



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO SUL E SUDESTE DO PARÁ
INSTITUTO DE ENGENHARIAS E GEOCIÊNCIAS
FACULDADE DE ENGENHARIA DE MATERIAIS**

ANA ROSA RABELO DE LIMA

**PRODUÇÃO DE MICROGÉIS CARREGADOS DE NANOPARTÍCULAS
METÁLICAS BIOATIVAS**

**MARABÁ-PA
2015**

ANA ROSA RABELO DE LIMA

**PRODUÇÃO DE MICROGÉIS CARREGADOS DE NANOPARTÍCULAS
METÁLICAS BIOATIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Engenharia de Materiais da Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará para obtenção do grau de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Alves Rabelo.

MARABÁ-PA
2015

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca II da UNIFESSPA. CAMAR, Marabá, PA

Lima, Ana Rosa Rabelo de
Produção de Microgéis Carregados de Nanopartículas metálicas bioativas/ Ana Rosa Rabelo de Lima; orientador, Adriano Alves Rabelo. — 2015.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Campus Universitário de Marabá, Instituto de Geociências e Engenharias, Faculdade de Engenharia de Materiais, Curso de Engenharia de Materiais, Marabá, 2015.

1. Nanotecnologia. 2. Dinâmica da partícula. 3. Indústria farmacêutica. 4. Feixes de laser. I. Rabelo, Adriano Alves, orient. II. Título.

CDD: 23. ed.: 620.5

ANA ROSA RABELO DE LIMA

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Data da apresentação:

Conceito: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Adriano Alves Rabelo
Faculdade de Engenharia de Materiais/Unifesspa - Orientador

Prof. Dr. Silvio Alex Pereira da Mota
Faculdade de Engenharia de Materiais/Unifesspa - Membro

Prof. Me. Alacid do Socorro Siqueira Neves
Faculdade de Engenharia de Materiais/Unifesspa - Membro

A todos que me ajudaram nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Adriano Rabelo, da Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará e à Prof. Dr. Rosana Oliveira, da Universidade Federal de Sergipe, que me apoiaram desde quando esse trabalho ocorria à distância.

Eu também gostaria de agradecer à Faculdade de Química da Universidade Duisburg-Essen, especialmente ao Prof. Dr. Stephan Barcikowski e à MSc. Nina Millon, por me receberem e apoiarem durante a parte experimental desse trabalho. E ao departamento de relações internacionais da mesma universidade, em especial Florian Vollweiler, por toda ajuda antes e durante meu período de intercâmbio na Alemanha.

“A educação é a ferramenta mais poderosa que podemos usar para mudar o mundo.”

Mandela

RESUMO

O presente trabalho estudou os parâmetros de um método de fluxo contínuo para a produção de microgel de poli(N-vinilcaprolactama) carregado com nanopartículas de metais bioativos, tais como óxidos de zinco e ferro, para aplicações de veiculação de fármacos. Microgéis são relevantes sistemas de liberação controlada de fármacos com características únicas que permitem a retenção física de moléculas bioativas. Para a produção de nanopartículas metálicas a nanoablação a laser se destaca como um método que ocorre em um simples ambiente aquoso e a diversos materiais. Um fluxo contínuo permite não só uma produção constante, como uma concentração e uma distribuição adequadas de nanopartículas nos microgéis. Observou-se uma maior ablação de nanopartículas metálicas em soluções monoméricas com concentrações mais baixas. Elegu-se a concentração de 0,05 moles de VCL por litro de solução como mais adequada, por apresentar uma boa polimerização e maior ablação de nanopartículas. De acordo com análises por dispersão dinâmica de luz (DLS) a diminuição da concentração de soluções monoméricas também demonstrou produzir partículas de menor tamanho. Estudou-se então a velocidade do fluxo de solução monomérica. Sua ascensão produz uma maior ablação por minuto, porém mais baixa concentração da nanopartículas em determinado volume, fato o qual resultou na seleção de um fluxo com 5 ml/min. Para observar a estabilidade térmica, bem como a carga de nanopartículas presente nos microgéis utilizou-se a análise termogravimétrica (TG). E para uma melhor análise da distribuição das nanopartículas nos migrogéis utilizou-se um microscópio eletrônico de transmissão (MET).

Palavras-chave: Nanoablação a laser, nanopartículas de metais, microgel, liberação controlada de fármacos, fluxo contínuo.

ABSTRACT

This work studies the parameters of a flow-through method for production of the microgel Poly(N-Vinylcaprolactam) loaded with bioactive metals nanoparticles, such as Zinc and Iron, for drug delivery applications. Microgels are relevant drug delivery systems with unique characteristics that allow them to physically entrap bioactive molecules. For the production of metal nanoparticles, laser ablation stands as an interesting method which occurs in a simple aqueous environment and to diverse materials. A continuous flow allows not only a constant production, but also an appropriate concentration and distribution of nanoparticles in microgels. There was a greater ablation of metallic nanoparticles in solutions with lower monomer concentrations. The concentration of 0.05 moles of VCL per liter of solution was elected as the most appropriate, since it has a good polymerization and higher nanoparticles ablation. According to the dynamic light scattering (DLS) analysis, as the concentration of monomer in the solutions decreases, nanoparticles with smaller sizes are produced. After that, the speed of the monomer solution flow was studied. As it rises, a larger ablation minute is achieved, but lower concentrations of nanoparticles in a given volume, the fact which led to the selection of 5 ml/min as the best flow rate. To observe the thermal stability and the charge of nanoparticles present in the microgels, the thermogravimetric analysis (TG) was used. And for a better visual analysis of the distribution of nanoparticles in microgels we used an transmission electronic microscope (MET).

Keywords: Nanoablation, laser, metal nanoparticles, microgel, drug delivery, flow chamber.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Microgéis carregados com NPs de <i>a</i> : Zinco, <i>b</i> : Ferro e <i>c</i> : Ouro.....	17
Figura 02 – Janela terapêutica da presença de íons.....	22
Figura 03 – Liberação controlada de fármacos.	22
Figura 04 - Representação esquemática do processo de nanoablação a laser.	23
Figura 05 - Etapas e parâmetros da ablação a laser em solução líquida.	25
Figura 06 - Classes de microgel.....	26
Figura 07 - Exemplo de ablação a laser sem fluxo de solução.....	27
Figura 08 - Ablação a laser sem fluxo de solução.	28
Figura 09 - Esquema de ablação a laser com fluxo de solução.	28
Figura 10 - Ablação a laser com fluxo de solução.	29
Figura 11 - Imagens do equipamento.....	30
Figura 12 - Imagem das três camadas do equipamento.	31
Figura 13 - Fórmulas estruturais dos reagentes utilizados neste trabalho.	31
Figura 14 - Alvos de Zinco (A), Ferro (B) e Ouro (C).....	33
Figura 15 - Visão geral da configuração do processo de ablação a laser.	35
Figura 16 – Concentração de nanopartículas de ouro produzidas por ablação de acordo com concentração inicial da solução monomérica (VCL).	38
Figura 17 - Tamanho de nanopartículas metálicas de acordo com a concentração inicial de solução monomérica (VCL).	39
Figura 18 - Massa de nanopartículas de ouro produzidas por ablação de acordo com o fluxo de solução.	41
Figura 19 – Concentração de nanopartículas de ouro de acordo com o fluxo de solução.....	41
Figura 20 - Concentração de NPs de Zinco e massa de NPs de Zinco produzida por minuto de acordo com a velocidade de fluxo.	42
Figura 21 - Concentração de NPs de Ferro e massa de NPs de Ferro produzida por minuto de acordo com a velocidade de fluxo.	43
Figura 22 – Microgéis carregados de NPs de Ouro obtidos com o fluxo de 2 ml/min.	44
Figura 23 – Microgéis carregados de NPs de Ouro obtidos com o fluxo de 4 ml/min.	44

Figura 24 – Microgéis carregados de NPs de Ouro obtidos com o fluxo de 6 ml/min.	45
Figura 25 – Análise termogravimétrica de microgéis carregados com nanopartículas de Zinco.....	46
Figura 26 – Análise termogravimétrica de microgéis carregados com nanopartículas de Ouro.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Exemplos de NPs que já constam no uso médico e farmacêutico.....	17
Tabela 02 - Exemplos de produtos comerciais para tratamento de pele contendo Zinco.	21
Tabela 03 - Detalhes dos reagentes utilizados neste trabalho.....	32
Tabela 04 - Detalhes dos metais utilizados.	33
Tabela 05 - Detalhes dos aparelhos.	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

NPs	Nanopartículas
NMs	Nanopartículas metálicas
VCL	N-vinilcaprolactama
AMPA	Dihidrocloreto de 2,2'-azobis (2-metilpropionamidina)
AAEM	Metacrilato de acetoacetoxietilo
DLS	Difusão dinâmica da luz
TG	Termogravimetria
MET	Microscópio Eletrônico de Transmissão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	OBJETIVO GERAL.....	19
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
4.1	NANOPARTÍCULAS DE METAIS E SEUS USOS TERAPÊUTICOS.....	20
4.2	ABLAÇÃO A LASER.....	23
4.3	SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA FÁRMACOS	25
4.4	PROCESSO CONTÍNUO	26
5	PARTE EXPERIMENTAL	30
5.1	MATERIAIS UTILIZADOS	30
5.2	METODOLOGIA.....	35
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES	37
6.1	CONCENTRAÇÃO DE MONÔMEROS EM SOLUÇÃO	37
6.2	FLUXO DA SOLUÇÃO DE MONÔMEROS	39
6.3	ESTABILIDADE TÉRMICA.....	45
7	CONCLUSÕES	48
8	SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS.....	49
9	REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

A necessidade de agentes de transporte, bem como de fármacos altamente eficazes que podem promover a cicatrização de feridas e um efeito antibacteriano em caso de queimaduras ou escaldões, impulsionam avanços médicos, da indústria farmacêutica e da nanotecnologia em conjunto. Dessa forma, já existe uma relevante participação de nanopartículas (NPs) em áreas como biologia e medicina (SALATA, 2004; ZHANG et al., 2008), como exemplificado na Tabela 01. Não é uma surpresa, portanto, que microgéis carregados com nanopartículas bioativas, como zinco e ferro também sejam uma opção muito promissora (OH et al., 2008).

São encontrados na literatura diversos exemplos de métodos que se mostraram eficazes para a produção de microgéis carregados com nanopartículas metálicas (NMs) (BOYKOA et al., 2003; PICH et al., 2005; NACHEV et al., 2012; KARG et al., 2009). Tais resultados positivos mostram a relevância desse trabalho, que consiste no desenvolvimento de um processo contínuo e estável, tornando uma maior escala de produção claramente possível.

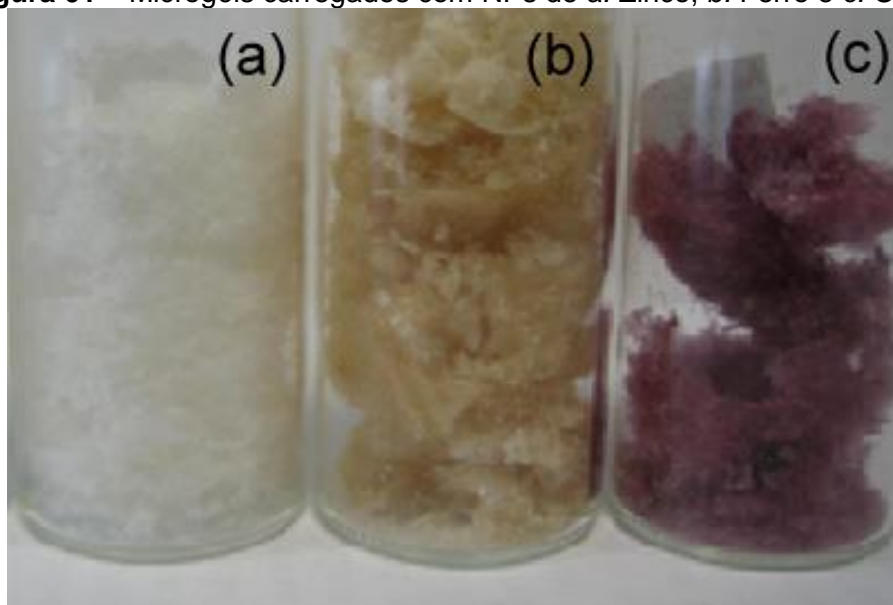
O presente trabalho consiste em estudo sobre microgéis carregados de nanopartículas bioativas por um método de síntese com produção contínua. O processo contínuo resulta em taxas de ablação por minuto mais constantes e em um método que pode ser facilmente levado a uma escala maior. O presente método consiste de uma câmara com a passagem de um fluxo de solução monomérica e no interior do qual as NPs são produzidos através da ablação por laser do metal nele encontrado. Com a polimerização dos monômeros de poli(N-vinilcaprolactama) (BABONI et al., 2005), seguida por um processo de secagem, é possível obter os microgéis carregados com nanopartículas metálicas bioativas, como mostrado na Figura 01.

As condições de fluxo são responsáveis por efeitos importantes durante o presente método de produção, o que resulta em taxas de ablação diferentes de acordo com as condições de fluxo da solução de monômero. Estes efeitos foram encontrados durante a parte experimental deste trabalho e as seguintes seções têm como foco principal sua compreensão e discussão.

Tabela 01 - Exemplos de NPs que já constam no uso médico e farmacêutico.

Empresa	Principal área de atividade	Tecnologia
Advectus Life Sciences Inc.	Veiculação de fármacos	Nanopartículas poliméricas desenvolvidas para a veiculação de fármacos antitumor pela barreira hematoencefálica
Alnis Biosciences, Inc.	Biofármacos	Nanopartículas poliméricas biodegradáveis para veiculação de fármacos
BASF	Pasta dental	Nanopartículas de hidroxiapatita parece melhorar a superfície dental
Eiffel Technologies	Veiculação de fármacos	Redução do tamanho das partículas de fármaco para 50-100 nm
NanoBio Corporation	Farmacêutica	Nanoemulsões antimicrobianas
NanoCarrier Co., Ltd	Veiculação de fármacos	Nanopartículas para encapsulação de fármacos, proteínas e DNA
Nanoprobes, Inc.	Nanopartículas de ouro como marcadores biológicos	Nanopartículas de ouro bioconjugados para MET e/ou microscopia de fluorescência
NanoMed Pharmaceutical Inc.	Veiculação de fármacos	Nanopartículas para veiculação de fármacos
Oxonica Ltd	Protetor solar	Nanopartículas transparentes para absorver de forma eficaz a luz UV prejudicial e convertê-la em calor
Smith & Nephew	Ataduras	Ataduras utilizando nanocristais de prata, que é altamente tóxico para os organismos patogênicos

Fonte: (SALATA, 2004).

Figura 01 – Microgéis carregados com NPs de a: Zinco, b: Ferro e c: Ouro.

Fonte: (MILLION, 2012).

2 JUSTIFICATIVA

Durante o decorrer da vida sofremos pelo menos uma vez com queimaduras ou escaldões (MILLION, 2012). No Brasil ocorrem cerca de 1.000.000 de acidentes com queimaduras por ano (CRUZ et al., 2012). Com isso devemos suprir as anormalidades metabólicas encontradas em queimados, para minimizar os danos causados aos pacientes e auxiliar a cicatrização (SILVA et al., 2012).

Para o tratamento de queimaduras, as nanopartículas de metais bioativos, tais como óxido de zinco e óxido de ferro (BERGER et al., 2007; LANSDOWN et al., 2007; LANSDOWN, 1993), despertam relevante interesse da indústria farmacêutica. Enquanto micropartículas se destacam como sistemas de liberação controlada de fármacos por suas características únicas que permitem a retenção física de moléculas bioativas (OH et al., 2008; OH et al., 2009; KABANOV et al., 2009).

Para a produção de NMs, a nanoablação a laser se destaca (AMENDOLA et al., 2009; BARCIKOWSKI et al., 2009) por se tratar de um método que pode ocorrer em um simples ambiente aquoso e a diversos materiais, inclusive aos metais de interesse farmacêutico aqui estudados.

A ablação de metais utilizando um fluxo contínuo de solução é um tema relevante, como mostra sua presença na literatura (SAJTI et al, 2010; SAJTI et al, 2011; REHBOCK et al., 2012). O fluxo contínuo de monômeros, bem como uma menor concentração dos mesmos, irá diminuir a interferência produzida na ablação a laser, resultando em uma maior produção de NPs. Com uma quantidade constante de monômeros provenientes da solução e de NPs produzidas por ablação a laser teremos micropartículas com concentração e distribuição de NPs constantes. Assim temos um método de produção mais eficiente, sendo o próximo passo para a produção adequada de micropartículas carregados de NMs.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente trabalho consiste no desenvolvimento e análise de uma produção adequada e constante de migrogéis que contenham NMs de grande interesse farmacêutico, em especial óxido de zinco e óxido de ferro. Dessa forma foi proposto o estudo das variáveis para as nanoablações de metais, focando diversos fluxos de soluções monoméricas de diferentes concentrações que em seguida passaram por um processo de polimerização.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realização dos seguintes estudos:

- Ensaio utilizando diversas concentrações de soluções monoméricas e análise da massa de NPs produzidas por ablação a laser.
- Análise de dispersão dinâmica de luz (DLS) para obter os tamanhos dos microgéis obtidos.
- Estudo de diversas velocidades do fluxo de solução monomérica e sua influência na ablação.
- Análise da estabilidade térmica por meio da termogravimetria (TG).
- Análise visual da distribuição das NPs nos migrogéis utilizando um microscópio eletrônico de transmissão (MET).

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 NANOPARTÍCULAS DE METAIS E SEUS USOS TERAPÊUTICOS

Entende-se NPs como partículas com dimensão compreendida entre 1 e 100 nm. Sua produção esteve presente na história da humanidade por muito tempo, com exemplos desde o século 5 a.C. na China e no Egito para aplicações médicas e decorativas (DANIEL et al., 2004). Atualmente NPs estão atraindo grande interesse devido às suas propriedades físicas e químicas peculiares (AMENDOLA et al., 2009; BERGER et al., 2007). Isso pode ser ilustrado pelo rápido crescimento da literatura acadêmica relacionada à nanotecnologia, fazendo com que a fabricação de NPs em líquidos seja um tema novo, mas com crescente campo de pesquisa (BARCIKOWSKI et al., 2009).

Portanto, o desenvolvimento do interesse em NMs que ocorre atualmente também em aplicações médicas e na indústria farmacêutica (ZHANG et al., 2008) não chega a ser uma surpresa. Um dos casos onde NMs emergem como uma solução extremamente promissora é observado no tratamento de pacientes com queimaduras graves.

Tais pacientes apresentam uma forte redução em seus níveis de alguns elementos minerais, como Zinco, Ferro e Cobre (BERGER et al., 2007; LANSDOWN, 1993). Tal deficiência ocasiona efeitos no metabolismo do paciente, tanto na atividade antioxidante quanto sobre certos aspectos da sua imunidade (HAHN et al., 2010).

Tais elementos estão diretamente envolvidos com a imunidade, cicatrização e defesa antioxidante (LANSDOWN, 1993). Ferro está envolvido na cicatrização de feridas (elastina e a síntese de colágeno), e na imunidade (BERGER et al., 2007). O zinco, como um fator para enzimas múltiplas, é envolvido na maioria das formas metabólicas. Tem inúmeras ações do sistema imunológico, é essencial para a síntese de proteínas e para a replicação do gene e está envolvido na defesa antioxidante (BERGER et al., 2007; LANSDOWN, 2007).

A importância de tais metais já começa a refletir na participação dos mesmos em produtos comerciais para cicatrização. A Tabela 02 exemplifica isto mostrando alguns produtos comerciais utilizados para o tratamento de pele que contenham zinco na sua composição.

Por estas características, Zinco e Ferro foram escolhidos para serem utilizados durante este trabalho, juntamente com o Ouro, o qual foi utilizado apenas como um material de referência, por alcançar uma melhor visibilidade das NPs do metal ao utilizar a microscopia electrónica de transmissão (MET).

Tabela 02 - Exemplos de produtos comerciais para tratamento de pele contendo Zinco.

Produto	Empresa	Conteúdo de zinco e outros ingredientes de interesse
Calaband	Mölnlycke Health Care, Göteborg, Suécia	Óxido de zinco (9,25%)
Gelocast	Smith & Nephew, Hull, Reino Unido	Óxido de zinco (10%)
Steripaste	Mölnlycke Health Care, Göteborg, Suécia	Óxido de zinco (15%)
Varolast	Hartmann, Heidenheim, Alemanha	Óxido de zinco (15%)
Viscopaste PB7	Smith & Nephew, Hull, Reino Unido	Óxido de zinco (10%)
Zincabands	Mölnlycke	Óxido de zinco (15%)
Zipzoc	Smith & Nephew	Óxido de zinco (20%)
Mezinc	Abigo Medical, Askim, Suécia	Óxido de zinco (25%) e resinato de zinco presente em massa adesiva

Fonte: (LANSDOWN et al., 2007).

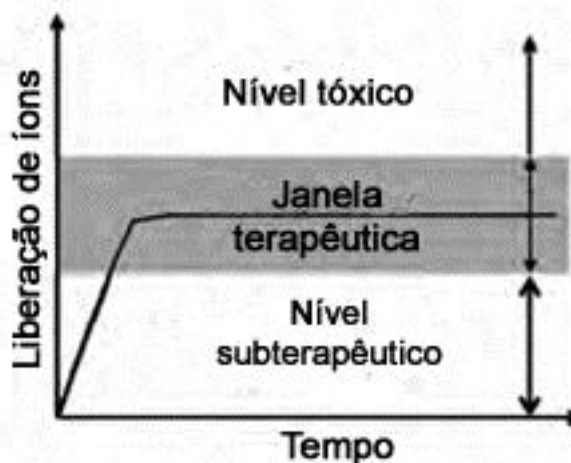
Os efeitos terapêuticos de NPs dependem do intervalo de concentração (HAHN et al., 2010). Isso pode ser percebido uma vez que íons não apresentam quaisquer efeitos biológicos em baixas concentrações e são citotóxicos quando em concentrações muito elevadas (MEYER et al., 2011).

Para uma melhor compreensão dos efeitos biológicos de NMs é necessário entender a definição da janela terapêutica, a concentração de íons que inibe fibroblastos mas não prejudica a função neuronal das células (HAHN et al., 2010). A fim de ajustar a concentração de íons entre as margens da janela terapêutica, a taxa de libertação do íon tem de ser mantida a um valor constante por um longo período de tempo, como indicado na Figura 02.

Portanto é muito importante atingir uma concentração uniforme de NMs nos microgéis, para que eles apresentem uma liberação controlada e constante de NPs. As terapias convencionais apresentam grande variabilidade de concentração durante o tempo, passando pela fase sub terapêutica, bem como pela fase tóxica,

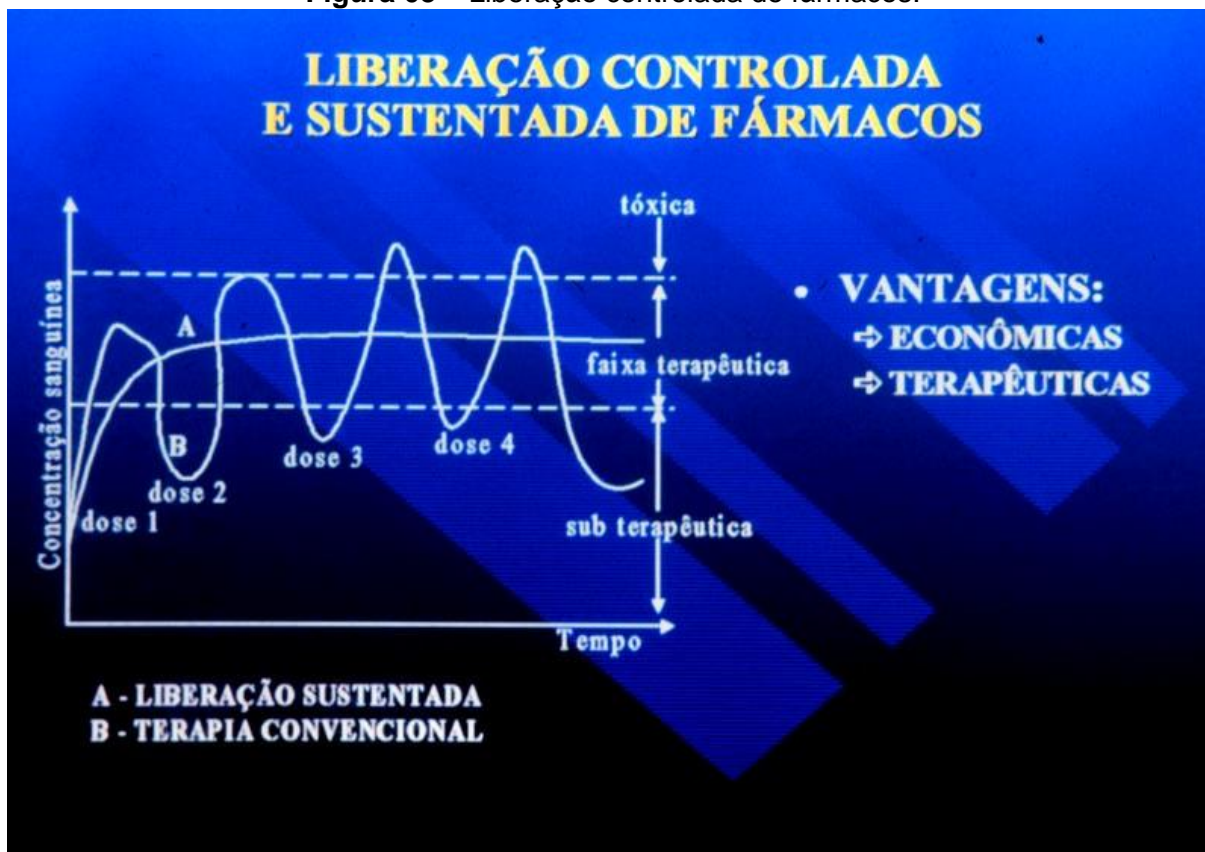
como ilustrado na Figura 03. Para evitar que isso ocorra, microgéis carregados por nanopartículas bioativas, produzidos por ablação a laser em fluxo contínuo, demonstram grande interesse.

Figura 02 – Janela terapêutica da presença de íons.



Fonte: (LYON et al, 2005) Adaptada.

Figura 03 – Liberação controlada de fármacos.



Fonte: (AZEVEDO, 2005).

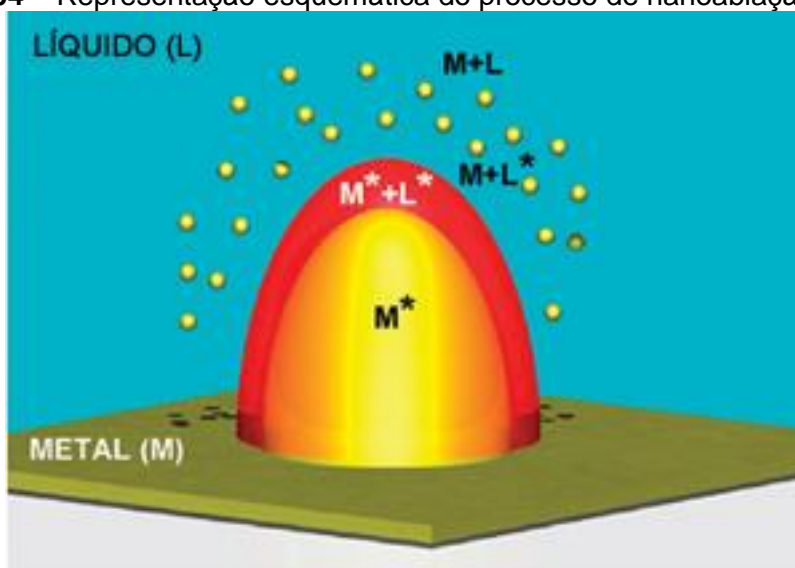
4.2 ABLAÇÃO A LASER

Os métodos tradicionais de produção de NMs em solução consistem na redução química de sais metálicos na presença moléculas estabilizadoras e suas variações (AMENDOLA et al., 2009; DANIEL et al., 2004), como observado em diversos exemplos na literatura (SPINACÉ et al., 2004; COSTA et al., 2006). Mas os métodos químicos de redução dos metais apresentam problemas principalmente relacionados com a funcionalização das NMs, com a sua sustentabilidade e com sua reprodutibilidade (AMENDOLA et al., 2009).

Neste cenário a ablação a laser em solução líquida surge como uma alternativa bastante interessante para a síntese de NMs, superando problemas relacionados a aglomeração e a impurezas (AMENDOLA et al., 2009). Podendo produzir os nanomateriais por um processo simples, em meio aquoso e abrangendo uma grande diversidade de materiais.

Durante a ablação a laser em solução líquida, NMs são obtidas através de pulsos de laser com foco em um alvo imerso em uma solução líquida (TSUJI et al., 2007). O alvo pode ser uma única peça ou um pó prensado, não variando a dinâmica do processo de síntese (AMENDOLA et al., 2012).

Figura 04 – Representação esquemática do processo de nanoablação a laser.



Fonte: (AMENDOLA et al, 2009) Adaptada.

Por esse método as NMs são produzidas durante a condensação da nuvem de plasma formada pelo pulso de laser de uma placa metálica mergulhada durante a ablação em uma solução líquida, como observado na Figura 04. Quatro combinações de espécies líquidas e metálicas podem ser identificadas devido a diferenças de temperatura, pressão e composição (AMENDOLA et al., 2009).

NPs de diferentes materiais foram obtidas através de um procedimento simples por ablação a laser em solução monomérica seguida de uma polimerização e secagem, obtendo microgéis carregados de NPs, como ilustram exemplos presentes na literatura acadêmica (NACHEV et al., 2012).

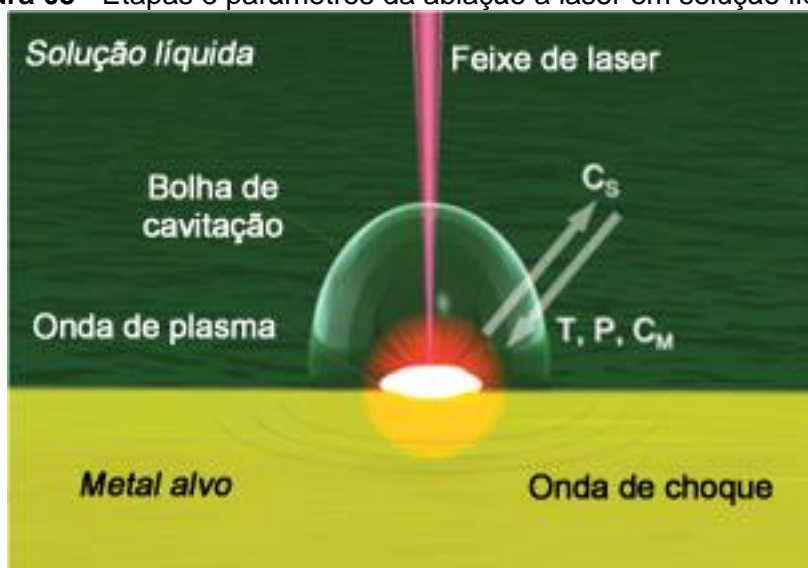
A Figura 05 mostra um esboço das principais etapas de ablação a laser em solução líquida e seus parâmetros. As setas brancas indicam a temperatura, pressão e concentração do material, que tendem a diminuir a partir do aumento da distância do ponto onde ocorre a ablação a laser, e indicam também a concentração de espécies da solução, que aumenta com a distância de tal ponto, conforme o indicado (AMENDOLA et al., 2012).

O processo inicia-se com a absorção do feixe de laser pela placa de metal alvo, seguido por uma nuvem de plasma onde se encontra presente o nanomaterial produzido pela ablação, o qual expande através do líquido circundante, acompanhado pela emissão de uma onda de choque. Durante a expansão, a nuvem de plasma esfria e libera energia para a solução líquida. Este fenômeno gera uma bolha de cavitação, que se expande no líquido e, em seguida, colapsa em uma escala de tempo da ordem de centenas de microssegundos, causando a emissão de uma segunda onda de choque.

Existem quatro parâmetros principais, cujos perfis no tempo e no espaço determinam principalmente a fase e estrutura da NMs final: temperatura, pressão, concentração do material que sofreu ablação e concentração da solução (AMENDOLA et al., 2012).

Com uma concentração mais elevada do material sujeito a ablação, bem como com uma mais alta concentração de monômeros presentes na solução, a taxa de ablação tende a diminuir. Isso é explicado pois a presença de NPs e de monômeros interferindo a passagem do feixe de laser pela solução pode prejudicar a atuação do mesmo.

Figura 05 - Etapas e parâmetros da ablação a laser em solução líquida.



Fonte: (AMENDOLA et al, 2012) Adaptada.

Para este trabalho, a concentração do material sujeito a ablação e a concentração das espécies em solução foram especialmente importantes, uma vez que variam de acordo com as condições de escoamento utilizados durante o processo.

4.3 SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA FÁRMACOS

Para o transporte de fármacos, finalidade na qual os NMs demonstram grande relevância, tem-se tido grande destaque para microgéis e nanogéis de polímeros (OH et al., 2008; OH et al., 2009; KABANOV et al., 2009; PICH et al., 2008). Microgéis podem ser entendidos por partículas esféricas coloidais com um intervalo de tamanhos entre 50 nm e 100 μ m e uma estrutura interna composta por polímeros em uma rede tridimensional (KARG et al., 2009). Eles incham fortemente em meios aquosos e são tipicamente compostos por um componente polimérico orgânico e hidrofílico que é ligado por uma ligação cruzada através de uma interação covalente ou não covalente (NAYAK et al., 2005; HOFFMANN, 2002).

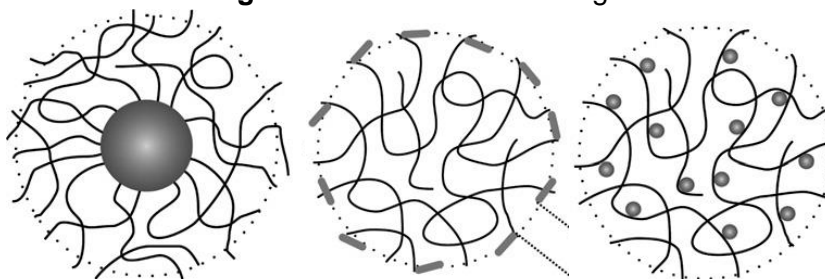
A ligação cruzada proporciona a estabilidade dimensional, enquanto a elevada presença de solvente resulta nas propriedades de transporte próximas as propriedades de fluidos (NAYAK et al., 2005). Em consequência de suas propriedades físicas particulares, os microgéis emergem como candidatos muito

relevantes não apenas para o transporte e a liberação controlada de fármacos (KABANOV et al., 2009; AZEVEDO, 2002), como também para inúmeras outras aplicações, no campo do transporte de genes, catálise, encapsulamento e microrreatores, como biosensores e outras aplicações analíticas (NAYAK et al., 2005).

A produção de microgéis ativos ocorre quando a rede de polímeros torna-se carregada por nanopartículas. De acordo com a forma como essa interação ocorre, um microgel ativo podem ser classificados em três tipos: (1) núcleo-corona (core-shell), (2) cobertos com nanopartículas ou (3) carregados de nanopartículas (KARG et al., 2009), como mostra a Figura 06 respectivamente, da esquerda para a direita.

Os microgéis tipo núcleo-corona (core-shell) apresentam nanopartículas rodeadas por um invólucro de polímero. Enquanto os microgéis cobertos com nanopartículas, as interações eletrostáticas são responsáveis pelo carregamento de nanopartículas. Diferentemente, os microgéis carregados de nanopartículas, como os produzidos durante este trabalho, apresentam nanopartículas integradas no microgel (KARG et al., 2009).

Figura 06 - Classes de microgel.



Fonte: (KARG et al., 2009).

4.4 PROCESSO CONTÍNUO

Os métodos de síntese de microgel atualmente mais utilizados para o acoplamento da ablação a laser e da polimerização ocorrem dentro de uma câmara sem troca da solução, como exemplificado na Figura 07 e muito observado na literatura acadêmica (MILLION, 2012). Um processo sem troca da solução de monômero resulta na mesma concentração de monômero durante o tempo de processo, embora as nanopartículas aumentem de concentração durante o

processo. Portanto, com a ocorrência da polimerização in situ, as diferentes taxas de concentração de monômero em relação a concentração de nanopartículas metálicas resultam na produção de microgéis com diferentes concentrações de nanopartículas e distribuições, como representa a Figura 08.

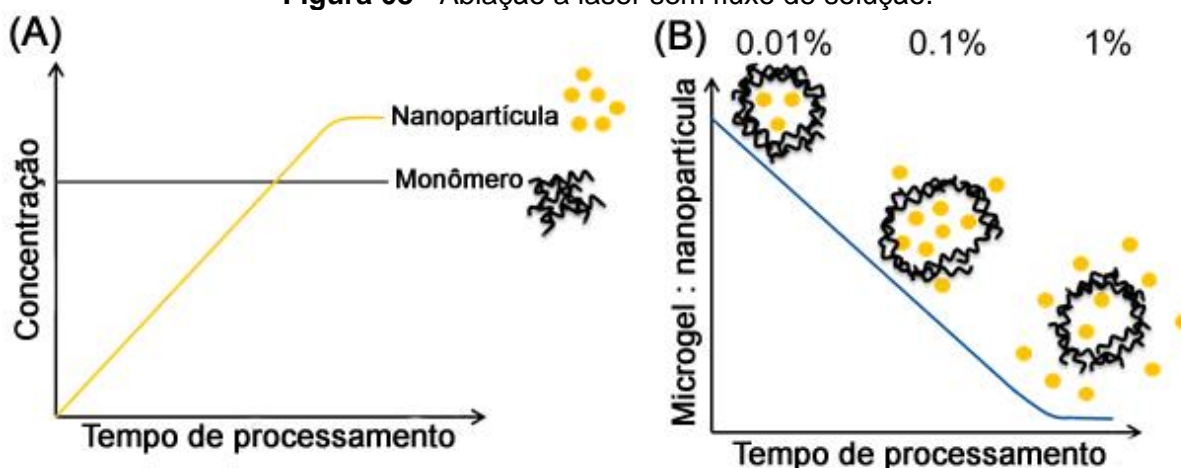
Figura 07 - Exemplo de ablação a laser sem fluxo de solução.



Fonte: (AMENDOLA et al, 2009) Adaptada.

O comportamento esperado para as concentrações de nanopartículas de metal e de monômeros de acordo com o tempo de processamento durante um processo sem troca de solução pode ser observado no gráfico contido na Figura 08 (a). Enquanto a Figura 08 (b) mostra outra faceta do processamento sem trocas de solução, onde um gráfico expressa a diminuição da relação entre a quantidade de monômeros e a quantidade de nanopartículas de acordo com o tempo de processamento, sendo este o resultado do aumento da concentração de nanopartículas em solução, enquanto a concentração de monômero se mantém constante durante o processo. Portanto, os microgéis obtidos através de um processo de troca sem solução de monômeros apresentam a distribuição da carga de nanopartículas muito heterogênea.

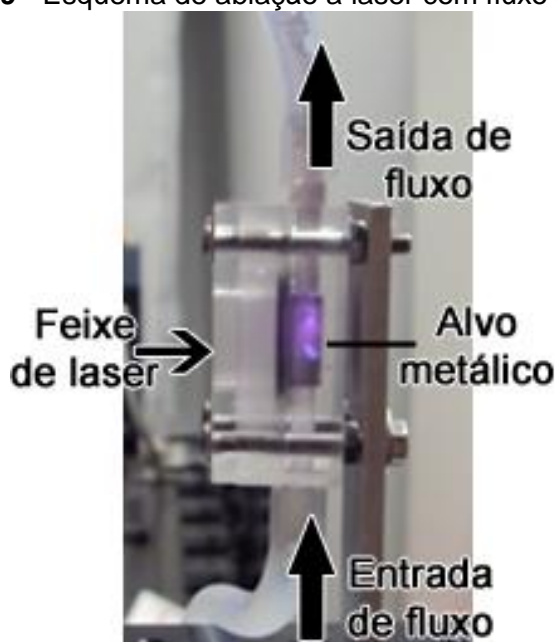
Figura 08 - Ablação a laser sem fluxo de solução.



Fonte: (MILLION et al., 2013) Adaptada.

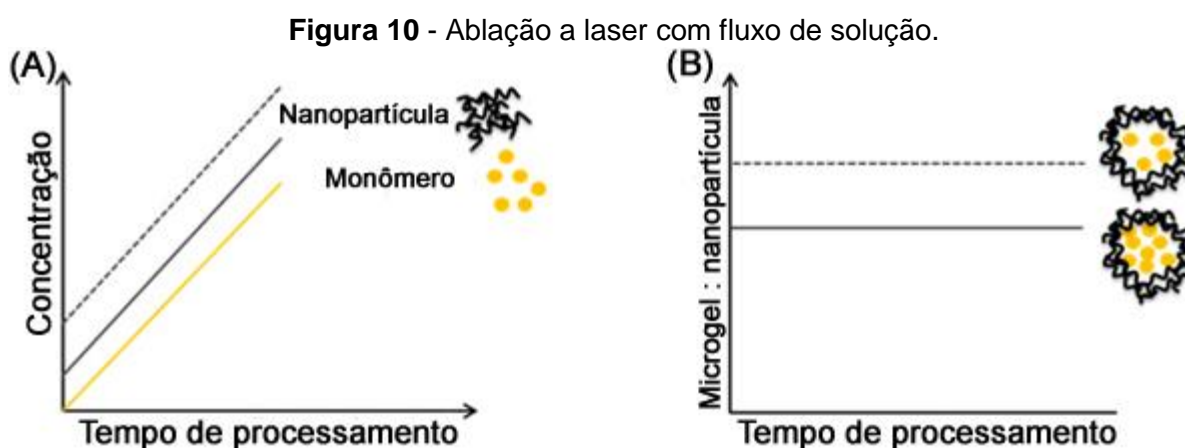
A utilização de uma câmara de fluxo contínuo, como a câmara que pode ser observada na Figura 09, permite, por outro lado, um fluxo de solução de monômeros constante durante o processo de ablação a laser de nanopartículas metálicas. Já é possível observar o aparecimento desse tipo de câmara na literatura acadêmica (SAJTI et al., 2011; REHBOCK et al., 2012). O resultado é não só uma maior concentração de NPs a medida que a ablação ocorre, mas também uma concentração de monômeros mais elevada devido a adição constante de um fluxo de nova solução, como é esquematizado na Figura 10.

Figura 09 - Esquema de ablação a laser com fluxo de solução.



Fonte: (Autor).

Já a Figura 10 (a) consiste em um gráfico mostrando as concentrações de nanopartículas de metal e de monômeros aumentando igualmente com o tempo de processamento, como é o comportamento esperado de um processo com troca da solução. A Figura 10 (b) por sua vez apresenta um gráfico mostrando a relação constante entre a quantidade de monômeros e de nanopartículas, o valor desta razão depende da concentração de monômero, resultando num microgel com menor concentração de nanopartículas se uma maior concentração do monômero é utilizada e vice-versa. Esse comportamento nos permite alcançar microgéis com uma constante e desejável concentração de metal e uma distribuição homogênea da carga de NPs.



Fonte: (MILLION et al., 2013) Adaptada.

Assim, a câmara de fluxo contínuo permite atingir uma relação constante entre as NMs e os monômeros, o que permite o alcance de um carregamento ótimo de NPs presente nos microgéis e resulta em uma distribuição homogênea de NMs em todas as capsulas de migrogéis. Este método também é mais fácil de ser levado a grandes escalas, uma vez que já se trata de um processo contínuo.

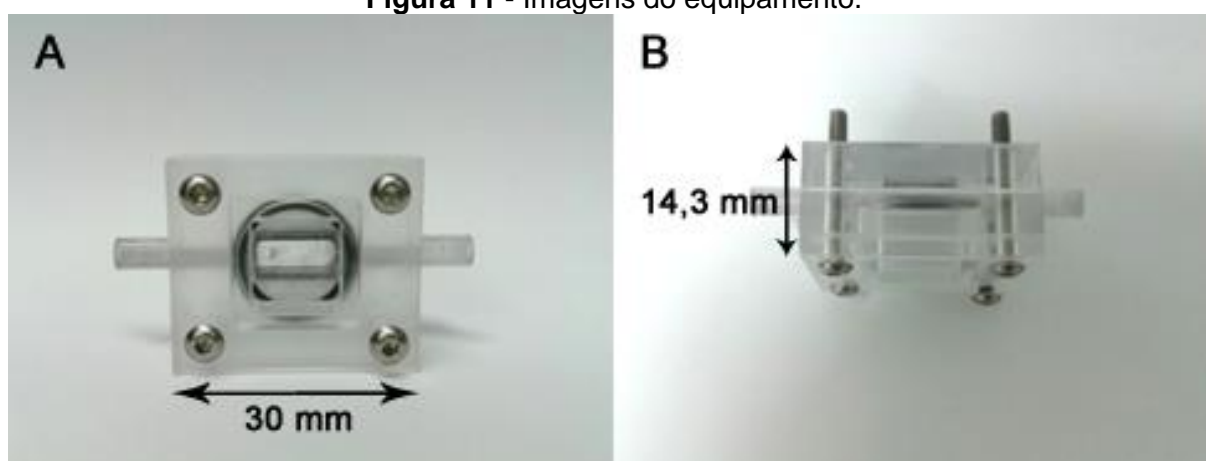
5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS UTILIZADOS

Como visto na seção anterior, uma corrente contínua da solução de monômeros é interessante para a produção de microgéis com propriedades semelhantes durante todo o processo. Para isso, desenvolveu-se uma câmara de fluxo contínuo, onde a solução monomérica flui de baixo para cima, através de um cabo de borracha acoplado na câmara.

A câmara também irá comportar o material metálico, o qual se encontra no meio da câmara, onde irá receber um feixe de laser que irá fazer com que ocorra a síntese de NPs. A câmara utilizada durante esse trabalho é feita de acrílico. As Figuras 11 e 12 mostram detalhes da mesma. A Figura 11 apresenta imagens da câmara de fluxo contínuo utilizada durante o presente trabalho contendo inclusive as suas dimensões. Sendo a Figura 11 (a) vista da mesma direção de onde o laser é proveniente. O pequeno retângulo localizado no meio da câmara é onde o alvo metálico é localizado durante a ablação. Já a Figura 11 (b) consiste da vista lateral da câmara de fluxo contínuo.

Figura 11 - Imagens do equipamento.

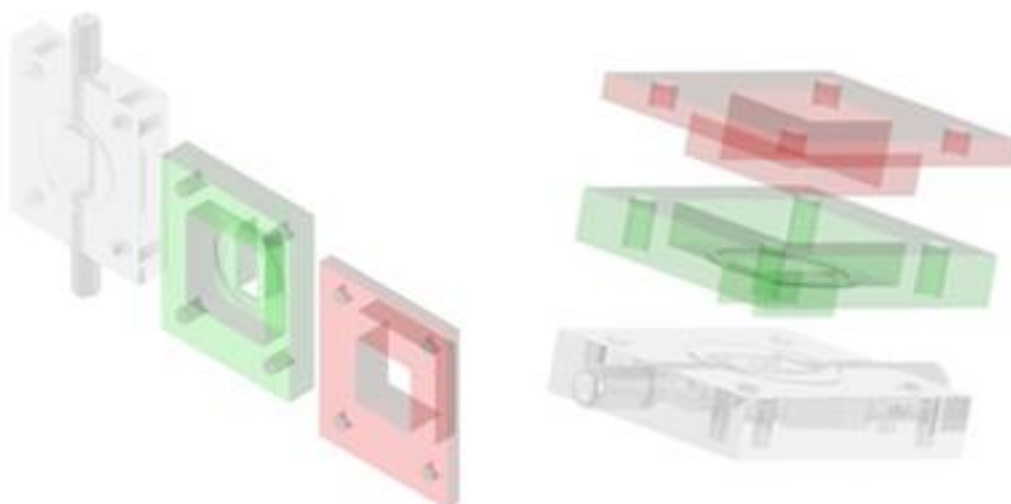


Fonte: (Autor).

A Figura 12, por sua vez, consiste no esquema da câmara em suas três camadas, mostrando todos os detalhes do equipamento. A tampa inferior, que se encontra transparente na presente imagem, é onde o alvo de metal se encontra; a parte mediana do corpo da câmara, aqui representado pela cor verde, irá sustentar o

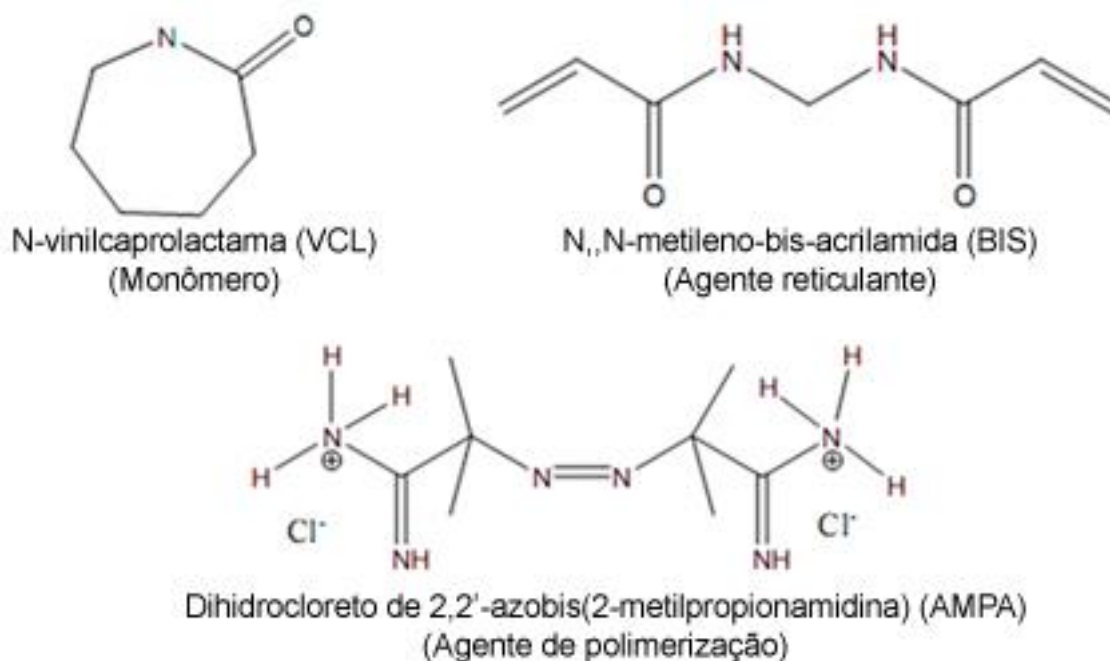
alvo de metal no lugar desejado e a parte superior da câmara, aqui ilustrada com a cor vermelha, é onde se situam uma fina lente de vidro.

Figura 12 - Imagem das três camadas do equipamento.



Fonte: (STREUBEL, 2013)

Figura 13 - Fórmulas estruturais dos reagentes utilizados neste trabalho.



Fonte: (MILLION, 2012) Adaptada.

Neste trabalho, a solução contém uma determinada concentração do monómero N-vinilcaprolactama (VCL), a qual irá variar de acordo com o experimento; 3% da concentração de monómero utilizado será a concentração do agente reticulante N, N'-metileno-bis-acrilamida (BIS), a mesma concentração do agente de polimerização, dihidroclorato de 2,2'-azobis (2-metilpropionamidina) (AMPA). Dessa forma, as concentrações do agente reticulante e do agente de polimerização irão variar de acordo com a concentração do monómero. As especificações químicas se encontram na Tabela 03.

Em trabalhos encontrados anteriormente na literatura, o metacrilato de acetoacetoxietilo (AAEM) foi tipicamente utilizado com o VCL para produzir microgéis de poli[co-vinilcaprolactama (metacrilato de acetoacetoxietilo)] (VCL / AAEM) (BOYKOA et al., 2003; PICH et al., 2005; NACHEV et al., 2012). O AAEM no entanto, não é utilizado durante este trabalho, uma vez que durante o projeto SPP1327, em colaboração com a Universidade Duisburg-Essen, a Faculdade de Medicina de Hannover e da Universidade Técnica de Aachen (RWTH) foi possível demonstrar que o monômero AAEM tem um efeito celular tóxico em fibroblastos, prejudicando a cicatrização de feridas.

Tabela 03 - Detalhes dos reagentes utilizados neste trabalho.

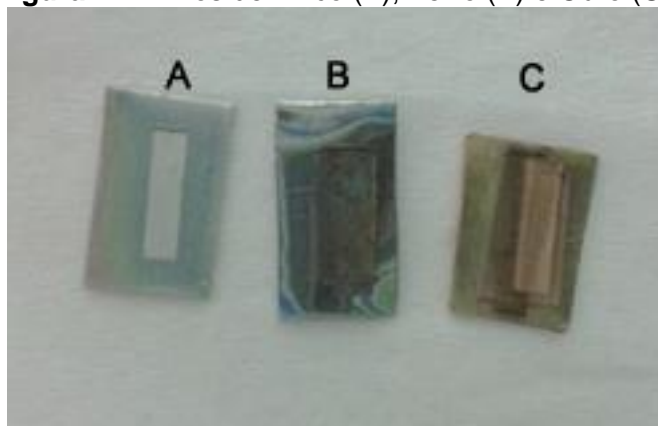
Reagente	CAS	Fórmula Molecular	Produtor	Concentração
N-vinilcaprolactama	2235-00-9	$C_8H_{13}NO$	Sigma-Aldrich	98%
N, N'-metileno-bis-acrilamida	110-26-9	$C_7H_{10}N_2O_2$	Sigma-Aldrich	99%
Dihidroclorato de 2,2'-azobis (2-metilpropionamidina)	2997-92-4	$C_8H_{18}N_6 \cdot 2HCl$	Sigma-Aldrich	97%

Fonte: (Autor).

Durante o presente trabalho foram produzidas nanopartículas por meio da ablação de placas de Ouro, Zinco e Ferro, como pode ser visto na Figura 14. O Ouro foi utilizado apenas como um material de referência, pois suas nanopartículas apresentam uma boa visibilidade através da Microscopia de Transmissão Eletrônica (MET). Zinco e Ferro, por outro lado, são exemplos de metais que apresentam uso

terapêutico (BERGER et al., 2007; LANSDOWN et al., 2007). As especificações dos metais são encontrados na Tabela 04.

Figura 14 - Alvos de Zinco (A), Ferro (B) e Ouro (C).



Fonte: (Autor).

Tabela 04 - Detalhes dos metais utilizados.

Placa Metálica	Espessura	Concentração	Produtor
Ouro	0,50 mm	99,99%	Allgemeine Gold- und Silberscheideanstalt AG
Zinco	0,25 mm	≥99,99%	Goodfellow
Ferro	0,25 mm	≥99,99%	Sigma-Aldrich

Fonte: (Autor).

Para ablação foi utilizado um laser de nanossegundo com parâmetros constantes durante todas as experiências mostradas durante o presente trabalho, utilizando uma corrente de 35 A e uma taxa de 5 Hz repetição. O feixe de laser foi focado no alvo metal. Também foi usado um scanner para proporcionar uma espiral de 6 mm de diâmetro, essa foi a geometria desejável para a área de aplicação do laser sobre o alvo e foi obtida com a ajuda do programa *Laser Desk*.

Após a ablação de cada amostra foi-se obtido o tamanho de partícula dos microgéis produzidos utilizando dispersão de luz dinâmica (DLS). As amostras foram, em seguida, secas com um *freeze-dryer*. Em seguida os microgéis foram também caracterizados por análise termogravimétrica (TG), permitindo uma melhor compreensão da estabilidade térmica e a carga de nanopartículas nos microgéis.

Tabela 05 - Detalhes dos aparelhos.

Aparelho	Modelo	Produtor	Especificações
Laser de nanosegundo	Powerline 20E	Rofin Sinar	Duração de pulso: ~ 10 ns; Comprimento de onda: 1064 nm; Potência: até 400 kW; Frequência de repetição: até 30 kHz; Intensidade da corrente: até 40 A.
Scanner	SCANcube 10	Scanlab	Velocidade de impressão: 400-640 cps Software: Laserdesk
Lentes do scanner	S4LFT0101/126	Sill	Distância focal: 100,1 mm
Difusão dinâmica de luz	StabiSizer PMX200CS	Particle Metrix	Intervalo de tamanho: 8 nm – 6,54 µm Software: Microtrac Flex 10.3.14
Análise Termogravimétrica (TG)	449 F1 Jupiter	Netzsch	Resolução: 0,025 µg; Medição dos gases de saída relacionados a espectrometria de massa de até m/e=300 u Forno de platina para medições de 30°C até 1500°C
Balanças	XR 2055M-DR	Precisa Gravimetrics AG	Max: 250 g; Min: 0,01; e = 1 mg; d = 0,01/0,1 mg
Freeze-drier	Alpha 1-4	Christ	
Bomba	NE-300	Pro Sense B. V.	Volts: 12 VDC; Amperagem: 0,75
Motor	PS-1302D	Voltcraft	0-30 V; max 2A
Agitador magnético com placa aquecedora	IKA MAG RCT	IKA Labor Technik	220 V
MET	EM 910 Microscópio de Transmissão eletrônica	Zeiss	120 kV voltagem de aceleração

Fonte: (Autor).

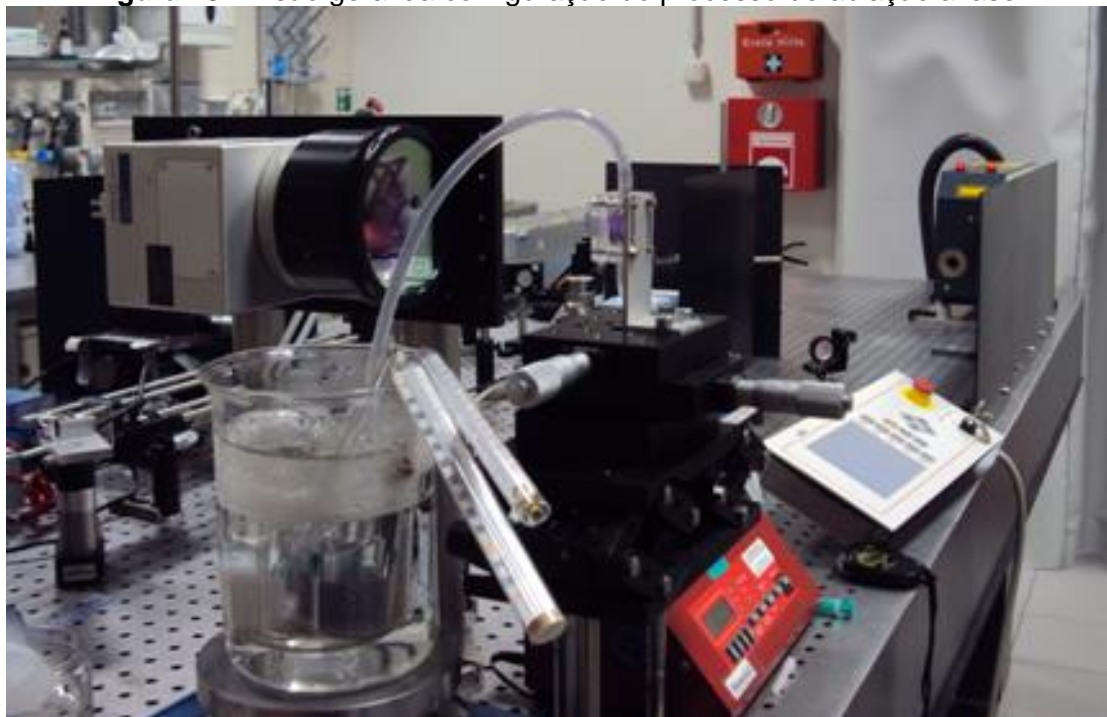
Os detalhes de todos os dispositivos mencionados anteriormente e utilizados durante este trabalho podem ser encontrados na Tabela 5.

Depois da obtenção de microgéis carregados de nanopartículas metálicas bioativas, utilizou-se o MET para observar a distribuição de NPs de Ouro presentes nos microgéis.

5.2 METODOLOGIA

A fim de sintetizar microgéis carregados por nanopartículas metálicas, foi utilizado um método de produção com uma câmara de fluxo contínuo. O método consiste em uma ablação de nanopartículas metálicas através de laser pulsado em um alvo metálico localizado no interior da câmara de fluxo contínuo, onde a solução aquosa de monómero flui no sentido vertical de baixo para cima, promovida por uma bomba que funciona com a ajuda de um motor.

Figura 15 - Visão geral da configuração do processo de ablação a laser.



Fonte: (Autor).

A polimerização dos monómeros carregados com nanopartículas metálicas começa no interior da câmara e continua durante uma hora, enquanto a solução é

aquecida a 80 °C e agitada com a ajuda de um agitador magnético e placa de aquecimento, onde as amostras são colocadas imediatamente após a ablação a laser ocorrer.

Para mostrar como a taxa de fluxo e a concentração da solução de monômero se comportam, ambos os parâmetros foram sistematicamente variados. Utilizou-se concentrações de monômeros entre 0,01 e 1 mol de VCL por litro de solução.

A taxa de fluxo varia entre 2 e 23 ml por minuto durante as primeiras experiências para uma visão mais geral. As experiências seguintes utilizam um intervalo da taxa de fluxo mais interessante, entre 2 e 7 ml de solução de passam por minuto através da câmara de fluxo contínuo.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 CONCENTRAÇÃO DE MONÔMEROS EM SOLUÇÃO

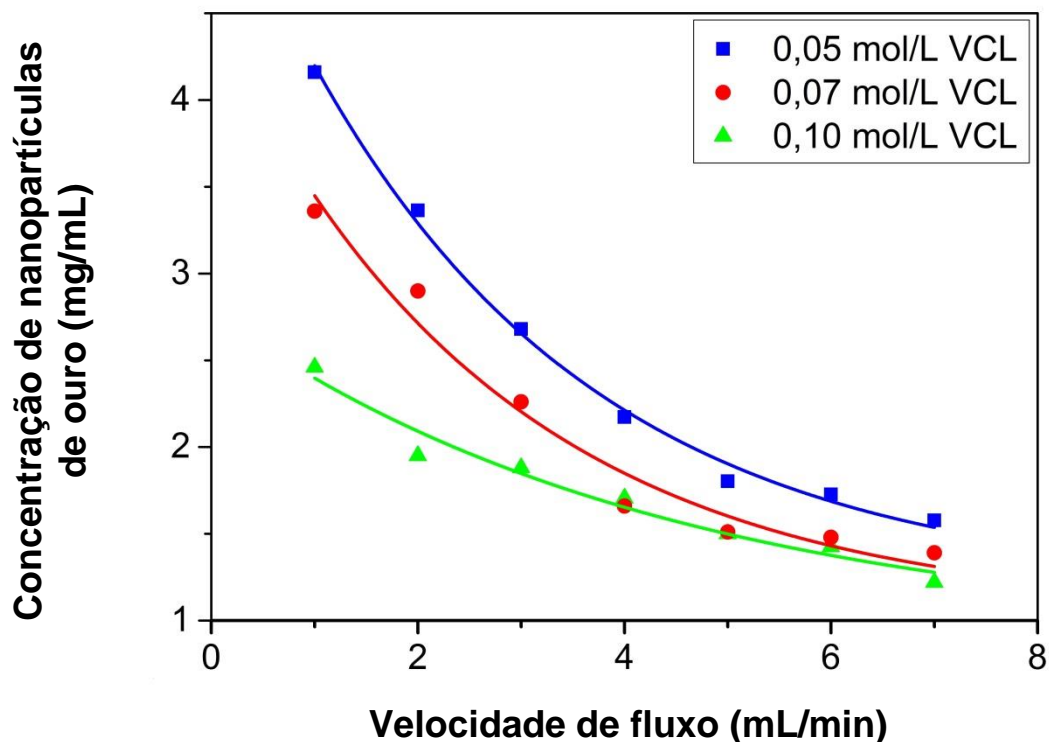
O presente trabalho consiste na análise de estudos experimentais para comprovar o interesse na produção de microgéis carregados de nanopartículas metálicas bioativas, utilizando ablação a laser com um fluxo contínuo de monômeros seguido de polimerização “*in-situ*”.

Inicialmente variou-se a concentração de monômeros na solução. Com isso foi possível verificar o aumento da ablação de nanopartículas com o decréscimo da concentração de monômeros na solução. Este comportamento é especialmente verdadeiro no caso de fluxo de solução mais lento.

As ablações de nanopartículas de ouro realizadas com soluções monoméricas de concentrações de 0,05, 0,07 e 0,1 mol VCL/L são esquematizadas na Figura 16 de acordo com o fluxo de solução nelas utilizado. O gráfico foi obtido com médias de quatro experimentos realizados repetidamente para obter valores com maior confiabilidade. Uma vez que a qualidade do processo de polimerização diminui quando uma solução com concentração mais baixa é utilizada, 0,05 mol de VCL por litro foi escolhida para ser a concentração utilizada durante os próximos passos deste trabalho.

Estes resultados são explicados uma vez que uma solução altamente concentrada apresenta maior interferência na ablação a laser, especialmente no caso de uma passagem mais lenta de solução. Este tipo de interferência é conhecida, ocorrendo por exemplo, devido à presença das nanopartículas no percurso do feixe de laser que provoca ablação, permitindo que ocorra uma interações entre eles (SEMALTIANOS, 2010). Os presentes resultados demonstram a interferência a ser analogicamente causada pelas diversas partículas presentes na solução. Como o monômero situa-se entre o alvo e o feixe de laser, a sua presença resulta em um desvio de parte da energia que deveria se destinar à ablação a laser.

Figura 16 – Concentração de nanopartículas de ouro produzidas por ablação de acordo com concentração inicial da solução monomérica (VCL).

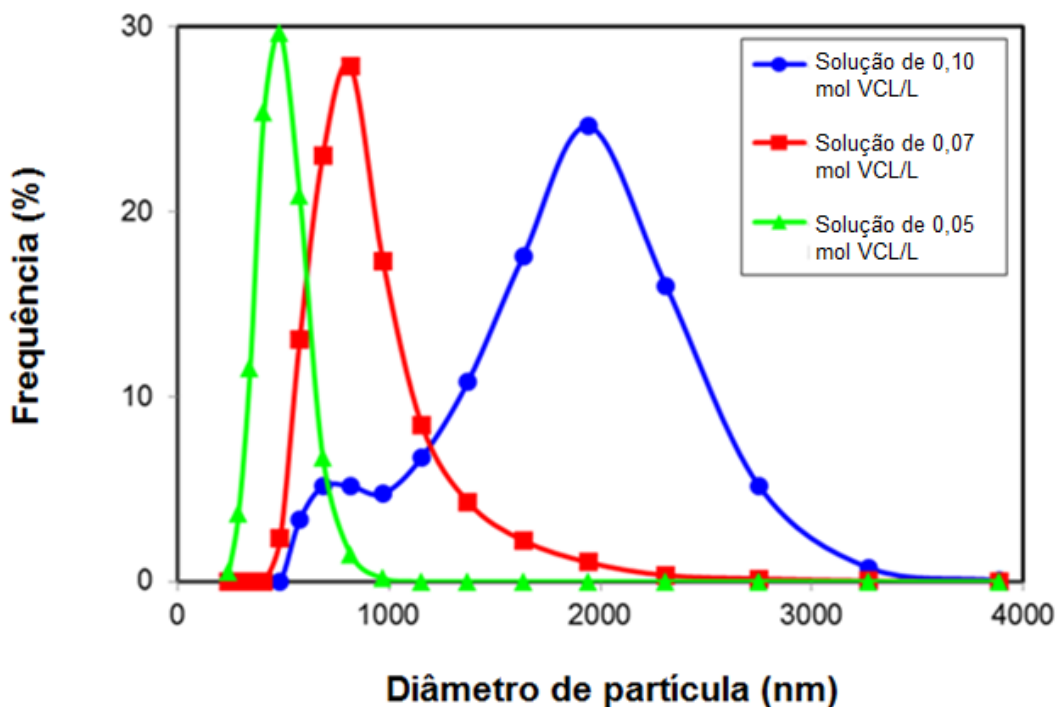


Fonte: (Autor).

Com medições da dispersão de luz dinâmica (DLS) também foi visualizado que a concentração da solução influencia o tamanho de partícula dos microgéis formados. A Figura 17 ilustra o tamanho de partícula de acordo com a concentração de solução. Partículas de tamanhos menores são formadas com a utilização de soluções com concentrações inferiores. As Figuras 16 e 17 apresentam dados da ablação de Ouro que ocorre com o fluxo de 20 ml de solução monomérica de acordo com diferentes concentrações de solução de VCL.

A concentração das nanopartículas contidas na solução é um parâmetro muito importante, especialmente tratando aqui de um método de produção que tem como objetivo alcançar uma concentração e distribuição constante de nanopartículas nos microgéis.

Figura 17 - Tamanho de nanopartículas metálicas de acordo com a concentração inicial de solução monomérica (VCL).



Fonte: (Autor).

6.2 FLUXO DA SOLUÇÃO DE MONÔMEROS

Durante os seguintes experimentos as soluções utilizadas apresentaram uma concentração constante, permitindo uma melhor avaliação de outros parâmetros. Por razões discutidas anteriormente, a concentração de 0,05 mol do monômero VCL por litro de solução foi escolhida como a concentração mais adequada a ser utilizada para observar o comportamento da ablação de acordo com o fluxo da solução. As concentrações de agente de reticulação e o iniciador são dependentes da concentração de monômero.

Os resultados ilustrados na Figura 18 apresentam um aumento da massa de NPs de Ouro produzidas por minuto de ablação a laser de acordo com o aumento do fluxo da solução utilizado. Esses resultados eram esperados, pois fluxos rápidos resultam na diminuição da interferência de nanopartículas sobre o feixe de laser, permitindo que uma maior parte de sua energia seja direcionada para a ablação do metal. Isso resulta em uma influência decisiva sobre o tempo de produção, refletindo

portanto sobre o consumo de energia e os custos para a produção dos microgéis carregados de nanopartículas bioativas.

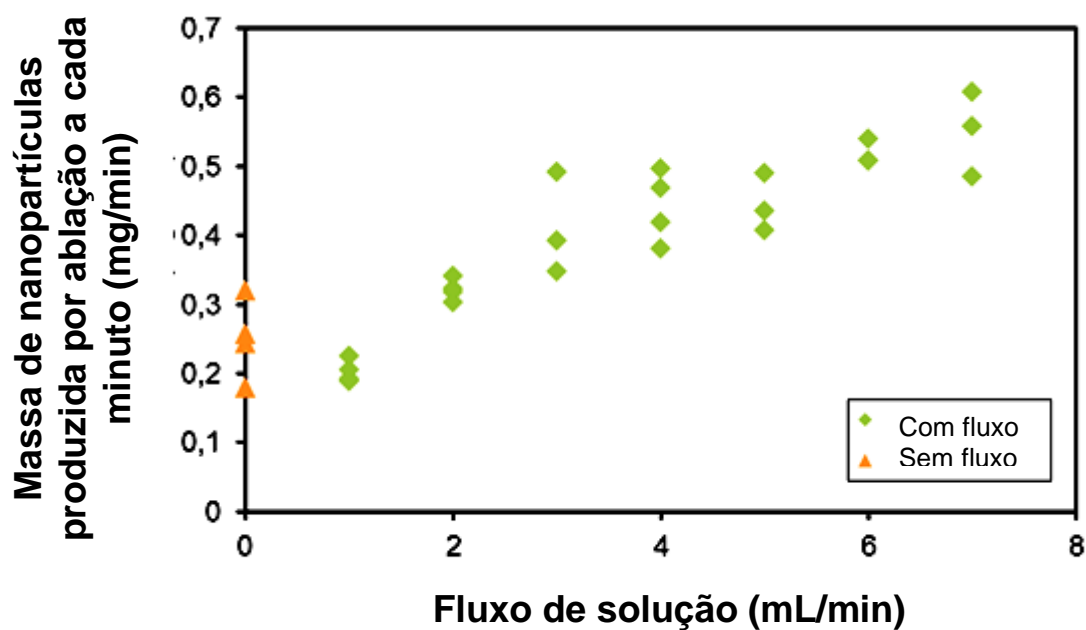
Os valores utilizados para a produção dos gráficos seguintes foram encontrados com a média de até seis experimentos, repetidos para uma maior confiabilidade dos testes.

As concentrações finais de NMs em solução são mais baixas em fluxos mais elevados, mesmo que a massa total de ablação por minuto aumente. A razão para isso é facilmente compreendida, uma vez que com um fluxo mais rápido o volume da solução durante o mesmo período de ablação aumenta mais rapidamente que o aumento da massa de nanopartículas de ablação. Como ilustrado na Figura 19, onde se observa a concentração da massa de NPs de Ouro em função do fluxo de solução utilizado.

Para efeitos de comparação, em ambos gráficos (Figuras 18 e 19), foram inclusos no gráfico os resultados de ablações a laser realizadas durante cinco minutos utilizando uma câmara que não possibilita o fluxo de solução. O tempo de síntese de NPs em solução constante é comparável aos resultados da câmara de fluxo contínuo com uma baixa taxa de ablação, mas a concentração depois de cinco minutos é mais lenta do que na maioria das condições de fluxo quando a câmara de fluxo contínuo é utilizada.

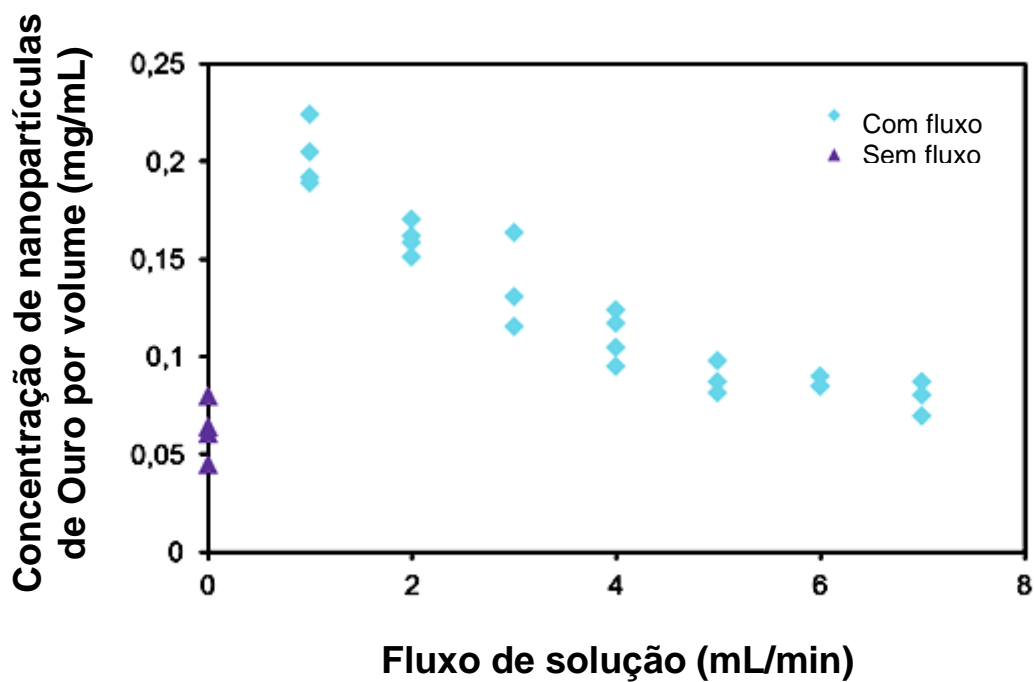
Portanto, o processo que utiliza uma câmara com volume de solução constante necessita um tempo de ablação mais longo para alcançar a mesma concentração de NMs em um determinado volume de solução que é obtido quando a câmara de fluxo contínuo é utilizada, na gama das taxas de fluxo aqui referidos. Isso pode ser ilustrado uma vez que a concentração média de NMs obtidas em uma solução de 20 mL presente em uma câmara de ablação com volume constante foi de 0,065 mg/ml, já a concentração média do mesmo volume, também após 5 minutos de ablação, obtida utilizando uma taxa de fluxo de 4 mL/min, verificou-se ser cerca de 0,10 mg/mL.

Figura 18 - Massa de nanopartículas de ouro produzidas por ablação de acordo com o fluxo de solução.



Fonte: (Autor).

Figura 19 – Concentração de nanopartículas de ouro de acordo com o fluxo de solução.

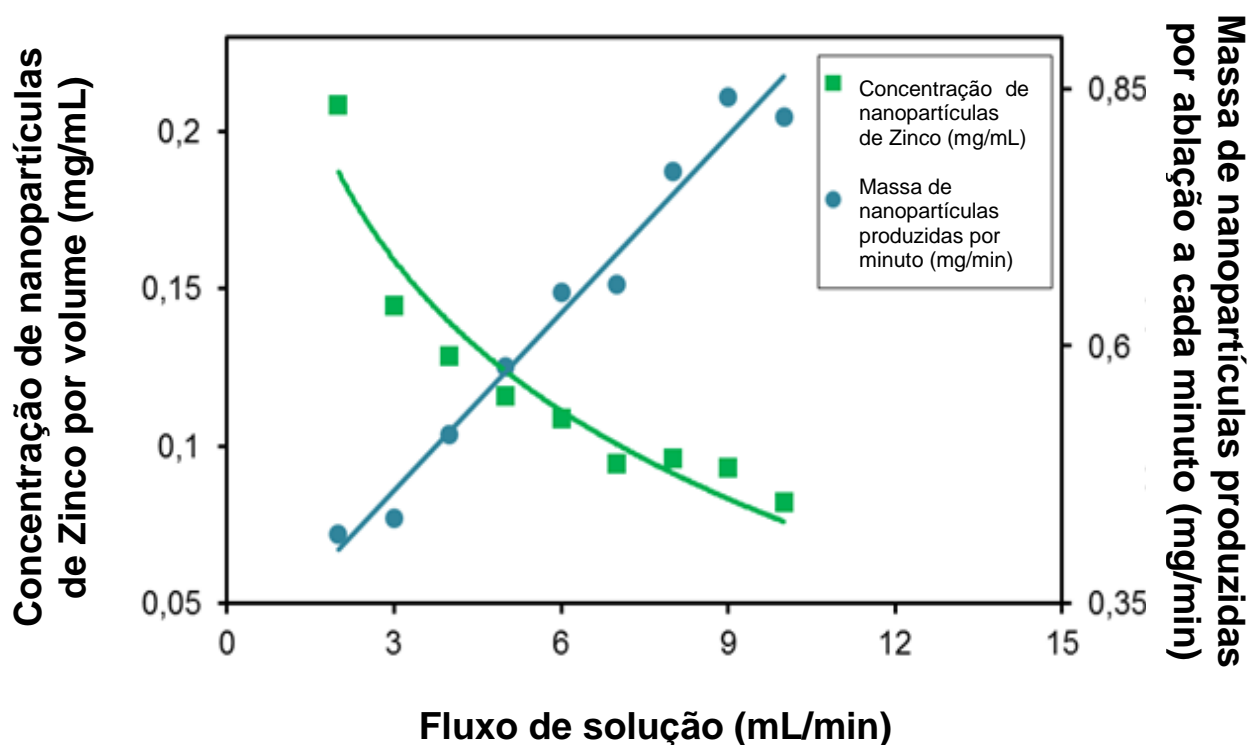


Fonte: (Autor).

O Ouro foi usado como um material de referência, mas os materiais com aplicações médicas reconhecidas (BERGER et al., 2007; LANSDOWN et al., 2007; LANSDOWN, 1993), como zinco e ferro também apresentam um comportamento semelhante, como comprovam, respectivamente, as Figuras 20 e 21. Igualmente aos gráficos anteriores, foi feita uma média de seis experimentos para se obter resultados com uma boa representatividade.

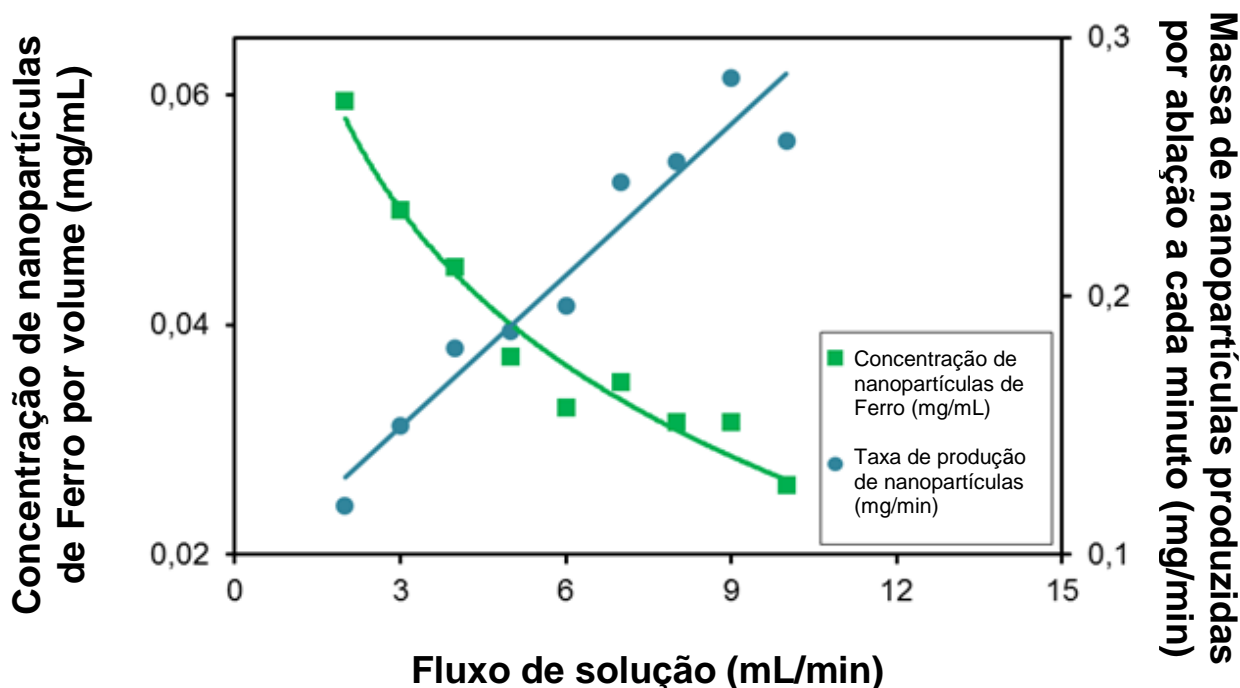
Em seguida foram combinados ambos os comportamentos, o aumento da ablação de NMs por minuto e a diminuição da concentração de NPs em função do aumento da taxa de fluxo. Escolheu-se então como a velocidade de fluxo mais adequada sendo de cerca de 5 mL/min. A partir de tal velocidade o aumento da concentração de NMs ocorre mais lentamente ao aumentar o fluxo, além do tempo de processo não ser demasiadamente longo.

Figura 20 - Concentração de NPs de Zinco e massa de NPs de Zinco produzida por minuto de acordo com a velocidade de fluxo.



Fonte: (Autor).

Figura 21 - Concentração de NPs de Ferro e massa de NPs de Ferro produzida por minuto de acordo com a velocidade de fluxo.



Fonte: (Autor).

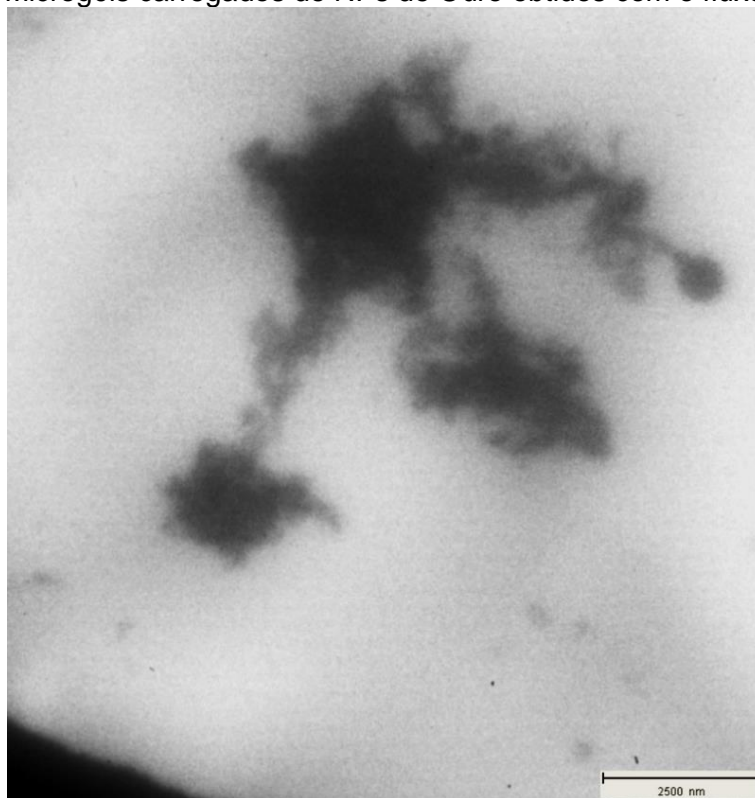
Imagens utilizando o MET foram obtidas para melhor visualizar a distribuição de NPs do metal de interesse presentes no microgel. Como os metais de interesse aqui estudados, Ferro e Zinco, não apresentam boas propriedades para a visualização através de MET, as imagens foram geradas utilizando o Ouro.

A Figura 22 consta de uma imagem de MET obtida através de amostras de microgéis carregados de NPs de Ouro utilizando um fluxo com velocidade de 2 mL/min, durante 10 minutos, quando se obteve 2,326 mg de NMs em um volume de 20 mL.

Já a Figura 23 representa a microscopia de amostras obtidas através de um fluxo de 4 mL/min durante 5 minutos, para obter 20 mL de solução de monômeros, onde encontramos 1,86 mg de NPs de Ouro.

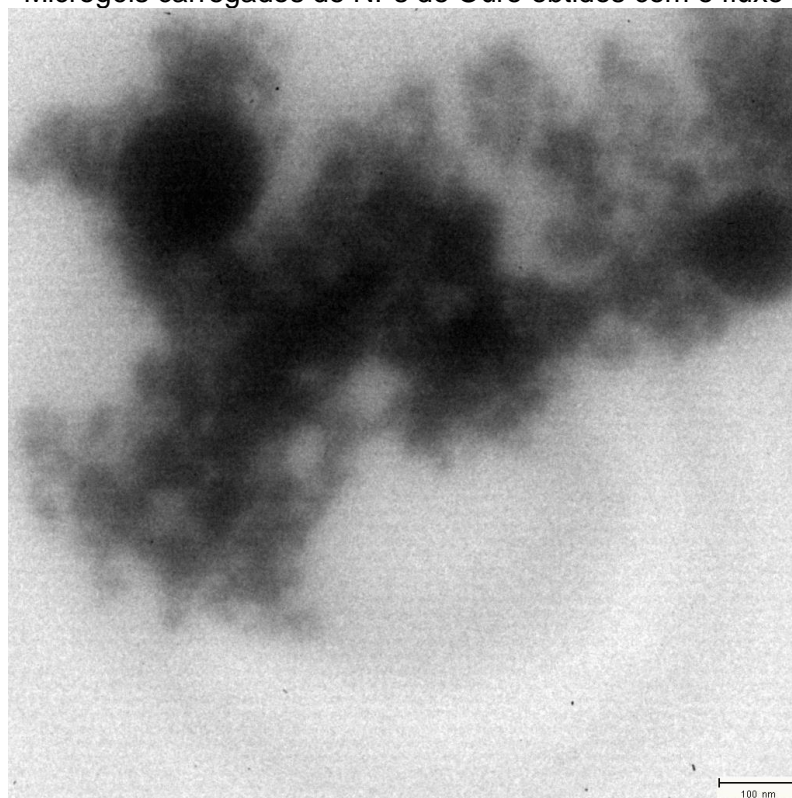
Finalmente, a Figura 24 ilustra a microscopia obtida por MET de uma amostra de microgéis adquiridos durante os 3 minutos e 20 segundos necessários para o fluxo de 6 mL/min obter 20 mL de solução e uma ablação de 1,41 mg de NPs de Ouro.

Figura 22 – Microgéis carregados de NPs de Ouro obtidos com o fluxo de 2 ml/min.



Fonte: (Autor).

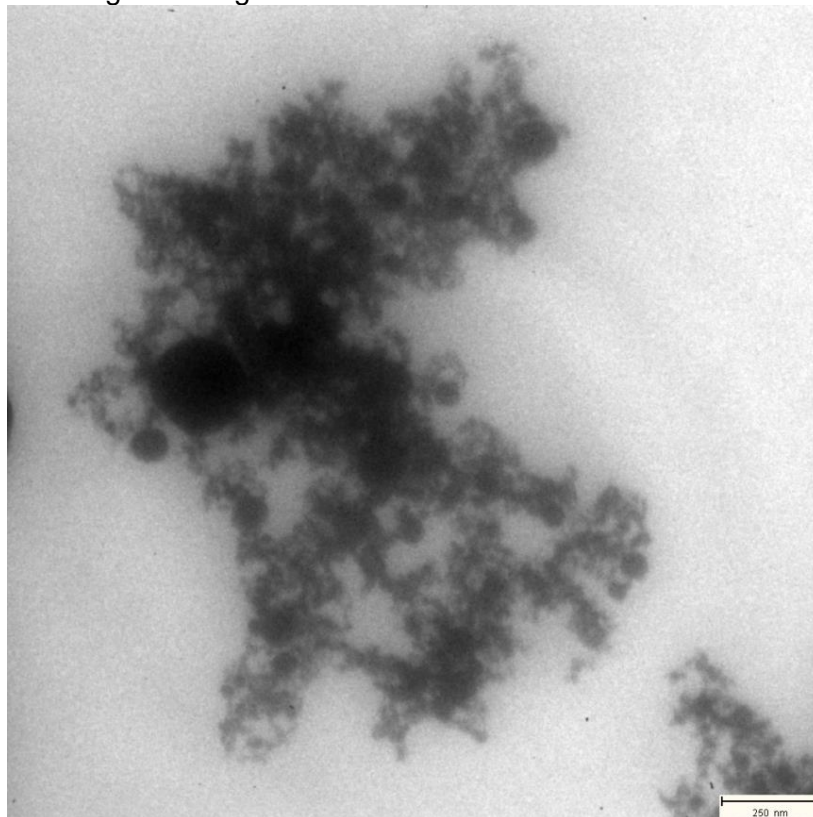
Figura 23 – Microgéis carregados de NPs de Ouro obtidos com o fluxo de 4 ml/min.



Fonte: (Autor).

As imagens ilustram microgéis carregados de nanopartículas de Ouro, onde podem ser observadas interações entre microgéis e NPs e a concentração de NMs, que decresce com o aumento da velocidade de fluxo.

Figura 24 – Microgéis carregados de NPs de Ouro obtidos com o fluxo de 6 ml/min.



Fonte: (Autor).

6.3 ESTABILIDADE TÉRMICA

Para descobrir a estabilidade térmica e a carga de nanopartículas, os microgéis secos foram caracterizados por análise termogravimétrica (TG), os resultados são mostrados nos gráficos das Figuras 21 e 22.

Ambos, microgéis carregados com nanopartículas de Zinco e de Ouro, mostraram uma estabilidade térmica relativamente boa até as temperaturas um pouco mais altas do que 200 °C e apresentaram uma maior perda de massa em torno de 325 °C.

A primeira queda de massa a ocorrer com o acréscimo de temperatura representa o momento da perda de solvente líquido (água) e de compostos orgânicos voláteis, que não se transformaram em um material com maior estabilidade (MILLION, 2012). Em seguida pode ser observada a perda de polímeros, em um intervalo que se repete análogo em ambas análises, em torno de 325°C.

Ambos gráficos mostram uma massa remanescente, cerca de 0,3 mg, que consistem de nanopartículas dos metais estudados, bem como de carbono que não sofreu oxidação (MILLION, 2012).

Resultados semelhantes foram encontrados previamente na literatura (BOYKOA et al., 2003; MILLION, 2012; PICH et al., 2008; PICH et al., 2007), permitindo a realização de comparações. Os resultados obtidos por MILLION (2012) mostram uma maior estabilidade térmica dos microgéis, até em torno de 432°C o que pode ser explicado pois no citado trabalho foi utilizado não só VCL, como no presente trabalho, mas também AAEM. Já o trabalho realizado por BOYKOA et al. (2003) apresentam resultados mais semelhante a esse trabalho, onde os polímeros obtidos se mantêm estáveis até 300°C.

Figura 25 – Análise termogravimétrica de microgéis carregados com nanopartículas de Zinco.

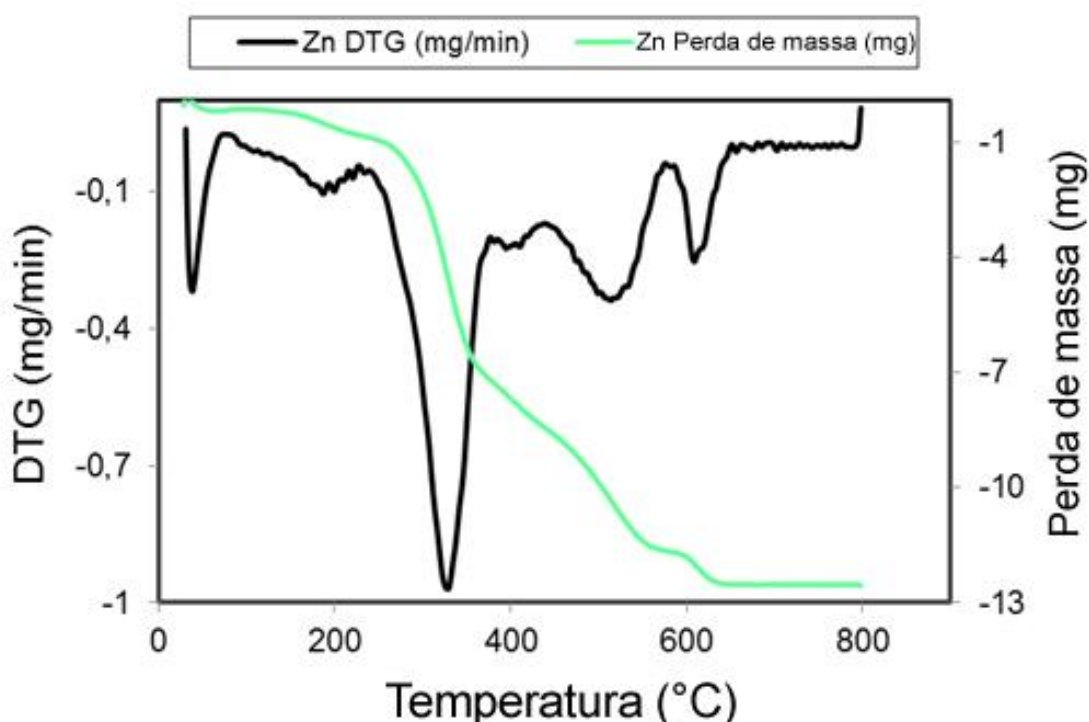
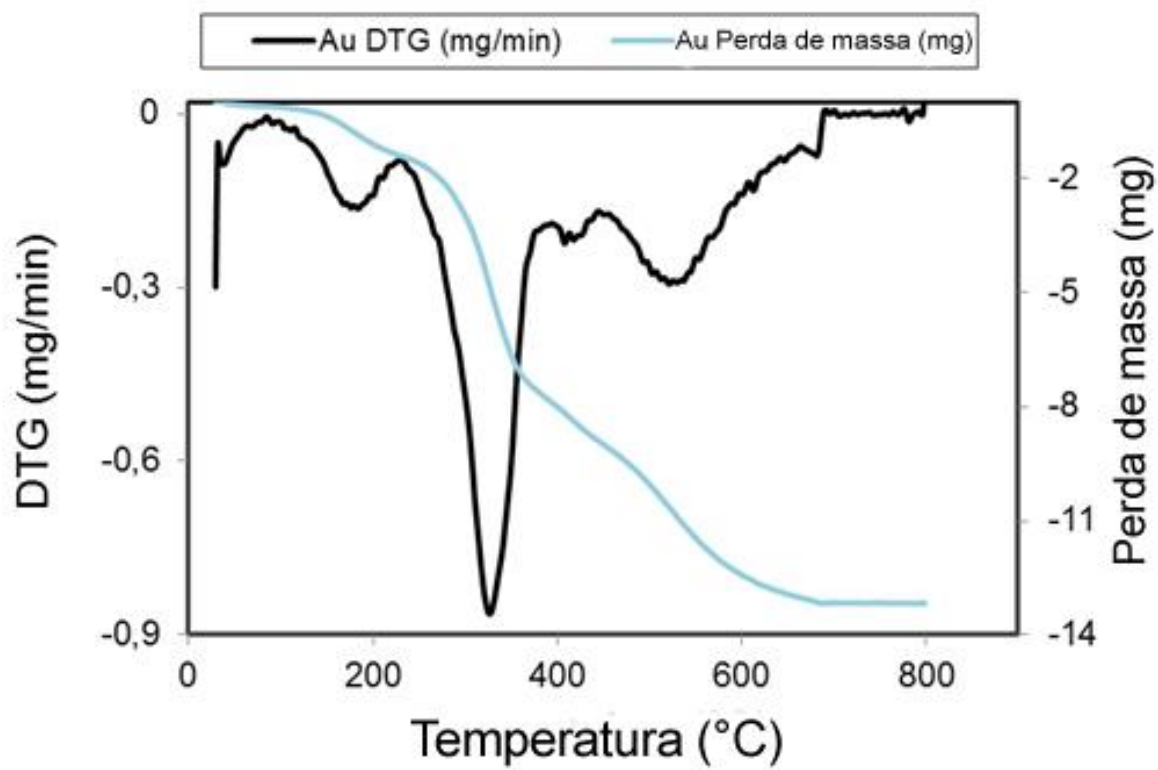


Figura 26 – Análise termogravimétrica de microgéis carregados com nanopartículas de Ouro.



Fonte: (Autor).

7 CONCLUSÕES

A ablação a laser em líquidos por meio do uso da câmara de fluxo contínuo surge como um método de produção de nanopartículas de grande interesse. O processo pode atingir taxas de ablação constantes, permitindo a escolha da condição escoamento mais adequada para alcançar a nanopartícula desejada. Nesse trabalho primeiramente foi variada a concentração inicial de monômeros contidos na solução de entrada, onde foi possível observar um aumento da taxa de ablação em soluções menos concentradas, especialmente quando em um fluxo mais baixo. A concentração de solução monomérica também demonstrou ser proporcional ao tamanho da partícula produzida, já que uma solução de mais baixa concentração de monômeros apresentou partículas finais menores.

Após selecionar uma concentração monomérica inicial de 0,05 mol de VCL/L para os experimentos seguintes, as taxas de fluxo foram estudadas. A duração do processo tende a diminuir com uma maior taxa de fluxo, uma vez que aumenta a massa de nanopartículas obtidas por minuto através da ablação. Esta otimização reflete fortemente sobre os custos do processo, especialmente uma vez que a ablação a laser é um processo de intenso uso energético.

A concentração de nanopartículas em solução, por outro lado, tende a diminuir com o aumento da taxa de fluxo da solução, em especial no caso de velocidades de fluxo inferiores a 5 mL/min. Nesta situação, as taxas de fluxo ótimas foram encontradas a cerca de 5 mL/min, já que a concentração de nanopartículas e o tempo de processo são satisfatórios.

As experiências posteriores que utilizam o Zinco e o Ferro metálicos, interessantes para a indústria farmacêutica, também confirmaram a influência do fluxo de solução nos resultados finais ocorrendo como previamente esperado.

Os microgéis carregados obtidos durante esse trabalho apresentaram uma estabilidade térmica até cerca de 325 °C. As imagens observadas por MET comprovaram que os microgéis apresentam adequada morfologia e impregnação de nanopartículas, as quais possuem distribuição de tamanho inferior a 100 nm.

Como resultado, microgéis carregados de NPs bioativas e produzidos por ablação a laser em solução de fluxo constante demonstraram ser uma opção muito relevante, especialmente para aplicações médicas, como para a cicatrização de feridas de queimaduras na pele.

8 SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

- Estudo de custos de ablação de nanometais de acordo com o fluxo da solução nanométrica;
- Análise da influência de variáveis do laser para melhor alcançar resultados desejados;
- Estudo de experimentos contínuos durante maior intervalo de tempo.

9 REFERÊNCIAS

Amendola V, Meneghetti M: **Laser ablation synthesis in solution and size manipulation of noble metal nanoparticles**. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2009, 11, 3805-3821.

Amendola V, Meneghetti M: **What controls the composition and the structure of nanomaterials generated by laser ablation in liquid solution?** *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2012.

Azevedo M M M: **Nanoesferas e a Liberação Controlada de Fármacos**. LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP. Instituto de Química da UNICAMP, In: Workshop do Curso, I., em 09 de dezembro de 2002, Campinas.

Baboni S F M G, Santos A M, Barboza J C S: **Síntese e caracterização da poli(n-vinilcaprolactama) funcionalizada quanto à temperatura inferior de solubilização**. EPG 2005: V Encontro Latino Americano de Pós-Graduação.

Barcikowski S, Devesa F, Moldenhauer K: **Impact and structure of literature on nanoparticle generation by laser ablation in liquids**. *J Nanopart Res* 2009, 11: 1883–1893.

Berger M M, Shenkinb A: **Trace element requirements in critically ill burned patients**. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 21, 2007, S1, 44-48.

Boykoa V, Pich A, Lub, Y, Richter S, Arndt, KF, Adler HJ P: **Thermo-sensitive poly(N-vinylcaprolactam-co-acetoacetoxyethyl methacrylate) microgels: 1—synthesis and characterization**. *Polymer* 44, 2003, 7821-7827.

Costa A C F M, Vilar A M, Lira H A, Kiminami R H G A, Gama L: **Síntese e caracterização de nanopartículas de TiO₂**. *Cerâmica* 52, 2006, 255-259.

Cruz B F, Cordovil P B L, Batista K N M: **Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura**. *Rev Bras Queimaduras*. 2012; 11(4):246-250.

Daniel M C, Astruc D: **Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology**. *Chem. Rev.*, 2004, 104, 293–346.

Hahn A, Stöver T, Paasche G, Löbner M, Sternberg K, Rohm H and Barcikowski S: **Therapeutic window for bioactive nanocomposites**

fabricated by laser ablation in polymer-doped organic liquids. Advanced Biomaterials 2010, 12, No. 5.

Hoffman A S: **Hydrogels for biomedical applications.** Adv Drug Deliv Rev. 2002 Jan 17; 54:3-12.

Kabanov A V, Vinogradov S V: **Nanogels as Pharmaceutical Carriers: Finite Networks of Infinite Capabilities.** Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5418-5429.

Karg M, Hellweg T: **Smart inorganic/organic hybrid microgels: Synthesis and characterization.** Journal of Materials Chemistry, 2009, 19, 8714-8727.

Lansdown A B G, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Ågren M S: **Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects.** Wound Repair and Regeneration, 2007, 15 2-16.

Lansdown A B G: **Influence of zinc oxide in the closure of open skin wounds.** International Journal of Cosmetic Science, 1993, 15, 83-85.

Meyer K, Rajanahalli P, Ahamed M, Rowe J J, Hong Y: **ZnO nanoparticles induce apoptosis in human dermal fibroblasts via p53 and p38 pathways.** Toxicology in Vitro 25, 2011, 1721-1726.

Million N: **In-situ-Konjugation von lasergenerierten Nanopartikeln mit mikrogelbildenden Vorläufersubstanzen** Masterarbeit, Universität Duisburg-Essen, 2012.

Million N, Barcikowski S: **Optimization of the nanoparticle production and distribution in microgel systems.** Encontro do SPP1327. 15 de março de 2013, Essen.

Nachev P, van'T Zand D D, Coger V, Wagener P, Reimers K, Vogt P M, Barcikowski S, Pich A: **Synthesis of hybrid microgels by coupling of laser ablation and polymerization in aqueous medium.** Journal of Laser Application, Vol. 24, No. 4, julho de 2012.

Nayak S, Lyon L A: **Soft Nanotechnology with Soft Nanoparticles.** Angewandte Chemie, Int. Ed. 2005, 44, 7686-7708.

Oh J K, Drumright R, Siegwart D J, Matyjaszewski K: **The development of microgels for drug delivery applications;** Progress in Polymer Science 33, 2008, 448-477.

Oh J K, Lee D I, Myung J: **Biopolymer-based microgels/nanogels for drug delivery applications**. *Park Progress in Polymer Science* 34, 2009, 1261–1282.

Oh J K: **Engineering of nanometer-sized cross-linked hydrogels for biomedical applications**. *NRC Research Press, Can. J. Chem.*, 2010, 88: 173–184.

Pich A, Karak A, Lu Y, Ghosh A K, Adler HJ P: **Preparation of Hybrid Microgels Functionalized by Silver Nanoparticles**. *Macromolecular Rapid Communications* 2005 344-350.

Pich A, Adler H: **Composite aqueous microgels: an overview of recent advances in synthesis, characterization and application**. *Polymer International*, 2007, 56: 291–307.

Pich A, Zhang F, Shen L, Berger S, Ornatsky O, Baranov V, Winnik M A: **Biocompatible Hybrid Nanogels**. *small* 2008, 4, No. 12, 2171–2175.

Sajti C L, Svea P, Menéndez-Manjón A, Barcikowski S: **In-situ bioconjugation in stationary media and in liquid flow by femtosecond laser ablation**. *Appl Phys A*, 2010, 101: 259–264.

Sajti C L, Barchanski A, Wagener P, Klein S, Barcikowski S: **Delay Time and Concentration Effects During Bioconjugation of Nanosecond Laser-Generated Nanoparticles in a Liquid Flow**. *J. Phys. Chem. C* 2011, 115, 5094–5101.

Salata O V: **Applications of nanoparticles in biology and medicine**. *Journal of Nanobiotechnology* 2004, 2:3.

Semaltianos N G: **Nanoparticles by Laser Ablation**. *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences*, 35: 105-124, 2010.

Silva A P A, de Freitas B J, Oliveira F L C, Piovacari S M F, de Nóbrega F J: **Terapia nutricional em queimaduras: uma revisão**. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(3):135-41.

Spinacé E V, Oliveira Neto A, Franco E G, Linardi M, Gonzalez E R: **Métodos de preparação de nanopartículas metálicas suportadas em carbono de alta área superficial, como eletrocatalisadores em células a combustível com membrana trocadora de prótons**. *Quim. Nova*, Vol. 27, No. 4, 648-654, 2004.

Streubel R: **Projeto de câmara para ablação a laser de fluxo contínuo.** Universität Duisburg-Essen. Essen, NRW, Alemanha. 2012.

Raab C, M. Simkó, Fiedeler U, Nentwich M, Gázsó A: **Herstellungsverfahren von Nanopartikeln und Nanomaterialien.** Nano Trust–Dossiers, 2008, 6. doi:10.1553/ITA-nt-006.

Rehbock C, Merk V, Gamrad L, Streubel R and Barcikowski S: **Size control of laser-fabricated surfactant-free gold nanoparticles with highly diluted electrolytes and their subsequent bioconjugation.** Phys. Chem. Chem. Phys. 2012, DOI: 10.1039/c2cp42641b.

Tsuji T, Okazaki Y, Tsuboi Y, Tsuji M: **Nanosecond Time-Resolved Observations of Laser Ablation of Silver in Water.** Japanese Journal of Applied Physics Vol. 46, No. 4A, 2007, pp. 1533–1535.

Zhang L, Gu F X, Chan J M, Wang A Z, Langer R S and Farokhzad O C: **Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments.** Clinical Pharmacology & Therapeutics Vol. 83, No. 5, May 2008.