/dia ($=10/0,9$), e assim sucessivamente. Na Tabela 4.1 são apresentados os dados que serão utilizados para projetar os equipamentos.

Tabela 4.1: Dados para cálculo do projeto dos equipamentos.

Produção Diária [kg]	Volume a ser destilado [L]	V água [L]	V acetona [L]	Massa acetona [kg]	Vazão acetona [kg/h]	BZ3 [kg/h]
10	6999,12	4636,92	2362,2	1864,13	77,672	0,1094
20	13998,3	9273,84	4724,4	3728,27	155,34	0,2187
30	20997,4	13910,8	7086,6	5592,40	233,02	0,32819
40	27996,5	18547,7	9448,8	7456,54	310,69	0,4374
Produção Diária [kg]	massa água [kg]	vazão água [kg/h]	PCL [kg]	PCL [kg/h]	NPs [kg/h]	
10	4636,92	193,2	8,749	0,3645	0,4167	
20	9273,84	386,4	17,50	0,7291	0,8333	
30	13910,8	579,6	26,25	1,094	1,250	
40	18547,7	772,8	34,99	1,458	1,667	

A partir dos valores da Tabela 4.1, podem ser calculados os volumes dos tanques de preparação da fase orgânica e da fase aquosa (onde também ocorrerá a nanoprecipitação).

Tabela 4.2: Projeto do Tanque de nanoprecipitação/preparação da fase aquosa.

Produção em cada batch [Kg]	Volume para destilação [L]	Volume ¹ [m3]	Diâmetro [m]	Altura [m]
10	6999,1	7,7	1,7	3,4
20	13998,3	15,4	2,1	4,3
30	20997,4	23,1	2,4	4,9
40	27996,5	30,8	2,7	5,4

Tabela 4.3: Projeto do Tanque de preparação da Fase Orgânica (FO), considerando apenas 1 batelada diária.

Produção em cada batch [Kg]	Volume de FO [L]	Volume ² [m3]	Diâmetro [m]	Altura [m]
10	2362,2	2,6	1,2	2,4
20	4724,4	5,2	1,5	3,0
30	7086,6	7,8	1,7	3,4
40	9448,8	10,4	1,9	3,8

¹ Considerado 10% maior que o necessário.

² Considerado 10% maior que o necessário.

O cálculo da coluna de destilação necessária em cada um dos casos foi implementado como um problema de otimização. Esta parte foi escrita na forma de artigo, que pode ser encontrado no Apêndice B.

4.2 Programação da Produção

O principal gargalo na produção é a etapa de preparação da fase orgânica, visto que para dissolução completa do polímero e do surfactante são necessárias aproximadamente 4 horas, isto para experimentos em escala laboratorial. Por outro lado, em escala industrial, quando os volumes processados serão muito maiores (x 2000), espera-se que haja um melhor controle da temperatura e melhor agitação do meio, fazendo com que o tempo necessário para a solubilização seja equivalente ao obtido em laboratório. Desta forma, considerou-se o tempo de dissolução dos componentes da fase orgânica como descrito na Tabela 4.4, assumindo-se inicialmente a realização de uma batelada por dia.

Considerou-se que a produção de 30 e 40 kg/dia seria feita em mais de uma batelada, isto é, 30 kg/dia em 3 bateladas de 10kg e 40 kg/dia em 2 bateladas de 20kg. A viabilidade econômica de todas as alternativas será analisada através da análise econômica.

Tabela 4.4: Duração das diversas etapas no processamento [h].

Produção [kg/dia]	10	20
Preparação Fase Orgânica	5	10
Preparação Fase Aquosa	2	4
Nanoprecipitação	1	2
Destilação em batelada	5	5
Separação por membranas*	3	3
Secagem por atomização	3***	6****

* quando aplicável. ** - indica que não foi analisado pelo fato de ser descartada a produção desta quantidade em uma batelada diária. *** 2h de processamento + 1h de limpeza. **** 4h de processamento + 2h de limpeza.

A partir da duração de cada etapa podem ser planejadas as bateladas, visando-se determinar qual o tempo total de processamento em cada caso.

4.2.1 Produção de 10 kg/dia

Neste caso, como ilustrado nas Figuras 4.5 e 4.6, 16 horas aproximadamente são necessárias para o processamento total tanto do processo sem membranas, quanto na alternativa onde as mesmas estão presentes. Nota-se que existe uma grande ociosidade nos

equipamentos, isto é, em grande parte do tempo eles não estão gerando receita para a indústria. Este fato vai impactar no custo de produção e consequentemente na determinação do preço de venda do produto.

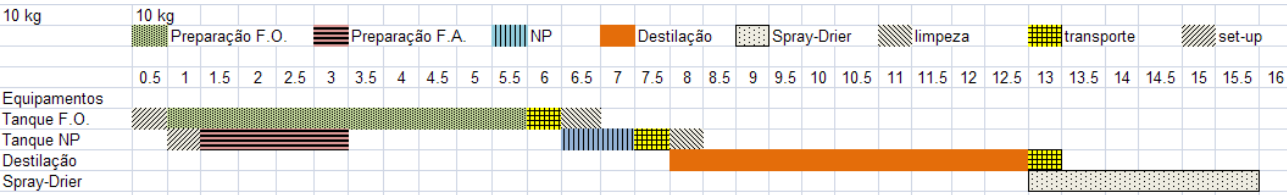


Figura 4.5: Planejamento da Produção de 10 kg/dia.

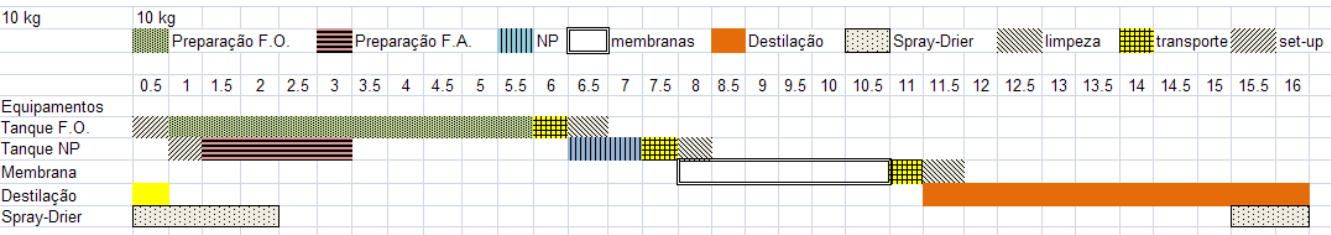


Figura 4.6: Planejamento da Produção de 10 kg/dia, com membranas.

4.2.2 Produção de 20 kg/dia

Comparando-se as Figuras 4.7 e 4.8, pode-se ver que a produção em 2 bateladas diminui consideravelmente a ociosidade da planta, além de requerer menor investimento inicial já que o tamanho dos equipamentos é também menor. Consequentemente, espera-se que a análise econômica mostre que é possível obter a mesma margem de lucro, porém com menor preço de venda. São necessárias 16 horas para o processamento total, inclusive quando membranas são utilizadas como etapa anterior à destilação (cf. Figura 4.9).

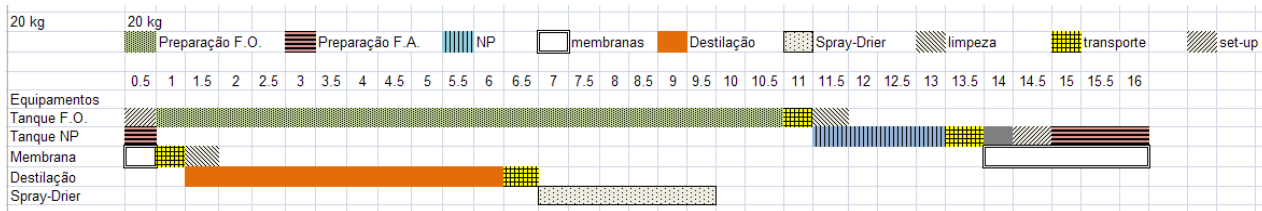


Figura 4.7: Planejamento da Produção de 20 kg/dia, em uma batelada diária.

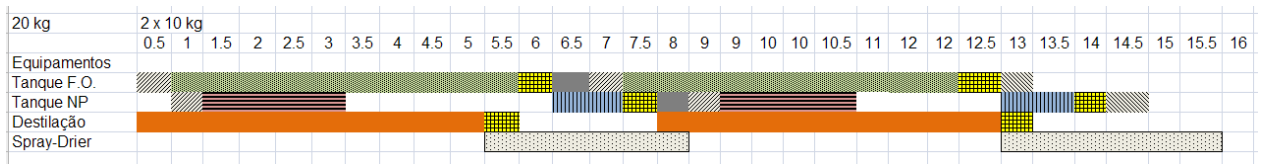
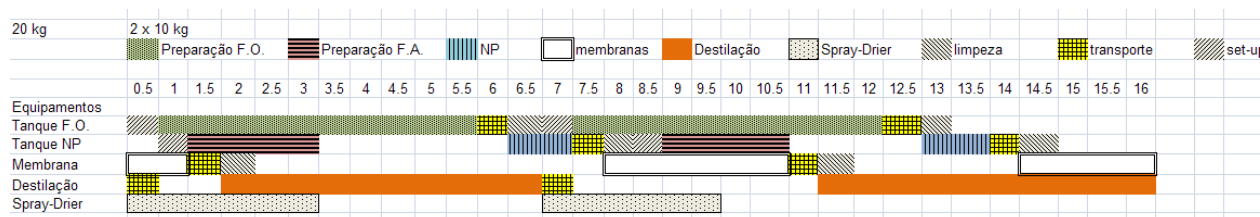


Figura 4.8: Planejamento da Produção de 20 kg/dia, em 2 bateladas de 10kg.**Figura 4.9:** Planejamento da Produção de 20 kg/dia, com membranas.

4.2.3 Produção de 30 kg/dia

Neste caso, os 30 kg de nanocápsulas serão produzidas em 3 bateladas de 10kg, conforme mostrado na Figura 4.10. Para o processamento total das 3 bateladas são necessárias 24 horas, o que implica na introdução de mais um turno de trabalho. Esta inclusão tem um impacto negativo em termos de custo com pessoal, mas por outro lado permite a geração de maior receita já que mais produto está disponível para venda.

4.2.4 Produção de 40 kg/dia

Os 40 kg de nanocápsulas serão produzidos em duas bateladas de 20 kg, demandando 24 horas para o total processamento em ambos os processos, com e sem membrana (Figs. 4.12 e 4.13, respectivamente).

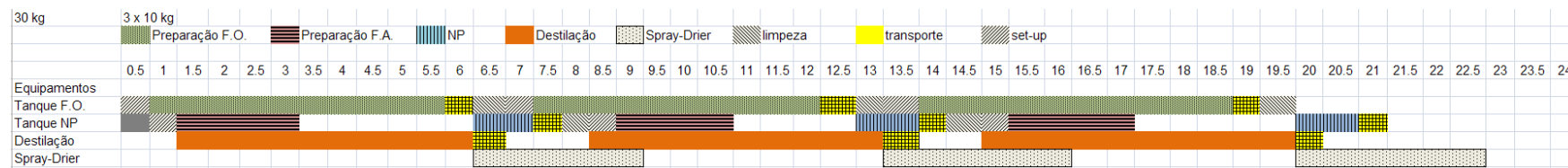


Figura 4.10: Planejamento da Produção de 30 kg/dia, em 3 bateladas de 10kg.

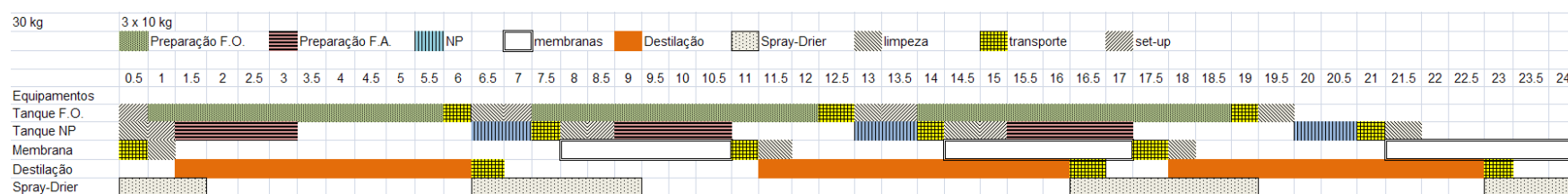


Figura 4.11: Planejamento da Produção de 30 kg/dia, com membranas.

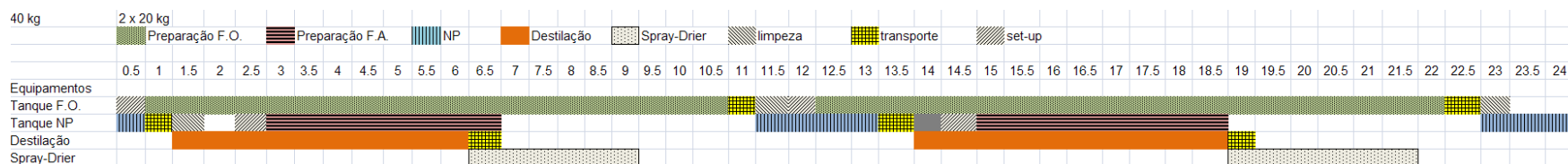


Figura 4.12: Planejamento da Produção de 40 kg/dia, em 2 bateladas de 20kg.

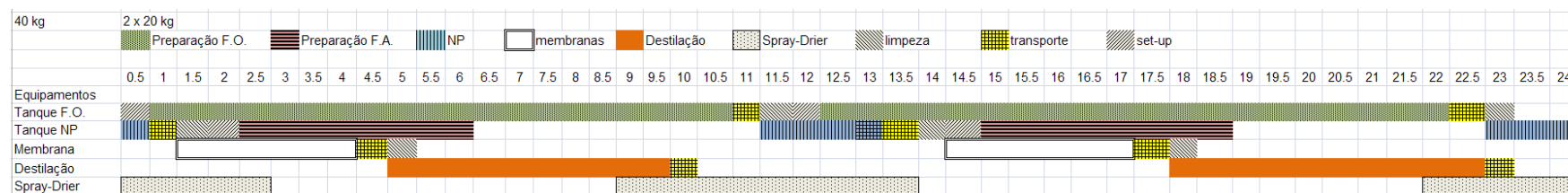


Figura 4.13: Planejamento da Produção de 40 kg/dia, com membranas

4.3 Avaliação técnica da utilização de processo de separação por membranas

Neste trabalho foram estudadas membranas cerâmicas com o objetivo de concentrar a suspensão de nanopartículas, de modo a diminuir a carga a ser destilada, quando da sua aplicação em um processo real.

As membranas estudadas foram fornecidas pela ANDRITZ Separation, Indústria e Comércio de Equipamentos de Filtração Ltda. Foram utilizadas duas membranas cerâmicas, tubulares, que diferem entre si em função do tamanho dos poros: 0,1 μm e 0,05 μm . Estas membranas possuem 250 mm de comprimento, diâmetros internos e externos de, respectivamente, 6 e 10 mm e, portanto, uma área de permeação de 0,0047 m².

As características das membranas testadas são apresentadas na Tabela 4.5.

Tabela 4.5: Características das membranas testadas.

Geometria	 Tubular
Material de suporte	α - Al ₂ O ₃
Tamanho dos poros	0,1 μm e 0,05 μm
Material da Membrana	α - Al ₂ O ₃ (0,1 μm) e ZrO ₂ / TiO ₂ (0,05 μm)
Temperatura de Operação (máx.)	120°C

4.3.5 Metodologia

A remoção parcial de solvente e água das suspensões poliméricas foi testada em dois valores de PTM (1 e 2 bar) na vazão correspondente ao inversor da bomba na frequência em 120 Hz ($119,9 \pm 0,4$ Hz, 320 L/h) em membranas com poros de 0,05 μm e 0,1 μm .

Inicialmente, faz-se recircular água destilada pelo sistema na PTM em que se realizará o experimento, a fim de que ocorra o fenômeno de compactação dos poros da membrana. Para isso, determinou-se a vazão de permeado com o auxílio de um recipiente para a coleta do líquido e um cronômetro. O processo de compactação termina quando a vazão de água no permeado torna-se constante. Retira-se completamente a água do sistema e faz-se passar aproximadamente 1 L de suspensão pela linha sem a aplicação de PTM, sendo que esse volume de suspensão é descartado. O restante da suspensão é o volume propriamente utilizado para o experimento de purificação e concentração. Foi determinada a vazão de permeado nos primeiros 3 minutos de experimento e, a partir daí, de 30 em 30 minutos. As amostras coletadas foram guardadas para análises posteriores. Após o fim dos experimentos mediu-se o volume total de *permeado* e o volume final de *concentrado* (também denominado *retentado*).

Limpeza do sistema

Anteriormente à realização de cada experimento com suspensão de NP, as membranas de material cerâmico passaram por um processo de limpeza padrão utilizando soluções alcalina e ácida recirculantes com pressão transmembrana (PTM) de 1 bar na vazão de trabalho (inversor de frequência em 120 Hz).

O processo inicia-se com a passagem de água destilada recirculante pela membrana durante 10 min. Em seguida, são recirculadas, respectivamente, soluções de hidróxido de sódio (NaOH, 5 g/L) e ácido cítrico a 65 °C ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, 5 g/L) durante 30 min cada, intercaladas pela passagem de água destilada por 10 min. Após a solução ácida, o processo de limpeza é finalizado, então, por mais uma recirculação de água destilada durante o mesmo intervalo de tempo utilizado anteriormente.

Descrição do aparato experimental

Para realizar os procedimentos experimentais citados utilizou-se um aparato cujo esquema está representado na Figura 4.14. A substância líquida é succionada por uma bomba

peristáltica (I) (Vallair-Ragazzini PSF2/FP) acoplada a um inversor de frequência (II) (WEG CFW08), passando por um sistema filtrante (III) (filtro em cartucho cilíndrico de polipropileno, 1 μm) e finalmente pelo módulo contendo a membrana cerâmica (IV). As duas saídas localizadas na parte inferior do módulo são a corrente do líquido permeado. Dois manômetros localizam-se em tomadas de pressão antes e após o módulo da membrana. Uma válvula localizada após o segundo manômetro da linha é responsável pelo ajuste manual da pressão transmembrana (PTM) que se deseja aplicar.

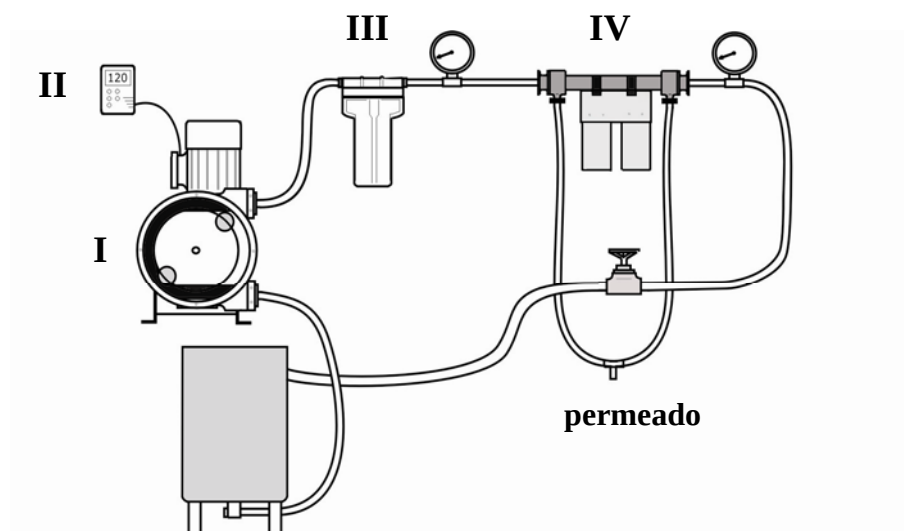


Figura 4.14: Aparato experimental do processo de separação por membranas.

Análises Realizadas

Amostras de suspensão foram coletadas antes e após os experimentos para análises de pH, diâmetro médio e potencial zeta. As amostras de permeado coletadas ao longo do experimento foram submetidas à análise de diâmetro médio e, do volume total de permeado, foram retiradas amostras para análise de turbidez. O pH foi determinado diretamente nas suspensões utilizando potenciômetro calibrado. As análises de turbidez dos permeados foram feitas em turbidímetro (Policontrol AP2000) previamente calibrado. Os resultados correspondem à média de três determinações.

4.3.6 Resultados

Experimentos de Compactação da Membrana

O fenômeno de compactação de membranas cerâmicas não é esperado, devido à estrutura pouco deformável do material frente às membranas poliméricas. No entanto, este

fenômeno foi observado em outro trabalho com membranas do mesmo tipo realizados no Departamento de Engenharia Química da UFRGS (CASSINI, 2008), porém com membranas de menor massa molar de corte.

Para verificar a ocorrência deste fenômeno nas membranas que seriam testadas, foram realizados experimentos com água destilada visando verificar o comportamento de cada uma das membranas em diferentes PTM (pressão transmembrana). Inicialmente foram feitos experimentos em pressão decrescente (4, 3, 2, 1 bar) até que o fluxo estabilizasse em cada um dos casos. No outro dia, sem que a membrana fosse limpa, foram feitos experimentos em pressão crescente (1, 2, 3, 4 bar) também até que o fluxo estabilizasse em cada pressão de operação.

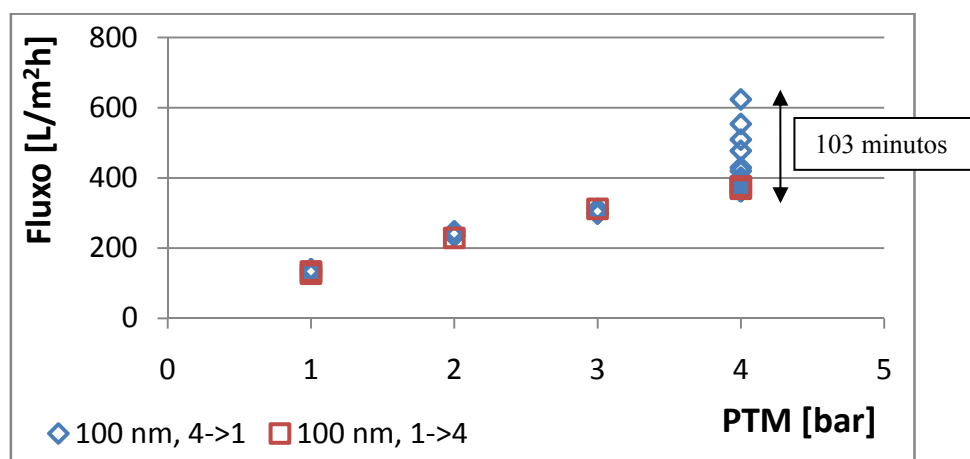


Figura 4.15: Teste de compactação – membrana 100 nm.

A partir dos resultados para a membrana de 100 nm, não foi possível observar o efeito da compactação para pressões 1, 2 e 3 bar, conforme mostrado na Figura 4.15. Para a pressão de 4 bar, no início da operação da membrana no experimento com pressão descendente, o fluxo de permeado demorou 103 minutos até a sua completa estabilização. O mesmo efeito não foi observado quando foi feito o mesmo experimento, porém com pressão ascendente. Nota-se que os fluxos finais em ambos os casos, para PTM de 4 bar, foram coincidentes, não caracterizando portanto compactação.

Para a membrana de 50 nm foi observado o mesmo comportamento para a pressão de 4 bar no experimento de pressão descendente, porém com tempo de estabilização um pouco menor, igual a 92 minutos (cf. Figura 4.16). Para PTM de 3 e 4 bar, foi possível observar diferença entre os fluxos das curvas ascendente e descendente, caracterizando compactação.

Já quando o sistema foi operado em PTM de 1 e 2 bar, as diferenças entre os fluxos foram muito menores que no caso anterior.

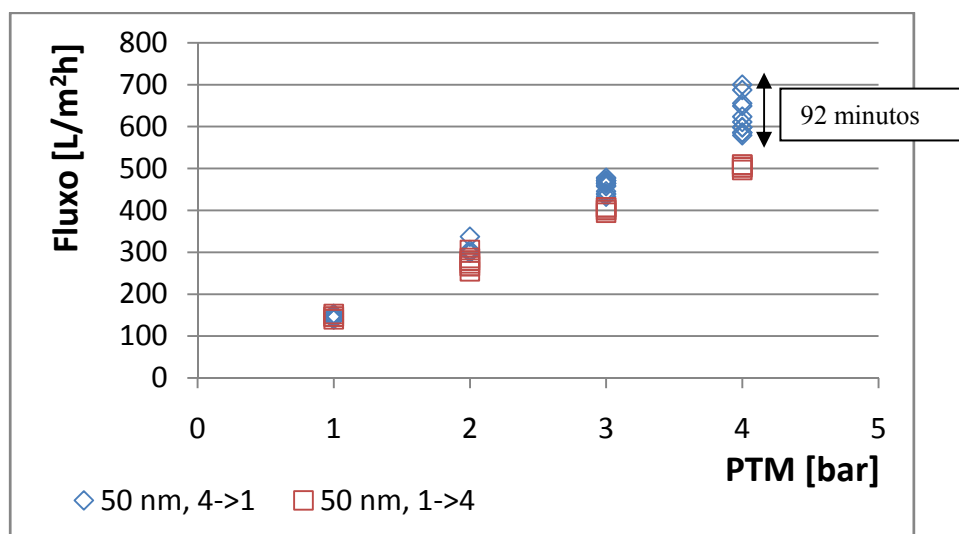


Figura 4.16: Teste de compactação – membrana 50 nm.

Desta forma, escolheu-se trabalhar com PTM de 1 e 2 bar, para evitar a influência da compactação nos resultados. Ainda assim, no início de cada experimento, como destacado na subseção 4.3.5, o fluxo de permeado com água era medido e o experimento só iniciava após a sua estabilização.

Experimentos para a membrana de 50 nm – 1 bar

Foram realizados dois experimentos nesta condição. No primeiro deles, o processo foi interrompido aos 153 minutos de experimento. No segundo, a filtragem foi prolongada até 363 minutos, sendo o mesmo parado porque a válvula reguladora da pressão apresentou barulho excessivo, que foi atribuído ao atrito das partículas da suspensão (agora mais concentrada e viscosa) com o corpo da válvula. Neste caso, logo no início do processo o fluxo sofreu uma grande redução, até que por volta dos 170 minutos o fluxo começa a aumentar (cf. Figura 4.17). Este comportamento não seria esperado, visto que por conta do *fouling* espera-se que o fluxo reduza com o tempo, e não que aumente.

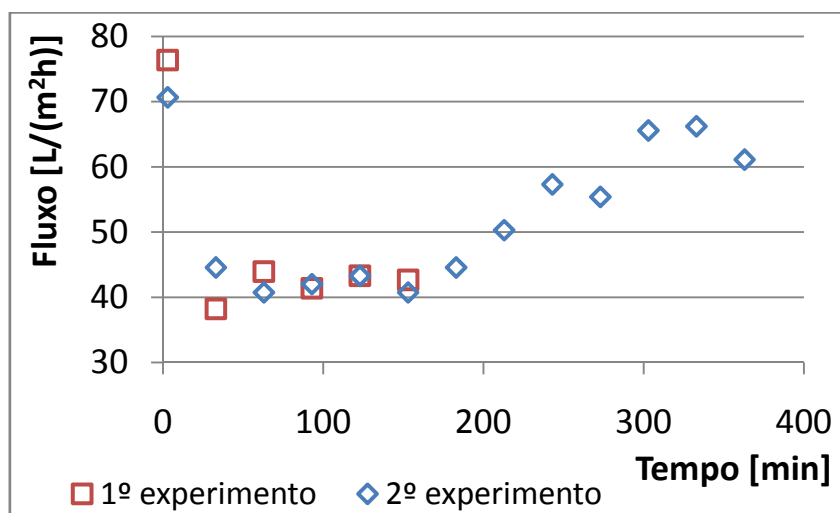


Figura 4.17: Fluxo de permeado – 50 nm, 1 bar.

Na Figura 4.18 são mostrados os valores de diâmetro médio no permeado. Nota-se que o diâmetro médio das partículas do permeado ficaram em sua maioria acima de 300 nm. Isto não era esperado, visto que como a abertura dos poros é de 50 nm, nada que meça acima deste valor deveria permear a membrana. No entanto, pode ser que durante a nanoprecipitação não sejam formadas apenas nanocápsulas, que apresentam uma estrutura rígida devido à parede polimérica, formando-se também nanoemulsão, como evidenciado por JÄGER, VENTURINI *et al.* (2009). Nanoemulsões consistem em emulsões submicrométricas, nas quais uma dispersão líquido-líquido é estabilizada por agregados de tensoativo. Sendo este carreador constituído apenas da gotícula de óleo, ele é mais flexível podendo desta forma permear através da membrana.

Pode-se ver que nos últimos 4 pontos experimentais o diâmetro médio é maior que 1 μm . No Zetasizer®, o diâmetro médio é calculado com base na distribuição de tamanhos por intensidade. No entanto, como o equipamento mede a intensidade da luz espalhada, partículas de volume maior resultam também em intensidade maior, fazendo com que no cálculo do diâmetro médio com base na intensidade, as partículas de maior volume influenciem muito mais no valor médio que as partículas de menor tamanho, mesmo que estas estejam presentes em maior quantidade. Desta forma, é necessário analisar também a distribuição por número e não apenas por volume e intensidade.

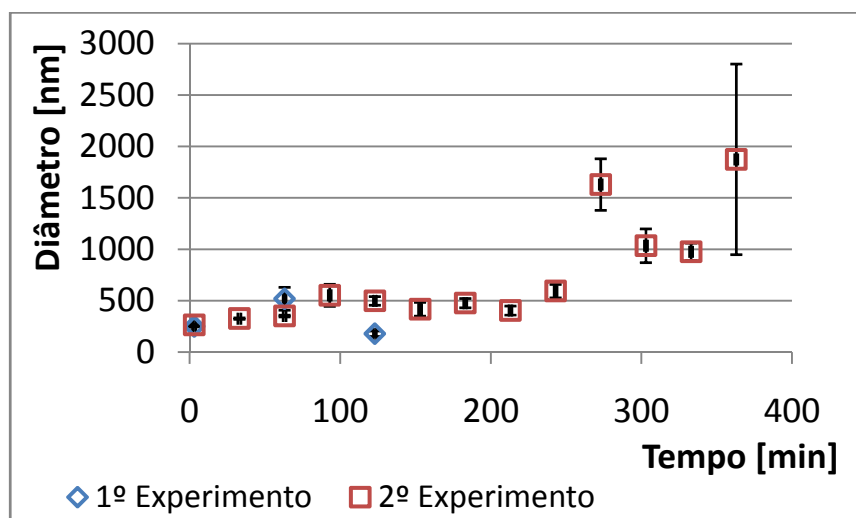


Figura 4.18: Diâmetro das partículas no permeado – 50 nm, 1 bar.

Analisando-se, por exemplo, as distribuições do último ponto, como mostrado na Figura 4.19, vê-se claramente a influência das partículas de volume maior no resultado fornecido pelo ZetaSizer. Veja que na Figura 4.19a existe um pico entre 3000 e 6000 nm que atinge quase 40% da intensidade máxima. Ao verificar a distribuição por volume, Figura 4.19b, este mesmo pico corresponde a aproximadamente 55% de volume máximo. Já ao analisar a distribuição por número (cf. Figura 4.19c), constata-se que nesta região a quantidade de partículas é tão insignificante que nem aparece na distribuição, sinalizando que se o tamanho médio fosse calculado pela distribuição por número este valor seria de aproximadamente 300nm e não de 1874 nm como mostrado na Figura 4.18. Por isso, os resultados de diâmetro médio apresentados posteriormente devem ser analisados com cautela.

Experimentos para a membrana de 50 nm – 2 bar

O tamanho das partículas medidas no permeado foi menor que 400 nm e o fluxo final foi de aproximadamente 35 L/m²h, como pode ser visto na Figura 4.20.

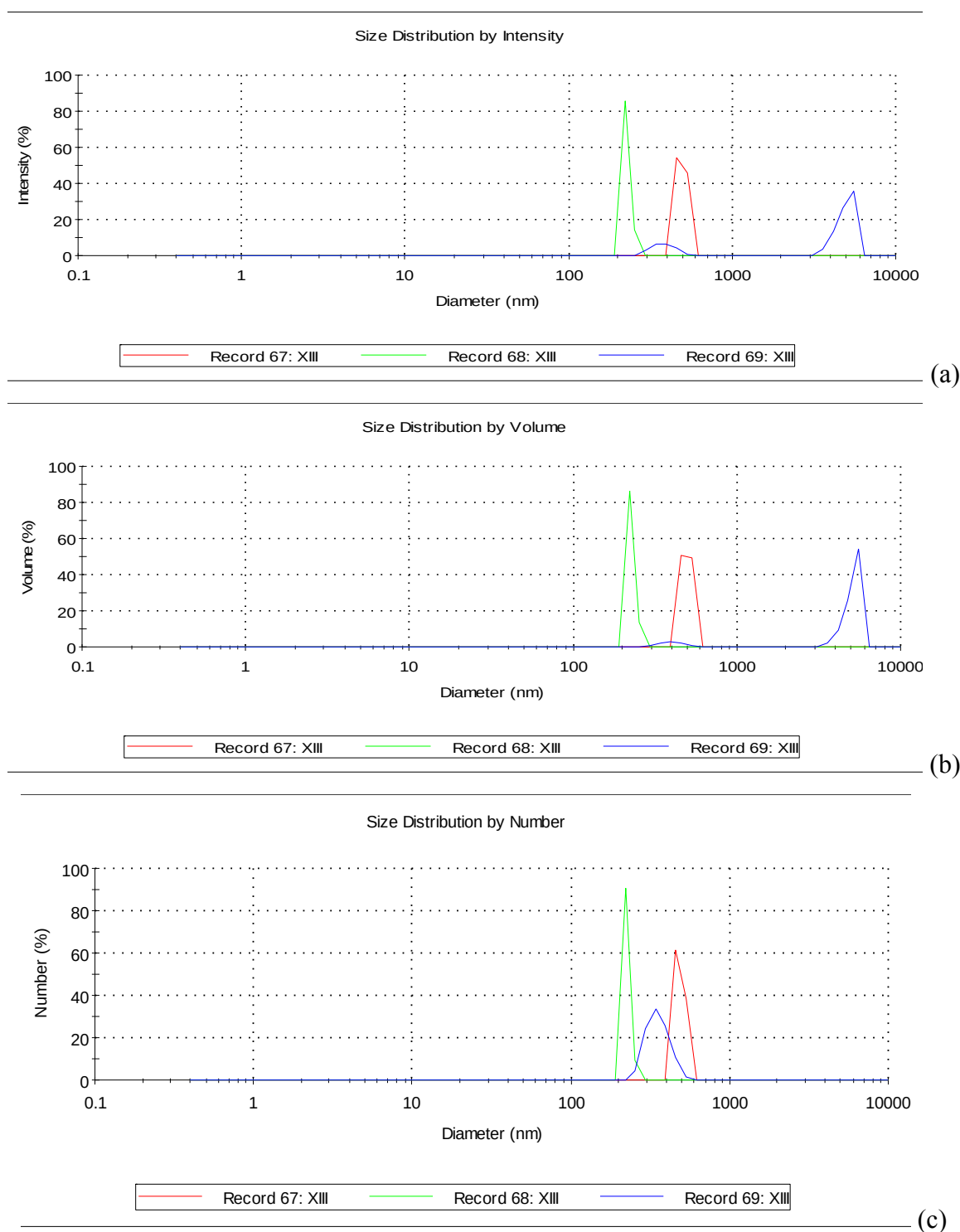


Figura 4.19: Distribuições por intensidade, volume e número.

As características das nanopartículas em suspensão antes e depois do processamento são apresentadas na Tabela 4.6. Com relação ao diâmetro médio, tem-se uma leve queda do diâmetro médio e da polidispersão, que pode ser explicada pela permeação das nanoemulsões formadas juntamente com as nanocápsulas. Os valores de potencial zeta para o experimento com PTM igual a 1 bar não apresentou variação significativa antes e depois da filtragem. Já

para o caso de 2 bar houve uma redução (em módulo) do Potencial Zeta após o processamento.

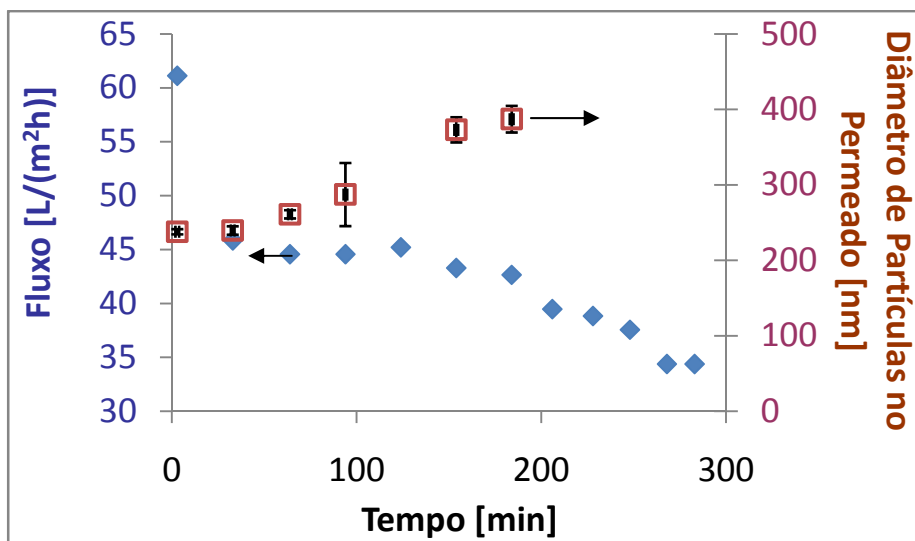


Figura 4.20: Experimento com a membrana de 50 nm, 2 bar.

Tabela 4.6: Características das nanopartículas na suspensão antes e depois da filtração – 50 nm.

	1 bar		2 bar	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Diâmetro médio [nm]	195,9	189,0	194,4	183,2
PDI	0,147	0,130	0,213	0,102
Potencial Zeta [mV]	-11,4	-11,9	-21,2	-17,4
Volume de suspensão [mL]	3852	870	2470,4	1390
Fator de Concentração		2,85		2,29

Experimentos para a membrana de 100 nm – 1 bar

O fluxo final foi de 33 L/m²h e também para esta membrana as nanoemulsões permearam, fazendo com que da metade para o fim do experimento o tamanho das partículas no permeado fosse maior que 400 nm, conforme mostrado na Figura 4.21.

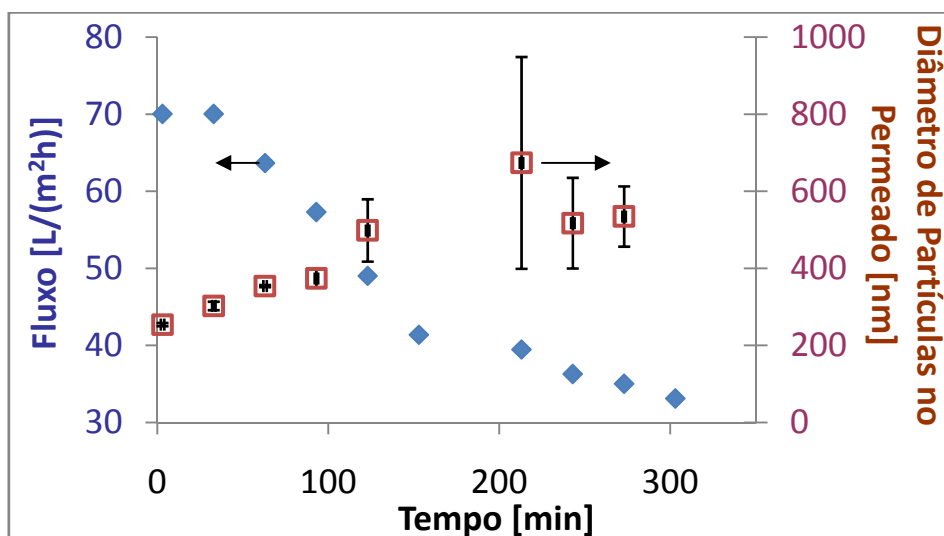


Figura 4.21: Experimento com a membrana de 100 nm, 1 bar.

Experimentos para a membrana de 100 nm – 2bar

Como pode ser visto na Figura 4.22, o fluxo apresentou queda constante, sendo que o fluxo final foi de 32 L/m²h. A partir da análise de tamanho de partícula do permeado, maior que o tamanho de abertura de poros da membrana, conclui-se que também houve a formação de nanoemulsão neste caso.

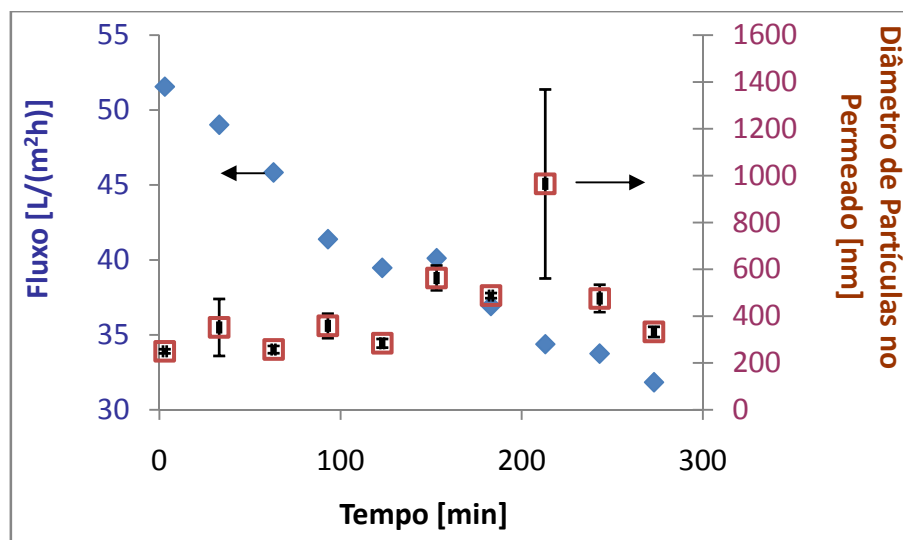


Figura 4.22: Experimento com a membrana de 100 nm, 2 bar.

Também para esta membrana, observa-se a redução tanto do diâmetro médio quanto do índice de polidispersão e no potencial zeta depois do processamento, conforme os dados apresentados na Tabela 4.7.

Tabela 4.7: Características das nanopartículas na suspensão antes e depois da filtração – 100 nm.

	1 bar		2 bar	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Diâmetro médio [nm]	216,6	205,2	197	182,7
PDI	0,173	0,110	0,197	0,119
Potencial Zeta [mV]	-6,93	-5,0	-8,34	-7,5
Volume de suspensão [mL]	2575,6	1185,6	2787	1017
Fator de Concentração		2,17		2,74

Ao final de cada experimento, foram realizadas análises de turbidez em todo o permeado, conforme resultados apresentados na Tabela 4.8. Constata-se que todos os valores de turbidez estão abaixo do valor estabelecido na Resolução CONAMA N° 357, de 17 de março de 2005, que estabelece padrões de qualidade de águas doces, salinas e salobras. Para água doce, classe 1³, o limite estabelecido de turbidez é de 40 NTU. Como os valores obtidos nos experimentos estão abaixo deste valor pode-se concluir que o permeado, caso fosse descartado, não contribuiria para a alteração da qualidade do corpo receptor, com relação à turbidez.

Tabela 4.8: Dados de turbidez do permeado no final do experimento.

Experimento	Turbidez [NTU]*	
50 nm, 1 bar	10,80 ± 0,10	

³ águas que podem ser destinadas: a) ao abastecimento para consumo humano, após tratamento simplificado; b) à proteção das comunidades aquáticas; c) à recreação de contato primário, tais como natação, esqui aquático e mergulho, conforme Resolução CONAMA n° 274, de 2000; d) à irrigação de hortaliças que são consumidas cruas e de frutas que se desenvolvam rentes ao solo e que sejam ingeridas cruas sem remoção de película; e e) à proteção das comunidades aquáticas em Terras Indígenas.

50 nm, 2 bar	$7,01 \pm 0,01$	
100 nm, 1 bar	$14,8 \pm 0,10$	
100 nm, 2 bar	$4,51 \pm 0,01$	

*média de 3 medições.

4.4 Conclusões Parciais – Capítulo 4

Conclusão 1: De acordo com o planejamento de produção realizado, para produzir 10 e 20kg/dia, 16 horas aproximadamente são necessárias para o processamento total tanto do processo sem membranas, quanto na alternativa onde as mesmas estão presentes.

Conclusão 2: Tanto para produção de 30 kg/dia (em 3 bateladas) quanto para produção de 40 kg/dia (em 2 bateladas), são necessárias 24 horas de operação.

Conclusão 3: Durante a etapa de concentração por membranas, as nanopartículas são submetidas tanto à pressão quanto ao atrito com válvulas e em todos os experimentos não foi observada a agregação nem a sedimentação de qualquer partícula.

Conclusão 4: Em todos os experimentos, o concentrado (suspensão de nanopartículas) apresentou índice de polidispersão menor que a suspensão inicial, isto é, após a filtração pela membrana, a suspensão passa a apresentar distribuição de tamanho mais estreita. Adicionalmente, foi detectado no permeado estruturas com tamanho médio maior que a abertura dos poros da membrana (50 e 100 nm). Este fato foi atribuído à permeação de nano e microemulsões formadas concomitantemente com as nanocápsulas. Diferentemente destas

últimas, as nano e microemulsões são estruturas flexíveis devido a não conter o polímero. Desta forma, elas poderiam permear a membrana, sendo que o resultado desta permeação é o estreitamento da distribuição de tamanhos no retentado. Distribuição estreita de tamanho é sempre uma característica desejável na produção de sistemas particulados, e com este trabalho foi possível verificar o benefício da separação por membranas para especificação desta característica.

Conclusão 5: Em aplicações terapêuticas e cosméticas, é importante observar que as nanopartículas não podem ter tamanho muito reduzido para assegurar que as mesmas não permeiem a pele diretamente para a corrente sanguínea. Desta forma, a filtragem por membranas pode servir como um controle de qualidade uma vez que garante que todas as partículas menores que um determinado valor foram retiradas da suspensão.

Conclusão 6: Para se obter um Fator de Concentração entre 2 e 3 são necessárias de 6 a 7 horas de processamento, com fluxo médio de permeado de 45 L/m²h.

Conclusão 7: Para fins de controle de qualidade, deve ser considerada não somente a distribuição por intensidade (padrão no equipamento utilizado neste trabalho, ZetaSizer) como também as distribuições por volume e número.

Conclusão 8: A concentração da suspensão utilizando membranas cerâmicas mostrou-se viável tecnicamente. No Capítulo 5 será avaliada a viabilidade econômica.

Capítulo 5

Análise Econômica

5.1 Estimativa de custos

5.1.1 Custo de Investimento

Para se obter uma estimativa do custo de investimento de um determinado projeto, os custos associados à compra dos principais equipamentos devem ser conhecidos. As estimativas mais precisas baseiam-se em orçamentos atuais de fornecedores. Outra alternativa é usar dados de custo de equipamentos do mesmo tipo comprados anteriormente. Ainda é possível utilizar-se diagramas que relacionam preço e uma variável de capacidade – p.ex., volume ou área – para os equipamentos mais comuns. Cabe salientar que qualquer dado de custo deve ser ajustado para diferenças em capacidade e também com relação ao ano em que o dado foi gerado. Este último ajuste pode ser calculado de acordo com a equação

$$C_2 = C_1 \left(\frac{I_2}{I_1} \right) \quad (5.1)$$

Onde C é o preço de compra e I é o Índice de custo (neste trabalho será utilizado o *Chemical Engineering Plant Cost Index* - CEPCI, publicado mensalmente pela revista *Chemical Engineering*). O subscrito 1 refere-se ao período no qual o preço é conhecido e 2 refere-se ao período referente à estimativa de preço que está sendo realizada. Nesta tese foi utilizado o índice de janeiro de 2009 por ser o disponível no volume mais recente que a autora possui (CEPCI, 2009): 539,6.

Uma técnica simples para estimar o custo de investimento de uma planta química é o método dos fatores de Lang (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003) apud (LANG, 1947). O custo determinado pelo fator de Lang representa o custo para construir uma expansão de uma planta já existente. O custo total é determinado pela multiplicação do preço total de compra dos principais equipamentos por uma constante. Os principais equipamentos são aqueles que constituem o fluxograma do processo. A constante multiplicadora é o fator de Lang, cujos valores são mostrados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Fatores de Lang para estimação de custo de investimento de plantas químicas

Custo de Investimento = (Fator de Lang)(Somatório do preço de compra dos principais equipamentos)	
Tipo de planta	Fator de Lang = F_{Lang}
processamento de fluidos	4,74
processamento de fluidos e sólidos	3,63
processamento de sólidos	3,10

Fonte: (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003)

O custo de investimento é calculado a partir da eq. 5.2.

$$C_{TM} = F_{Lang} \sum_{i=1}^n C_{p,i} \quad (5.2)$$

onde: C_{TM} é o custo de investimento da planta;

$C_{p,i}$ é o preço de compra dos principais equipamentos;

n é o número total de unidades individuais;

F_{Lang} é o fator de Lang.

Esta técnica de estimação é insensível a mudanças na configuração do processo, especialmente entre processos pertencentes a uma mesma categoria, como descrito na Tabela 5.1. Além disso, no cálculo não é considerado o tipo de material de construção e alta pressão de operação. Por isto, escolheu-se trabalhar nesta tese com o método do *Bare Module Cost*, que é amplamente aceito como a melhor técnica para estimativa preliminar de custos (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003). O método relaciona todos os custos na época da compra, considerando uma mesma condição (de material e pressão de operação). Desvios das condições padrão são considerados multiplicando-se fatores que dependem do tipo específico de equipamento, da pressão do sistema e do material de construção.

No método do *Bare Module Cost*, o custo FOB é multiplicado por fatores que sintetizam custos com concretagem, tubulação, instalações elétricas, pinturas, etc.:

$$C_{BM} = C_P^0 [B_1 + B_2 F_P F_M] \quad (5.3)$$

Em TURTON *et al.*(2003), no Apêndice A, são apresentadas equações de custo de diversos equipamentos que foram obtidos através de uma pesquisa com os fabricantes entre maio e setembro de 2001, desta forma um CEPCI de 397 deve ser utilizado para atualização de preços. Os dados foram ajustados de acordo com a seguinte equação, considerando temperatura ambiente e aço carbono para a construção:

$$\log C_p^0 = F_p k_1 + k_2 \log(A) + k_3 (\log(A))^2 \quad (5.4)$$

Onde A é a capacidade ou o parâmetro de tamanho para o equipamento. Os dados de k1, k2 e k3, bem como os limites de validade da correlação são apresentados nas tabelas seguintes, para os equipamentos que fazem parte dos projetos descritos no Capítulo 4. Estes valores são os mesmos implementados no software *CAPCOST* distribuído juntamente com o livro.

Caso os equipamentos sejam operados em pressões diferentes da atmosférica e/ou com outro tipo de material, correções são feitas multiplicando a equação 5.4 por um fator de pressão (F_p) e/ou fator de material (F_M).

Para vasos:

$$F_{P, \text{vasos}} = \frac{\frac{(P+1)D}{2(850 - 0,6(P+1))} + 0,0315}{0,0063} \quad (5.5)$$

onde P é a pressão e D é o diâmetro do vaso.

Caso $F_{P, \text{vasos}} < 1$, então $F_{P, \text{vasos}} = 1$, sendo que para pressões menores que -0,5 barg, $F_{P, \text{vasos}} = 1,25$.

Para outros equipamentos F_p é calculado através da equação 5.6.

$$\log F_p = C_1 + C_2 \log P + C_3 (\log P)^2 \quad (5.6)$$

As unidades de pressão são bar gauge ou barg (pressão relativa).

Tabela 5.2: Parâmetros de custo para trocadores de calor com CEPCI=397 (Setembro/2001).

Heat Exchanger Data											
Exchanger Type	K ₁	K ₂	K ₃	C ₁	C ₂	C ₃	B ₁	B ₂	A _{mjn} (m ²)	A _{max} (m ²)	P _{max} (barg)
Double Pipe 40 barg<P<100 barg P<40 barg	3.3444	0.2745	-0.0472	13.1467 0.6072 0	-12.6574 -0.912 0	3.0705 0.3327 0	1.74	1.55	1	10	300
Multiple Pipe 40 barg<P<100 barg P<40 barg	2.7652	0.7282	0.0783	13.1467 0.6072 0	-12.6574 -0.912 0	3.0705 0.3327 0	1.74	1.55	10	100	300
Fixed tube, sheet, or U tube tubes only > 5 barg	4.3247	-0.303	0.1634	0.03881 -0.00164	-0.11272 -0.00627	0.08183 0.0123	1.63	1.66	10.0	1000	140
Floating Head tubes only > 5barg	4.8306	-0.8509	0.3187	0.03881 -0.00164	-0.11272 -0.00627	0.08183 0.0123	1.63	1.66	10.0	1000	140
Bayonet tubes only > 5 barg	4.2768	-0.0495	0.1431	0.03881 -0.00164	-0.11272 -0.00627	0.08183 0.0123	1.63	1.66	10.0	1000	140
Kettle Reboiler tubes only > 5 barg	4.4646	-0.5277	0.3955	0.03881 -0.00164	-0.11272 -0.00627	0.08183 0.0123	1.63	1.66	10.0	100	140
Scraped Wall 40 barg<P<100 barg P < 40 barg	3.7803	0.8569	0.0349	13.1467 0.6072 0	-12.6574 -0.912 0	3.0705 0.3327 0	1.74	1.55	2.0	20	300
Teflon Tube	3.8062	0.8924	-0.1671	0	0	0	1.63	1.66	1.0	10	15
Air Cooler	4.0336	0.2341	0.0497	-0.125	0.15361	-0.02861	0.96	1.21	10	1000 0	100
Spiral Tube - shell and tube tube only	3.9912	0.0668	0.243	-0.4045 -0.2115	0.1859 0.09717	0 0	1.74	1.55	1	100	400
Spiral Plate	4.6561	-0.2947	0.2207	0	0	0	0.96	1.21	1	100	19
Flat Plate	4.6656	-0.1557	0.1547	0	0	0	0.96	1.21	10	1000	19

Fonte: TURTON *et al.* (2003).**Tabela 5.3:** Fatores de material, trocadores de calor.

Material Factors, F _M									
Exchanger Type	Shell - CS	CS	Cu	CS	SS	CS	Ni	CS	Ti
	Tube - CS	Cu	Cu	SS	SS	Ni	Ni	Ti	Ti
Double Pipe	1.00	1.35	1.69	1.81	2.73	2.68	3.73	4.63	11.38
Multiple Pipe	1.00	1.35	1.69	1.81	2.73	2.68	3.73	4.63	11.38
Fixed tube, sheet, or U tube	1.00	1.35	1.69	1.81	2.73	2.68	3.73	4.63	11.38
Floating Head	1.00	1.35	1.69	1.81	2.73	2.68	3.73	4.63	11.38
Bayonet	1.00	1.35	1.69	1.81	2.73	2.68	3.73	4.63	11.38
Kettle Reboiler	1.00	1.35	1.69	1.81	2.73	2.68	3.73	4.63	11.38
Scraped Wall	1.00	1.35	1.69	1.81	2.73	2.68	3.73	4.63	11.38
Spiral Tube	1.00	1.35	1.69	1.81	2.73	2.68	3.73	4.63	11.38

Fonte: TURTON *et al.* (2003).

Tabela 5.4: Parâmetros para vasos de processo com CEPCI=397 (Setembro/2001).

Vessel Data (including data for distillation towers and packed columns)										
<u>Vertical Vessels</u>					<u>Horizontal Vessels</u>					
K ₁	K ₂	K ₃	V _{min}	V _{max}	K ₁	K ₂	K ₃	V _{min}	V _{max}	P _{max(barg)}
3.4974	0.4485	0.1074	0.3	520	3.5565	0.3776	0.0905	0.1	628	400

Vessel B-Values			
	B1	B2	
Horizontal	1.49	1.52	
Vertical	2.25	1.82	

Fonte: TURTON *et al.* (2003).

Tabela 5.5: Parâmetros para recheio de torre de destilação com CEPCI=397 (Setembro/2001).

Tower Packing						
Materials of Construction	K ₁	K ₂	K ₃	V _{min} (m ³)	V _{max} (m ³)	
Ceramic	3.0664	0.9744	0.0055	0.03	628	
304 SS	3.2999	0.9744	0.0055	0.03	628	
Plastic Saddle	2.4493	0.9744	0.0055	0.03	628	

Fonte: TURTON *et al.* (2003).

O custo do sistema de membranas foi calculado como sendo de US\$ 3.500,00/m², tomando como base os valores apresentados por Wagner (2001), atualizados para o ano de 2009. Supondo o fluxo de permeado de 40 L/m²h (conforme fluxo médio obtido nos resultados do capítulo anterior), área de permeação de cada membrana de 4,71x10⁻³ m² (mesmo valor das membranas utilizadas para teste em laboratório), tempo desejado de processamento de 3h e fator de concentração de 3 (o volume final de suspensão é igual a 1/3 do volume inicial), a área necessária e o custo do sistema como um todo são apresentados na Tabela 5.6.

Tabela 5.6: Custo do sistema de separação por membranas.

Produção diária [kg]	V ₀ suspensão [L]	V _f suspensão [L]	Área necessária [m ²]	Custo [US\$]
10	6999,1	2333,0	38,88	186.386,74
20	13998,3	4666,1	77,77	372.773,48
30	20997,4	6999,1	116,55	559.160,22
40	27996,5	9332,2	155,54	745.546,96

5.1.2 Custo de produção

Existem muitos elementos que influenciam o custo de produção. Uma lista dos principais custos envolvidos, incluindo uma breve explicação de cada um, são fornecidos na Tabela 5.7.

Tabela 5.7: Principais fatores que afetam o custo de produção de produtos químicos(traduzido e adaptado de TURTON *et al.* (2003)).

Fator	Descrição
1. Custos Diretos	Fatores que variam com a taxa de produção
A. Matéria-prima	
B. Tratamento de efluentes	
C. Utilidades	
D. Pessoal	Custo com o pessoal diretamente envolvido na operação da planta
E. Supervisão e Administração	
F. Manutenção e Reparos	
G. Suprimentos	Custo de suprimentos necessários para a operação diária mas que não são considerados matéria-prima.
H. Custo de Laboratório	
I. Patentes e <i>Royalties</i>	
2. Custos Fixos	Fatores que não são afetados pelo nível de produção

A. Depreciação	
B. Taxas locais e seguro	
C. Despesas indiretas	engloba todos os custos com recursos auxiliares que dão suporte a operação principal, tais como, proteção contra fogo, serviços de segurança, serviços médicos etc.
3. Despesas Gerais	Custos associados ao nível de gerência e administrativo
A. Custos de administração	
B. Distribuição e venda	
C. Pesquisa e Desenvolvimento	

O custo de produção, COM, pode ser determinado quando os seguintes custos são conhecidos ou estimados:

- Investimento fixo (FCI);
- Custo de pessoal (C_{OL});
- Custo de utilidades (C_{UT});
- Custo do tratamento de efluentes (C_{WT});
- Custo das matérias-primas (C_{RM}).

A Tabela 5.8 fornece dados para estimar custos individuais dos itens identificados na Tabela 5.7.

Tabela 5.8: Fatores para estimação do custo de produção (COM)
(traduzido e adaptado de TURTON *et al.* (2003)).

Item da Tabela 5.7	Limites típicos dos fatores	Valor utilizado
1. Custos Diretos		
A. Matéria-prima	C_{RM}	
B. Tratamento de efluentes	C_{WT}	
C. Utilidades	C_{UT}	
D. Pessoal	C_{OL}	C_{OL}
E. Supervisão e Administração	$(0,1 - 0,25) C_{OL}$	$0,18 C_{OL}$
F. Manutenção e Reparos	$(0,02 - 0,1) FCI^1$	$0,06 FCI$
G. Suprimentos	$(0,1 - 0,2)$ item 1.F	$0,009 FCI$
H. Custo de Laboratório	$(0,1 - 0,2) C_{OL}$	$0,15 C_{OL}$
I. Patentes e <i>Royalties</i>	$(0 - 0,06) COM$	$0,03 COM$
Custos diretos - total	$C_{RM} + C_{WT} + C_{UT} + 1,33 C_{OL} +$ $0,03 COM + 0,069 FCI$	
2. Custos Fixos		
A. Depreciação	$0,1 FCI$	
B. Taxas locais e seguro	$(0,014 - 0,05) FCI$	$0,032 FCI$
C. Despesas indiretas	$(0,5 - 0,7)$ (item 1.D + item 1.E + item 1.F)	$0,708 C_{OL} +$ $0,036 FCI$
Custos fixos - total	$0,708 C_{OL} + 0,068 FCI +$ depreciação	
3. Despesas Gerais		
A. Custos de administração	$0,15$ (item 1.D + item 1.E + item 1.F)	$0,177 C_{OL} +$ $0,009 FCI$
B. Distribuição e venda	$(0,02 - 0,2) COM$	$0,11 COM$
C. Pesquisa e Desenvolvimento	$0,05 COM$	$0,05 COM$
Despesas Gerais - total	$0,177 C_{OL} + 0,009 FCI +$ $0,16 COM$	

¹ Custo de Investimento

Somando o custo total relativo a cada item (1, 2, 3) apresentados na Tabela 5.8 e resolvendo para o *custo total de produção sem depreciação*, COM_d , o resultado é

$$COM_d = 0,280FCI + 2,73C_{OL} + 1,23(C_{UT} + C_{WT} + C_{RM}) \quad (5.7)$$

Foram realizadas análises econômicas das alternativas de produção apresentadas no Cap. 4 para quatro diferentes cenários de produção: 10, 20, 30 e 40 kg/dia. Para cada uma delas foram estimados o custo dos equipamentos, o custo de produção, o lucro bruto e a partir destes valores calculou-se o fluxo de caixa. Adicionalmente, foi feita uma análise de sensibilidade com relação à variações pessimistas e otimistas do custo de investimento e do preço do principal insumo, o PCL. Por fim, determinou-se também a influência da quantidade de produto comercializada sobre o preço final de venda. A análise completa foi feita considerando-se aço carbono (CS) como material de construção dos equipamentos. Posteriormente, para as alternativas mais rentáveis em cada nível de produção, foi analisado o impacto da utilização de aço inoxidável (SS).

Toda a análise foi feita utilizando-se dólares americanos como unidade monetária, principalmente porque as correlações de custo dos equipamentos disponibilizados por Turton *et al.* (2003) são disponibilizadas nesta unidade. Além disso, o principal insumo – PCL – é importado, sendo comercializado em dólares. Finalmente, como os resultados deste capítulo serão publicados em uma revista internacional, a análise já foi feita em unidade compatível.

5.2 Dados utilizados na análise econômica

O preço de compra dos equipamentos foi calculado conforme explicado no início deste capítulo, de tal forma que os valores resultantes são explicitados nas Tabelas 5.9, 5.10, 5.11 e 5.12, respectivamente para produções de 10, 20, 30 e 40 kg/dia. Nas tabelas, as células sombreadas e com os números em negrito destacam os casos onde se têm o menor e o maior custo de investimento. A combinação *spray-drier* e membrana (alternativa 4, apresentada no capítulo 4) apresenta alto custo de investimento, por isto não será feita a análise econômica para este caso.

Os símbolos A1, A2 e A3 referem-se, respectivamente, às alternativas 1, 2 e 3 apresentadas no capítulo 4.

Analisando-se apenas o custo de investimento, de antemão espera-se que as situações onde se têm o maior valor presente líquido e menor tempo de retorno do investimento sejam:

- Produção de 10 kg/dia: 1 batelada;
- Produção de 20 kg/dia: 2 bateladas de 10 kg cada;
- Produção de 30 kg/dia: 3 bateladas de 10 kg cada;
- Produção de 40 kg/dia: 2 bateladas de 20 kg cada.

No entanto, para verificar se esta previsão é real e também qual o preço de venda adequado para cada caso, deve-se calcular o fluxo de caixa.

Tabela 5.9: Preço de compra dos equipamentos – 10 kg/dia.

Equipamentos	10 kg, A1 [US\$]	10 kg, A2 [US\$]	10 kg, A3 [US\$]
Condensador	32.243	32.243	34.579
Refrervedor	100.620	100.620	103.131
Tanque de Nanoprecipitação	32.600	32.600	32.600
Tanque de preparação da F.O.	19.400	19.400	19.400
Tanque de Acúmulo do destilado	15.300	15.300	15.300
Reservatório de água	35.800	35.800	35.800
Reservatório de Acetona	24.100	24.100	24.100
Tanque Acumulador de Produto	40.900	40.900	40.900
Coluna de destilação (torre + recheio)	9.501	6.971	10.581
<i>Spray-drier</i>	200.000	200.000	200.000
Membrana	-	-	186.387
Misturador Estático	-	100.000	-
Subtotal	510.564	607.934	702.777

Tabela 5.10: Preço de compra dos equipamentos – 20 kg/dia.

Equipamentos	20 kg, A1 [US\$]	20 kg, A2 [US\$]	20 kg, A3 [US\$]	2x10 kg, A1 [US\$]	2x10 kg, A2 [US\$]	2x10 kg, A3 [US\$]
Condensador	62.177	62.177	63.821	32.243	32.243	34.579
Refrervedor	135.607	135.607	137.632	100.620	100.620	103.131
Tanque de Nanoprecipitação	47.200	47.200	47.200	32.600	32.600	32.600
Tanque de preparação da F.O.	26.800	26.800	26.800	19.400	19.400	19.400
Tanque de Acúmulo do destilado	21.300	21.300	21.300	15.300	15.300	15.300
Reservatório de água	54.900	54.900	54.900	35.800	35.800	35.800
Reservatório de Acetona	35.800	35.800	35.800	24.100	24.100	24.100
Tanque Acumulador de Produto	63.300	63.300	63.300	40.900	40.900	40.900
Coluna de destilação (torre + recheio)	12.079	12.079	15.313	9.501	6.971	10.581
<i>Spray-drier</i>	280.000	280.000	280.000	200.000	200.000	200.000
Membrana	-	-	372.773	-	-	186.387
Misturador Estático	-	180.000	-	-	100.000	-
Subtotal	739.163	919.163	1.118.839	510.564	607.934	702.777

Tabela 5.11: Preço de compra dos equipamentos – 30 kg/dia.

Equipamentos	30 kg, A1 [US\$]	30 kg, A2 [US\$]	30 kg, A3 [US\$]	3x10 kg, A1 [US\$]	3x10 kg, A2 [US\$]	3x10 kg, A3 [US\$]
Condensador	94.179	94.179	103.119	32.243	32.243	34.579
Refrervedor	175.988	175.988	187.574	100.620	100.620	103.131
Tanque de Nanoprecipitação	60.100	60.100	60.100	32.600	32.600	32.600
Tanque de preparação da F.O.	32.600	32.600	32.600	19.400	19.400	19.400
Tanque de Acúmulo do destilado	24.600	24.600	24.600	15.300	15.300	15.300
Reservatório de água	69.000	69.000	69.000	35.800	35.800	35.800
Reservatório de acetona	46.600	46.600	46.600	24.100	24.100	24.100
Tanque acumulador de produto	85.100	85.100	85.100	40.900	40.900	40.900
Coluna de destilação (torre + recheio)	14.340	14.340	19.263	9.501	6.971	10.581
<i>Spray-drier</i>	375.000	375.000	375.000	200.000	200.000	200.000
Membrana	-		559.160	-	-	186.387
Misturador estático	-	250.000	-	-	100.000	-
Subtotal	977.507	1.227.507	1.562.117	510.564	607.934	702.777

Tabela 5.12: Preço de compra dos equipamentos – 40 kg/dia.

Equipamentos	40 kg, A1 [US\$]	40 kg, A2 [US\$]	40 kg, A3 [US\$]	2x20 kg, A1 [US\$]	2x20 kg, A2 [US\$]	2x20 kg, A3 [US\$]
Condensador	125.080	125.080	135.382	62.177	62.177	63.821
Refrervedor	216.523	216.523	230.334	135.607	135.607	137.632
Tanque de Nanoprecipitação	74.400	74.400	74.400	47.200	47.200	47.200
Tanque de preparação da F.O.	39.200	39.200	39.200	26.800	26.800	26.800
Tanque de Acúmulo do destilado	29.600	29.600	29.600	21.300	21.300	21.300
Reservatório de água	87.300	87.300	87.300	54.900	54.900	54.900
Reservatório de Acetona	54.900	54.900	54.900	35.800	35.800	35.800
Tanque Acumulador de Produto	102.000	102.000	102.000	63.300	63.300	63.300
Coluna de destilação (torre + recheio)	17.315	17.315	20.100	12.079	12.079	15.313
<i>Spray-drier</i>	420.000	420.000	420.000	280.000	280.000	280.000
Membrana	-	-	745.547	-	-	372.773
Misturador Estático	-	310000	-	-	180.000	-
Subtotal	1.166.318	1.476.318	1.938.763	739.163	919.163	1.118.839

O cálculo do custo de produção, do capital de giro e do custo com pessoal são apresentados na Tabela 5.13, onde as equações são aquelas apresentadas por Turton *et al.*(2003).

Tabela 5.13: Valor ou cálculo de custos.

	Cálculo ou Valor
Terreno	US\$ 500.000,00
Imposto (t)	0.42
taxa de juros (i)	0.10
Custo de Produção (COM)	$0,18FCL_L + 2,76COL + 1,21(CUT + CMP)$
Capital de Giro (CG)	$0,1CMP + 0,1FCL_L + 0,1COL$
Nº de operadores	2,5 NHD/8; US\$ 3.000,00/operador
Nº supervisores	1 NHD/8; US\$ 5.000,00/supervisor

FCIL, custo de investimento; COL, custo com pessoal; CUT, custo de utilidades; CMP, custo de matéria-prima; NHD, horas de operação por dia da planta.

5.3 Conceitos Básicos

As grandezas de interesse resultantes do cálculo do fluxo de caixa e que serão utilizadas para fins de comparação entre os projetos são (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003):

- Valor Presente Líquido do fluxo de caixa (VPL): é a soma algébrica de todos os recebimentos e pagamentos atualizados com base em uma taxa de descontos que corresponda ao custo de oportunidade do capital investido. Sendo i a taxa de descapitalização, n a vida útil do investimento e, FCL_j , o valor do fluxo de caixa no instante j :

$$VPL = \sum_{j=1}^n \frac{FCL_j}{(1+i)^j} \quad (8)$$

Para avaliação dos projetos propostos nesta tese, utilizou-se: $i=0,1$, ou seja, 10% ao ano (valor levemente superior a atual taxa SELIC que é de 8,75% ao ano - <http://www.bcb.gov.br/?COPOMJUROS>) e $n=10$ anos (período de amortização).

- Tempo de Retorno do Investimento descontado (DPBP): tempo necessário, após a partida da planta, para recuperar o investimento fixo, FCI_L , necessário para o projeto, com todo o fluxo de caixa descontado para o ano zero, como exemplificado na Figura 5.1.

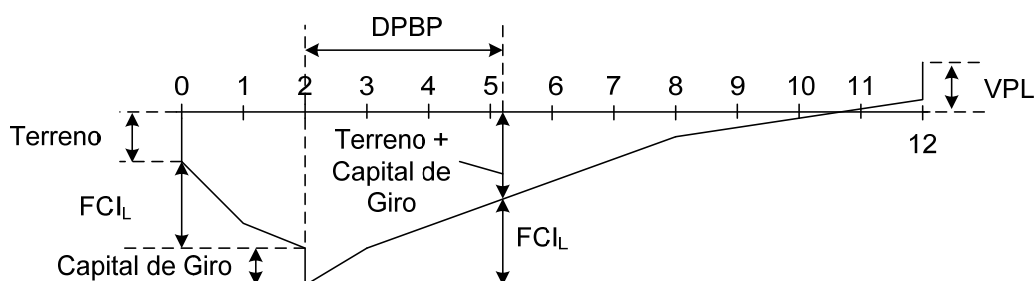


Figura 5.1: Fluxo de caixa cumulativo descontado, depois do imposto.

O fluxo de caixa é calculado como mostrado na Tabela 5.14.

Tabela 5.14: Cálculo do Fluxo de Caixa (k , anual).

	Descrição	Fórmula	Equação
Despesas	= Custo de produção + depreciação	$= COM_k + d_k$	(9)
Taxação	= (Recebimentos - Pagamentos)*imposto	$= (R_k - COM_k - d_k) * t$	(10)
Lucro depois do imposto (Lucro Líquido)	= Recebimentos – pagamentos - taxaço	$= (R_k - COM_k - d_k) * (1 - t)$	(11)
Fluxo de caixa depois do imposto	= Lucro Líquido + depreciação	$= (R_k - COM_k - d_k) * (1 - t) + d_k$	(12)

Para calcular o fluxo de caixa descontado, basta aplicar a eq. (8) em cada valor de fluxo de caixa calculado pela eq. (12).

5.3.3 Depreciação

De acordo com a legislação brasileira atual (SRF, 1998) bens classificados como reatores nucleares, caldeiras, máquinas, aparelhos e instrumentos mecânicos devem sofrer taxa de depreciação linear de 10% ao ano, por um período de 10 anos.

5.4 Análise de Viabilidade Econômica

Nesta subseção serão analisados os resultados em termos de valor presente líquido e tempo de retorno do investimento.

5.4.4 Produção de 10 kg/dia

A Tabela 5.15 mostra o custo de investimento (FCI_L), capital de giro (CG), custo de produção (COM), custo com pessoal (COL) e o custo de matéria prima (CMP) para cada um dos casos analisados.

Tabela 5.15: Custos para produção de 10 kg/dia.

	Custo Anual [US\$]		
	10 kg/dia	10 kg/dia - membranas	10 kg/dia - misturador
FCI_L	510.541	702.777	608.007
CG	226.717	245.941	236.464
COM	2.692.525	2.725.650	2.710.069
COL	300.000	300.000	300.000
CMP	1.456.637	1.456.637	1.456.637

Para cada caso foi feita uma análise de sensibilidade em termos de custo fixo de investimento (FCI_L) e de preço de compra do insumo mais caro, o polímero (C_{PCL}), conforme Tabela 5.16. Onde o pior caso é o de número 4, onde se tem o maior investimento e o maior aumento no preço do PCL, para todos os projetos em análise.

Tabela 5.16: Análise de sensibilidade sobre o valor do investimento e o preço do PCL – 10 kg.

	10 kg/dia		10 kg/dia - membrana		10 kg/dia - misturador	
	FCI _L	Preço PCL	FCI _L	Preço PCL	FCI _L	Preço PCL
Caso Base	510.541	\$500.00	702.777	\$500.00	608.007	\$500.00
caso 1	485.013	\$475.00	667.638	\$475.00	577.606	\$475.00
caso 2	485.013	\$550.00	667.638	\$550.00	577.606	\$550.00
caso 3	612.649	\$475.00	843.332	\$475.00	729.608	\$475.00
caso 4	612.649	\$550.00	843.332	\$550.00	729.608	\$550.00
caso 5	510.541	\$475.00	702.777	\$475.00	608.007	\$475.00
caso 6	510.541	\$550.00	702.777	\$550.00	608.007	\$550.00
caso 7	485.013	\$500.00	667.638	\$500.00	577.606	\$500.00
caso 8	612.649	\$500.00	843.332	\$500.00	729.608	\$500.00

Analisando-se as Figuras 5.2 e 5.3, apenas com *preço de venda acima de US\$ 1250,00/kg* garante-se *Valor Presente Líquido positivo*, ao final de 10 anos, tanto para o caso base quanto para o pior caso. Além disso, *o processo onde não são usadas membranas ou misturador é o mais rentável*, apresentando também *menor taxa de retorno do investimento*, na ordem de 3 anos no caso base e de 4 anos no pior caso.

Cabe salientar que quando nas Figuras de DPBP, o valor for ‘10, quer dizer que o tempo de retorno do investimento é maior que o período de análise considerado nesta tese, 10 anos.

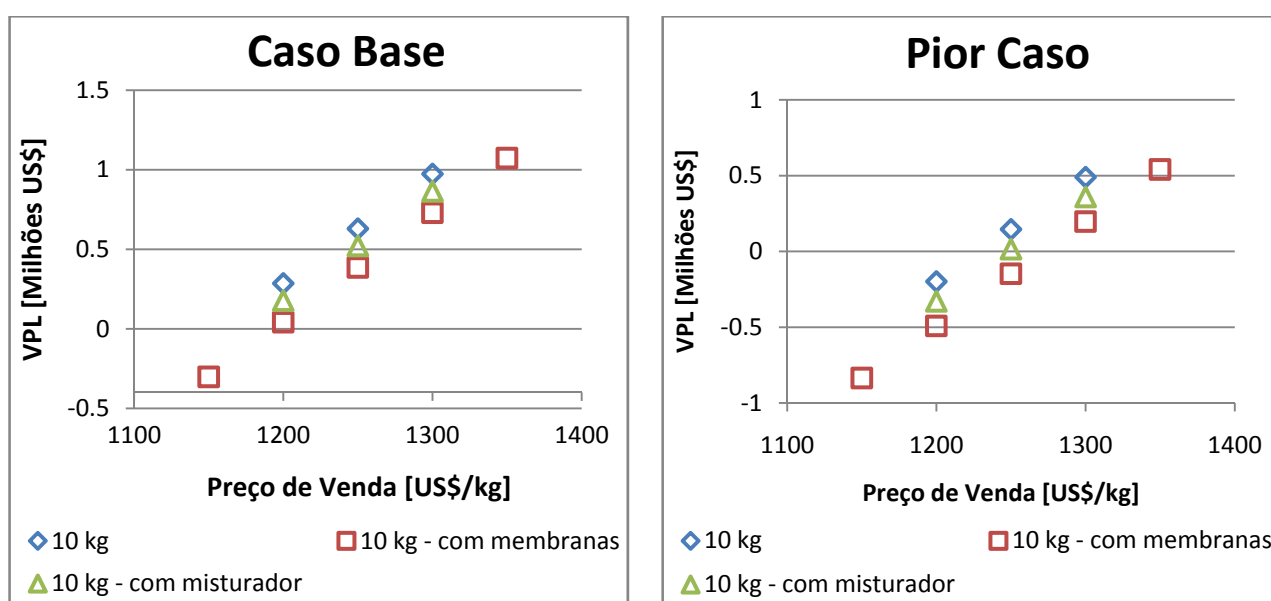


Figura 5.2: Resultados da análise de sensibilidade para o VPL para a produção de 10 kg/dia.

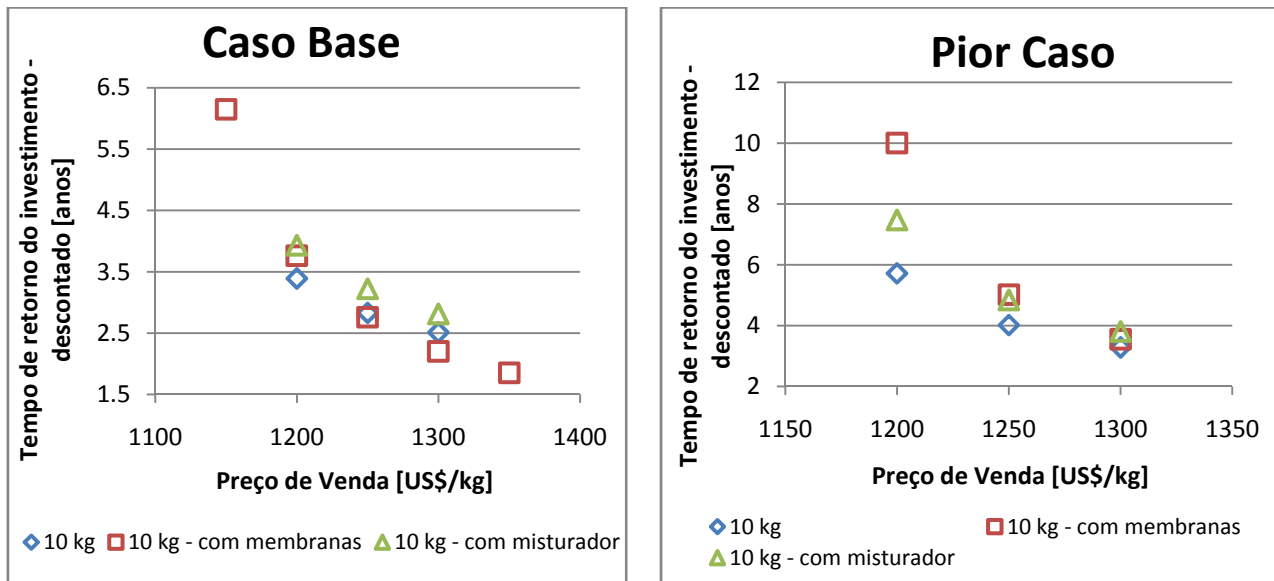


Figura 5.3: Resultados da análise de sensibilidade para o DPBP para a produção de 10 kg/dia.

5.4.5 Produção de 20 kg/dia

A Tabela 5.17 mostra o custo de investimento (FCI_L), capital de giro (CG), custo de produção (COM), custo com pessoal (COL) e o custo de matéria prima (CMP) para cada um dos casos analisados.

Tabela 5.17: Custos para produção de 20 kg/dia

	Custo Anual [US\$]		
	20 kg/dia	20 kg/dia - membranas	20 kg/dia - misturador
FCI_L	739.163.	1.118.839	919.162
CG	410.243	448.211	428.243
COM	4.940.207	5.001.0750	4.972.607
COL	450.000	450.000	450.000
CMP	2.913.274	2.913.274	2.913.274
	2 x 10 kg/dia		
	2 x 10 kg/dia	2 x 10 kg/dia - membranas	2 x 10 kg/dia - misturador
FCI_L	510.541	702.777	608.007
CG	372.381	391.605	382.128
COM	4.465.154	4.496.801	4.482.698

COL	300.000	300.000	300.000
CMP	2.913.274	2.913.274	2.913.274

Para cada caso foi feita uma análise de sensibilidade em termos de custo fixo de investimento (FCI_L) e de preço de compra do insumo mais caro, o polímero (C_{PCL}), conforme Tabela 5.18. O pior caso é o de número 4, onde se tem o maior investimento e o maior aumento no preço do PCL.

Tabela 5.18: Análise de sensibilidade sobre o valor do investimento e o preço do PCL – 20 kg.

	20 kg/dia		20 kg/dia - membrana		20 kg/dia - misturador	
	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL
Caso Base	739163	500	1118839	500	919163	500
caso 1	702205	475	1062897	475	873205	475
caso 2	702205	550	1062897	550	873205	550
caso 3	886996	475	1342607	475	1102995	475
caso 4	886996	550	1342607	550	1102995	550
caso 5	739163	475	1118839	475	919163	475
caso 6	739163	550	1118839	550	919163	550
caso 7	702205	500	1062897	500	873205	500
caso 8	886996	500	1342607	500	1102995	500

	2 x 10 kg/dia		2 x 10 kg/dia - membrana		2 x 10 kg/dia - misturador	
	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL
Caso Base	510541	500	702777	500	608007	500
caso 1	485014	475	667638	475	577607	475
caso 2	485014	550	667638	550	577607	550
caso 3	612649	475	843332	475	729608	475
caso 4	612649	550	843332	550	729608	550
caso 5	510541	475	702777	475	608007	475
caso 6	510541	550	702777	550	608007	550
caso 7	485014	500	667638	500	577607	500
caso 8	612649	500	843332	500	729608	500

Já no caso de produção de 20 kg/dia, a economia de escala começa a fazer efeito sendo possível reduzir o preço de venda do produto.

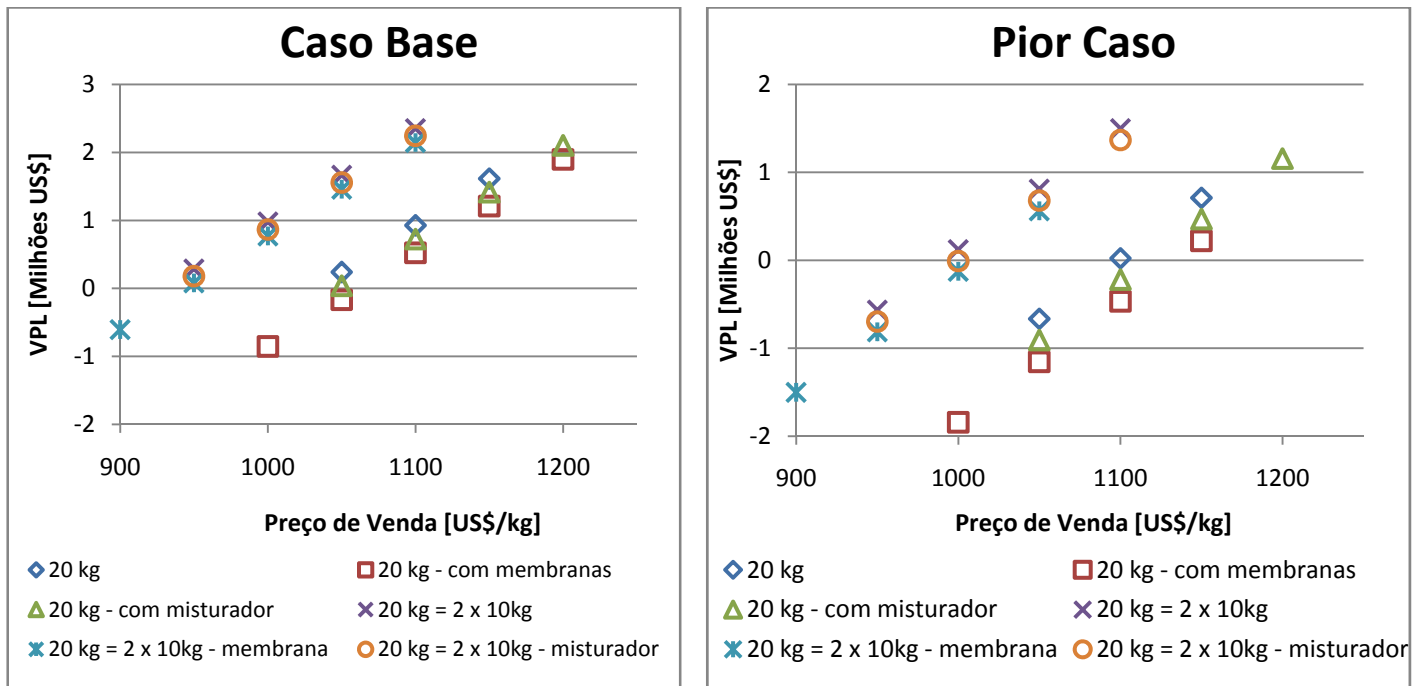


Figura 5.4: Resultados da análise de sensibilidade para o VPL para a produção de 20 kg/dia.

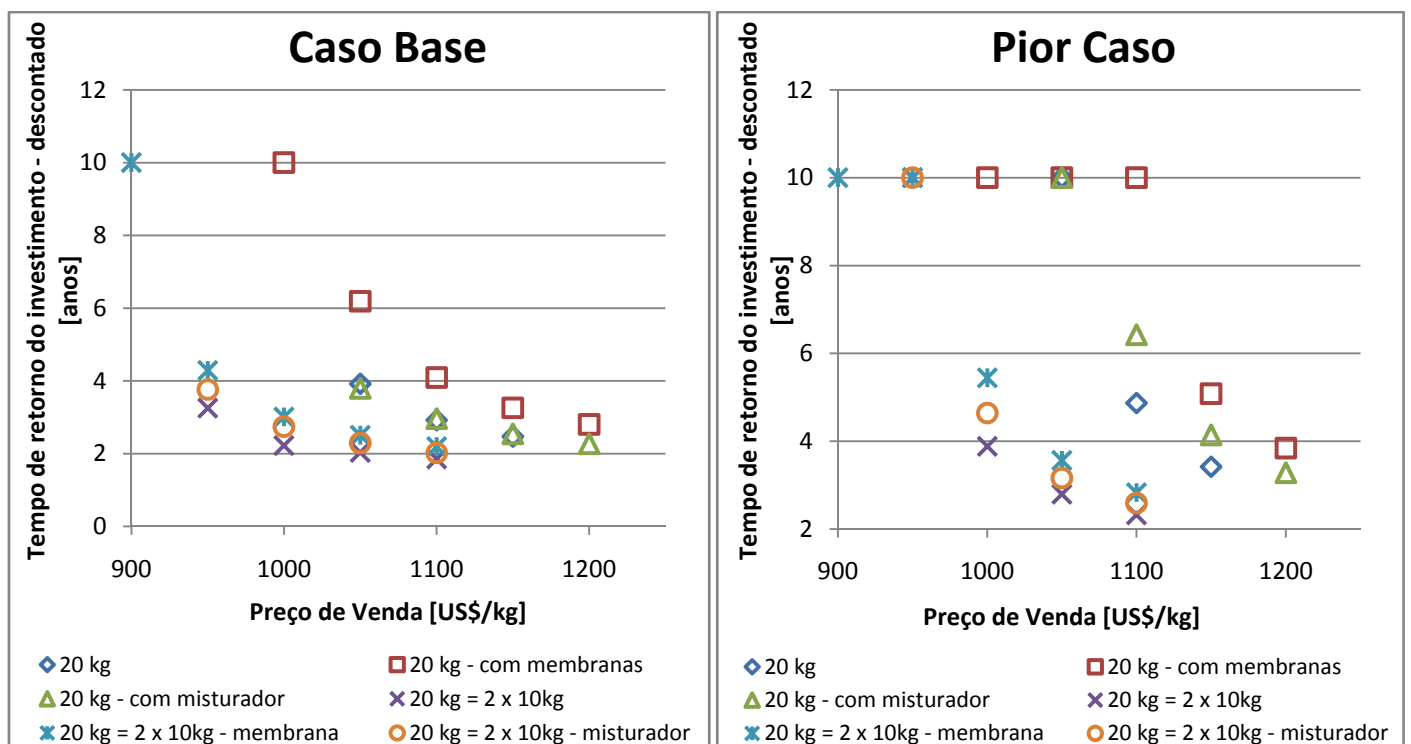


Figura 5.5: Resultados da análise de sensibilidade para o DPBP para a produção de 20 kg/dia.

Analisando-se as Figuras 5.4 e 5.5 pode-se concluir que:

- Preço de venda US\$ 950/kg: tem-se para o *caso base* VPL ligeiramente *positivo* para a produção em 2 *bateladas de 10 kg*, para este mesmo caso com membranas

e para este mesmo caso com misturador. Nestes casos o *DPBP* máximo foi de *aproximadamente 4 anos*. As outras 3 opções apresentam VPL negativo. No pior caso, nenhum projeto apresentou VPL positivo;

- Preço de venda US\$ 1.000/kg: neste caso apenas o *processo com 2 bateladas puras apresenta VPL positivo*, tanto para o caso base quanto para o pior caso. Para os 3 projetos que consideram 2 bateladas, o *DPBP* foi menor ou igual a 3 anos no caso base e entre 4 e 5 anos para o pior caso;
- Preços de venda US\$ 1.150 e US\$ 1.200: nestes casos, tanto para o caso base quanto para o pior caso, os *VPLs* foram *positivos* e a *DPBP* ficou *entre 2 e 5 anos*;
- Os três projetos que consideram apenas 1 batelada mostraram-se menos rentáveis que aqueles onde 2 bateladas foram consideradas.

5.4.6 Produção de 30 kg/dia

A Tabela 5.19 mostra o custo de investimento (FCI_L), capital de giro (CG), custo de produção (COM), custo com pessoal (COL) e o custo de matéria prima (CMP) para cada um dos casos analisados.

Tabela 5.19: Custos para produção de 30 kg/dia.

	Custo Anual [US\$]		
	30 kg/dia	30 kg/dia - membranas	30 kg/dia - misturador
FCI_L	977.507	1.562.117	1.227.507
CG	764.940	764.940	764.940
COM	6.846.518	6.939.559	6.891.518
COL	468.000	468.000	468.000
CMP	4.369.912	4.369.912	4.369.912
	3 x 10 kg/dia	3 x 10 kg/dia - membranas	3 x 10 kg/dia - misturador
FCI_L	510.541	702.777	608.007
CG	534.845	554.068	544.591

COM	6.701.462	6.731.631	6.719.006
COL	468.000	468.000	468.000
CMP	4.369.912	4.369.912	4.369.912

Para cada caso foi feita uma análise de sensibilidade em termos de custo fixo de investimento (FCI_L) e de preço de compra do insumo mais caro, o polímero (C_{PCL}), conforme Tabela 5.20. O pior caso é o de número 4, onde se tem o maior investimento e o maior aumento no preço do PCL.

Tabela 5.20: Análise de sensibilidade sobre o valor do investimento e o preço do PCL – 30 kg.

	30 kg/dia		30 kg/dia - membrana		30 kg/dia - misturador	
	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL
Caso Base	977.507	500	1.562.117	500	1.227.507	500
caso 1	928.632	475	1.484.011	475	1.166.132	475
caso 2	928.632	550	1.484.011	550	1.166.132	550
caso 3	1.173.008	475	1.874.540	475	1.473.008	475
caso 4	1.173.008	550	1.874.540	550	1.473.008	550
caso 5	977.507	475	1.562.117	475	1.227.507	475
caso 6	977.507	550	1.562.117	550	1.227.507	550
caso 7	928.632	500	1.484.011	500	1.166.132	500
caso 8	1.173.008	500	1.874.540	500	1.473.008	500

	3 x 10 kg/dia		3 x 10 kg/dia - membrana		3 x 10 kg/dia - misturador	
	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL
Caso Base	510.541	500	702.777	500	608.007	500
caso 1	485.014	475	667.638	475	577.607	475
caso 2	485.014	550	667.638	550	577.607	550
caso 3	612.649	475	843.332	475	729.608	475
caso 4	612.649	550	843.332	550	729.608	550
caso 5	510.541	475	702.777	475	608.007	475
caso 6	510.541	550	702.777	550	608.007	550
caso 7	485.014	500	667.638	500	577.607	500
caso 8	612.649	500	843.332	500	729.608	500

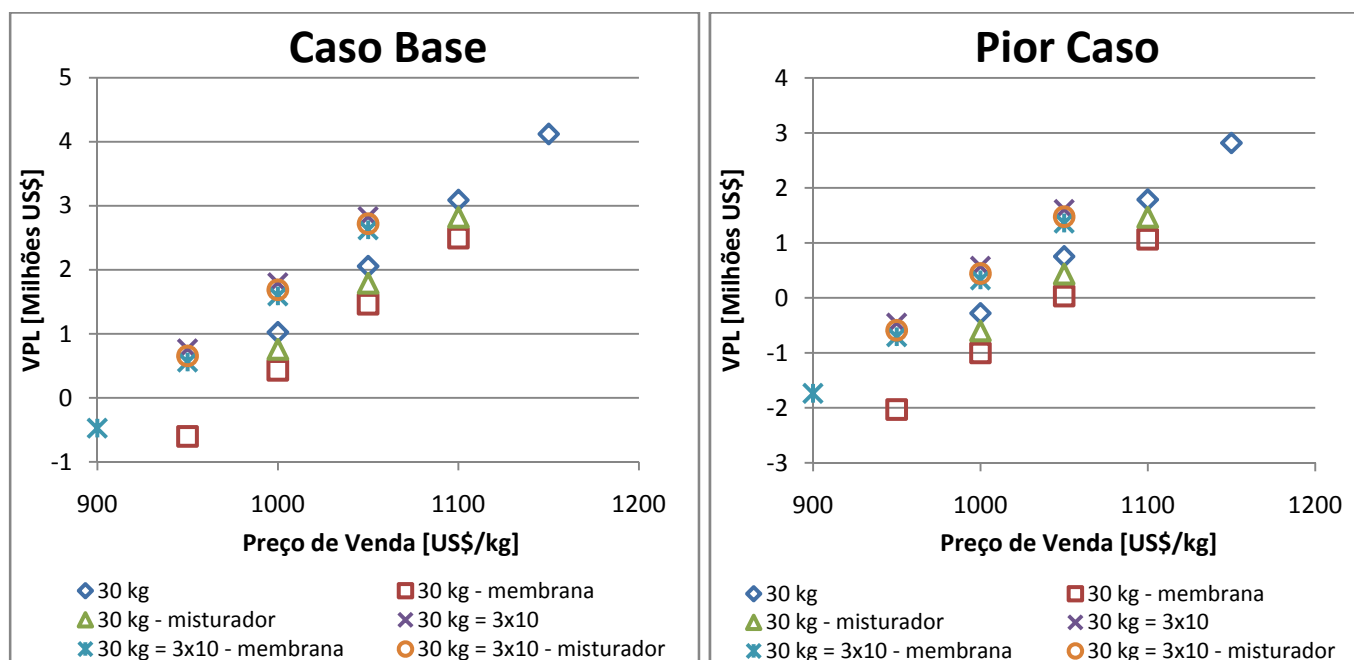


Figura 5.6: Resultados da análise de sensibilidade para o VPL para a produção de 30 kg/dia.

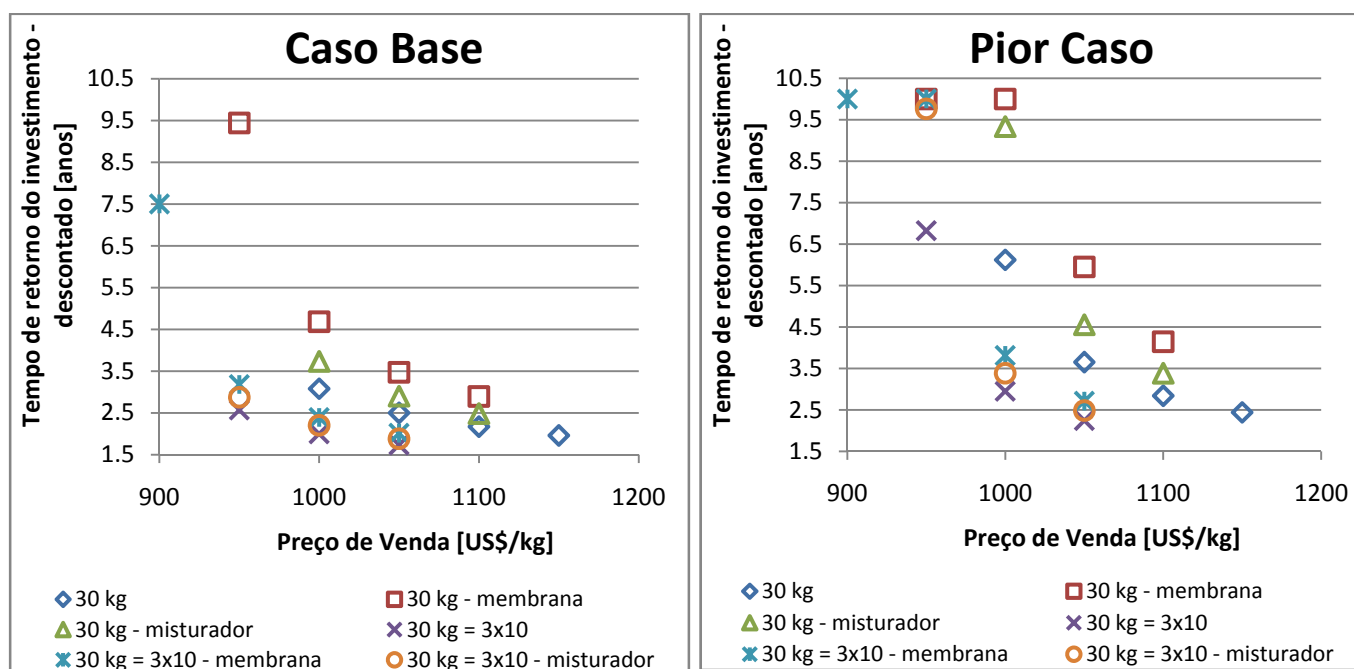


Figura 5.7: Resultados da análise de sensibilidade para o DPBP para a produção de 30 kg/dia.

Analisando-se as Figuras 5.6 e 5.7, conclui-se que:

- Preço de venda US\$ 950/kg: tem-se para o caso base *VPL positivo* para a produção em 3 bateladas de 10 kg, para este mesmo caso com membranas e para este mesmo caso com misturador. Nestes casos o *DPBP máximo* foi de

aproximadamente 3,5 anos. As outras 3 opções apresentam VPL negativo. No pior caso, todos os casos apresentaram VPL negativo;

- Preço de venda US\$ 1.000/kg: para este nível de produção, diferentemente dos resultados para 20 kg/dia, *todos os projetos* apresentam VPL positivo para o caso base. Já no *pior caso*, este fato se repete apenas os projetos em que são feitas *três bateladas*. Com relação ao DPBP, no caso base o valor máximo foi de 5 anos, sendo que no pior caso nos projetos que consideram apenas 1 batelada este valor ficou entre 6 e mais que 10 anos;
- Preços de venda US\$ 1.050/kg: com este preço de venda, no *pior caso*, apenas a *produção em 1 batelada e com membranas* apresentou VPL nulo. Os DPBPs, para o caso base, foram todos menores que 4 anos, sendo que para o pior caso foram menores que 6 anos;
- Preços de venda US\$ 1.100 e US\$ 1.150/kg: nesta situação *todos os projetos são viáveis*, apresentando VPL positivo tanto no caso base quanto no pior caso. O DPBP se reduz para menos de 4 anos para todos os projetos;
- Mais uma vez os três projetos que consideram apenas 1 batelada mostraram-se menos rentáveis que aqueles onde 3 bateladas foram consideradas.

5.4.7 Produção de 40 kg/dia

A Tabela 5.21 mostra o custo de investimento (FCI_L), capital de giro (CG), custo de produção (COM), custo com pessoal (COL) e o custo de matéria prima (CMP) para cada um dos casos analisados.

Tabela 5.21: Custos para produção de 40 kg/dia.

	Custo Anual [US\$]		
	40 kg/dia	40 kg/dia - membranas	40 kg/dia - misturador
FCI _L	1.166.318	1.938.763	1.476.318
CG	820.040	820.040	820.040
COM	8.731.515	8.858.933	8.787.315
COL	504.000	504.000	504.000
CMP	5.826.549	5.826.549	5.826.549
	2 x 20 kg/dia	2 x 20 kg/dia - membranas	2 x 20 kg/dia - misturador
FCI _L	739.163	1.118.839	919.163
CG	706.971	744.938	724.971
COM	8.654.406	8.707.799	8.686.806
COL	504.000	504.000	504.000
CMP	5.826.549	5.826.549	5.826.549

Para cada caso foi feita uma análise de sensibilidade em termos de custo fixo de investimento (FCI_L) e de preço de compra do insumo mais caro, o polímero (C_{PCL}), conforme Tabela 5.20. Onde o pior caso é o de número 4, onde tem-se o maior investimento e o maior aumento no preço do PCL.

Tabela 5.22: Análise de sensibilidade sobre o valor do investimento e o preço do PCL – 40 kg.

	40 kg/dia		40 kg/dia - membrana		40 kg/dia - misturador	
	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL
Caso Base	1.166.318	500	1.938.763	500	1.476.318	500
caso 1	1.108.002	475	1.841.825	475	1.402.502	475
caso 2	1.108.002	550	1.841.825	550	1.402.502	550
caso 3	1.399.581	475	2.326.516	475	1.771.582	475
caso 4	1.399.581	550	2.326.516	550	1.771.582	550
caso 5	1.166.318	475	1.938.763	475	1.476.318	475
caso 6	1.166.318	550	1.938.763	550	1.476.318	550
caso 7	1.108.002	500	1.841.825	500	1.402.502	500
caso 8	1.399.581	500	2.326.516	500	1.771.582	500

	2 x 20 kg/dia		2 x 20 kg/dia - membrana		2 x 20 kg/dia - misturador	
	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL	Investimento	Preço PCL
Caso Base	739.163	500	1.118.839	500	919.163	500
caso 1	702.205	475	1.062.897	475	873.205	475
caso 2	702.205	550	1.062.897	550	873.205	550
caso 3	886.996	475	1.342.607	475	1.102.996	475
caso 4	886.996	550	1.342.607	550	1.102.996	550
caso 5	739.163	475	1.118.839	475	919.163	475
caso 6	739.163	550	1.118.839	550	919.163	550
caso 7	702.205	500	1.062.897	500	873.205	500
caso 8	886.996	500	1.342.607	500	1.102.996	500

As Figuras 5.8 e 5.9 quando analisadas podem ser traduzidas nas seguintes conclusões:

- Preço de venda US\$ 900/kg: tem-se para o caso base *VPL positivo* para a produção em 2 bateladas de 20 kg, para este mesmo caso com membranas e para este mesmo caso com misturador. Nestes casos o *DPBP* ficou entre 3 e 5 anos. As outras 3 opções apresentam *VPL negativo*. No pior caso, todos os casos apresentaram *VPL negativo*;
- Preço de venda US\$ 950/kg: para este nível de produção, todos os projetos apresentam *VPL positivo* para o caso base. Já no pior caso, este fato se repete apenas o projetos em que são feitas duas bateladas, sem membranas ou misturador. Com relação ao *DPBP*, no caso base o valor máximo foi de 5 anos,

sendo que no pior caso nos projetos que consideram apenas 1 batelada este valor ficou entre 7 e mais que 10 anos;

- Preços de venda US\$ 1.000/kg: *todos os projetos apresentaram VPL positivo*. Os DPBPs, para o caso base, foram todos menores que 4 anos sendo que para o pior caso foram menores que 7 anos;
- Preços de venda US\$ 1.050 e US\$ 1.100/kg: nesta situação *todos os projetos são viáveis*, apresentando VPL positivo tanto no caso base quanto no pior caso. O DPBP se reduz para menos de 4,5 anos para todos os projetos;
- Novamente os três projetos que consideram apenas 1 batelada mostraram-se menos rentáveis que aqueles onde 3 bateladas foram consideradas.

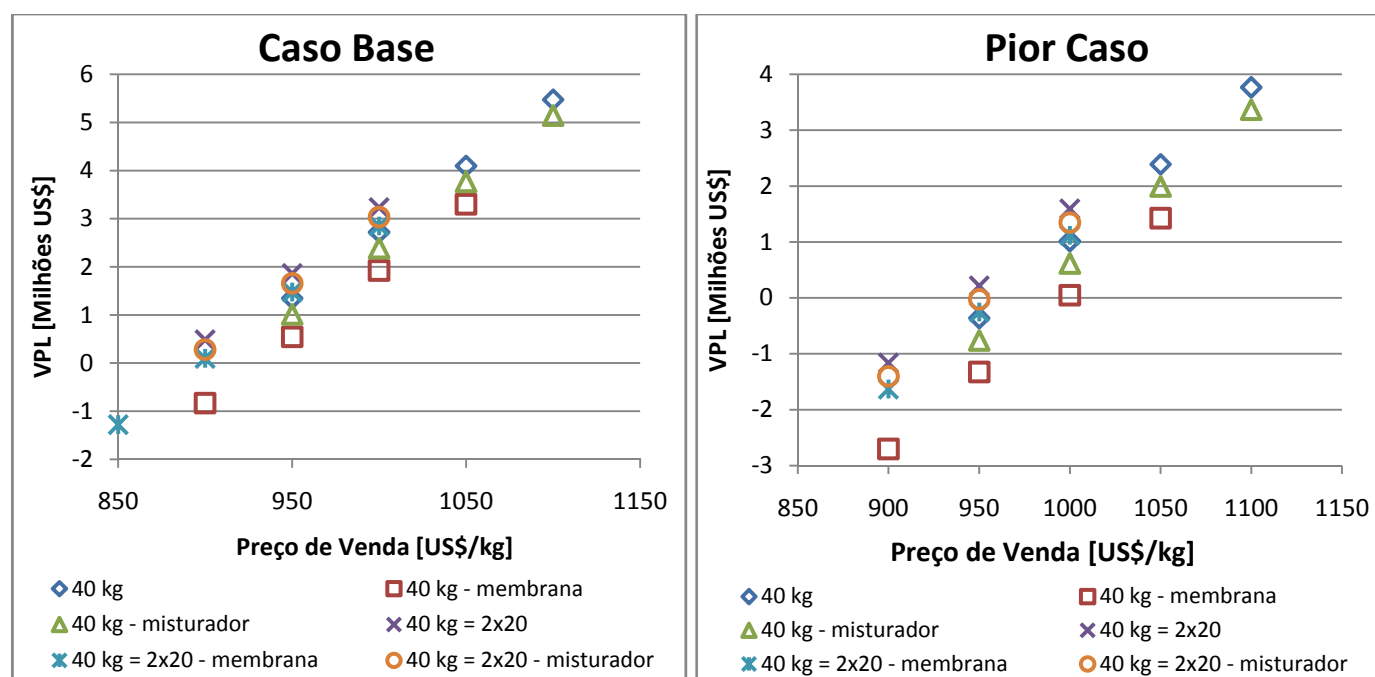


Figura 5.8: Resultados da análise de sensibilidade para o VPL para a produção de 40 kg/dia.

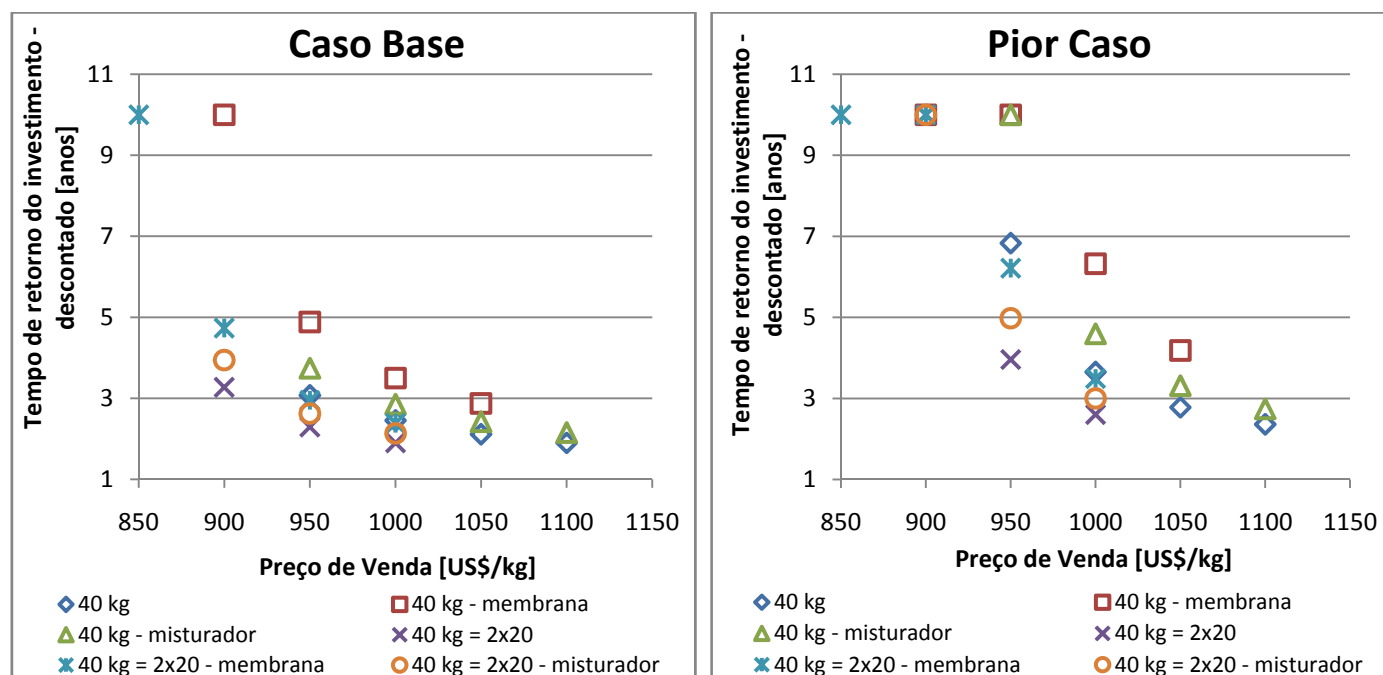


Figura 5.9: Resultados da análise de sensibilidade para o DPBP para a produção de 40 kg/dia.

5.4.8 Utilização de aço inoxidável como material de construção

Foi analisado o impacto no preço de venda caso todos os equipamentos envolvidos no processo fossem de aço inoxidável. Esta análise foi feita apenas para os casos mais rentáveis, isto é, sem a utilização de membranas e/ou misturador estático, para cada uma das produções consideradas (10 kg, 2 x 10kg, 3 x 10kg e 2 x 20kg).

No caso da produção de 10 kg/dia, com aço carbono (CS) o preço mínimo de venda foi de US\$ 1.250,00. Conforme mostrado na Figura 5.10, caso os equipamentos sejam de aço inoxidável (SS), no pior caso, tem-se VPL negativo. Este problema é superado caso seja estabelecido o preço de venda de US\$ 1.300,00, 4% maior que o valor sugerido quando o material de construção é o aço carbono.

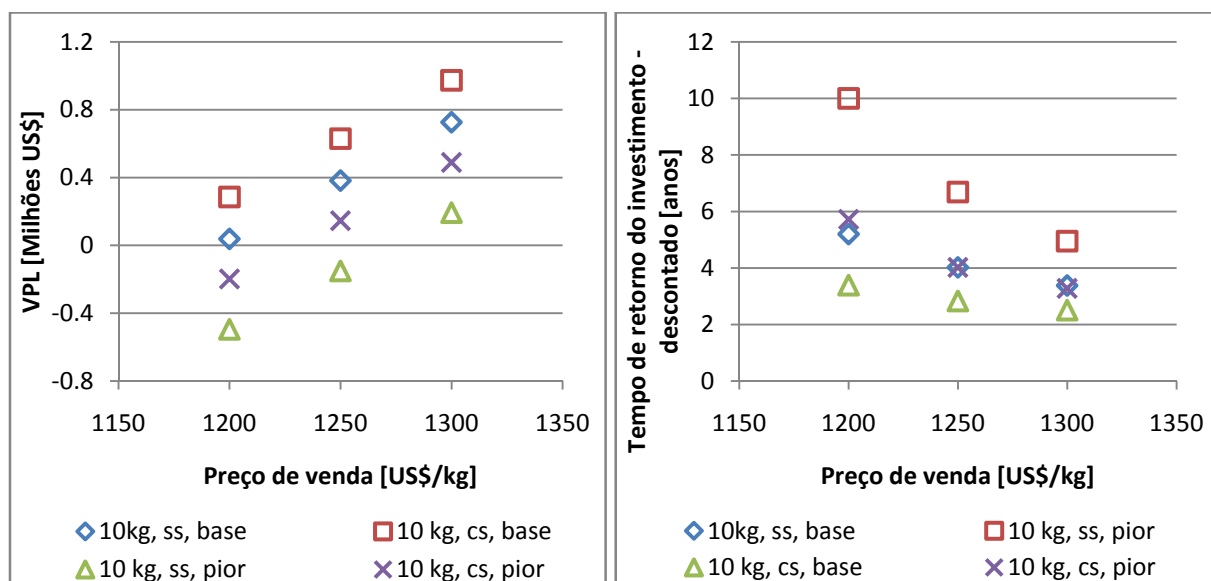


Figura 5.10: Produção de 10 kg/dia com equipamentos em aço inoxidável.

Para produção de 20 kg/dia o mais rentável é fazer duas bateladas de 10 kg. Com aço carbono (CS) o preço mínimo de venda foi de US\$ 1.050,00. Conforme mostrado na Figura 5.11, com este valor caso os equipamentos sejam de aço inoxidável (SS), em todos os casos ainda consegue-se VPL positivo no período analisado, sendo que o principal impacto é no tempo de retorno do investimento que alcança 6 anos, no pior caso.

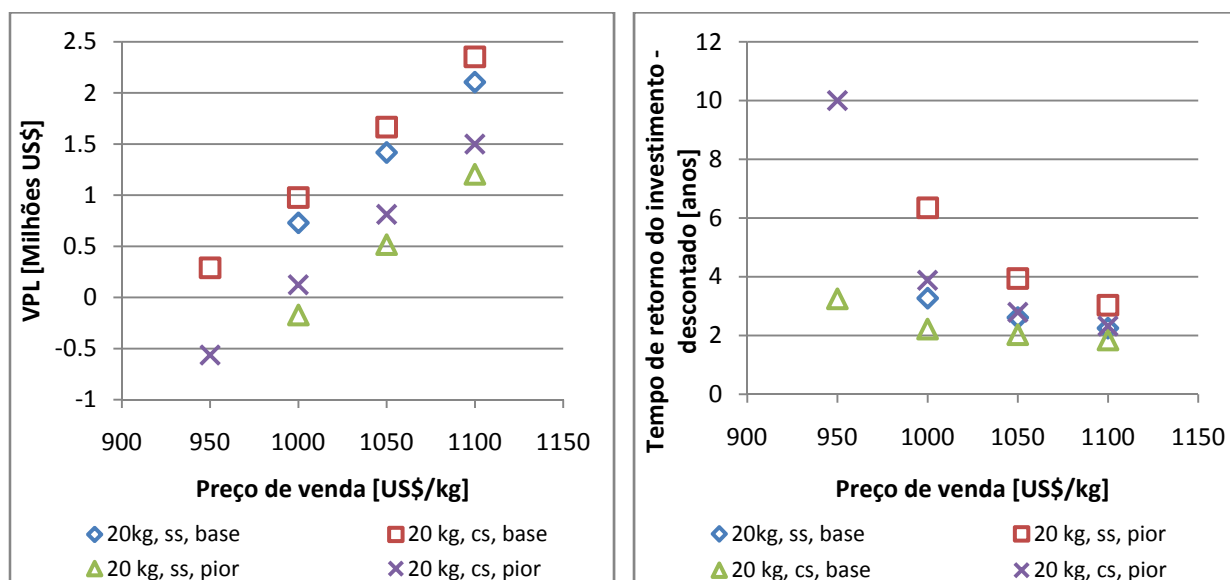


Figura 5.11: Produção de 20 kg/dia com equipamentos em aço inoxidável.

Já para produção de 30 kg/dia o mais rentável é fazer três bateladas de 10 kg. Com aço carbono (CS) o preço mínimo de venda foi de US\$ 1.000,00. Conforme mostrado na Figura 5.12, com este valor caso os equipamentos sejam de aço inoxidável (SS), em todos os casos ainda consegue-se VPL positivo no período analisado, sendo que o tempo de retorno do investimento aumenta em um ano, no pior caso.

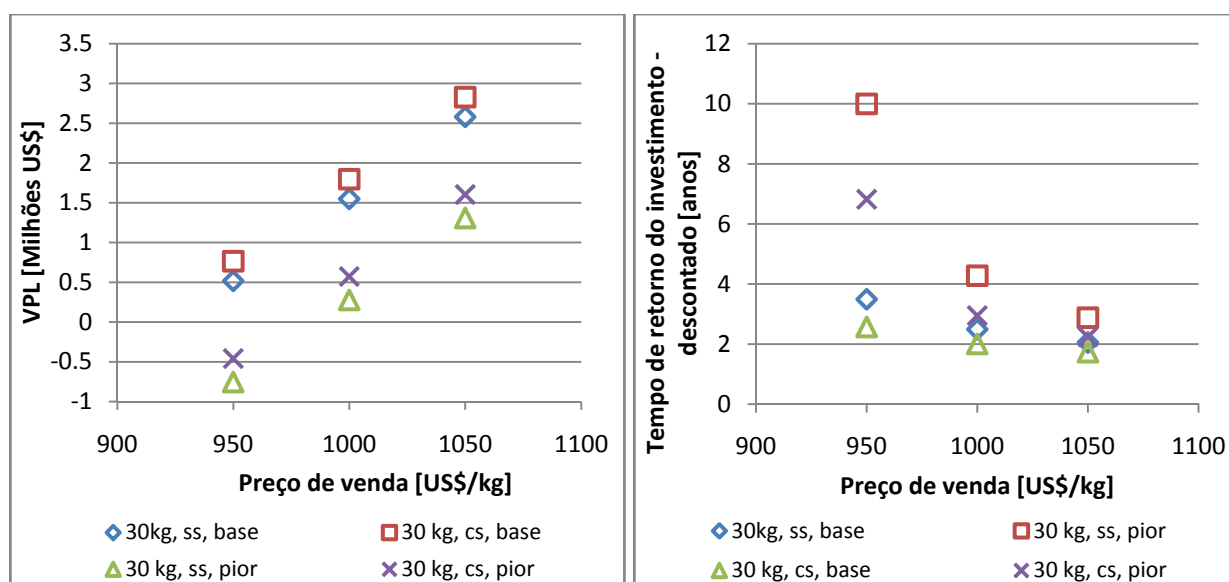


Figura 5.12: Produção de 30 kg/dia com equipamentos em aço inoxidável.

Para produzir de 40 kg/dia o mais rentável é fazer duas bateladas de 20 kg. Com aço carbono (CS) o preço mínimo de venda foi de US\$ 950,00. Conforme mostrado na Figura 5.13, com este valor caso os equipamentos sejam de aço inoxidável (SS), no pior caso o VPL é negativo e o tempo de retorno do investimento é de quase 7 anos. Estabelecendo-se o preço de venda em US\$ 975,00, o VPL passa a ser positivo em todos os casos e o tempo máximo de retorno do investimento passa a ser de 5 anos. Esta diferença no preço representa um aumento de menos de 3%.

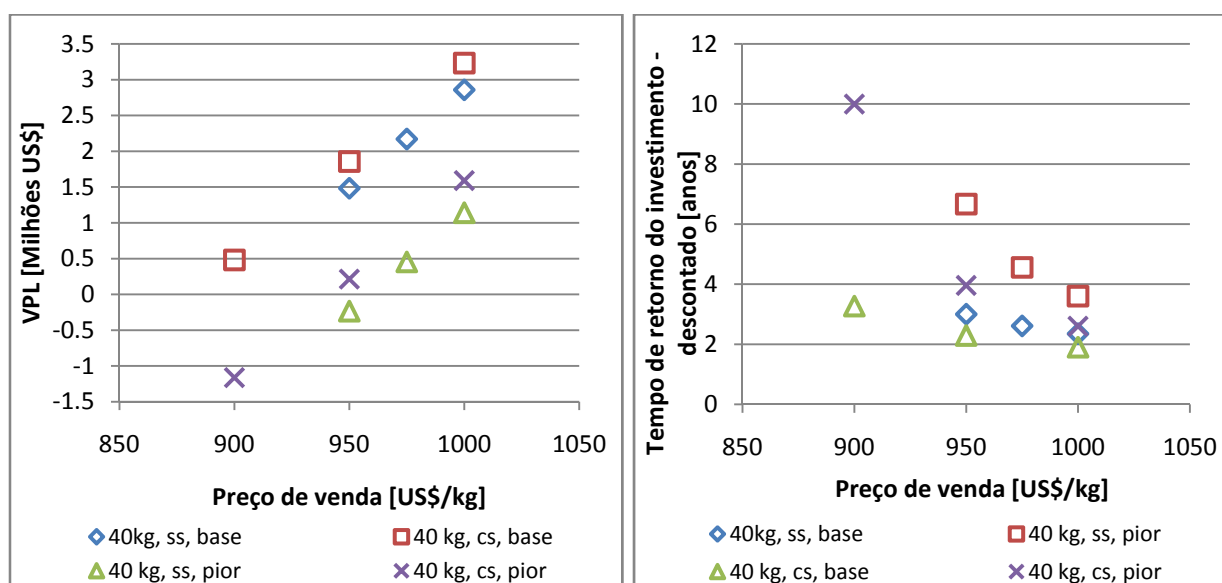
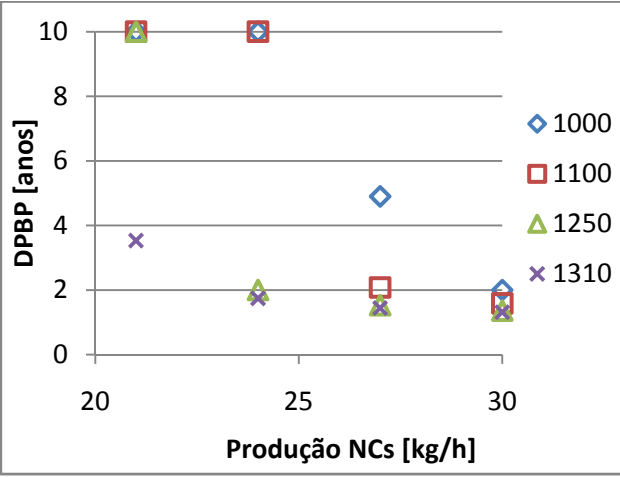
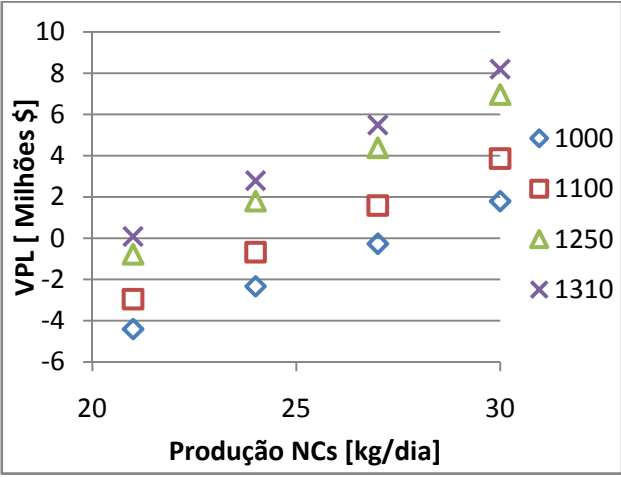
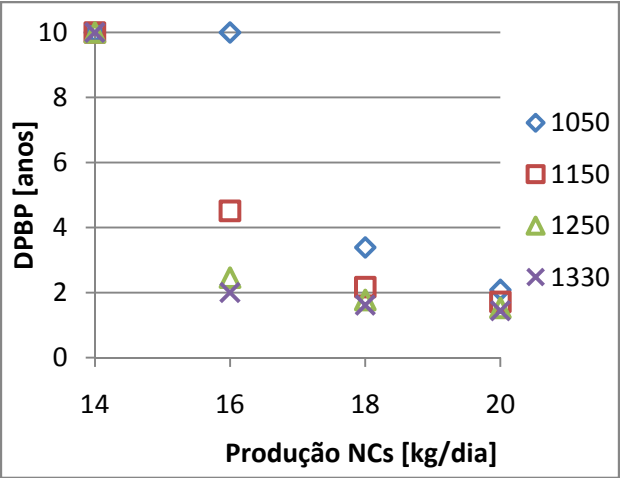
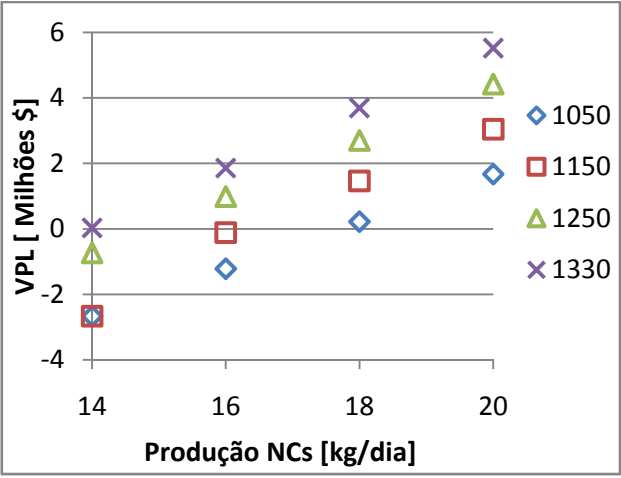
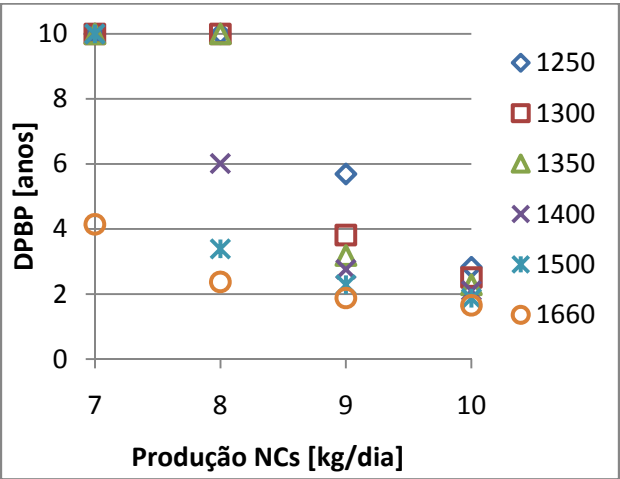
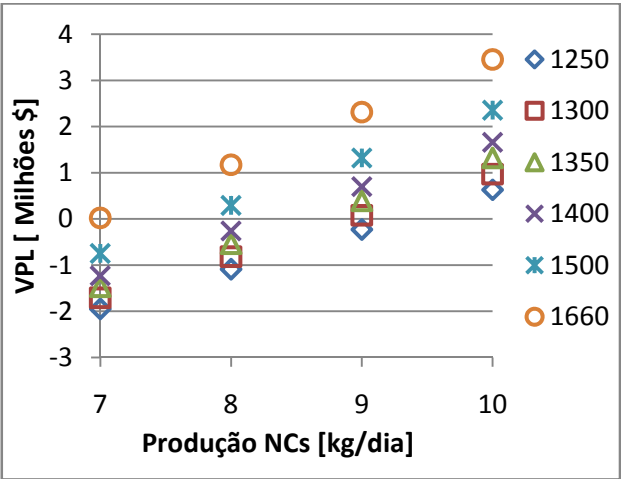


Figura 5.13: Produção de 40 kg/dia com equipamentos em aço inoxidável.

5.5 Análise do preço de venda em relação à quantidade produzida

O objetivo desta análise foi verificar, para o caso base, em cada projeto que foi considerado o melhor em cada nível de produção, qual deve ser o preço de venda que venha a garantir a viabilidade do projeto mesmo com vendas 30% menores que as planejadas em cada caso. Desta forma, para cada projeto foram analisados os casos onde eram vendidos 10, 20 e 30% a menos que o caso base. Como visto na subseção 5.4.8, a produção em equipamentos de aço inoxidável representa um pequeno impacto em termos de preço final de venda. Assim, esta análise foi feita com base na produção em aço carbono.

A partir da Figura 5.14 conclui-se que para obter Valor Presente Líquido maior que zero os preços de venda mínimos devem ser de US\$ 1.660,00, US\$ 1.330,00, US\$ 1.310,00 e US\$ 1.265,00, para as produções de 10, 20, 30 e 40 kg/dia.



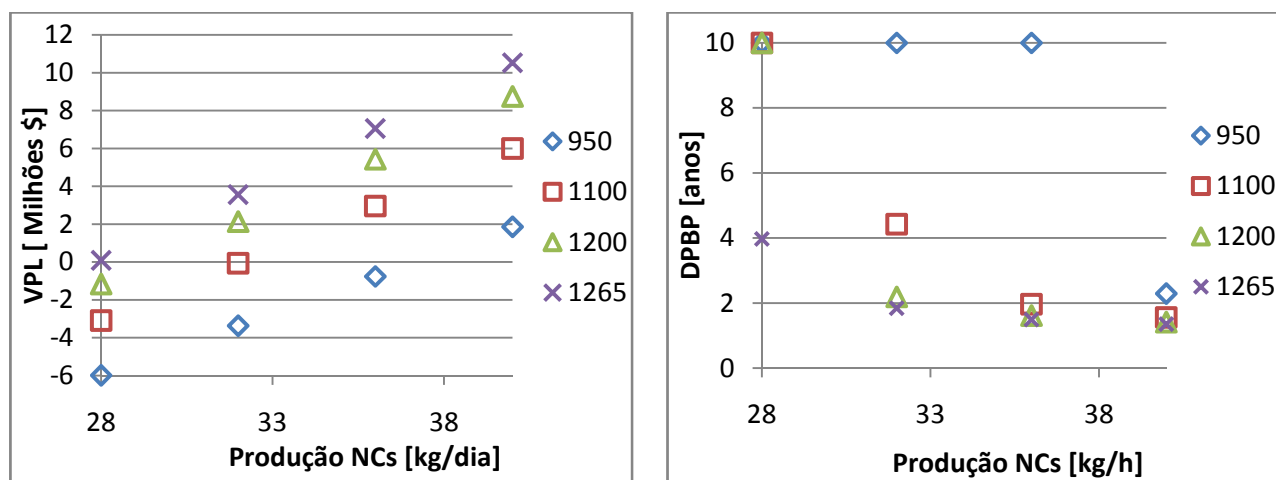


Figura 5.14: Análise do preço de venda.

Apesar do valor do preço de venda ser alto, se considerarmos que princípios ativos constituem até 5% da composição de cosméticos e que os produtos nanotecnológicos são classificados como artigos de alto padrão, e, consequentemente com alto preço de venda, estima-se que o efeito do custo de produção das nanopartículas no preço final de venda ao consumidor seja de no máximo 20%.

5.6 Conclusões Parciais – Capítulo 5

Conclusão 1: para produção de 10 kg/dia: recomenda-se preço de venda mínimo de US\$ 1.250/kg, para equipamentos em aço carbono e de US\$ 1.300,00/kg caso a produção seja toda em aço inoxidável.

Conclusão 2: para produção de 20 kg/dia recomenda-se produção em 2 bateladas de 10 kg, com preço de venda mínimo de US\$ 1.050/kg, tanto para equipamentos de aço carbono quanto aço inoxidável.

Conclusão 3: para produção de 30 kg/dia recomenda-se produção em 3 bateladas de 10 kg, com preço de venda mínimo de US\$ 1.000/kg, tanto para equipamentos de aço carbono quanto aço inoxidável.

Conclusão 4: para produção de 40 kg/dia recomenda-se produção em 2 bateladas de 20 kg, com preço de venda de no mínimo US\$ 950/kg, para equipamentos em aço carbono e de US\$ 975,00 quando a produção for realizada em equipamentos de aço inoxidável.

Conclusão 5: Em todos os projetos, a opção mais viável é aquela sem membranas e sem misturador. No entanto, dependendo do tipo de partícula que está sendo produzida pode ser que mesmo sendo um pouco mais caro, o processo com membranas seja mais interessante para modular a distribuição de tamanho das nanopartículas.

Conclusão 6: Com relação à análise do preço de venda de acordo com a venda menor que a planejada, conclui-se que para obter Valor Presente Líquido maior que zero os preços de venda mínimos devem ser de US\$ 1.660, US\$ 1.330, US\$ 1.310 e US\$ 1.265, para as produções de 10, 20, 30 e 40 kg/dia

Cabe salientar que estas conclusões são válidas para taxa mínima de atratividade de 10% ano.

Capítulo 6

Modelagem do processo de formação das nanopartículas

Este capítulo consiste de um artigo que foi apresentado no ADCHEM 2009 (Istambul, Turquia) e posteriormente estendido e submetido para publicação no periódico *Industrial and Engineering Chemistry Research*.

Modeling and Simulation of the Polymeric Nanocapsule Formation

Luciane S. Ferreira and Jorge O. Trierweiler

*GIMSCOP – Chemical Engineering Department – UFRGS. Rua Luis Englert, s/n. Porto Alegre. RS. Brasil.
(e-mail: {luciane,jorge}@enq.ufrgs.br)*

Abstract: In this work the modeling and simulation of nanoparticle formation according to the technique of nanoprecipitation is presented. In this method, the particle is formed due to the further diffusion of solvent into the water, resulting in the aggregation of the associated polymer chains. In order to predict the characteristics of the nanoparticle and also to improve the process, it was developed a mathematical model that considers: (a) the type of polymer; (b) the interaction between solvent and polymer; and, (c) the dynamics of solvent diffusion. The model was written in the form of Partial Differential Equation, and solved with MAPLE for a given initial size distribution. Additionally, it is a moving boundary problem because the diffusion of the solvent out of the droplet leads to its size reduction. Based on a given initial droplet size distribution, the transient behavior and the final droplet size distribution can be evaluated. Finally, the comparison between experimental and simulated results showed a very good agreement.

Keywords: nanoprecipitation, modeling, simulation, diffusion, moving boundary, droplet size distribution.

6.1 Introduction

Polymeric nanoparticles are of especial interest from the pharmaceutical point of view. First, they are more stable in the gastrointestinal tract than other colloidal carriers and can protect encapsulated drugs from gastrointestinal environment. Second, the use of various polymeric materials enable the modulation of physicochemical characteristics (e.g.

hydrophobicity, zeta potential), drug release properties, and biological behavior (e.g. targeting, bioadhesion, improved cellular uptake) of nanoparticles. Finally, their submicron size and large specific surface area favor their absorption compared to larger carriers (DES RIEUX, FIEVEZ *et al.*, 2006). For instance, nanoparticles encapsulating proteins and vaccines (DES RIEUX, FIEVEZ *et al.*, 2006) and chemotherapeutic agents (JABR-MILANE, VAN VLERKEN *et al.*, 2008) have been investigated in the last years.

One of the methods applied to produce nanoparticles is the Nanoprecipitation. This method, first presented in 1989 (FESSI, PUISIEUX *et al.*, 1989), was largely applied by several authors in the subsequent years (GUTERRES, FESSI *et al.*, 1995; THIOUNE, FESSI *et al.*, 1997; GOVENDER, STOLNIK *et al.*, 1999; CHORNY, FISHBEIN *et al.*, 2002; GALINDO-RODRIGUEZ, ALLÉMANN *et al.*, 2004; BILATI, ALLEMANN *et al.*, 2005; GALINDO-RODRIGUEZ, PUEL *et al.*, 2005). It consists of a simple procedure for the preparation of nanocapsules (NC) by interfacial deposition of a preformed, well-defined, and biodegradable polymer following the displacement of a semi-polar solvent miscible with water from a lipophilic solution. The method of preparation yielded spherical vesicular nanocapsules, which consisted of an oily cavity – where the drug is dissolved - surrounded by a thin wall formed by interfacial deposition of the polymer. When organic and aqueous phases are in contact, it is assumed that solvent diffuses from the organic phase into the water and carries with it some polymer chains, which are still in solution. Then, as the solvent diffuses further into the water, the associated polymer chains aggregate forming NC. Therefore, this method involves the equilibrium among a polymer, its solvent and a non-solvent.

In order to predict the characteristics of the nanoparticle and also to improve the process, it was developed a mathematical model that takes into account: (a) the type of polymer; (b) interaction between solvent and polymer; and, (c) solvent diffusion process. After the description of the nanocapsules' preparation, the mathematical model is explained. Then, the numerical simulation and its results are discussed. Finally, in the appendix, the Free Volume model, applied to calculate the diffusivity polymer/solvent, is explained.

6.2 Nanocapsules Preparation

As mentioned in the previous section, the nanocapsules are prepared according to the method of nanoprecipitation. This method is based on the spontaneous emulsification of the

organic internal phase, in which the polymer is dissolved, into the external aqueous phase. In this work nanocapsules of poly(ϵ -caprolactone) (PCL) containing 3-benzophenon (solar protection factor) were prepared according to the following procedure (FESSI, PUISIEUX *et al.*, 1989): 100 mg of PCL, 76.6 mg of sorbitan monostearate, 333 mg of Mygliol 810 (caprylic/capric triglyceride) and 30mg of Benzophenon-3 are first dissolved in acetone (27 ml). The resulting organic solution is poured in 53 ml of water containing 76.6 mg of polysorbate 80. The aqueous phase immediately turns milky with bluish opalescence as a result of the formation of nanocapsules, the wall of which is mainly constituted by PCL, and the oily core by the benzophenon-mygliol solution. The size of the nanoparticles is then analyzed by *Dynamic Light Scattering* (Zetasizer Nano, Malvern). The numerical values of number- and volume-average (size and standard deviation) – measured with ZetaSizer Nano® from samples all prepared all according to the same methodology – are described in Table 6.1.

Table 6.1: Number and Volume average sizes.

	Number- averaged particle diameter	Volume-averaged particle diameter
Sample 1	222.12 $\pm$ 71.25 nm	303.76 $\pm$ 103.68 nm
Sample 2	199.23 $\pm$ 67.83 nm	285.13 $\pm$ 103.97 nm
Sample 3	200.81 $\pm$ 73.60 nm	300.90 $\pm$ 117.73 nm
Sample 4	200.57 $\pm$ 72.48 nm	303.66 $\pm$ 126.88 nm

6.3 Mathematical Modelling

Here, it was considered that the nanoprecipitation produces perfect spherical particles and also that each nanoparticle is originated from one droplet formed immediately after the mixing of organic phase and aqueous phases. The major model assumptions are: (a) the relative velocity between the droplet and the water is negligible; therefore, the external mass transfer is determined by diffusion. This assumption can be done based on the order of the Stokes number, which is related to the particle velocity and is defined as (RIELLY e MARQUIS, 2001; CROWE, 2005):

$$St \equiv \frac{\tau_v}{\tau_F} = \frac{d_p^2 \rho_p V}{18 \mu L} \quad (6.1)$$

where τ_F is the characteristic time of the flow field, τ_v is the particle relaxation time, d_p is the particle diameter, ρ_p is the particle density, V is the fluid velocity, μ is the fluid viscosity, and L the characteristic dimension of the obstacle. For small Stokes numbers (St), the particles follow the fluid motion; but for large St , the particles follow different trajectories from the fluid elements. The Stokes number (Figure 6.1) was calculated for fluid velocities between 1×10^{-3} and 1 m.s^{-1} (based on CFD simulations for a stirred tank that are not showed here), and particle diameters from 100 to 4000 nm. As the Stoke number is in all cases less than 10^{-5} , the assumption of negligible relative velocity between the droplets and the external phase can be considered valid.

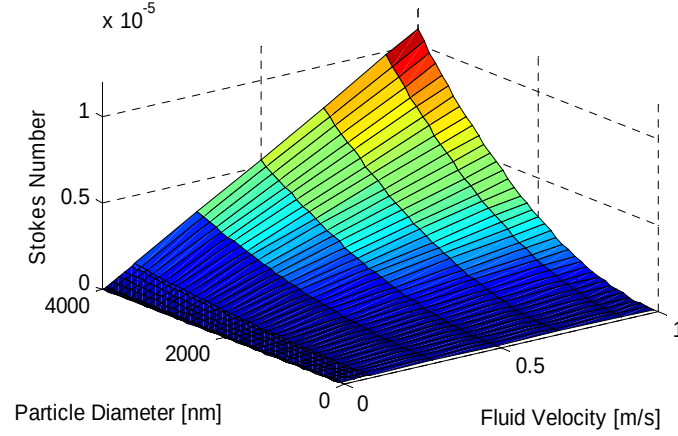


Figure 6.1: Stokes Number.

(b) the diffusion is one-dimensional along the radial direction; and, (c) the diffusivity varies with time and concentration only.

Based on these assumptions, the mass balance equation for the solvent, written in spherical coordinates is:

$$\frac{\partial c_1(r,t)}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \left(\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \left(\frac{\partial c_1(r,t)}{\partial r} \right) \right) \right) \quad (6.2)$$

where c_l is the concentration of solvent, r is the particle radius, D is the diffusivity, and t is the time. Note that this is a moving boundary problem, since the size of the droplet reduces because of the diffusion.

In order to avoid numerical difficulties, variable adimensionalization was be done including new variables τ , rh , and c_{lh} defined as,

$$t_0 = \frac{r_0^2}{D} \quad (6.3)$$

$$\{r = rh \cdot r_0, t = \tau \cdot t_0, c_l(r, t) = c_{lh}(rh, \tau) \cdot \rho_l\} \quad (6.4)$$

where: r_0 is the initial droplet radius; D is the diffusivity polymer/solvent; and ρ_l is the solvent density.

After substituting the new variables, the eq. (6.2) is then rewritten as:

$$\frac{1}{t_0} \cdot \frac{\partial c_{lh}(rh, \tau)}{\partial \tau} = \frac{D}{r_0^2 \cdot rh^2} \left(\frac{\partial}{\partial rh} \left(rh^2 \left(\frac{\partial c_{lh}(rh, \tau)}{\partial rh} \right) \right) \right) \quad (6.5)$$

6.3.1 Initial and Boundary Conditions

It is assumed that the solution is well mixed and therefore, the concentration inside the droplet is uniform. Thus the initial condition is,

$$c_{lh}(rh, 0) = c_{lh0} \quad 0 \leq rh \leq 1 \quad (6.6)$$

Where c_{lh0} is evaluated according to the experimental conditions.

The boundary condition at the center of the droplet ($rh=0$) arises from the symmetry,

$$\left. \frac{\partial c_{lh}}{\partial rh} \right|_{rh=0} = 0 \quad t \geq 0. \quad (6.7)$$

Additionally, the boundary condition at the interface was calculated based on the mass balance and can be written as

$$\left. \frac{dc_{1h}}{dt} \right|_{rh=R} = \frac{D_{S-W}}{4\pi R^2} (c_{1h}(R) - c_{1h}(\infty)) \quad (6.8)$$

in which R is the actual radius of the droplet, D_{S-W} is the diffusivity of the solvent in the external phase, $c_{1h}(R)$ is the concentration of solvent at the interface and $c_{1h}(\infty)$ is the bulk concentration.

6.3.2 Boundary Movement

In order to calculate the boundary movement, an equation that describes the volume reduction in time should be found. It is known that only the solvent diffuses out of the droplet. Therefore, the boundary movement is calculated based on the assumption that both the mass of polymer, oil and drug remain constant during the diffusion process. The volume of the droplet is considered to be the sum of the individual volumes

$$V_D = V_2 + V_1 + V_{oil} + V_{drug} \equiv \frac{4}{3}\pi R^3 \quad (6.9)$$

where V_D is the volume of the droplet, and V_1 , V_2 , V_{oil} , V_{drug} are the volume of solvent, polymer, oil, and drug, respectively.

Per definition the volume of polymer and solvent inside the droplet are

$$V_2 = m_2 / \rho_2 \quad V_1 = (c_1 / \rho_1) V_D \quad (6.10)$$

Substituting eq. (6.10) in eq. (6.9) and isolating for R , then the radius can be calculated as

$$R(t) = \sqrt[3]{\left[3 \cdot \left(\frac{m_2}{\rho_2} + V_{oil} + V_{drug} \right) \cdot \left(1 - \frac{c_1(t)}{\rho_1} \right)^{-1} \right] / 4\pi} \quad (6.11)$$

with m_2 as the mass of polymer and ρ_2 as polymer specific mass.

By applying eq. (6.11), there is no need to integrate any differential equation describing the boundary movement in time (BÉATRICE, CHARLES *et al.*, 1998), and also no change of variables is necessary (VERROS e MALAMATARIS, 2005).

6.3.3 Model Parameters

The two main parameters of this model are the diffusivity solvent/polymer and the diffusivity solvent/water.

The experimental data presented by WILD (2003) was adjusted as a polynomial curve to describe the diffusivity of acetone in water.

$$D_{S-W} = -4.737w_s^3 + 15.92 w_s^2 - 14.71 w_s + 4.738 \quad (6.12)$$

where w_s is the molar fraction of water in the external phase.

Molecular diffusion behaviour is essential to polymer products such as barrier materials, membranes for separation processes, and controlled drug delivery systems. The fundamental physical property required to design and optimize processing operations is the mutual diffusion coefficient, D . One candidate for calculating D is the free-volume theory of diffusion, and the development of this theory has led to predictive methods for both D , the mutual diffusion coefficient, and D_1 , the solvent self-diffusion coefficient (VRENTAS e DUDA, 1976; 1977a; b; 1979; DUDA, VRENTAS *et al.*, 1982; VRENTAS e VRENTAS, 1998; 2003). Since most parameters can be determined from pure component properties without knowledge of any diffusion data, the Vrentas–Duda version was chosen to be used in this work. The authors applied the Flory–Huggins thermodynamic model in their free volume diffusion theory to describe the polymer solvent enthalpic and entropic interactions. For the estimation of solvent diffusion coefficient in polymer solution systems, free-volume parameters for the both polymer and solvent must be available. The free volume (FV) diffusion model developed by Vrentas & Duda describes the solvent self-diffusion coefficient (D_1) and the polymer/solvent binary mutual diffusion coefficient (D) as given by eq.(6.13) and (6.14), respectively.

$$D_1 = D_0 \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) \cdot \exp\left(\frac{-(w_1 \hat{V}_1^* + w_2 \xi \hat{V}_2^*)}{w_1 \left(\frac{K_{11}}{\gamma}\right) (K_{21} - T_{g1} + T) + w_2 \left(\frac{K_{12}}{\gamma}\right) (K_{22} - T_{g2} + T)}\right) \quad (6.13)$$

$$D = D_1 (1 - \phi_1)^2 (1 - 2\chi\phi_1) \quad (6.14)$$

In eq. (6.13), the first exponential term can be considered as the energy factor, and the second exponential term is the free-volume factor. Eq. (6.14) contains the following implicit assumptions (ZIELINSKI e DUDA, 1992): (a) the mutual-diffusion coefficient is related theoretically to the solvent and polymer self-diffusion coefficients through an expression developed by Bearman (1961); (b) the contribution of the polymer self-diffusion coefficient to the mutual-diffusion is negligible; and, (c) the Flory-Huggins (FLORY, 1970) model accurately describes the polymer activity. In addition, the specific free volumes of the polymer and solvent are presumed to be additive (without a volume change on mixing), and thermal expansion coefficients are approximated by average values over the temperature intervals of interest (FRICK, HUANG *et al.*, 1990; LODGE, LEE *et al.*, 1990).

There are 13 independent parameters to be evaluated in (6.14). Some of them can be grouped reducing this number to the following variables: K_{11}/γ , $K_{21}-T_{g1}$, K_{12}/γ , $K_{22}-T_{g2}$, $\hat{V}_1^*$, $\hat{V}_2^*$, D_0 , E , ξ , and χ , that must be determined to estimate mutual diffusivities. All of them have physical significance, and therefore one must be able to evaluate every parameter from sources other than diffusion studies. The guidelines to calculate them, clarified by ZIELINSKI and DUDA (1992), were used in this work.

In the Vrentas–Duda model, with the help of the Williams–Landel–Ferry (WLF) equation, the polymer free-volume parameters are determined by regression of the viscosity–temperature relationship of pure polymers, meaning that the measurement of polymer viscoelasticity has to be carried out before the calculation of diffusion coefficients. However, as Equations of State (EoS) are able to describe the variation of polymer volume with temperature and pressure, and the free volume is closely related to the space within polymer matrix, they can be included into the mathematical model to estimate diffusivities in polymer solutions. WANG *et al.* (2007) proposed the use of Sanchez-Lacombe equation-of-state (SL EoS). In this case, the new introduced parameters are only the EOS characteristic parameters, while the step of obtaining polymer free-volume parameters from viscoelasticity measurements is eliminated. In addition, with the introduction of the EOS, also the influence of pressure on the solvent diffusion coefficient can be included.

More details concerning the description of Free Volume Theory are found in Appendix A.

The process was considered to be isothermic and isobaric ($T=298\text{K}$, $P=1\text{bar}$ and $E=0$). All the parameters are listed in Table 6.2 and more details can be found in Appendix A.

Tabela 6.2: Model Parameters.

$\hat{V}_1^*$	0.9695 cm ³ /mol	(K_{11}/γ)	0.983×10^{-3}
$\hat{V}_2^*$	0.8181 cm ³ /mol	ρ^*	1.1427 g/cm ³
δ_l	18.29 J ^{1/2} /cm ^{3/2}	T^*	668 K
δ_2	20.85 J ^{1/2} /cm ^{3/2}	P^*	4035 bar
$D_0 \times 10^4$	14.3 cm ² /s	T_{g2}	213 K
$K_{21}-T_{g1}$	-12.12		

6.4 Numerical Simulation

The model was simulated in Maple, which method uses a second order (in space and time) centered, implicit finite difference scheme to obtain the computed solution. Based on the initial size or the initial distribution, eq. (6.5) is solved. After that, the new radius can be thus calculated. If the relative difference (ΔDiam) between the new and old radius is less than 1×10^{-5} , the process ends; if not, the iteration process goes on, as illustrated in Figure 6.2.

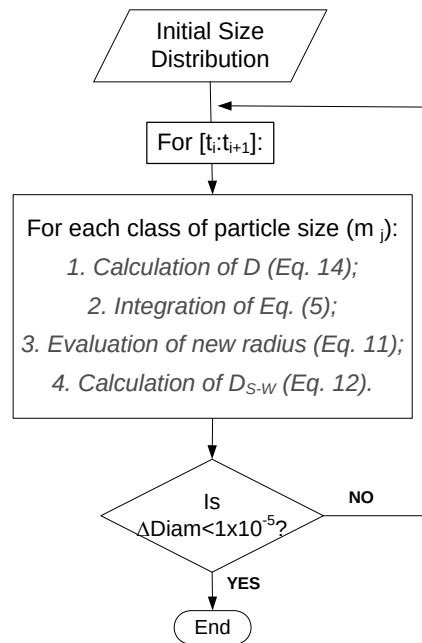


Figure 6.2: Scheme of solution implemented in MAPLE.

6.4.4 One Droplet

Initially, only one droplet was simulated. In this case, due to the reduced size of the droplet with respect to the aqueous phase, the acetone concentration at the external phase was considered equal to zero during the whole process. Therefore, the simulation shows that, at the end, all the solvent diffuses out of the droplet (Fig. 6.3). Consequently, the diameter reduces about 4 times from the initial size (Fig. 6.4).

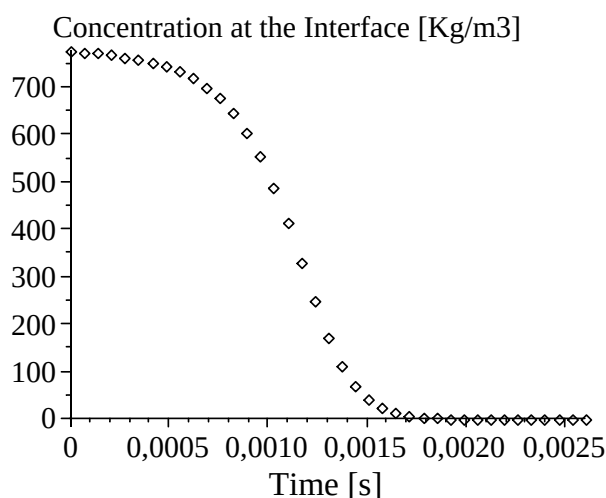


Figure 6.3: Concentration at the Interface when only one droplet is simulated.

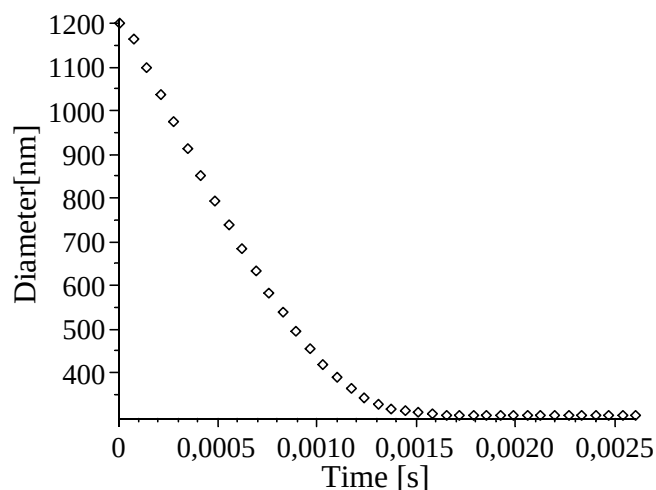


Figure 6.4: Variation in size due to the solvent diffusion.

6.4.5 Complete Simulation

Afterwards, the complete process was simulated. In order to do that, a suitable initial size distribution was calculated based on the analysis of experimental measurements done by *Dynamic Light Scattering* (ZetaSizer Nano® – Malvern). Typical measured number and volume density distributions can be seen in Fig.6.5.

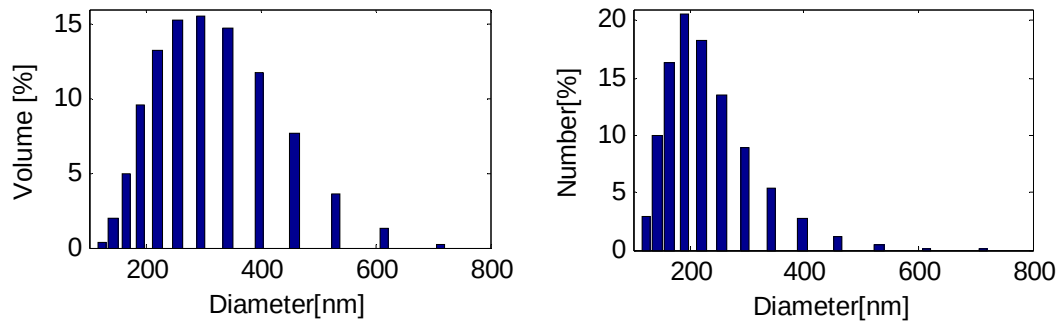


Figure 6.5: Measured Number and Volume density distribution.

According to Table 6.1 and Fig. 6.5, it is observed that: (a) The number-average size is always smaller than the volume-average, as the contribution of a spherical particle grows proportionally with D^3 ; (b) The standard deviation is about 32 – 41% of the averaged value; and, (c) The size distribution does not follow a normal distribution.

If it is assumed that the number of droplets/particles remains constant during all the process, the initial distribution can be calculated through the mass balance and based on the experimentally volume density distribution at final time, as explained by Fig. 6.6.

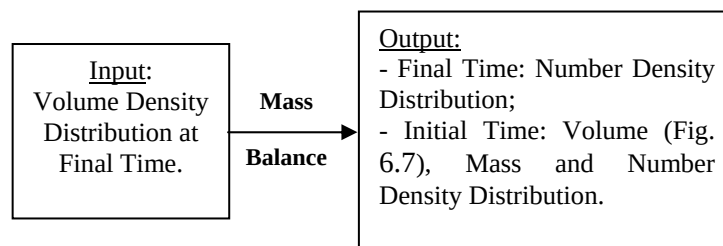


Figure 6.6: Measured number and volume size distribution.

The calculated number density at final time was compared to the measured one, as can be seen in Fig. 6.8. The good agreement between both assures that the methodology used in

this work is correctly applied. The initial distribution size is then calculated (Fig. 6.7) and used as the initial condition when solving eq. (6.5)

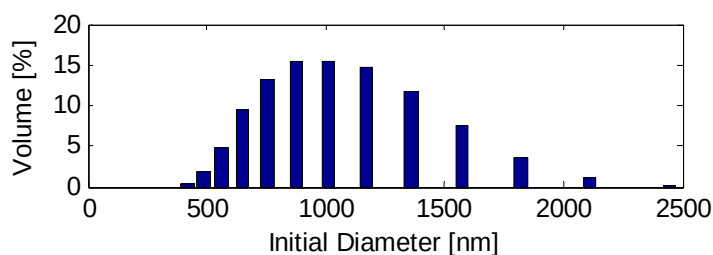


Figure 6.7: Calculated Initial Size Distribution.

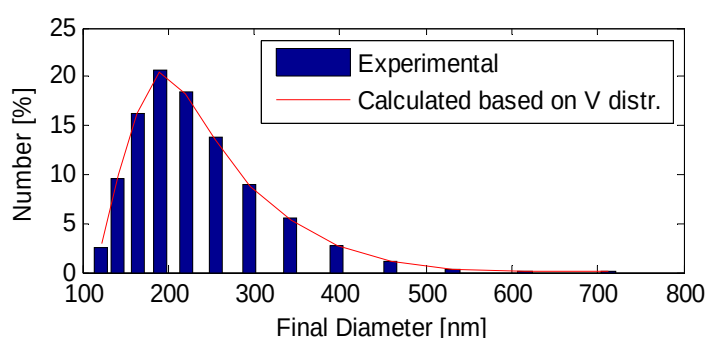


Figure 6.8: Comparison between the Experimental and Calculated Number Density Size Distribution.

As the initial size distribution is now available, the diffusion model can be simulated in Maple.

6.5 Results and Discussion

Based on Fig. 6.9 it can be seen that the model predicts that in about 15 ms all particles reach the final diameter. This result is in qualitative agreement with the experimental observation, that is, as the organic phase is mixed in the aqueous phase, the suspension becomes *immediately* (at least for the human eyes) opaque, as a result of the nanoparticle formation.

Throughout the diffusion process, gradients of oil, acetone and polymer arise into the droplet leading to the reduction in size and the formation of the nanoparticle, as can be seen in Fig. 6.9. Each line represents one size of particle that forms the distribution. The order of magnitude of the diffusion time is in agreement with that found by Moinard-Chécot *et al.*

(2008). They tried to measure the duration of the solvent diffusion step with a stopped-flow apparatus. In this experiment, only the signal corresponding to the final state could be observed, i.e., the diffusion step is less than 20 ms (the acquisition time of the apparatus) long.

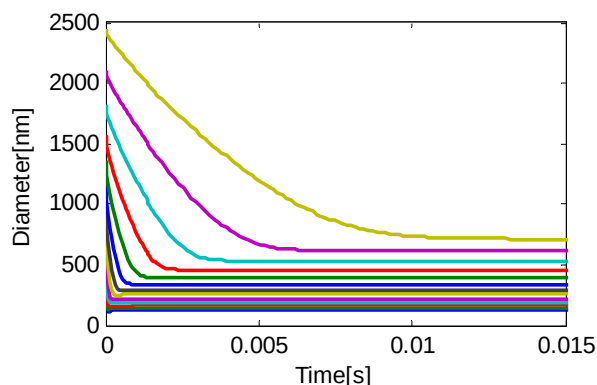


Figure 6.9: Evolution of Particle Size in time.

For the smallest particles, it is observed that the diameter reduction is very fast, which is a consequence of the fast diffusion of acetone to the external medium, as can be seen in Fig. 6.10. Meanwhile, the biggest particles presented a slower diffusion profile. Because of their initial big size, it takes longer for the solvent to reach the interface and consequently, to be transferred to the external medium. As more solvent diffuses out of the droplet, the concentration of polymer inside the droplet increases and consequently, the diffusivity polymer/solvent also grows up. At intermediate steps, the slow reduction in size showed by the largest particles leads almost to a bimodal volume and mass density distribution, as can be seen in Fig. 6.11.

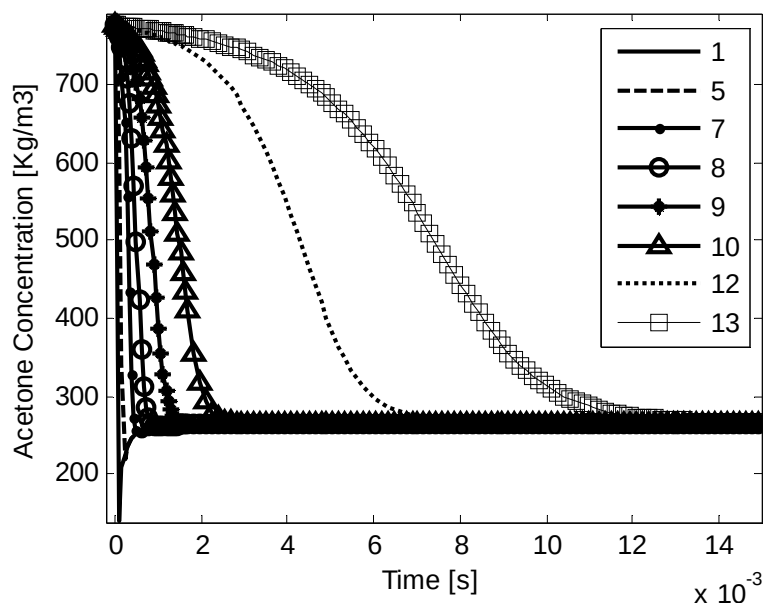


Figure 6.10: Acetone concentration at the interface.

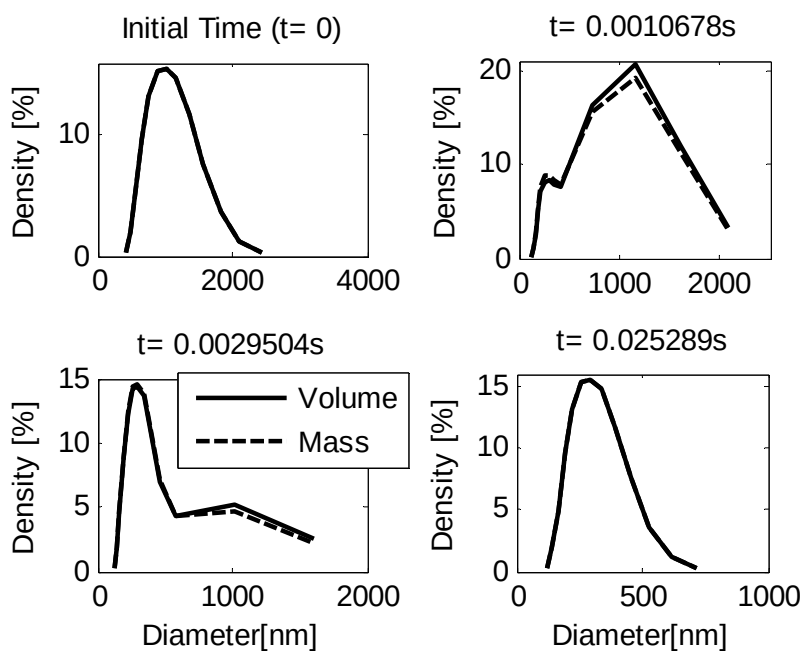


Figure 6.11: Volume and Mass Distribution at the initial and final time, and 2 instants of time in-between.

The comparison between the experimental and calculated final volume density distribution (Fig. 6.12) shows a very good agreement, confirming that the assumptions done before are suitable for modeling the system.

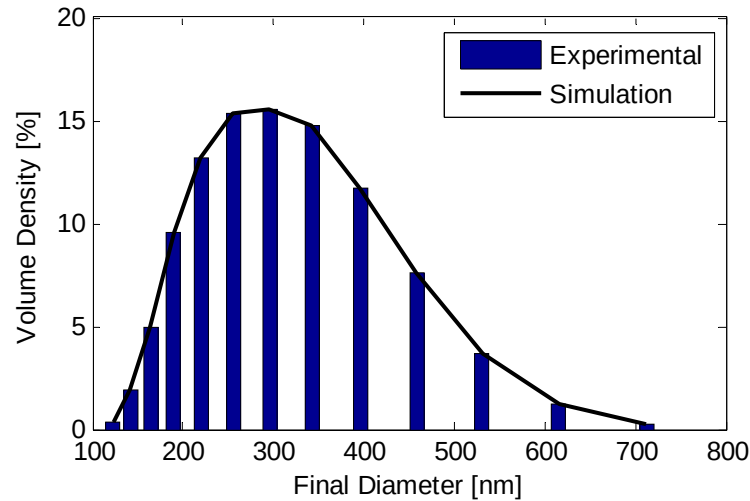


Figure 6.12: Comparison between the experimental and simulated volume density distribution.

6.5.6 Generalization

In order to generalize the model, a probability density distribution can be employed to describe the initial size of the droplets. Applying the gamma distribution it is possible then to compare the experimental and simulation results, as show in Fig. 6.13. Analyzing both results and considering the standard deviation of the measurement, it is possible to confirm that the model and the methodology presented in this work are suitable to simulate the nanoprecipitation.

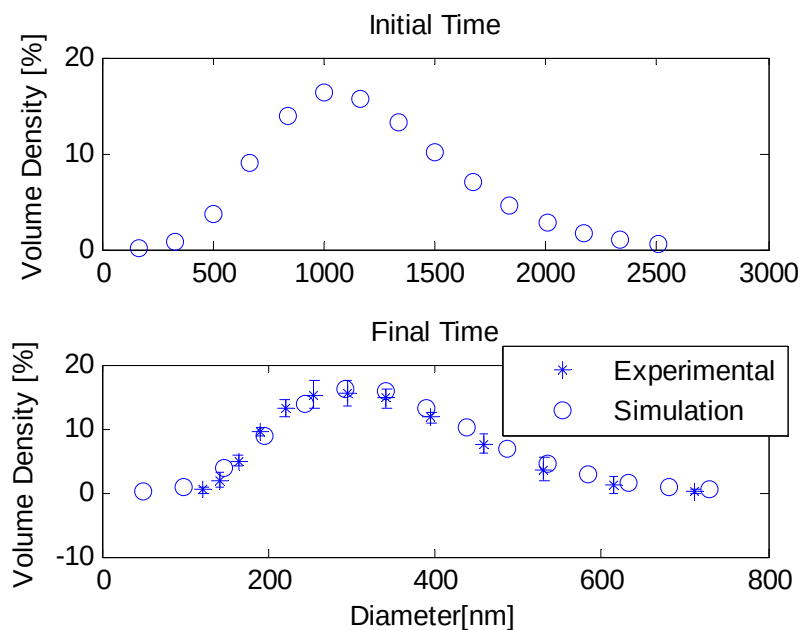


Figure 6.13: Results obtained when using a gamma distribution to describe the droplets initial size. (a) Initial size distribution, (b) Final size distribution.

6.6 Conclusions

This work shows that it is possible to obtain satisfactory results using a simplified PDE model for the nanoprecipitation. The adopted approach considers several variables that have influence on diffusion, like the type of polymer, solvent and non-solvent; affinity among them, polymer solubility and dependence of diffusivity coefficient on polymer and solvent concentration, temperature and pressure. Additionally, the problem of taking into account the moving boundary was solved by finding a simple equation that relates the radius change and the volume of each component into the droplets. As a result, it was then possible to evaluate the particle size distribution during the nanoprecipitation. The comparison between the simulated and measured sizes showed a quite good agreement, suggesting that the employed methodology can be used to model and simulate the nanoprecipitation. Besides the work of HASSOU (2007), that considered fixed diffusivity values, the present paper is one of the first papers, at least for the knowledge of the authors, that shows the modeling and simulation of polymeric nanocapsules formation.

The proposed model can be combined with a CFD simulator in order to improve the predictions. From the simulation, one could try to evaluate more accurately the initial droplet

distribution. This methodology could thus be applied to study the influence of several kinds and sizes of reactors and mixers in the final properties of the nanoparticles.

Acknowledgments: Prof. Wolfgang Marquardt (PT.AVT – RWTH Aachen) and CNPq/DAAD.

6.7 References

BEARMAN, R. J. On the Molecular Basis of some Current Theories of Diffusion. **J. Phys. Chem.**, v.65, n.11, p.1961-1968. 1961.

BÉATRICE, G., B. CHARLES, A. CATHERINE e B. CHRISTINE. Drying kinetics of polymer films. **AIChE Journal**, v.44, n.4, p.791-798. 1998.

BILATI, U., E. ALLEMANN e E. DOELKER. Development of a nanoprecipitation method intended for the entrapment of hydrophilic drugs into nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.24, n.1, p.67-75. 2005.

CHORNY, M., I. FISHBEIN, H. D. DANENBERG e G. GOLOMB. Lipophilic drug loaded nanospheres prepared by nanoprecipitation: effect of formulation variables on size, drug recovery and release kinetics. **Journal of Controlled Release**, v.83, n.3, p.389-400. 2002.

CROWE, C. T. **Multiphase Flow Handbook**: CRC Taylor & Francis, v.27. 2005. 1156 p. (CRC Mechanical Engineering)

DES RIEUX, A., V. FIEVEZ, M. GARINOT, Y.-J. SCHNEIDER e V. PRÉAT. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: A mechanistic approach. **Journal of Controlled Release**, v.116, n.1, p.1-27. 2006.

DUDA, J. L., J. S. VRENTAS, S. T. JU e H. T. LIU. Prediction of diffusion coefficients for polymer-solvent systems. **AIChE Journal**, v.28, n.2, p.279-285. 1982.

FESSI, H., F. PUISIEUX, J. P. DEVISSAGUET, N. AMMOURY e S. BENITA. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. **International Journal of Pharmaceutics**, v.55, p.R1-R4. 1989.

FLORY, P. J. Thermodynamics of Polymer Solutions. **Disc. Faraday Soc.**, v.49, p.7 - 29. 1970.

FRICK, T. S., W. J. HUANG, M. TIRRELL e T. P. LODGE. Probe diffusion in polystyrene/toluene solutions. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v.28, n.13, p.2629-2649. 1990.

GALINDO-RODRIGUEZ, S., E. ALLÉMAN, H. FESSI e E. DOELKER. Physicochemical Parameters Associated with Nanoparticle Formation in the Salting-Out, Emulsification-

Diffusion, and Nanoprecipitation Methods. **Pharmaceutical Research**, v.21, n.8, p.1428-1439. 2004.

GALINDO-RODRIGUEZ, S. A., F. PUEL, S. BRIANCON, E. ALLEMANN, E. DOELKER e H. FESSI. Comparative scale-up of three methods for producing ibuprofen-loaded nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.25, n.4-5, p.357-367. 2005.

GOVENDER, T., S. STOLNIK, M. C. GARNETT, L. ILLUM e S. S. DAVIS. PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: drug loading and release studies of a water soluble drug. **Journal of Controlled Release**, v.57, n.2, p.171-185. 1999.

GUTERRES, S. S., H. FESSI, G. BARRATT, J. P. DEVISSAGUET e F. PUISIEUX. Poly (DL-lactide) nanocapsules containing diclofenac: I. Formulation and stability study. **International Journal of Pharmaceutics**, v.113, n.1, p.57-63. 1995.

HANSEN, C. M. **Hansen solubility parameters: a user's handbook**: CRC Press 2000

HASSOU, M. **Modelisation et simulation de la formation des nanocapsules polymeriques par la methode d'emulsion-diffusion**. Génie des Procédés, Université Claude Bernard - Lyon1, Lyon, 2007. 221 p.

JABR-MILANE, L., L. VAN VLERKEN, H. DEVALAPALLY, D. SHENOY, S. KOMAREDDY, M. BHAVSAR e M. AMIJI. Multi-functional nanocarriers for targeted delivery of drugs and genes. **Journal of Controlled Release**, v.130, n.2, p.121-128. 2008.

LODGE, T. P., J. A. LEE e T. S. FRICK. Probe diffusion in poly (vinyl acetate) / toluene solutions. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v.28, n.13, p.2607-2627. 1990.

MOINARD-CHÉCOT, D., Y. CHEVALIER, S. BRIANÇON, L. BENEY e H. FESSI. Mechanism of nanocapsules formation by the emulsion-diffusion process. **Journal of Colloid and Interface Science**, v.317, n.2, p.458-468. 2008.

RIELLY, C. D. e A. J. MARQUIS. A particle's eye view of crystallizer fluid mechanics. **Chemical Engineering Science**, v.56, n.7, p.2475-2493. 2001.

RODGERS, P. A. Pressure-volume-temperature relationships for polymeric liquids: A review of equations of state and their characteristic parameters for 56 polymers. **Journal of Applied Polymer Science**, v.48, n.6, p.1061-1080. 1993.

SUGDEN, S. Molecular Volumes at Absolute Zero: II. Zero Volumes and Chemical Composition. **Journal of the Chemical Society**, p.1786 - 1798. 1927.

THIOUNE, O., H. FESSI, J. P. DEVISSAGUET e F. PUISIEUX. Preparation of pseudolatex by nanoprecipitation: Influence of the solvent nature on intrinsic viscosity and interaction constant. **International Journal of Pharmaceutics**, v.146, n.2, p.233-238. 1997.

VAN DIJK, M. A. e A. WAKKER. **Polymer Thermodynamics Library - Volume 2: Concepts of Polymer Thermodynamics**. 1997

VAN KREVELEN, D. W. **Properties of Polymers**: Elsevier. 1990

VERROS, G. D. e N. A. MALAMATARIS. Multi-component diffusion in polymer solutions. **Polymer**, v.46, n.26, p.12626-12636. 2005.

VRENTAS, J. S. e J. L. DUDA. Diffusion of Small Molecules in Amorphous Polymers. **Macromolecules**, v.9, p.785-790. 1976.

VRENTAS, J. S. e J. L. DUDA. Diffusion in Polymer-Solvent Systems. I. Reexamination of the Free-Volume Theory. **J. Polymer Sci., Polymer Phys.**, v.15, p. 403 - 416. 1977a.

VRENTAS, J. S. e J. L. DUDA. Diffusion in Polymer-Solvent Systems. II. A Predictive Theory for the Dependence of Diffusion Coefficients on Temperature, Concentration, and Molecular Weight. **J. Polymer Sci., Polymer Phys.**, v.15, p.417 - 439. 1977b.

VRENTAS, J. S. e J. L. DUDA. Molecular Diffusion in Polymer Solutions. **AIChE J.**, v.25, p.1 - 24. 1979.

VRENTAS, J. S. e C. M. VRENTAS. Predictive methods for self-diffusion and mutual diffusion coefficients in polymer-solvent systems. **European Polymer Journal**, v.34, n.5-6, p.797-803. 1998.

VRENTAS, J. S. e C. M. VRENTAS. Evaluation of the free-volume theory of diffusion. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v.41, n.5, p.501-507. 2003.

WANG, B.-G., H.-L. LV e J.-C. YANG. Estimation of solvent diffusion coefficient in amorphous polymers using the Sanchez-Lacombe equation-of-state. **Chemical Engineering Science**, v.62, n.3, p.775-782. 2007.

WILD, A. **Multicomponent Diffusion in Liquids**. TU München, 2003. 115 p.

ZIELINSKI, J. M. e J. L. DUDA. Predicting polymer/solvent diffusion coefficients using free-volume theory. **AIChE Journal**, v.38, n.3, p.405-415. 1992.

Appendix A. FREE VOLUME THEORY PARAMETERS

$\hat{V}_1^*$ and $\hat{V}_2^*$ – The two critical volumes were approximated as the specific volumes of solvent and polymer at absolute zero temperature. The molar volumes at 0K were estimated using a group contribution method (*SUGDEN, 1927*).

χ – The interaction parameter in terms of solubility parameters can be calculated through the following equation (VAN DIJK e WAKKER, 1997):

$$\chi = \frac{V_m}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (6.15)$$

where V_m is the molar volume, R is the ideal gas constant and δ_l and δ_2 are the solvent and polymer solubility parameters respectively.

A widely used solubility parameter approach for predicting polymer solubility is proposed by Hansen (2000). The basis of the so-called Hansen Solubility Parameters (HSP) is that the total energy of vaporization of a liquid consists of several individual parts. These arise from (atomic) dispersion forces (E_D), (molecular) permanent dipole forces (E_P) and (molecular) hydrogen bonding (electron exchange) (E_H). The basic equation which governs the assignment of Hansen parameters is that the total cohesion energy, E , must be the sum of the individual energies which make it up

$$E = E_D + E_P + E_H \quad (6.16)$$

Dividing each one by the molar volume gives the square of the total solubility parameter.

$$\begin{aligned} E/V &= E_D/V + E_P/V + E_H/V \\ \delta^2 &= \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \end{aligned} \quad (6.17)$$

The solubility parameter components were predicted from group contribution method, using the following equations (VAN KREVELEN, 1990).

$$\delta_d = \sum F_{di}/V \quad \delta_p = \sqrt{\sum F_{pi}^2}/V \quad \delta_h = \sqrt{\sum E_{hi}}/V \quad (6.18)$$

D_0 , K_{21} - T_{g1} , (K_{11}/γ) – These are solvent parameters (acetone) and the values previously collected by Zielinski and Duda (1992) were used here.

$(K_{12}/\gamma)(K_{22}-T_{g2}+T)$ (WANG, LV *et al.*, 2007) – According to the Vrentas-Duda model (ZIELINSKI e DUDA, 1992), the hole free volume of a polymer $\hat{v}_{FH2}$ in its rubbery state can be expressed as

$$\frac{\hat{V}_{FH2}}{\gamma} = (K_{12}/\gamma)(K_{22} - T_{g2} + T) \quad (6.19)$$

Assuming that the hole free volume is equal to the volume defined by the WLF (Williams, Landel and Ferry) theory, at the atmospheric pressure, (6.19) becomes

$$\frac{\hat{V}_{FH2}}{\gamma} = V \left\{ 0.025 + \int_{T_{g2}}^T \left[\left(1 + \frac{\tilde{P}}{\tilde{\rho}^2} \right) / \left(T \left[\frac{\tilde{T}}{1 - \tilde{\rho}} - 2 \right] \right) \right] dT \right\} \quad (6.20)$$

where $V(=1/\rho)$ is the volume of polymer per gram at temperature T , which can be estimated by the SL EOS according to the equation,

$$\tilde{\rho} = 1 - \exp \left[-(\tilde{\rho}^2 + \tilde{P}) / \tilde{T} - \tilde{\rho} \right] \quad (6.21)$$

with the definition

$$\tilde{\rho} = \rho / \rho^*, \quad \tilde{T} = T / T^*, \quad \tilde{P} = P / P^* \quad (6.22)$$

where ρ^* , T^* and P^* are characteristics parameters of mass density, temperature and pressure, respectively. These parameters are listed by Rodgers (1993) and those for PCL used in this work are listed in Table 6.2. This method eliminates the need to use polymer viscoelastic data for determining the polymer free volume parameters. Additionally, its scope is also extended to include not only temperature and concentration but also pressure influence on solvent diffusivities. The only new parameters introduced by this model (ρ^* , T^* and P^*) are three parameters of the SL EOS (WANG, LV *et al.*, 2007).

Capítulo 7

Conclusões e Sugestões para Trabalhos Futuros

7.1 Conclusões

No final de cada capítulo de resultados foram apresentadas conclusões parciais. Para fins de consolidação do trabalho, as mesmas serão apresentadas também neste capítulo.

Conclusão 1: A pureza da acetona no topo da coluna de destilação para recuperação de solvente deve ser no mínimo 92% (fração volumétrica).

Conclusão 2: Não foi observado efeito significativo da redução de até 8% (em volume) água na fase aquosa sobre o diâmetro médio, polidispersão, potencial zeta e pH. Este resultado permite reduzir tanto a produção de efluentes quanto o custo operacional.

Conclusão 3: A partir dos experimentos realizados, pode-se concluir que o aumento da velocidade de adição leva a tamanho médio de partícula ligeiramente menor e também a distribuição de tamanhos unimodal.

Conclusão 4: Variando o percentual de água na Fase Orgânica e a velocidade de agitação no processo de nanoprecipitação o diâmetro de 86% das amostras foi menor que 260 nm. Os resultados de Potencial Zeta foram bem diferentes entre as duplicatas, contudo a maior parte das amostras apresentou valores em módulo maiores que 10, o que contribui para evitar a agregação das partículas.

Conclusão 5: Pode-se considerar que em todos os testes os resultados em termos de diâmetro, polidispersão e potencial zeta foram semelhantes ao da formulação padrão proposta por Paese (2008), dentro dos limites estudados.

Conclusão 6: De acordo com o planejamento de produção realizado, para produzir 10 e 20kg/dia, 16 horas aproximadamente são necessárias para o processamento total tanto do processo sem membranas, quanto na alternativa onde as mesmas estão presentes.

Conclusão 7: Tanto para produção de 30 kg/dia (em 3 bateladas) quanto para produção de 40 kg/dia (em 2 bateladas), são necessárias 24 horas de operação.

Conclusão 8: Durante a etapa de concentração por membranas as nanopartículas são submetidas tanto a pressão quanto ao atrito com válvulas e em todos os experimentos não foi observada a agregação nem a sedimentação de qualquer partícula.

Conclusão 9: Em todos os experimentos, o concentrado (suspensão de nanopartículas) apresentou índice de polidispersão menor que a suspensão inicial, isto é, após a filtração pela membrana, a suspensão passa a apresentar distribuição de tamanho mais estreita. Adicionalmente, foi detectado no permeado estruturas com tamanho médio maior que a abertura dos poros da membrana (50 e 100 nm). Este fato foi atribuído à permeação de nano e microemulsões formadas concomitantemente com as nanocápsulas. Diferentemente destas últimas, as nano e microemulsões são estruturas flexíveis devido a não conter o polímero. Desta forma, elas poderiam permear a membrana, sendo que o resultado desta permeação é o estreitamento da distribuição de tamanhos no retentado. Distribuição estreita de tamanho é sempre uma característica desejável na produção de sistemas particulados e com este trabalho foi possível verificar o benefício da separação por membranas para especificação desta característica.

Conclusão 10: Em aplicações terapêuticas e cosméticas é importante observar que as nanopartículas não podem ter tamanho muito reduzido para assegurar que as mesmas não permeiem a pele diretamente para a corrente sanguínea. Desta forma a filtragem por membranas pode servir como um controle de qualidade uma vez que garante que todas as partículas menores que um determinado valor foram retiradas da suspensão.

Conclusão 11: Para se obter um Fator de Concentração entre 2 e 3 são necessárias de 6 a 7 horas de processamento, com fluxo médio de permeado de 45 L/m²h

Conclusão 12: A concentração da suspensão utilizando membranas cerâmicas mostrou-se viável tecnicamente.

Conclusão 13: para produção de 10 kg/dia: recomenda-se preço de venda mínimo de US\$ 1.250,00/kg.

Conclusão 14: para produção de 20 kg/dia recomenda-se produção em 2 bateladas de 10 kg, com preço de venda mínimo de US\$ 1.050,00.

Conclusão 15: para produção de 30 kg/dia recomenda-se produção em 3 bateladas de 10 kg, com preço de venda mínimo de US\$ 1.000,00;

Conclusão 16: para produção de 40 kg/dia recomenda-se produção em 2 bateladas de 20 kg, com preço de venda de no mínimo US\$ 950,00.

Conclusão 17: Em todos os projetos a opção mais viável é aquela sem membranas e sem misturador. No entanto, dependendo do tipo de partícula que está sendo produzida pode ser que mesmo sendo um pouco mais cara, o processo com membranas seja mais interessante para modular a distribuição de tamanho das nanopartículas.

Conclusão 18: Com relação à análise do preço de venda de acordo com a quantidade produzida, conclui-se que para obter Valor Presente Líquido, considerando-se uma taxa de atratividade de 10% ao ano, maior que zero os preços de venda mínimos devem ser de US\$ 1.660,00, US\$ 1.330,00, US\$ 1.310,00 e US\$ 1.265,00, para as produções de 10, 20, 30 e 40 kg/dia

Conclusão 19: Foi possível obter resultados satisfatórios quando da modelagem e simulação da nanoprecipitação, utilizando-se um modelo diferencial parcial simplificado, sendo que a comparação entre os resultados experimentais e simulados foram compatíveis, atestando a representatividade do modelo.

7.2 Sugestões para Trabalhos Futuros

Esta tese foi focada apenas no método da nanoprecipitação. Um trabalho interessante seria fazer as mesmas análises que foram feitas no Capítulo 3 para outros métodos promissores, tais como a emulsificação-difusão e o *salting-out*. Para estes resultados também seria feita a Análise Econômica, seguindo o procedimento adotado no Capítulo 5.

Com relação aos custos de produção e de investimento, nesta tese foram utilizadas correlações empíricas, que podem ser imprecisas para a realidade brasileira. Desta forma, um

estudo deste tipo em que fossem contatados fabricantes nacionais seria bastante interessante para fazer uma avaliação econômica específica.

Ainda com relação à nanoprecipitação o modelo desenvolvido poderia ser acoplado a um modelo de fluidodinâmica computacional de modo a determinar qual(is) geometria(s) de reator são mais adequadas para produção de nanopartículas que atendam a uma determinada especificação.

Uma aplicação interessante de nanocápsulas revestidas pode ser um sistema para controle automático de pH em microreatores, como os desenvolvidos pelo grupo do Prof. Jochen Büchs, na RWTH Aachen (<http://www.avt.rwth-aachen.de/AVT/index.php?id=78>). Uma das limitações destes sistemas é justamente a instrumentação e controle do processo. No entanto, se fosse possível criar um sistema nano ou microparticulado – dependendo da quantidade de ácido ou base necessária para o processo – que auto regulasse a liberação de ácido ou base de acordo com o pH do meio reacional, seria um excelente avanço nesta área tão em voga atualmente na Engenharia Química.

Professores do Instituto de Química da UFRGS já fizeram estudos utilizando marcadores fluorescentes (JAGER, STEFANI *et al.*, 2007) com objetivo de analisar a estrutura das nanocápsulas. Como em breve o GIMSCOP irá possuir um espectrometro de fluorescência 2D, poderiam ser feitos testes com este equipamento *on-line* para verificar o que se consegue detectar com relação às nanopartículas.

Referências Bibliográficas

- ABBAS, A., D. NOBBS e J. A. ROMAGNOLI. Investigation of on-line optical particle characterization in reaction and cooling crystallization systems. Current state of the art. **Measurement Science and Technology**, v.13, p.349-356. 2002.
- ALENCAR, J. R. D. Mundão Nanico. **Época**. 337: 2 p. 2004.
- AL-TUWAIM, M. S. e W. L. LUYBEN. Multicomponent batch distillation. 3. Shortcut design of batch distillation columns. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v.30, n.3, p.507-516. 2002.
- ALVAREZ-ROMÁN, R., A. NAIK, Y. N. KALIA, R. H. GUY e H. FESSI. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v.99, n.1, p.53-62. 2004.
- ALVES, M. P., A. L. SCARRONE, M. SANTOS, A. R. POHLMANN e S. S. GUTERRES. Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.341, n.1-2, p.215-220. 2007.
- AMMOURY, N., H. FESSI, J.-P. DEVISSAGUET, M. DUBRASQUET e S. BENITA. Jejunal Absorption, Pharmacological Activity, and Pharmacokinetic Evaluation of Indomethacin-Loaded Poly(d,l-Lactide) and Poly(Isobutyl-Cyanoacrylate) Nanocapsules in Rats. **Pharmaceutical Research**, v.8, n.1, p.101-105. 1991.
- AMORIM, L. H. Indústria brasileira precisa acordar para a nanotecnologia. **Ciência Hoje on-line**. 2007 2004.
- BARNICKI, S. D. How Good are Your Data? **Chemical Engineering Progress**, v.96, n.6, p.58 - 67. 2002.
- BARRATT, G. M. Therapeutic applications of colloidal drug carriers. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.3, n.5, p.163-171. 2000.
- BEARMAN, R. J. On the Molecular Basis of some Current Theories of Diffusion. **J. Phys. Chem.**, v.65, n.11, p.1961-1968. 1961.
- BÉATRICE, G., B. CHARLES, A. CATHERINE e B. CHRISTINE. Drying kinetics of polymer films. **AIChE Journal**, v.44, n.4, p.791-798. 1998.
- BILATI, U., E. ALLEMANN e E. DOELKER. Development of a nanoprecipitation method intended for the entrapment of hydrophilic drugs into nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.24, n.1, p.67-75. 2005.
- BRAATZ, R. D. Advanced control of crystallization processes. **Annual Reviews in Control**, v.26, n.1, p.87-99. 2002.
- CASSINI, A. S. **Estudo de Processos Alternativos no Pré-tratamento de Efluentes Provenientes da Produção de Isolados Protéicos**. Departamento de Engenharia Química, UFRGS, Porto Alegre, 2008. 195 p.
- CEPCI. Chemical Engineering Plant Cost Index. **Chemical Engineering**, v.116, p.72. 2009.
- CHORNY, M., I. FISHBEIN, H. D. DANENBERG e G. GOLOMB. Lipophilic drug loaded nanospheres prepared by nanoprecipitation: effect of formulation variables on size, drug recovery and release kinetics. **Journal of Controlled Release**, v.83, n.3, p.389-400. 2002.
- COUVREUR, P. e C. VAUTHIER. Nanotechnology: Intelligent Design to Treat Complex Disease. **Pharmaceutical Research**, v.23, n.7, p.1417-1450. 2006.
- CROWE, C. T. **Multiphase Flow Handbook**: CRC Taylor & Francis, v.27. 2005. 1156 p. (CRC Mechanical Engineering).
- CRUZ, L., L. U. SOARES, T. D. COSTA, G. MEZZALIRA, N. P. DA SILVEIRA, S. S.

- GUTERRES e A. R. POHLMANN. Diffusion and mathematical modeling of release profiles from nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.313, n.1-2, p.198-205. 2006.
- DALWADI, G., H. BENSON e Y. CHEN. Comparison of Diafiltration and Tangential Flow Filtration for Purification of Nanoparticle Suspensions. **Pharmaceutical Research**, v.22, n.12, p.2152-2162. 2005.
- DES RIEUX, A., V. FIEVEZ, M. GARINOT, Y.-J. SCHNEIDER e V. PRÉAT. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: A mechanistic approach. **Journal of Controlled Release**, v.116, n.1, p.1-27. 2006.
- DOUGLAS, J. M. **Conceptual Design of Chemical Processes**: McGraw-Hill. 1988.
- DUDA, J. L., J. S. VRENTAS, S. T. JU e H. T. LIU. Prediction of diffusion coefficients for polymer-solvent systems. **AIChE Journal**, v.28, n.2, p.279-285. 1982.
- EMBRAPA. Língua eletrônica estará no mercado em 2006. [http://www.cnpdia.embrapa.br/informativo/nov dez 2005/info04.html](http://www.cnpdia.embrapa.br/informativo/nov_dez_2005/info04.html) Acessado em 29/10/2007.
- EMERICH, D. F. e C. G. THANOS. The pinpoint promise of nanoparticle-based drug delivery and molecular diagnosis. **Biomolecular Engineering**, v.23, n.4, p.171-184. 2006.
- FESSI, H., F. PUISIEUX, J. P. DEVISSAGUET, N. AMMOURY e S. BENITA. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. **International Journal of Pharmaceutics**, v.55, p.R1-R4. 1989.
- FEYNMAN, R. P. There's Plenty of Room at the Bottom. **Caltech Engineering and Science Online**, v.23, n.5. 1960.
- FLORY, P. J. Thermodynamics of Polymer Solutions. **Disc. Faraday Soc.**, v.49, p.7 - 29. 1970.
- FRANKE, J. e A. MERSMANN. The influence of the operational conditions on the precipitation process. **Chemical Engineering Science**, v.50, n.11, p.1737-1753. 1995.
- FRICK, T. S., W. J. HUANG, M. TIRRELL e T. P. LODGE. Probe diffusion in polystyrene/toluene solutions. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v.28, n.13, p.2629-2649. 1990.
- FUJIWARA, M., Z. K. NAGY, J. W. CHEW e R. D. BRAATZ. First-principles and direct design approaches for the control of pharmaceutical crystallization. **Journal of Process Control**, v.15, n.5, p.493-504. 2005.
- GALINDO-RODRIGUEZ, S. A., E. ALLEMANN, H. FESSI e E. DOELKER. Polymeric Nanoparticles for Oral Delivery of Drugs and Vaccines: A Critical Evaluation of In Vivo Studies. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v.22, n.5, p.419-464. 2005.
- GALINDO-RODRIGUEZ, S. A., F. PUEL, S. BRIANCON, E. ALLEMANN, E. DOELKER e H. FESSI. Comparative scale-up of three methods for producing ibuprofen-loaded nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.25, n.4-5, p.357-367. 2005.
- GALINDO-RODRIGUEZ, S., E. ALLÉMANN, H. FESSI e E. DOELKER. Physicochemical Parameters Associated with Nanoparticle Formation in the Salting-Out, Emulsification-Diffusion, and Nanoprecipitation Methods. **Pharmaceutical Research**, v.21, n.8, p.1428-1439. 2004.
- GIOKAS, D. L., A. SALVADOR e A. CHISVERT. UV filters: From sunscreens to human body and the environment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v.26, n.5, p.360-374. 2007.
- GOUVERNEMENTAUX, M. T. P. E. S. Ministère Travaux Publics et Services

- Gouvernementaux. IMPURETÉS : DIRECTIVE SUR LES SOLVANTS RÉSIDUELS. Canada: Disponível em http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/q3c_f.pdf 1999.
- GOVENDER, T., S. STOLNIK, M. C. GARNETT, L. ILLUM e S. S. DAVIS. PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: drug loading and release studies of a water soluble drug. **Journal of Controlled Release**, v.57, n.2, p.171-185. 1999.
- GUTERRES, S. S., C. R. MULLER, V. L. BASSANI, A. R. POHLMANN e T. C. T. DALLA COSTA. PROCESSO DE SECAGEM DE SUSPENSÕES COLOIDAIAS DE NANOCÁPSULAS E NANOESFERAS POLIMÉRICAS POR ASPERSÃO Inpi. Brasil: UFRGS 1999.
- GUTERRES, S. S., H. FESSI, G. BARRATT, J. P. DEVISSAGUET e F. PUISIEUX. Poly (DL-lactide) nanocapsules containing diclofenac: I. Formulation and stability study. **International Journal of Pharmaceutics**, v.113, n.1, p.57-63. 1995.
- HANSEN, C. M. **Hansen solubility parameters: a user's handbook**: CRC Press 2000.
- HASSOU, M. **Modelisation et simulation de la formation des nanocapsules polymeriques par la methode d'emulsion-diffusion**. Génie des Procédés, Université Claude Bernard - Lyon1, Lyon, 2007. 221 p.
- HORN, D. e J. RIEGER. Organic Nanoparticles in the Aqueous Phase—Theory, Experiment, and Use. **Angewandte Chemie International Edition**, v.40, p.4330-4361. 2001.
- JABR-MILANE, L., L. VAN VLERKEN, H. DEVALAPALLY, D. SHENOY, S. KOMAREDDY, M. BHAVSAR e M. AMIJI. Multi-functional nanocarriers for targeted delivery of drugs and genes. **Journal of Controlled Release**, v.130, n.2, p.121-128. 2008.
- JAGER, A., V. STEFANI, S. S. GUTERRES e A. R. POHLMANN. Physico-chemical characterization of nanocapsule polymeric wall using fluorescent benzazole probes. **International Journal of Pharmaceutics**, v.338, n.1-2, p.297-305. 2007.
- JÄGER, E., C. G. VENTURINI, F. S. POLETO, L. COLOMÉ, M., J. P. U. POHLMANN, A. BERNARDI, A. M. O. BATTASTINI, S. S. GUTERRES e A. R. POHLMANN. Sustained Release from Lipid-Core Nanocapsules by Varying the Core Viscosity and the Particle Surface Area. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v.5, p.130-140. 2009.
- JUDD, S. e B. JEFFERSON. **Membranes for industrial wastewater recovery and re-use**: Elsevier. 2003.
- KONAN-KOUAKOU, Y. N., R. BOCH, R. GURNY e E. ALLEMANN. In vitro and in vivo activities of verteporfin-loaded nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v.103, n.1, p.83-91. 2005.
- KOUGOULOS, E., A. G. JONES, K. H. JENNINGS e M. W. WOOD-KACZMAR. Use of focused beam reflectance measurement (FBRM) and process video imaging (PVI) in a modified mixed suspension mixed product removal (MSMPR) cooling crystallizer. **Journal of Crystal Growth**, v.273, n.3-4, p.529-534. 2005.
- LANG, H. J. Engineering approach to preliminary cost estimates. **Chemical Engineering**, v.54, n.9, p.130. 1947.
- SRF. Instrução Normativa SRF nº 162: Ministério da Fazenda 1998.
- LEO, E., B. BRINA, F. FORNI e M. A. VANDELLI. In vitro evaluation of PLA nanoparticles containing a lipophilic drug in water-soluble or insoluble form. **International Journal of Pharmaceutics**, v.278, n.1, p.133-141. 2004.
- LEO, E., C. CONTADO, F. BORTOLOTTI, B. PAVAN, A. SCATTURIN, G. TOSI, S. MANFREDINI, A. ANGUSTI e A. DALPIAZ. Nanoparticle formulation may affect the stabilization of an antiischemic prodrug. **International Journal of Pharmaceutics**, v.307, n.1, p.103-113. 2006.

- LEWINER, F., G. FEVOTTE, J. P. KLEIN e F. PUEL. Improving batch cooling seeded crystallization of an organic weed-killer using on-line ATR FTIR measurement of supersaturation. **Journal of Crystal Growth**, v.226, n.2-3, p.348-362. 2001.
- LEWINER, F., J. P. KLEIN, F. PUEL e G. FEVOTTE. On-line ATR FTIR measurement of supersaturation during solution crystallization processes. Calibration and applications on three solute/solvent systems. **Chemical Engineering Science**, v.56, n.6, p.2069-2084. 2001.
- LIMAYEM, I., C. CHARCOSSET e H. FESSI. Purification of nanoparticle suspensions by a concentration/diafiltration process. **Separation and Purification Technology**, v.38, n.1, p.1-9. 2004.
- LODGE, T. P., J. A. LEE e T. S. FRICK. Probe diffusion in poly (vinyl acetate) / toluene solutions. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v.28, n.13, p.2607-2627. 1990.
- LOW, K. H. **Optimal Configuration, Design and Operation of Batch Distillation Processes**. University of London, London, 2003.
- MA, D. L., D. K. TAFTI e R. D. BRAATZ. Optimal control and simulation of multidimensional crystallization processes. **Computers & Chemical Engineering**, v.26, n.7-8, p.1103-1116. 2002.
- MALVERN. Dynamic Light Scattering: an Introduction in 30 minutes. **Technical note**. 2009.
- MALVERN. **What Does Polydispersity Mean?** ,
p.[http://www.malvern.co.uk/malvern/kbase.nsf/allbyno/KB000780/\\$file/FAQ%20-%20What%20does%20polydispersity%20mean.pdf](http://www.malvern.co.uk/malvern/kbase.nsf/allbyno/KB000780/$file/FAQ%20-%20What%20does%20polydispersity%20mean.pdf). 2007.
- MALVERN. Zeta potential.
http://www.malvern.co.uk/LabEng/technology/zeta_potential/zeta_potential_LDE.htm
Consultado em 08/11/2007.
- MILADI, M. M. e I. M. MUJTABA. Optimisation of design and operation policies of binary batch distillation with fixed product demand. **Computers & Chemical Engineering**, v.28, n.11, p.2377-2390. 2004.
- MOINARD-CHÉCOT, D., Y. CHEVALIER, S. BRIANÇON, L. BENEY e H. FESSI. Mechanism of nanocapsules formation by the emulsion-diffusion process. **Journal of Colloid and Interface Science**, v.317, n.2, p.458-468. 2008.
- MOUGIN, P., A. THOMAS, D. WILKINSON, G. WHITE, K. J. ROBERTS, N. HERRMANN, R. JACK e R. TWEEDIE. On-line monitoring of a crystallization process. **AIChE Journal**, v.49, p.373-378. 2003.
- MUJTABA, I. M. e S. MACCHIETTO. Simultaneous optimization of design and operation of multicomponent batch distillation column--single and multiple separation duties. **Journal of Process Control**, v.6, n.1, p.27-36. 1996.
- NANOCOSMÉTICOS, R. Do conceito às aplicações tecnológicas.
<http://www.ufrgs.br/nanocosmeticos/> Acessado em 29/10/2007.
- NIST. Oxybenzone - <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=benzophenone-3&Units=SI> Consultado em 19/11/2007.
- PAESE, K. **Desenvolvimento tecnológico, estudo da fotoestabilidade e avaliação da permeação cutânea in vitro da benzofenona-3 a partir de nanocápsulas poliméricas incorporadas em diferentes veículos semi-sólidos**. Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 2008. 213 p.
- PELTONEN, L., J. AITTA, S. HYVÖNEN, M. KARJALAINEN e J. HIRVONEN. Improved Entrapment Efficiency of Hydrophilic Drug Substance During Nanoprecipitation of Poly(l)lactide Nanoparticles. **AAPS Pharmaceutical Science**

- Technology**, v.5, n.1, p.1-6. 2004.
- PERRY, R. H. e D. W. GREEN. **Perry's Chemical Engineer's Handbook**: McGraw-Hill. 1997.
- PILLA, L. **Físico-Química 2**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S.A. 1980.
- PINTO REIS, C., R. J. NEUFELD, A. J. RIBEIRO e F. VEIGA. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v.2, n.1, p.8-21. 2006.
- PINTO, J. C. **Estimação de Parâmetros e Projetos de Experimentos. Notas de aula**. COPPE. Rio de Janeiro. 2004.
- QUINTANAR-GUERRERO, D., E. ALLÉMANN, E. DOELKER e H. FESSI. A mechanistic study of the formation of polymer nanoparticles by the emulsification-diffusion technique. **Colloid Polymer Science**, v.275, p.640-647. 1997.
- QUINTANAR-GUERRERO, D., E. ALLÉMANN, E. DOELKER e H. FESSI. Preparation and Characterization of Nanocapsules from Preformed Polymers by a New Process Based on Emulsification-Diffusion Technique. **Pharmaceutical Research**, v.15, n.7, p.1056-1062. 1998.
- QUINTANAR-GUERRERO, D., E. ALLÉMANN, E. DOELKER e H. FESSI. Preparation and Characterization of Nanocapsules from Preformed Polymers by a New Process Based on Emulsification-Diffusion Technique. **Pharmaceutical Research**, v.15, n.7, p.1056-1062. 1998.
- REID, R. C., J. M. PRAUSNITZ e B. E. POLLING. **The Properties of Gases and Liquids**: McGraw-Hill 1987.
- RIELLY, C. D. e A. J. MARQUIS. A particle's eye view of crystallizer fluid mechanics. **Chemical Engineering Science**, v.56, n.7, p.2475-2493. 2001.
- RODGERS, P. A. Pressure-volume-temperature relationships for polymeric liquids: A review of equations of state and their characteristic parameters for 56 polymers. **Journal of Applied Polymer Science**, v.48, n.6, p.1061-1080. 1993.
- SAHOO, S. K. e V. LABHASETWAR. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. **Drug Discovery Today**, v.8, n.24, p.1112-1120. 2003.
- SCHAFFAZICK, S. R., S. S. GUTERRES, L. D. L. FREITAS e A. R. POHLMANN. Caracterização e Estabilidade Físico-Química de Sistemas Poliméricos Nanoparticulados para Administração de Fármacos. **Química Nova**, v.26, n.5, p.726-737. 2003.
- SOPPIMATH, K. S., T. M. AMINABHAVI, A. R. KULKARNI e W. E. RUDZINSKI. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v.70, n.1-2, p.1-20. 2001.
- STAINMESSE, S. **Etude galénique d'un nouveau procédé d'obtention de vecteurs colloïdaux submicroniques à partir d'une protéine ou d'un polymère synthétique.**, Université Paris-Sud, 1990.
- SUGDEN, S. Molecular Volumes at Absolute Zero: II. Zero Volumes and Chemical Composition. **Journal of the Chemical Society**, p.1786 - 1798. 1927.
- THIOUNE, O., H. FESSI, J. P. DEVISSAGUET e F. PUISIEUX. Preparation of pseudolatex by nanoprecipitation: Influence of the solvent nature on intrinsic viscosity and interaction constant. **International Journal of Pharmaceutics**, v.146, n.2, p.233-238. 1997.
- THIOUNE, O., H. FESSI, J. P. DEVISSAGUET e F. PUISIEUX. Preparation of pseudolatex by nanoprecipitation: Influence of the solvent nature on intrinsic viscosity and interaction constant. **International Journal of Pharmaceutics**, v.146, n.2, p.233-238.

- 1997.
- TURTON, R., R. C. BAILIE, W. B. WHITING e J. A. SHAEIWITS. **Analysis, Synthesis, and Design of Chemical Processes**. New Jersey: Prentice Hall. 2003 (Prentice Hall International Series in the Physical and Chemical Engineering Sciences).
- URBAN, D. e K. TAKAMURA. **Polymer Dispersions and Their Industrial Applications**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2002. 408 p.
- VAN DIJK, M. A. e A. WAKKER. **Polymer Thermodynamics Library - Volume 2: Concepts of Polymer Thermodynamics**. 1997.
- VAN KREVELEN, D. W. **Properties of Polymers**: Elsevier. 1990.
- VERROS, G. D. e N. A. MALAMATARIS. Multi-component diffusion in polymer solutions. **Polymer**, v.46, n.26, p.12626-12636. 2005.
- VIDAL, L., A. CHISVERT, A. CANALS e A. SALVADOR. Sensitive determination of free benzophenone-3 in human urine samples based on an ionic liquid as extractant phase in single-drop microextraction prior to liquid chromatography analysis. **Journal of Chromatography A**, v.In Press, Corrected Proof, p.17.
- VRENTAS, J. S. e C. M. VRENTAS. Evaluation of the free-volume theory of diffusion. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v.41, n.5, p.501-507. 2003.
- VRENTAS, J. S. e C. M. VRENTAS. Predictive methods for self-diffusion and mutual diffusion coefficients in polymer-solvent systems. **European Polymer Journal**, v.34, n.5-6, p.797-803. 1998.
- VRENTAS, J. S. e J. L. DUDA. Diffusion in Polymer-Solvent Systems. II. A Predictive Theory for the Dependence of Diffusion Coefficients on Temperature, Concentration, and Molecular Weight. **J. Polymer Sci., Polymer Phys.**, v.15, p.417 - 439. 1977b.
- VRENTAS, J. S. e J. L. DUDA. Diffusion in Polymer-Solvent Systems. I. Reexamination of the Free-Volume Theory. **J. Polymer Sci., Polymer Phys.**, v.15, p. 403 - 416. 1977a.
- VRENTAS, J. S. e J. L. DUDA. Diffusion of Small Molecules in Amorphous Polymers. **Macromolecules**, v.9, p.785-790. 1976.
- VRENTAS, J. S. e J. L. DUDA. Molecular Diffusion in Polymer Solutions. **AIChE J.**, v.25, p.1 - 24. 1979.
- WAGNER, J. **Membrane Filtration Handbook Practical Tips and Hints**: Osmonics. 2001. 129 p.
- WANG, B.-G., H.-L. LV e J.-C. YANG. Estimation of solvent diffusion coefficient in amorphous polymers using the Sanchez-Lacombe equation-of-state. **Chemical Engineering Science**, v.62, n.3, p.775-782. 2007.
- WEISS, V. **Avaliação Tecnológica de Suspensões de Nebulizados de Nanocápsulas e Nanoesferas contendo Indometacina**. Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 2001. 165 p.
- WILD, A. **Multicomponent Diffusion in Liquids**. TU München, 2003. 115 p.
- WULKOW, M., A. GERSTLAUER e U. NIEKEN. Modeling and simulation of crystallization processes using parsival. **Chemical Engineering Science**, v.56, n.7, p.2575-2588. 2001.
- YU, Z. Q., R. B. H. TAN e P. S. CHOW. Effects of operating conditions on agglomeration and habit of paracetamol crystals in anti-solvent crystallization. **Journal of Crystal Growth**, v.279, n.3-4, p.477-488. 2005.
- ZHOU, G. X., M. FUJIWARA, X. Y. WOO, E. RUSLI, H. H. TUNG, C. STARBUCK, O. DAVIDSON, Z. GE e R. D. BRAATZ. Direct Design of Pharmaceutical Antisolvent Crystallization through Concentration Control. **Cryst. Growth Des.**, v.6, n.4, p.892-898. 2006.
- ZIELINSKI, J. M. e J. L. DUDA. Predicting polymer/solvent diffusion coefficients using

- free-volume theory. **AIChE Journal**, v.38, n.3, p.405-415. 1992.
- ZILI, Z., S. SFAR e H. FESSI. Preparation and characterization of poly-(epsiloncaprolactone) nanoparticles containing griseofulvin. **International Journal of Pharmaceutics**, v.294, n.1-2, p.261-267. 2005.

Apêndice A

Detalhamento dos Resultados

A.1 Velocidade de Agitação

Tabela A.1: Resultados das amostras preparadas com diversas velocidades de agitação.

Amostra	Diâmetro [nm]	Polidispersão	Potencial Zeta [mV]	pH
F02a	218 ± 1	0,137 ± 0,014	-12,61 ± 1,07	7,26 ± 0,06
F02b	290 ± 6	0,234 ± 0,038	-8,54 ± 0,84	6,70 ± 0,11
F03a	220 ± 5	0,090 ± 0,019	-10,34 ± 0,58	7,08 ± 0,06
F03b	235 ± 3	0,177 ± 0,043	-7,27 ± 1,13	6,64 ± 0,07
F04a	220 ± 3	0,124 ± 0,020	-13,63 ± 0,33	7,18 ± 0,03
F04b	227 ± 2	0,152 ± 0,037	-8,14 ± 0,90	6,28 ± 0,05
F05a	218 ± 3	0,133 ± 0,016	-10,91 ± 0,82	7,25 ± 0,07
F05b	245 ± 5	0,198 ± 0,027	-8,74 ± 1,53	6,45 ± 0,07
F06a	220 ± 4	0,177 ± 0,013	-11,82 ± 0,47	7,23 ± 0,06
F06b	275 ± 8	0,274 ± 0,086	-7,74 ± 1,18	6,16 ± 0,04
F22a	232 ± 12	0,183 ± 0,034	-9,34 ± 0,60	7,87 ± 0,11
F22b	224 ± 2	0,162 ± 0,025	-11,34 ± 0,13	7,77 ± 0,12
F23a	231 ± 6	0,174 ± 0,029	-10,25 ± 0,47	7,75 ± 0,06
F23b	244 ± 10	0,174 ± 0,056	-10,16 ± 0,81	7,61 ± 0,04
F24a	251 ± 3	0,158 ± 0,121	-10,11 ± 0,45	7,70 ± 0,06
F24b	244 ± 6	0,193 ± 0,009	-11,11 ± 0,18	7,60 ± 0,06
F25a	226 ± 6	0,166 ± 0,034	-10,54 ± 0,23	7,67 ± 0,03
F25b	258 ± 7	0,381 ± 0,314	-10,14 ± 0,31	7,54 ± 0,04
F26a	297 ± 14	0,205 ± 0,120	-14,82 ± 0,80	7,61 ± 0,04
F26b	248 ± 1	0,160 ± 0,020	-10,03 ± 0,40	7,42 ± 0,06
F42a	240 ± 6	0,195 ± 0,006	-12,23 ± 0,30	7,24 ± 0,09
F42b	236 ± 6	0,175 ± 0,013	-6,75 ± 0,73	6,22 ± 0,07
F43a	243 ± 9	0,208 ± 0,029	-10,12 ± 0,49	7,26 ± 0,08

F43b	241 ± 3	0,149 ± 0,015	-9,86 ± 0,73	6,38 ± 0,04
F44a	228,0 ± 0,7	0,170 ± 0,060	-10,61 ± 0,53	7,16 ± 0,06
F44b	229,1 ± 0,6	0,180 ± 0,033	-11,36 ± 0,48	6,30 ± 0,11
F45a	218 ± 2	0,179 ± 0,018	-12,69 ± 1,57	7,18 ± 0,07
F45b	238 ± 3	0,187 ± 0,025	-9,05 ± 0,27	6,25 ± 0,08
F46a	233 ± 2	0,209 ± 0,035	-9,55 ± 0,62	7,10 ± 0,10
F46b	234 ± 5	0,171 ± 0,021	-11,93 ± 0,45	5,90 ± 0,03
F62a	228 ± 11	0,137 ± 0,123	-11,53 ± 0,40	7,44 ± 0,06
F62b	248 ± 4	0,202 ± 0,034	-10,65 ± 0,43	6,60 ± 0,06
F63a	312 ± 12	0,226 ± 0,033	-11,46 ± 0,85	7,34 ± 0,05
F63b	247 ± 17	0,220 ± 0,004	-9,00 ± 0,42	7,10 ± 0,05
F64a	218 ± 14	0,154 ± 0,030	-11,10 ± 0,11	7,33 ± 0,07
F64b	234 ± 6	0,206 ± 0,037	-11,00 ± 0,39	6,97 ± 0,03
F65a	244 ± 14	0,213 ± 0,026	-9,30 ± 0,87	7,12 ± 0,04
F65b	241 ± 5	0,187 ± 0,051	-10,41 ± 0,73	7,08 ± 0,03
F66a	215 ± 3	0,174 ± 0,025	-10,79 ± 1,05	7,20 ± 0,05
F66b	252 ± 4	0,282 ± 0,029	-9,69 ± 0,26	7,10 ± 0,06
F82a	250 ± 7	0,180 ± 0,042	-10,28 ± 0,56	7,23 ± 0,08
F82b	252 ± 4	0,216 ± 0,026	-8,86 ± 0,23	7,12 ± 0,07
F83a	268 ± 6	0,217 ± 0,044	-10,14 ± 0,37	7,44 ± 0,20
F83b	264 ± 2	0,260 ± 0,016	-10,18 ± 0,10	7,28 ± 0,28
F84a	255 ± 12	0,196 ± 0,019	-11,33 ± 0,57	7,25 ± 0,23
F84b	237 ± 3	0,154 ± 0,011	-9,11 ± 0,59	7,12 ± 0,23
F85a	252 ± 7	0,170 ± 0,033	-9,69 ± 0,53	7,13 ± 0,03
F85b	244 ± 8	0,168 ± 0,019	-8,54 ± 0,93	7,02 ± 0,06
F86a	275 ± 10	0,283 ± 0,049	-11,21 ± 0,32	7,10 ± 0,04
F86b	240 ± 7	0,183 ± 0,027	-9,87 ± 0,21	7,13 ± 0,05

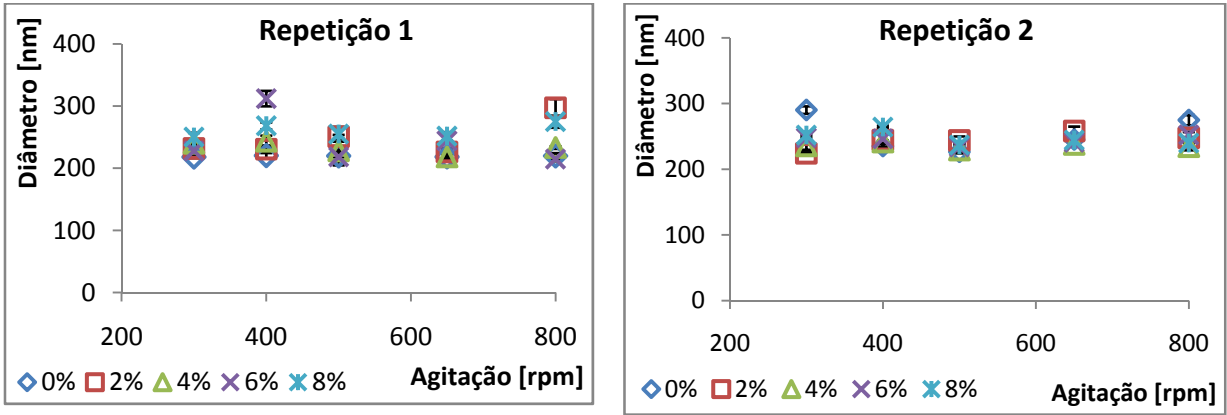


Figura A.1: Resultados da influência da velocidade de agitação sobre o diâmetro médio das partículas.

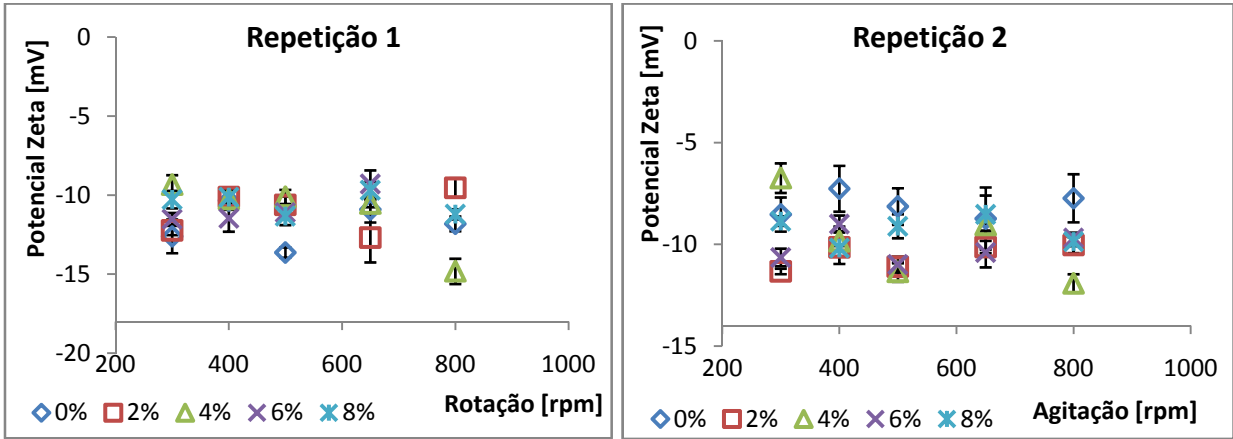


Figura A.2: Resultados da influência da velocidade de agitação sobre o potencial zeta das partículas.

A.2 Fluxos de Caixa

Serão mostrados nesta subseção os fluxos de caixa para o caso base e o pior caso, considerando o preço de venda como descrito no final do Capítulo 5. Todos os valores monetários das tabelas seguintes estão expressos em milhões de dólares. Na célula destacada em verde, encontra-se o Valor Presente Líquido dos projetos.

Tabela A.2: Fluxo de caixa, produção de 10 kg/dia – caso base.

Ano	Investimento	dk	R	$(R - \text{COM} - dk) * (1 - t) + dk$	FC (não-descontado)	FC (descontado)	FCC (não-descontado)	FCC (descontado)
0	0				0	0	0	0
0	\$0.50				-\$0.50	-0.5	-0.5	-0.5
1	\$0.20				-\$0.20	-0.18565	-\$0.70	-\$0.69
2	\$0.15				-\$0.15	-0.12658	-\$0.86	-\$0.81
3	\$0.15				-\$0.15	-0.11507	-\$1.01	-\$0.93
3	\$0.23				-\$0.23	-0.17034	-\$1.24	-\$1.10
4		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.220632	-\$0.91	-\$0.88
5		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.200575	-\$0.59	-\$0.68
6		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.182341	-\$0.27	-\$0.49
7		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.165764	\$0.05	-\$0.33
8		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.150695	\$0.38	-\$0.18
9		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.136995	\$0.70	-\$0.04
10		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.124541	\$1.02	\$0.08
11		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.113219	\$1.35	\$0.20
12		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.102927	\$1.67	\$0.30
13		\$0.05	\$3.212500	\$0.323028	\$0.323028	0.09357	\$1.99	\$0.39
13					\$0.726718	0.210504	\$2.72	\$0.60

Tabela A.3: Fluxo de caixa, produção de 10 kg/dia – pior caso.

Ano	Investimento	dk	R	$(R - \text{COM} - dk) * (1 - t) + dk$	FC (não-descontado)	FC (descontado)	FCC (não-descontado)	FCC (descontado)
0	0				0	0	0	0
0	\$0.50				-\$0.50	-0.5	-0.5	-0.5
1	\$0.25				-\$0.25	-0.22278	-\$0.75	-\$0.72
2	\$0.18				-\$0.18	-0.1519	-\$0.93	-\$0.87
3	\$0.18				-\$0.18	-0.13809	-\$1.11	-\$1.01
3	\$0.25				-\$0.25	-0.18645	-\$1.36	-\$1.20
4		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.162392	-\$1.12	-\$1.04
5		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.147629	-\$0.89	-\$0.89
6		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.134208	-\$0.65	-\$0.75
7		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.122007	-\$0.41	-\$0.63
8		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.110916	-\$0.17	-\$0.52
9		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.100832	\$0.07	-\$0.42
10		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.091666	\$0.30	-\$0.33
11		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.083333	\$0.54	-\$0.25
12		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.075757	\$0.78	-\$0.17
13		\$0.06	\$3.212500	\$0.237757	\$0.237757	0.06887	\$1.02	-\$0.10
13					\$0.748171	0.216718	\$1.76	\$0.12

Tabela A.4: Fluxo de caixa, produção de 20 kg/dia, em 2 bateladas – caso base.

Ano	Investimento	dk	R	$(R - \text{COM} - dk) * (1 - t) + dk$	FC (não-descontado)	FC (descontado)	FCC (não-descontado)	FCC (descontado)
0	0				0	0	0	0
0	\$0.50				-\$0.50	-0.5	-0.5	-0.5
1	\$0.20				-\$0.20	-0.18565	-\$0.70	-\$0.69
2	\$0.15				-\$0.15	-0.12658	-\$0.86	-\$0.81
3	\$0.15				-\$0.15	-0.11507	-\$1.01	-\$0.93
3	\$0.37				-\$0.37	-0.27978	-\$1.38	-\$1.21
4		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.383794	-\$0.82	-\$0.82
5		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.348904	-\$0.26	-\$0.47
6		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.317185	\$0.30	-\$0.16
7		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.28835	\$0.86	\$0.13
8		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.262137	\$1.43	\$0.39
9		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.238306	\$1.99	\$0.63
10		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.216642	\$2.55	\$0.85
11		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.196947	\$3.11	\$1.05
12		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.179043	\$3.67	\$1.22
13		\$0.05	\$5.397000	\$0.561913	\$0.561913	0.162766	\$4.24	\$1.39
13					\$0.872382	0.252698	\$5.11	\$1.64

Tabela A.5: Fluxo de caixa, produção de 20 kg/dia, em 2 bateladas – pior caso.

Ano	Investimento	dk	R	$(R - \text{COM} - dk) * (1 - t) + dk$	FC (não-descontado)	FC (descontado)	FCC (não-descontado)	FCC (descontado)
0	0				0	0	0	0
0	\$0.50				-\$0.50	-0.5	-0.5	-0.5
1	\$0.25				-\$0.25	-0.22278	-\$0.75	-\$0.72
2	\$0.18				-\$0.18	-0.1519	-\$0.93	-\$0.87
3	\$0.18				-\$0.18	-0.13809	-\$1.11	-\$1.01
3	\$0.41				-\$0.41	-0.30434	-\$1.52	-\$1.32
4		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.271665	-\$1.12	-\$1.05
5		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.246968	-\$0.72	-\$0.80
6		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.224516	-\$0.32	-\$0.57
7		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.204106	\$0.07	-\$0.37
8		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.185551	\$0.47	-\$0.18
9		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.168682	\$0.87	-\$0.02
10		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.153348	\$1.27	\$0.14
11		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.139407	\$1.66	\$0.28
12		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.126734	\$2.06	\$0.40
13		\$0.06	\$5.397000	\$0.397744	\$0.397744	0.115212	\$2.46	\$0.52
13					\$0.905077	0.262169	\$3.36	\$0.78

Tabela A.6: Fluxo de caixa, produção de 30 kg/dia, em 3 bateladas – caso base.

Ano	Investimento	dk	R	$(R - \text{COM} - dk) * (1 - t) + dk$	FC (não-descontado)	FC (descontado)	FCC (não-descontado)	FCC (descontado)
0	0				0	0	0	0
0	\$0.50				-\$0.50	-0.5	-0.5	-0.5
1	\$0.20				-\$0.20	-0.18565	-\$0.70	-\$0.69
2	\$0.15				-\$0.15	-0.12658	-\$0.86	-\$0.81
3	\$0.15				-\$0.15	-0.11507	-\$1.01	-\$0.93
3	\$0.53				-\$0.53	-0.40184	-\$1.55	-\$1.33
4		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.414175	-\$0.94	-\$0.91
5		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.376523	-\$0.33	-\$0.54
6		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.342294	\$0.27	-\$0.20
7		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.311176	\$0.88	\$0.12
8		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.282887	\$1.49	\$0.40
9		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.25717	\$2.09	\$0.66
10		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.233791	\$2.70	\$0.89
11		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.212538	\$3.31	\$1.10
12		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.193216	\$3.91	\$1.29
13		\$0.05	\$7.710000	\$0.606394	\$0.606394	0.175651	\$4.52	\$1.47
13					\$1.034845	0.299758	\$5.55	\$1.77

Tabela A.7: Fluxo de caixa, produção de 30 kg/dia, em 3 bateladas – pior caso.

Ano	Investimento	dk	R	$(R - \text{COM} - dk) * (1 - t) + dk$	FC (não-descontado)	FC (descontado)	FCC (não-descontado)	FCC (descontado)
0	0				0	0	0	0
0	\$0.50				-\$0.50	-0.5	-0.5	-0.5
1	\$0.25				-\$0.25	-0.22278	-\$0.75	-\$0.72
2	\$0.18				-\$0.18	-0.1519	-\$0.93	-\$0.87
3	\$0.18				-\$0.18	-0.13809	-\$1.11	-\$1.01
3	\$0.58				-\$0.58	-0.43485	-\$1.69	-\$1.45
4		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.248157	-\$1.33	-\$1.20
5		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.225597	-\$0.96	-\$0.97
6		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.205088	-\$0.60	-\$0.77
7		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.186444	-\$0.24	-\$0.58
8		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.169494	\$0.13	-\$0.41
9		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.154086	\$0.49	-\$0.26
10		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.140078	\$0.85	-\$0.12
11		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.127344	\$1.22	\$0.01
12		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.115767	\$1.58	\$0.12
13		\$0.06	\$7.710000	\$0.363326	\$0.363326	0.105243	\$1.94	\$0.23
13					\$1.078783	0.312485	\$3.02	\$0.54

Tabela A.8: Fluxo de caixa, produção de 40 kg/dia, em 2 bateladas – caso base.

Ano	Investimento	dk	R	$(R - \text{COM} - dk) * (1 - t) + dk$	FC (não-descontado)	FC (descontado)	FCC (não-descontado)	FCC (descontado)
0	0				0	0	0	0
0	\$0.50				-\$0.50	-0.5	-0.5	-0.5
1	\$0.30				-\$0.30	-0.26879	-\$0.80	-\$0.77
2	\$0.22				-\$0.22	-0.18326	-\$1.02	-\$0.95
3	\$0.22				-\$0.22	-0.1666	-\$1.24	-\$1.12
3	\$0.71				-\$0.71	-0.53116	-\$1.95	-\$1.65
4		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.461559	-\$1.27	-\$1.19
5		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.419599	-\$0.59	-\$0.77
6		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.381454	\$0.08	-\$0.39
7		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.346776	\$0.76	-\$0.04
8		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.315251	\$1.43	\$0.27
9		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.286592	\$2.11	\$0.56
10		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.260538	\$2.78	\$0.82
11		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.236853	\$3.46	\$1.06
12		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.215321	\$4.14	\$1.27
13		\$0.07	\$9.766000	\$0.675769	\$0.675769	0.195746	\$4.81	\$1.47
13					\$1.206971	0.349617	\$6.02	\$1.82

Tabela A.9: Fluxo de caixa, produção de 40 kg/dia, em 2 bateladas – pior caso.

Ano	Investimento	dk	R	$(R - \text{COM} - dk) * (1 - t) + dk$	FC (não-descontado)	FC (descontado)	FCC (não-descontado)	FCC (descontado)
0	0				0	0	0	0
0	\$0.50				-\$0.50	-0.5	-0.5	-0.5
1	\$0.35				-\$0.35	-0.32254	-\$0.85	-\$0.82
2	\$0.27				-\$0.27	-0.21992	-\$1.12	-\$1.04
3	\$0.27				-\$0.27	-0.19992	-\$1.39	-\$1.24
3	\$0.77				-\$0.77	-0.57605	-\$2.15	-\$1.82
4		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.239703	-\$1.80	-\$1.58
5		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.217912	-\$1.45	-\$1.36
6		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.198102	-\$1.10	-\$1.16
7		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.180092	-\$0.75	-\$0.98
8		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.16372	-\$0.40	-\$0.82
9		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.148837	-\$0.05	-\$0.67
10		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.135306	\$0.30	-\$0.53
11		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.123006	\$0.65	-\$0.41
12		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.111823	\$1.00	-\$0.30
13		\$0.09	\$9.766000	\$0.350949	\$0.350949	0.101657	\$1.36	-\$0.20
13					\$1.266724	0.366925	\$2.62	\$0.17

Apêndice B

Optimal Design of Batch Distillation Column to Purify a Suspension of Nanoparticles

Luciane S. Ferreira¹, Jorge Otávio Trierweiler¹

¹ Group of Intensification, Modelling, Simulation, Control, and Optimization of Processes (GIMSCOP)

Chemical Engineering Department, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)
R. Eng. Luis Englert, s/n. Campus Central. CEP: 90040-040 - Porto Alegre - RS - BRAZIL,
E-MAIL: {luciane,jorge}@enq.ufrgs.br

Abstract: *The aim of this work is to design batch distillation columns for the purification of nanocapsules suspension. For that, an optimization procedure was used, considering that there is a fixed annual market demand for the product. For several demands and given some specifications (like column pressure, feed load, and product specifications,) the column that gives the higher profit is then calculated. For all cases studied the number of stages is not greater than eight. Additionally, the minimum diameter and the areas of reboiler and condensers were calculated for the best columns. Differently from the work of Miladi and Mujtaba (2004), who proposed to use an exhaustive search algorithm to solve the optimization problem, in this work a very simple strategy was proposed and implemented. It showed to be efficient when reasonable initial guesses are provided.*

Keywords: *nanocapsules purification, batch distillation, design and optimization.*

B.1 Introduction

Nanoprecipitation is a method applied to produce nanoparticles for controlled drug delivery (FESSI, PUISIEUX *et al.*, 1989; GUTERRES, FESSI *et al.*, 1995; QUINTANAR-GUERRERO, ALLÉMANN *et al.*, 1998; ALVAREZ-ROMÁN, NAIK *et al.*, 2004; GALINDO-RODRIGUEZ, ALLEMANN *et al.*, 2005; ALVES, SCARRONE *et al.*, 2007). It consists of a simple procedure for the preparation of nanocapsules (NC) by interfacial deposition of a preformed, well-defined, and biodegradable polymer following displacement of a semi-polar solvent miscible with water from a lipophilic solution. The method of preparation yielded spherical vesicular nanocapsules, which consisted of an oily cavity – where the drug is dissolved - surrounded by a thin wall formed by interfacial deposition of the polymer. When organic and aqueous phases are in contact, it is assumed that solvent diffuses from the organic phase into the water and carries with it some polymer chains, which are still in solution. Then, as the solvent diffuses further into the water, the associated polymer chains aggregate forming NC. In this work, the organic phase is composed by a polymer – poly-ε-

caprolactone (PCL) – dissolved in acetone , miglyol 810 (oil), benzophenon-3 (UV filter) and surfactants. The aqueous phase is composed by ultrapurified water and a surfactant. The main objective is to encapsulate the UV filter and use the nanoparticles in the formulation of a sunscreen.

After the nanoprecipitation, the solvent must be removed and recovered from the suspension. Usually, in the formulation of pharmaceuticals, the active ingredient is present only in a small concentration. Therefore, batch distillation was chosen to purify the suspension of nanoparticles.

Due to the degradation of those nanoparticles in temperatures above 40°C, if the suspension of nanoparticles is directly fed to the batch distillation column, it should operate at reduced pressure. On the other side, if the nanoparticle suspension is filtered before the distillation, e.g., by a membrane system, then the permeate will not contain significative mass of nanoparticles. In this case, the solvent can be recovered from the permeate stream in atmospheric condition.

The essential features, as shown in Fig. B.1, of a conventional batch distillation (CBD) column are:

- A bottom reboiler, which is charged with the feed to be processed, that provides the heat transfer surface;
- A rectifying column (tray or packed column), coupled with a total condenser or a partial condenser system;
- A series of product accumulator tanks connected to the product streams to collect the main and/or the intermediate distillate fractions.

The operation of such a column involves carrying out the fractionation until a desired amount has been distilled off or the desirable purity is reached. The overhead composition varies during the operation and usually a number of cuts are made. Some of the cuts are desired products (*main-cuts*) while others are intermediate fractions (*off-cuts*) that can be recycled to subsequent batches to obtain further separation.

One of the main advantages of batch columns is that nc components can be recovered in only one column, while in continuous distillation is necessary to have $nc-1$ columns to

achieve the same result. Besides, it is difficult to design such a sequence, since the number of alternatives to operate the sequence of continuous distillations grows exponentially with the number of components. Finally, in pharmaceutical and food industries, product tracking is very important in the face of strict quality control and batchwise production permits the batch identification (LOW, 2003).

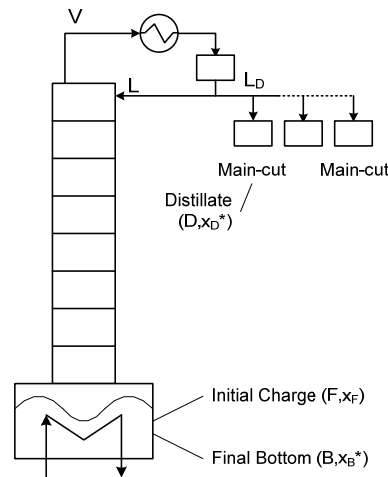


Figure B.1: Batch Distillation Column.

The main objective of this work is to design a batch distillation column capable of eliminate most of the solvent, in these two cases:

Case 1: from a nanocapsules suspension, composed mainly by polymeric nanocapsules, acetone (solvent) and water (non-solvent).

Case 2: from a permeate stream, composed only by acetone and water.

A method that considers simultaneously the design and operation was applied (MUJTABA e MACCHIETTO, 1996; MILADI e MUJTABA, 2004).

B.2 Model

In the case that the column will operate to purify the nanocapsules suspension, the model considers that the feed is a binary mixture composed only by acetone and water, neglecting the effect of the nanoparticles in the thermodynamic equilibrium at the reboiler. This assumption is based on the calculation of the variation of boiling point caused by the presence of non-electrolite particles in the mixture (PILLA, 1980),

$$\Delta T_e = \frac{RT_0^2}{\Delta \bar{H}_v} x_2 \quad (1)$$

where R is the ideal gas constant (8.314 J/mol K), T_0 is the boiling point without taking into account the solid effect [K], x_2 is the molar fraction of solids and $\Delta \bar{H}_v$ is the heat of vaporization [J/mol]. Eq. (1) is valid for ideal liquid and vapour phases, diluted solutions and binary mixtures. Therefore, in this analysis water and acetone were grouped in one pseudocomponent, which molar fraction is x_1 .

When calculating the variation on boiling point for 1, 0.8 and 0.15 bar (analyzed reboiler operating pressures), whose results are presented in Table B.1, is possible to conclude that the change in boiling point due to the presence of nanoparticles is negligible. Therefore, it is possible to consider that the feed is composed only by water and acetone.

Table B.1: Variation in boiling point due to the presence of nanoparticles.

	Pressure [bar]		
	1	0.8	0.15
x_1	0.99978	0.99978	0.99978
x_2	0.00022	0.00022	0.00022
T_0	340	334	298
$\Delta \bar{H}_v$	39542	39847	41569
ΔT_e	0.0054	0.0052	0.0040

The model was simulated with MATLAB. As it does not have a thermodynamic toolbox, it was necessary to implement the routines to perform the simulation. Initially, equilibrium predictions of 2 models (Wilson and NRTL) and experimental data (BARNICKI, 2002) were compared. The Wilson and NRTL parameters can be found in Appendix. The comparison for temperature and composition values can be seen in Fig. B.2. Since both models describe well the experimental data, Wilson model was chosen because it is simpler to implement than the NRTL model. All the parameters used in the correlation were taken from PERRY & GREEN (1997).

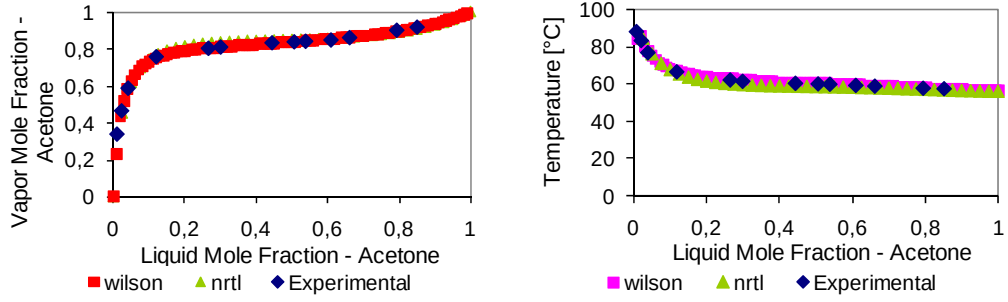


Figure B.2: Comparison among the experimental data (BARNICKI, 2002) of composition and Temperature, and the predictions with NRTL and Wilson models.

The following considerations were assumed when modelling the column:

- Constant flow rates of liquid and vapor;
- Constant hold-up in the stages;
- Perfect mixing;
- Fast heat transfer;
- Total condensation;
- Adiabatic operation.

Apart from that, the stages are ordered from bottom to top, where the reboiler and condenser were considered as equilibrium stages as shown in Fig. B.3a.

$$\text{Liquid Flow Rate: } L = \frac{V}{1 + \frac{1}{R}} \quad (2)$$

$$\text{Distillate Rate: } D = \frac{L}{R} \quad (3)$$

$$\text{Reflux Ratio: } R = \frac{L}{D} \quad (4)$$

where:

L – Liquid flow rate [kmol/h];

V – Vapor flow rate [kmol/h];

D – Distillate rate [kmol/h];

R – Reflux ratio [-].

B.2.1 Reboiler ($j=1$)

$$\text{Total Mass Balance: } \frac{dH_j}{dt} = L - V \quad (5)$$

$$x_j \frac{dH_j}{dt} + H_j \frac{dx_j}{dt} = Lx_{j+1} - Vy_j$$

$$\text{Component Mass Balance: } x_j(L - V) + H_j \frac{dx_j}{dt} = Lx_{j+1} - Vy_j \quad (6)$$

$$\frac{dx_j}{dt} = \frac{1}{H_j} [L(x_{j+1} - x_j) + V(x_j - y_j)]$$

where:

H – hold-up [kmol];

x – liquid molar fraction;

y – vapor molar fraction;

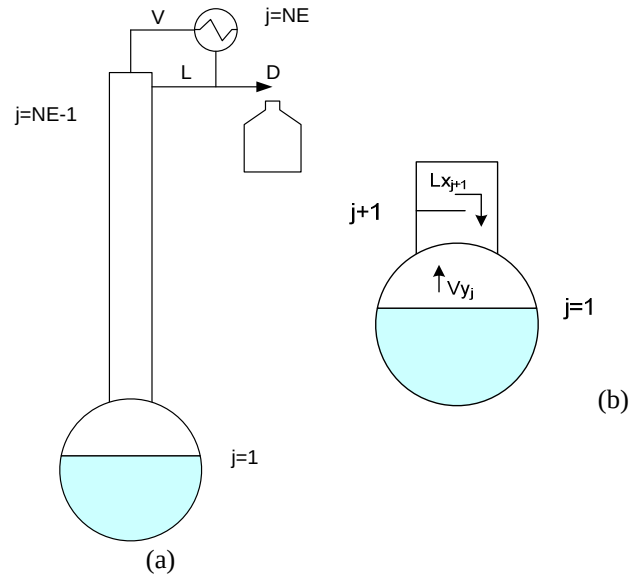


Figure B.3: Schematic Representation: (a) batch distillation column (NE is the number of stages), (b) Reboiler.

B.2.2 Internal Stages, $j=2:(NE-1)$

Component Mass Balance:

$$\frac{dx_j}{dt} = \frac{1}{H_j} [L(x_{j+1} - x_j) + V(y_{j-1} - y_j)] \quad (7)$$

B.2.3 Accumulator, $j=NE$

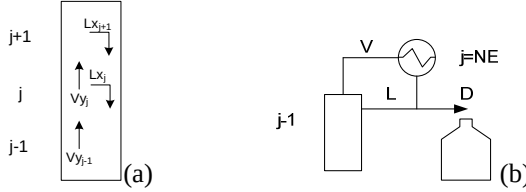


Figure 0.4: Schematic Representation: (a) one stage, (b) condenser and accumulator.

$$\text{Mass Balance: } \frac{dH_a}{dt} = D \quad (8)$$

$$\text{Component Mass Balance: } \frac{dx_a}{dt} = \left(\frac{D}{H_a} \right) (x_j - x_a) \quad (9)$$

where H_a is the hold-up in the accumulator.

B.2.4 Equilibrium

As explained at the beginning of this section, the Wilson activity model (REID, PRAUSNITZ *et al.*, 1987), for the liquid phase and ideal gas for the vapor phase, is used to calculate the equilibrium.

B.2.5 Operation

It was considered that there is a fixed demand for the product; therefore, the number of batches per year (N_B) is fixed. The batch duration (t_b) is a project decision, defined here as 5 hours.

The definition of the required number of batches per year is clearly dependent on the market requirements. In this work 4 scenarios were analyzed: 10, 20, 30 and 40 kg/day. Another approach would be to include the number of batches in the optimization problem and in this case one assumes that there is an open market for the product. Not only this is not a realistic assumption but also Miladi and Mujtaba (2004) proved that when the designs

obtained with this approach are then simulated considering fixed demands, in some cases, for a fixed vapor load, the required production is not achieved or there is a negative profit.

Given the initial charge (x_F , F [kmol]) and the product specification (x_B^* and x_D^*), the amount of D (distillate, [kmol]) and B (bottom product, [kmol]) to be produced per batch are fixed according to the component mass balance equation:

$$Fx_F = Bx_B^* + Dx_D^* \quad (10)$$

D and t_b in turn fix the distillate rate in the column, L_D [kmol/h], as:

$$L_D = \frac{D}{t_b} \quad (11)$$

The internal reflux ratio (R_{int}) can then be expressed as a function of V [kmol/h]:

$$R_{int} = \frac{L}{V} = \frac{V - L_D}{V} = f(V) \quad (12)$$

Thus, for fixed product demand scenario the set of optimization variables reduces only to the Number of Stages (NE) and Vapor boilup (V).

B.2.6 Optimization Problem

In this work the design was done through a procedure based on optimization as suggested by Miladi and Mujtaba (2004), that is:

Given	a binary feed mixture to be separated according to a predefined structure; a set of product specifications; production horizon [h/year]; product demand in terms of number of batches of product (N_B)
Determine	the optimum design (number of stages NE , and vapor load V) and operating decisions (reflux ratio R and batch time, t_b)
to maximize	the profit P
Subject to	any constraints

Therefore, the mathematical problem to be solved is:

Objective	Max	P
Function	NE, V, R	
s.t	$x_D \sim x_D^*$	(inequality constraint)
	$x_B \sim x_B^*$	(inequality constraint)
	N_B (fixed)	(equality constraint)
	Process model equations	(equality constraint)
	Bounds on NE, R, V	(inequality constraint)

The objective function is the profit obtained per hour with the purification of nanocapsules, as defined by eq. 13.

$$Profit \left[\frac{\$}{h} \right] = (c_1 \frac{D}{t_B} + c_2 \frac{B}{t_B} - c_3 \frac{F}{t_B}) - OC - CC \quad (13)$$

The first term in the right-hand side accounts for the incomes and outcomes due to the cost of raw material and the price of the products. The other 2 terms are the operating (OC) and capital (CC) costs [\$/hour]. The last one is composed by the costs involved in buying and installing the reboiler, condenser, tower, packing, hot and cold utilities generator and vacuum system, if necessary. The operating cost is composed mainly by the hot and cold utility usage.

In order to calculate the capital costs, the methodology described in Turton *et al.*(2003) was used. The data presented in the book were obtained from a survey of equipment manufacturers during the period May to September 2001, so an average value of the CEPCI (*Chemical Engineering Plant Cost Index*) of 397 over this period should be used when accounting for inflation. A CEPCI of 520 for the year 2009 was applied (CEPCI, 2009). The equation that calculates the purchased cost of the equipment, for ambient pressure operation and using carbon steel construction, C_p^0 , is:

$$\log C_p^0 = k_1 + k_2 \log(A) + k_3 (\log(A))^2 \quad (14)$$

where A is the capacity or size parameter for the equipment. The data for k_1 , k_2 and k_3 , for the equipments used in this work are presented in Table B.2.

Table B.2: Equipment cost data to be used with equation 14 (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003).

Equipment	k_1	k_2	k_3	A
Process Vessel – vertical	3.4974	0.4485	0.1074	Volume [m ³]
Process Vessel – horizontal	3.5565	0.3776	0.0905	Volume [m ³]
Towers – tray and packed	3.4974	0.4485	0.1074	Volume [m ³]
packing – 304 SS	3.2999	0.9744	0.0055	Volume [m ³]
Kettle Reboiler	4.4646	-0.5277	0.3955	Area [m ²]
Heat Exchanger – Multiple Pipe	2.7652	0.7282	0.0783	Area [m ²]
Hot water heater	2.0829	0.9074	-0.0243	Duty [kW]

As all the equipments considered are made of carbon steel, it is not necessary to apply the material factors (F_M), but only the bare module factors that represents the sum of direct and indirect costs as installation, insurance, construction overhead, contractor engineering expenses, auxiliary facilities etc. Therefore, the bare module cost is given by

$$C_{BM} = C_P^0 [B_1 + B_2 F_P F_M] \quad (15)$$

where F_P is the pressure factor and F_M is the material factor. B_1 and B_2 values can be found in Table B.3.

Table B.3: Bare module cost constants to be used with equation 15.

Equipment	B_1	B_2
Process Vessel – vertical (including towers)	2.25	1.82
Process Vessel – horizontal	1.49	1.52
Kettle Reboiler	1.63	1.66
Heat Exchanger – Multiple Pipe	1.63	1.66

The costs of refrigeration (eq. 16) were calculated from www.matche.com, whose data are from 2007 (CEPCI = 525.4).

$$C_{refr} = (1.0431 \times 10^{-3} T_{refr} - 2.2104 \times 10^{-2}) kW^2 + (-287.25 T_{refr} + 1166.8) kW + (-46572 T_{refr} + 190629) \quad (16)$$

Table B.4: Utilities costs (TURTON, BAILIE, WHITING e SHAEIWITS, 2003).

	<u>Cost</u> <u>(\$/GJ)</u>
Common Utilities	
Electricity (110V - 440V)	16.8
Cooling Water (30°C to 45°C)	0.354
Refrigerated Water (15°C to 25°C)	4.43
Steam from Boilers	
Low Pressure (5 barg, 160°C)	6.08
Fuels	
Fuel Oil (no. 2)	6.0
Natural Gas	6
Coal (FOB mine mouth)	1.07
Thermal Systems	
Moderately High (up to 330°C)	6.67
Refrigeration	
Moderately Low (5°C)	4.43
Low (-20°C)	7.89
Very low (-50°C)	13.11

The data used in this problem is shown in Table B.5.

Table B.5: Input Data.

Mixture: water and acetone

Column Specifications:

Number of Stages, $NE = \langle 5 \dots 10 \rangle$

Vapor boilup rate, V [kmol/h] = $\langle 5 \dots 100 \rangle$

Condenser hold-up [kmol] = 2% of the feed

Stage hold-up [kmol] = 2% of the feed

Reboiler pressure [bar] = 0.15 bar (absolute, case 1)

Reboiler pressure [bar] = [0.8 and 1] bar (absolute, case 2)

Total pressure drop [bar] = 0.05 bar (equally distributed among the stages).

Initial Charge:

Case 1: $F = [289.5 \ 579.3 \ 869 \ 1158.6]$ kmol

Case 2: $F = [193.1 \ 386.2 \ 579.2 \ 772.4]$ kmol

$x_F = 0.112$ (acetone)

Product Specifications:

$x_D^* = 0.96$ (acetone)

$x_B^* = 0.02$ (acetone)

If one includes the Number of Stages (NE) as an optimization variable, a MINLP (Mixed-Integer Non-Linear Programming) algorithm should be used to solve the problem.

Instead of this approach, it was decided to repeat the optimization for each NE because at the same time a parameter sensitivity analysis would be then performed.

Thus, we come up with only one optimization variable, R_{int} or V , depending on how eq. (4) is written:

$$R_{int} = \frac{V - L_D}{V} = f(V) \quad \text{or} \quad V = \frac{L_D}{1 - R_{int}} = f(R_{int}) \quad (17)$$

As the values of R_{int} are restricted to the range [0 1] it was chosen as the optimization variable.

The relationship between R_{int} and R (eq. (4)) can be written as

$$R = \frac{L}{L_D} = \frac{V \cdot R_{int}}{L_D} \quad (18)$$

The optimization was performed as explained by Fig. B.5.

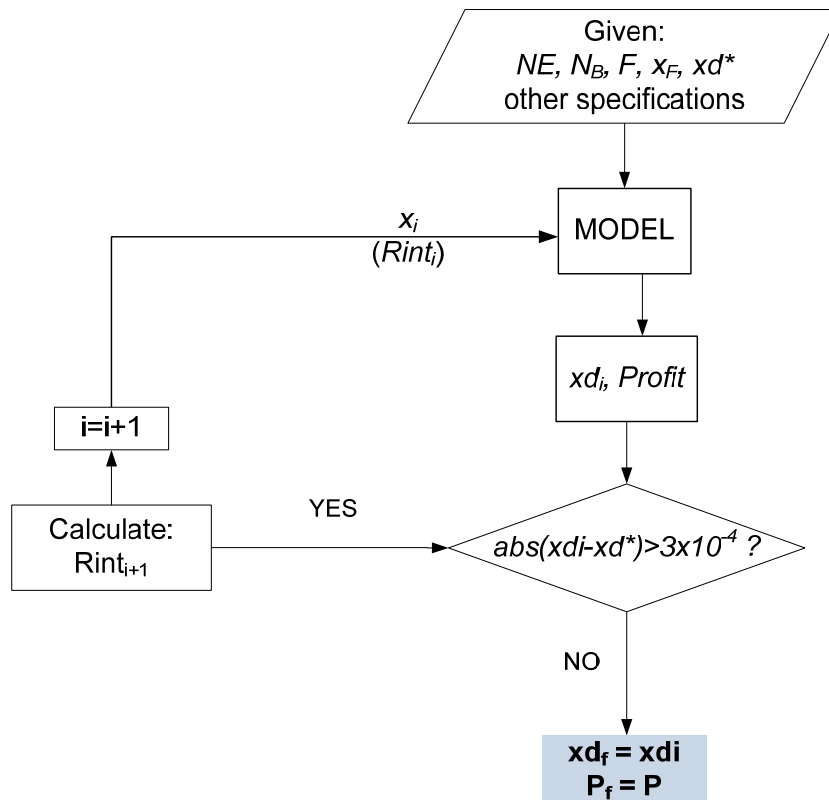


Figure B.5: Optimization Procedure.

Given the problem specifications – like NE (Number of Stages), N_B (number of batches per year), annual operating time, feed amount and concentration, distillate desired purity, column pressure and so on – the model is simulated returning the annual profit and the key component purity at the top, among other variables. If the difference between the desired and obtained purity is higher than a certain value (in this work, 3×10^{-4}), a new initial guess is calculated and the model is simulated again, until that difference falls below 3×10^{-4} . This procedure is repeated several times for different values of F , NE and N_B .

In order to calculate $R_{int_{i+1}}$ one should first detect in which of the five situations showed in Figure B.6 the last iteration result falls.

In case (a), in any time the purity specification is not reached, therefore the vapor rate should increase, leading also to an increase in the internal reflux ratio. The same happens in situation (c), where at the final time the accumulator concentration is higher than the specification. Also in this case, the internal reflux ratio should increase. On the other side, in case (b), as the vapor rate is too big, the final concentration in the accumulator falls under the specification, then the vapor rate should be reduced. In cases (d) and (e), the distillation proceeds slow due to the insufficient vapor boil up rate. Therefore, one should increase the internal reflux ratio.

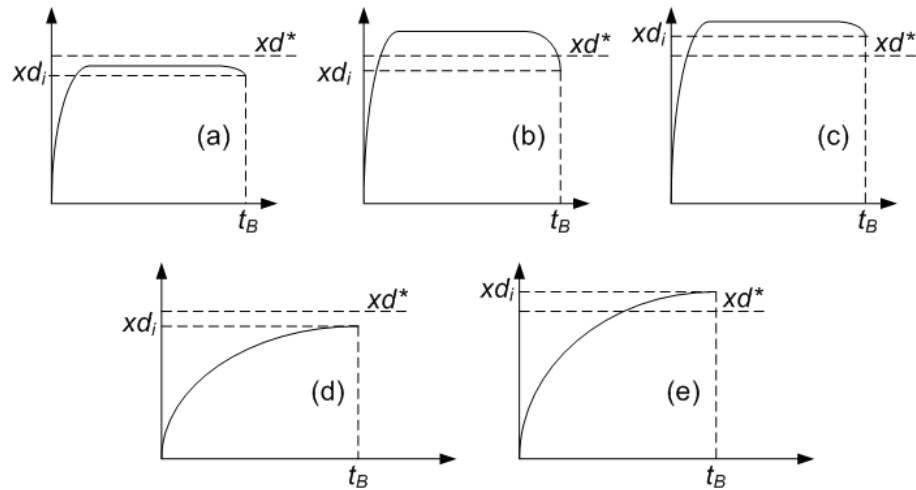


Figure B.6: Possible situations that drive the calculation of $R_{int_{i+1}}$. (x_{d_i} is the final molar fraction of acetone in the accumulator found in the last iteration step)

All these situations lead to new values of R_{int} , calculated through the following conditional statements (i, time step; j, iteration; matlab code):

```
while abs(xd*-xdtB,j)>=3e-04
    if xdend,j<xdend-1,j
        if xdend,j< xd*
            max1=find(xd1:end,j>0.99);
            if isempty(max1)
                Rintj+1=Rint+abs(xd*-xdtB,j)/3;
            else
                Rintj+1=Rint-abs(xd*-xdtB,j)/3;
            end
        else
            Rintj+1=Rint+abs(xd*-xdtB,j)/3;
        end
    else
        if xdend,j< xd*
            Rintj+1=Rint-abs(xd*-xdtB,j)/3;
        else
            Rintj+1=Rint+abs(xd*-xdtB,j)/3;
        end
    end
end
```

Note that in this work the strategy is to employ a fixed reflux ratio because it is an easy way to analyze several macroscenarios. Another strategy could be to optimize the problem by minimizing the energy consumption to achieve the purity in the required time. In this case, the reflux ratio would be variable, resulting in an optimal control problem.

B.2.7 Raw Material Cost Calculation

The constants c_1, c_2 and c_3 were calculated based on the composition and the price of deionized water (US\$ 1.00/L), acetone (US\$ 5.00/L) and PCL (US\$ 300.00/kg), resulting in: $c_1 = \text{US\$ } 39.00/\text{kmol}$, $c_2 = \text{US\$ } 65.00/\text{kmol}$ and $c_3 = \text{US\$ } 50.00/\text{kmol}$. Note that the most valuable product is the purified nanocapsules suspension, that is, the bottom product.

B.2.8 Energy Calculations (AL-TUWAIM e LUYBEN, 2002)

The following are the equations used in energy calculations.

Diameter

The required tower area can be calculated based on the vapor rate, vapor velocity and the vapor mean density. DOUGLAS (1988) suggests a velocity of 3 ft/s (or 0.9144 m/s) when operating at atmospheric pressure. Therefore, the required area is calculated as

$$A = \frac{V MM}{v \rho_v} \quad (19)$$

where V is the vapor rate [mol/s], MM is the vapor mean molar mass, v is the vapor velocity and ρ_v is the vapor mean density.

The tower diameter is directly calculated from eq. (19):

$$D = \sqrt{\frac{4A}{\pi}} \quad (20)$$

In order to calculate MM , and ρ_v , it was considered that the vapor inside the column contain mainly the key solvent, with an average mass fraction of 0.98.

Utility Flow Rate [m/h]

The utility flow rate is obtained using

$$W = \frac{Q'}{H_v} \quad (21)$$

where H_v is the heat of vaporization [J/kg] of the steam and Q' is the energy consumption [J/h], that is calculated through

$$Q' = V H_v' \quad (22)$$

The Heat of Vaporization was calculated according to Fish and Lielmézs correlation and Riedel correlation (REID, PRAUSNITZ *et al.*, 1987),

$$\text{Fish and Lielmézs: } H_v = \Delta H_{vB} T_R \frac{X + X^q}{T_{BR} (1 + X^p)} \quad (23)$$

where ΔH_{vB} is the heat of vaporization at normal boiling point, T_R and T_{RB} are the reduced and reduced boiling temperature, respectively and X is defined as

$$X = \frac{T_{BR}}{T_R} \frac{1 - T_R}{1 - T_{BR}} \quad (24)$$

q and p values for organic and inorganic liquids are 0.35298 and 0.13856, respectively.

ΔH_{VB} is calculated from the correlation of Riedel:

$$\Delta H_{VB} = 1.093RT_c \left[T_{BR} \frac{\ln(P_c) - 1.013}{0.93 - T_{BR}} \right] \quad (25)$$

where P_c and T_c are the reduced pressure and temperature.

For a mixture of acetone and water at 0.12 bar, which molar fractions are [0.112 0.888], H_V calculated using the correlation of Fish and Lielmézs is 1.2288×10^4 cal/mol.

Heat Transfer Areas

The condenser heat transfer area [m^2] is obtained from

$$A_c = \frac{q}{U\Delta T} \quad (26)$$

where q is the heat-transfer rate [J/h] = $V'(H_v')$; $U \equiv$ overall heat-transfer coefficient = $850 \text{ W/hm}^2\text{K}$; $\Delta T \equiv$ temperature gradient = 5 K . The reboiler heat-transfer is similarly calculated except that $U = 1140 \text{ W/hm}^2\text{K}$ and $\Delta T = 10 \text{ K}$.

The design results were calculated for the best columns found in Section 3, and are presented in the Appendix (see Table B.6).

B.3 Results and Discussion

For different product demands and for each NE , the simulation results in terms of optimum vapor load (V), Reflux Ratio (R), Operating Cost (OC), Annual Capital Cost (ACC) and the Profit (P) are evaluated. It was assumed that there are four possible values of demand for the product – 10, 20, 30, and 40 kg/day – that correspond to [289.5 579.3 869 1158.6] kmol and [193.1 386.2 579.2 772.4] kmol, respectively for Cases 1 and 2, of nanocapsules suspension loaded into the reboiler per batch. Of course, when projecting a real plant one

should carefully define how much the market will demand in the following years in order to define the size of each batch.

B.3.9 Case 1

As explained before, in this case the distillate column will operate at reduced pressure.

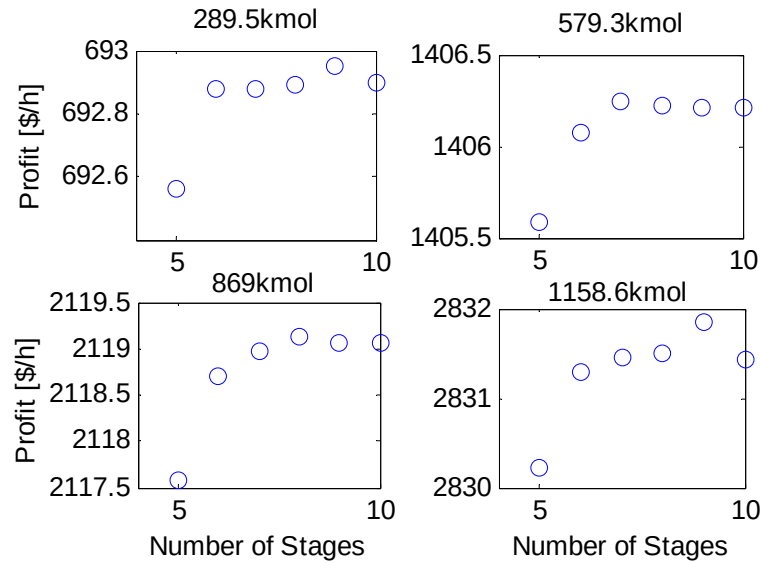


Figure B.7: Profit obtained in four demand scenarios at reduced pressure.

Analyzing the results, it can be seen that the profit increases as the market demand increases. Additionally, as the batch time for all demands are the same, the vapor rate should also increase in order to satisfy the purity requirements. The reflux ratio also increases, due to the direct relation between it and the vapor rate, as show by eq. (17) and (18).

One can also notice that there is little variation among the profits obtained for the same feed load, suggesting that any number of stages is suitable to attend the specification of purity, as described in Table B.5. Therefore, for all scenarios a column with seven stages is enough. Also from the simulation results the reflux ratio (Fig. B.8) and vapor rate (Fig. B.9) are calculated and, afterwards, they are used to determine the column diameter and the reboiler and condenser areas, as can be seen in Table B.6.

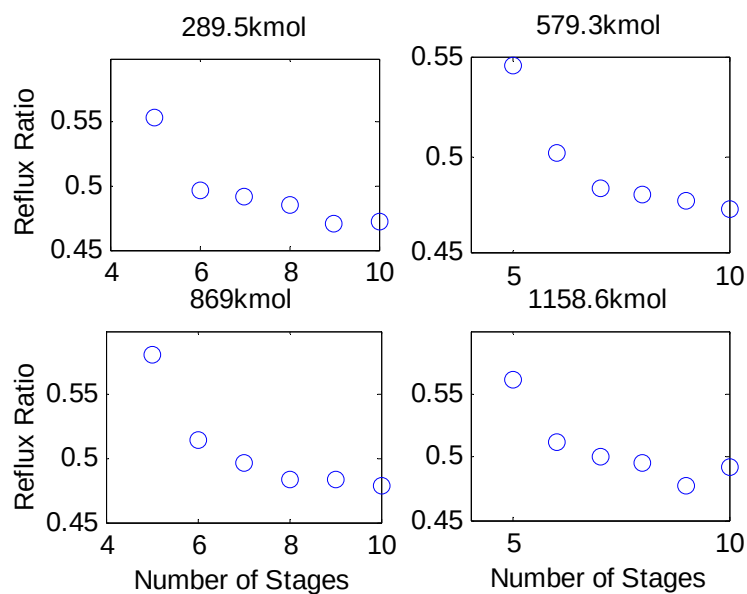


Figure B.8: Reflux ratios at reduced pressure.

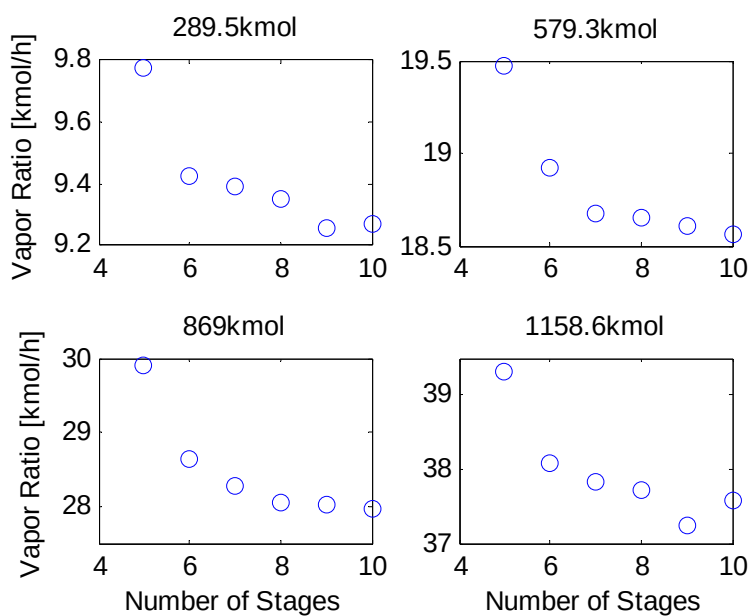


Figure B.9: Vapor rate at reduced pressure.

On the other side, the same does not happen when the column is operated at pressures of 0.8 and 1 bar. In this case, there is a clear difference of about \$200.00/hour among the lowest and the highest number of stages that were investigated, as showed in Figure B.10.

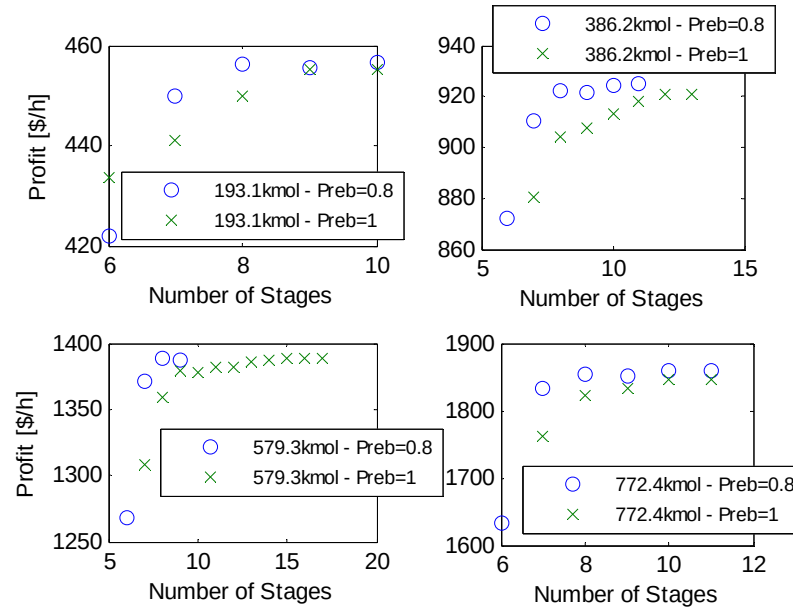


Figure B.10: Profit obtained at operating pressures of 0.8 and 1 bar.

Table B.6: Results of design calculations.

Production [kg/day]	NE	Diameter [m]	Packing height [m]	Tower height [m]	A_R [m ²]	A_C [m ²]
Case 1						
10	7	0.20	4.69	5.63	11.70	20.64
20	7	0.28	6.03	7.24	23.23	40.99
30	7	0.34	4.69	5.63	35.27	62.21
40	7	0.39	5.36	6.43	46.59	82.20
Case 2 – P = 1 bar						
10	9	0.33	6.03	7.24	12.61	22.24
20	12	0.46	8.04	9.65	23.86	42.09
30	12	0.58	8.04	9.65	38.57	68.04
40	10	0.66	6.7	8.04	50.31	88.76

B.3.10 Case 2

When a membrane system is applied before the distillation step, the amount to be distilled is reduced. Additionally, it is possible to operate at pressures close to the atmospheric. Two operating pressures – 1 and 0.8 bar – were tested aiming to analyze the effect of non-ideality on the column design.

Comparing the results presented in Figures B.7 and B.10, it is possible to see that the highest profit is obtained when the distillation task operates at lower pressures, where lower energy is necessary to vaporize the mixture.

The results concerning the reflux ratio (Fig. B.11) and the vapor rate (Fig. B.12) show also that higher vapor rates are necessary to guarantee that the required purity will be reached at the desired batch time. One can also notice that as the number of stages increase, the profits obtained in both cases became closer. It happens mainly due to similar vapor rates required in that case, as can be seen in Fig. B.12.

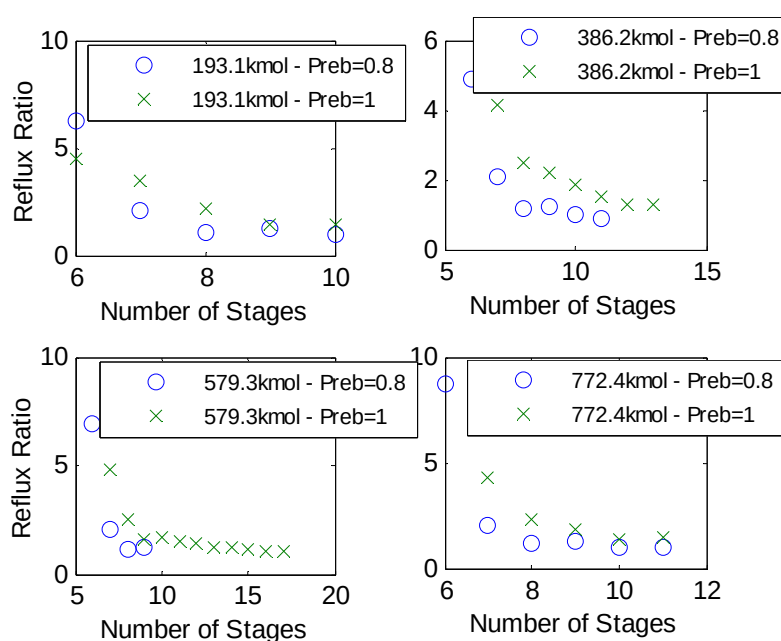


Figure B.11: Reflux Ratio at operating pressures of 0.8 and 1 bar.

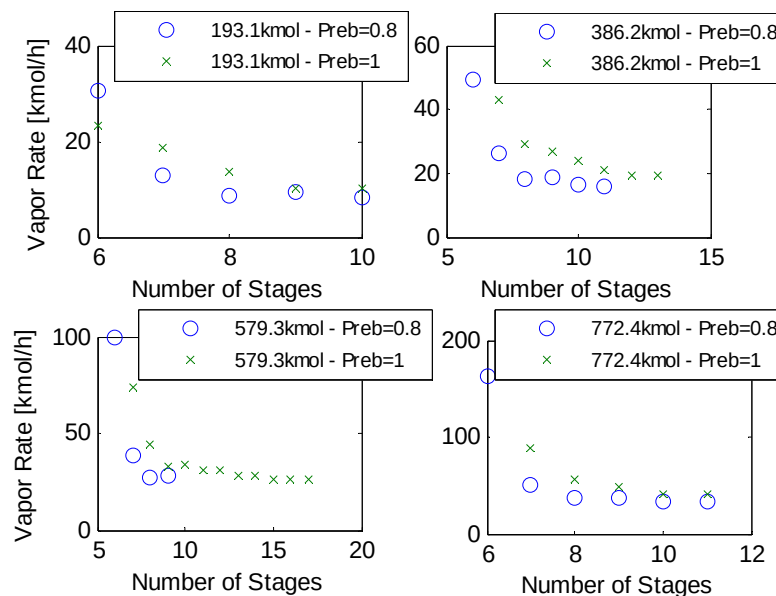


Figure B.12: Vapor Rate at operating pressures of 0.8 and 1 bar.

Note that as the cost of raw materials and products were calculated based on lab products prices, they can have been overestimated, leading to quantitative errors in profit results.

B.4 Conclusions

In this work, an optimization procedure was applied in order to design a batch distillation column to purify a suspension of nanocapsules. The purification is the first downstream process when producing solid nanoparticles for controlled drug delivery.

Given the market demand for the product and several specifications, the optimum design in terms of number of stages, vapor rate and reflux ratio, are calculated by maximizing a profit function (eq. 13). Moreover, based on the optimum values the minimum diameter of the column and the condenser and reboiler areas were also calculated.

While Miladi and Mujtaba (2004) proposed to use an exhaustive search algorithm to solve the optimization problem, in this work a very simple strategy is proposed that showed to be efficient when reasonable initial guesses are provided. Furthermore, a modification in the cost functions was done mainly to consider the operation pressure, following the approach proposed by Turton *et al.* (2003).

From the simulation results, is possible to conclude that for a given number of stages there is an optimum vapor load, and vice-versa. Therefore, it is not recommended to fix the vapor load and optimize only the number of stages.

The decision about the downstream process, with membrane or not, will be influenced by the economic analysis of the whole process and not only the distillation column. However, from this work, it was established a methodology to be applied in order to design the column.

The process presented by this work can be further improved if the following ideas are tested:

- include the reflux ratio, batch time and market demand as optimization variables;
- solve a problem with 2 objective functions, one that intend to maximize the profit while minimizing the energy consumption.

References

AL-TUWAIM, M. S. e W. L. LUYBEN. Multicomponent batch distillation. 3. Shortcut design of batch distillation columns. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v.30, n.3, p.507-516. 2002.

ALVAREZ-ROMÁN, R., A. NAIK, Y. N. KALIA, R. H. GUY e H. FESSI. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v.99, n.1, p.53-62. 2004.

ALVES, M. P., A. L. SCARRONE, M. SANTOS, A. R. POHLMANN e S. S. GUTERRES. Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.341, n.1-2, p.215-220. 2007.

BARNICKI, S. D. How Good are Your Data? **Chemical Engineering Progress**, v.96, n.6, p.58 - 67. 2002.

CEPCI. Chemical Engineering Plant Cost Index. **Chemical Engineering**, v.116, p.72. 2009.

DOUGLAS, J. M. **Conceptual Design of Chemical Processes**: McGraw-Hill. 1988

FESSI, H., F. PUISIEUX, J. P. DEVISSAGUET, N. AMMOURY e S. BENITA. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. **International Journal of Pharmaceutics**, v.55, p.R1-R4. 1989.

GALINDO-RODRIGUEZ, S. A., E. ALLEMANN, H. FESSI e E. DOELKER. Polymeric Nanoparticles for Oral Delivery of Drugs and Vaccines: A Critical Evaluation of In Vivo Studies. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v.22, n.5, p.419-464. 2005.

GUTERRES, S. S., H. FESSI, G. BARRATT, J. P. DEVISSAGUET e F. PUISIEUX. Poly (DL-lactide) nanocapsules containing diclofenac: I. Formulation and stability study. **International Journal of Pharmaceutics**, v.113, n.1, p.57-63. 1995.

LOW, K. H. **Optimal Configuration, Design and Operation of Batch Distillation Processes**. University of London, London, 2003.

MILADI, M. M. e I. M. MUJTABA. Optimisation of design and operation policies of binary batch distillation with fixed product demand. **Computers & Chemical Engineering**, v.28, n.11, p.2377-2390. 2004.

MUJTABA, I. M. e S. MACCHIETTO. Simultaneous optimization of design and operation of multicomponent batch distillation column--single and multiple separation duties. **Journal of Process Control**, v.6, n.1, p.27-36. 1996.

PERRY, R. H. e D. W. GREEN. **Perry's Chemical Engineer's Handbook**: McGraw-Hill. 1997

PILLA, L. **Físico-Química 2**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S.A. 1980

QUINTANAR-GUERRERO, D., E. ALLEMANN, E. DOELKER e H. FESSI. Preparation and Characterization of Nanocapsules from Preformed Polymers by a New Process Based on Emulsification-Diffusion Technique. **Pharmaceutical Research**, v.15, n.7, p.1056-1062. 1998.

REID, R. C., J. M. PRAUSNITZ e B. E. POLLING. **The Properties of Gases and Liquids**: McGraw-Hill 1987

TURTON, R., R. C. BAILIE, W. B. WHITING e J. A. SHAEIWITS. **Analysis, Synthesis, and Design of Chemical Processes**. New Jersey: Prentice Hall. 2003 (Prentice Hall International Series in the Physical and Chemical Engineering Sciences)

TURTON, R., R. C. BAILIE, W. B. WHITING e J. A. SHAEIWITZ. **Analysis, synthesis, and design of chemical processes**: Prentice Hall PTR. 2003

Appendix

Wilson Equation

The Wilson equation is written as:

$$\ln \gamma_i = 1 - \ln \left(\sum_j A_{ij} x_j \right) - \sum_j \frac{A_{ji} x_j}{A_{jk} x_k} \quad (27)$$

$$\text{where } \ln A_{ij} = a_{ij} + b_{ij} / T + c_{ij} \ln T + d_{ij} T + e_{ij} / T^2 \quad (28)$$

The parameters for acetone (i) and water (j) are: $a_{ij} = 0.4374$; $a_{ji} = 9.7051$; $b_{ij} = -291.0787$; $b_{ji} = 2719.2144$; the others are all equal to zero.

NRTL Equation

The NRTL equation is written as:

$$\ln \gamma_i = \frac{\sum_j x_j \tau_{ji} G_{ji}}{\sum_k x_k G_{ki}} + \sum_j \frac{x_j G_{ij}}{x_k G_{kj}} \left(\tau_{ij} - \frac{\sum_m x_m \tau_{mj} G_{mj}}{\sum_k x_k G_{kj}} \right) \quad (29)$$

where

$$G_{ij} = \exp(-\alpha_{ij} \tau_{ij})$$

$$\tau_{ij} = a_{ij} + b_{ij} / T + e_{ij} \ln T + f_{ij} T$$

$$\alpha_{ij} = c_{ij} + d_{ij} (T - 273.15)$$

$$\tau_{ii} = 0$$

$$G_{ii} = 0$$

The parameters for acetone(i) and water (j) are: $a_{ij} = 6.3981$; $a_{ji} = 0.0544$; $b_{ij} = -1808.991$; $b_{ji} = 419.9716$; $c_{ij} = 0.3$; the others parameters are all equal to zero.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)