

MÀSTER EN QUÍMICA AVANÇADA
Especialitat: Química Física de Materials

**PREPARACIÓ I AVALUACIÓ DE
MICROCÀPSULES DE SÍLICE MITJANÇANT L'ÚS
D'EMULSIONS MÚLTIPLES**

Neus Vilanova García

Febrer 2009

FACULTAT DE QUÍMICA de la UNIVERSITAT DE BARCELONA
Departament: Química Física
Tutor: Dr.Francesc Mas

Màster en Química Avançada
Especialitat: Química Física dels Materials

PREPARACIÓ I AVALUACIÓ DE MICROCÀPSULES DE SÍLICE MITJANÇANT L'ÚS D'EMULSIONS MÚLTIPLES

Neus Vilanova García

Tutor: Dr. Francesc Mas

Febrer 2009



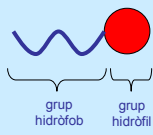
1

ÍNDEX

- **Introducció**
 - Tensioactius
 - Emulsions simples
 - Emulsions múltiples
 - Mètodes d'encapsulació
- **Objectius**
- **Experimental**
- **Resultats i discussió**
 - Formulació de l'emulsió múltiple
 - Variació de les condicions de preparació
 - Estudis d'alliberació
- **Conclusions**

2

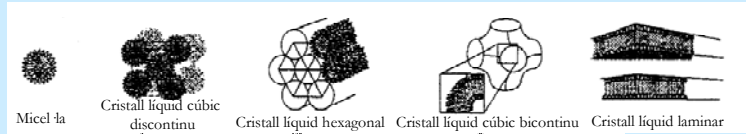
TENSIOACTIUS



- No iònics: no presenten càrrega en dissolució
- Iònics: presenten càrrega positiva o negativa en dissolució
- Amfòters: poden presentar ambdues càrregues en dissolució

• En dissolució:

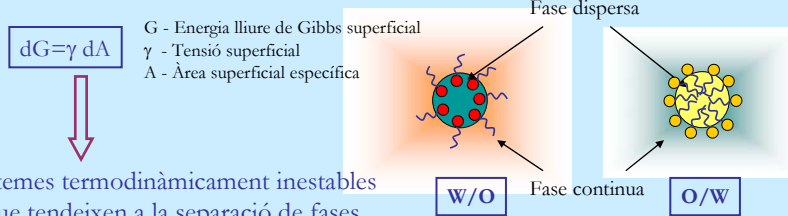
- 1) Capacitat d'adsorbir-se en les interfícies, reduint la tensió superficial
- 2) Capacitat d'auto-agregació en forma de micel·les i cristalls líquids



HLB → Afinitat relativa del tensioactiu en fases aquoses i olioses
HLB baix → hidròfob
HLB alt → hidròfil

EMULSIONS SIMPLES

• Dispersió opaca de dos líquids immiscibles, on un està dispersat en forma de gotes dins de l'altre (W/O o O/W)



- **Crema/sedimentació** (separació de les gotes per gravetat)
- **Floculació** (agregació reversible de les gotes)
- **Maduració d'Ostwald** (creixement de les gotes grans a expenses de les petites)
- **Coalescència** (fusió de dues o més gotes irreversiblement)

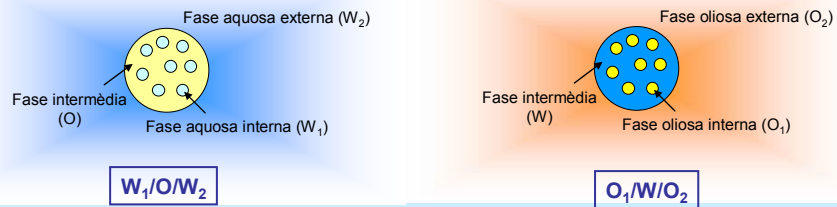
Estabilització mitjançant la formulació (efectes estèrics o electrostàtics)

→ **TENSIOACTIUS**

Llei de Bancroft: la fase contínua d'una emulsió serà aquella en la qual el tensioactiu és soluble
 HLB baix (hidròfob) → W/O
 HLB alt (hidròfil) → O/W

EMULSIONS MÚLTIPLES

- Una fase interna dispersada en una fase intermèdia i el conjunt, dispersat a la vegada en una fase externa



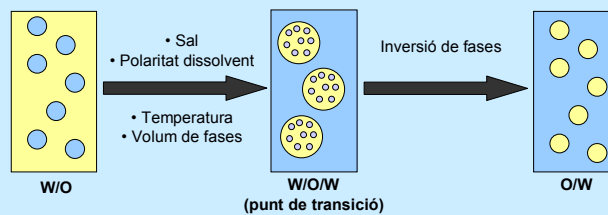
Estructura amb compartiments { Encapsular components en la fase interna i intermèdia
Alliberació controlada per estímuls (T, pH, cisalla)

⇒ Útil en camps com el farmacèutic i el cosmètic

5

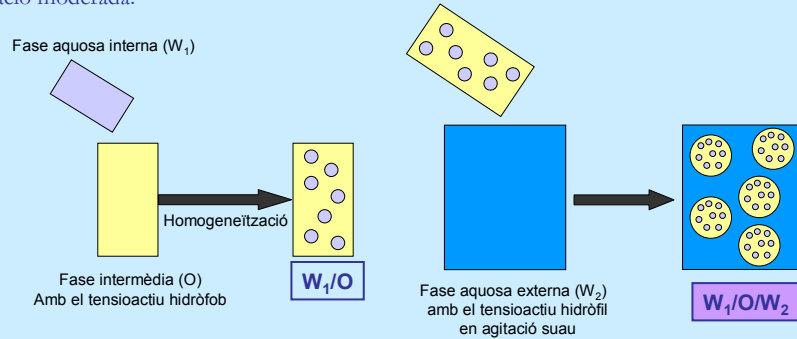
• Processos d'obtenció:

- **Inversió de fases** (procés d'una sola etapa): es parteix d'una emulsió simple i s'indueix a la inversió de fases (de W/O a O/W o viceversa), passant per un punt de transició on es forma l'emulsió múltiple.

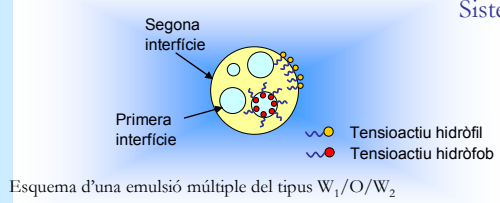


6

- **Procés de dues etapes:** formació de l'emulsió interna W_1/O amb el tensioactiu hidròfob adequat i l'addició d'aquesta en una dissolució aquosa del tensioactiu hidròfil (W_2) amb una agitació moderada.



• **Processos de desestabilització:**

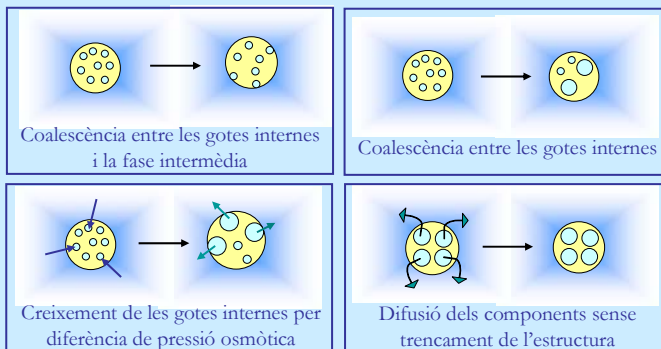


Esquema d'una emulsió múltiple del tipus $W_1/O/W_2$

Sistemes termodinàmicament inestables

Dues interfícies → Dos tensioactius
 Tenen lloc els mateixos processos de desestabilització que a les emulsions simples (cremat/sedimentació, maduració d'Ostwald, floculació i coalescència)

⇒ **Difusió dels components entre els compartiments**



Actuació a diferents nivells per millorar l'estabilitat:

- Formulació
- Composició
- Factors de formació

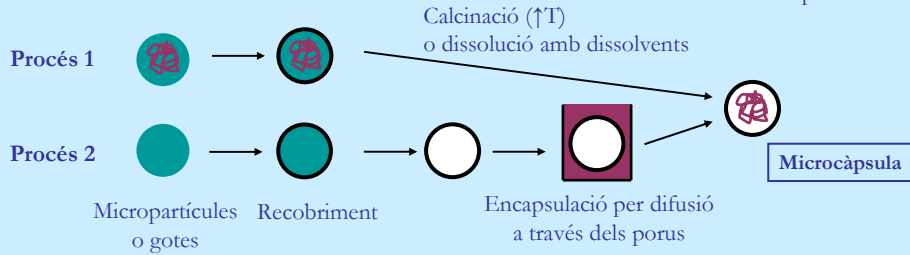
ENCAPSULACIÓ

MICROCÀPSULES

- Vehicles de transport per a substàncies
- Protecció d'agents externs amb un **lliberament controlat**

• Processos de fabricació químics (dues etapes)

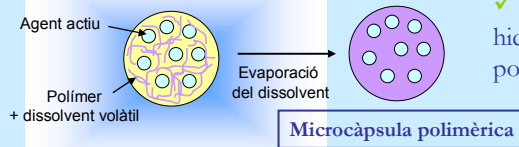
Depèn de la permeabilitat del material de la microcàpsula



- × Condicions de treball agressives que poden degradar el material encapsulat
- × Baixos rendiments d'encapsulació
- × Encapsulació de compostos de menor mida al porus del material

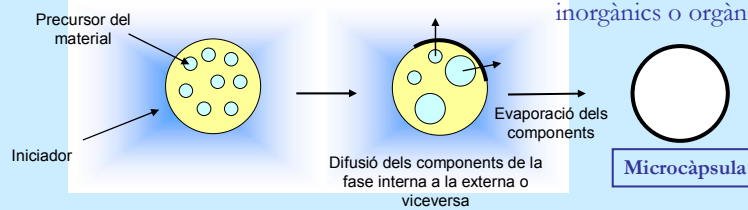
ENCAPSULACIÓ PER EMULSIÓ MÚLTIPLE ⇒ Procés d'una sola etapa

1) EVAPORACIÓ DEL SOLVENT



- ✓ Encapsulació de components hidrosolubles en càpsules polimèriques

2) DIFUSIÓ DELS COMPONENTS



- ✓ Microcàpsules de materials inorgànics o orgànics

- ✓ Sistema amb pocs dissolvents orgànics
- ✓ Silicat de sodi com a precursor de la sílice (hidrosoluble)

OBJECTIUS

- Formulació d'emulsions múltiples del tipus $W_1/O/W_2$ amb una certa estabilitat per a que puguin actuar de plantilla per a les microcàpsules
- Obtenció de microcàpsules de sílice amb la possibilitat d'encapsular al mateix temps de la preparació un compost hidròfil
- Estudi dels efectes de diferents variables de formació i formulació en la mida de les microcàpsules
- Estudi de l'efecte de diferents paràmetres (pH, temperatura, sonicació) sobre la cinètica d'alliberament de les substàncies encapsulades.

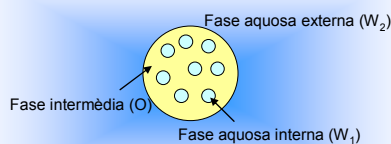
11

• MATERIALS:

- W_1 { Silicat de sodi (10%NaOH, 27% SiO₂) – precursor de la sílice
Colorant hidròfil (Fluoresceïna o Sunset Yellow FCF) – agent encapsulat
- O { Tensioactiu hidròfob
Hidrocarbur volàtil (heptà o hexà)
- W_2 { Tween 80 – tensioactiu hidròfil
Precipitant (HCl, NH₄CO₃, NH₄Cl)
Glicerina – agent espessant

| Nom comercial | Composició química |
|-----------------|---|
| Span 80 | Monooleat de sorbitol |
| Cremonophor WO7 | Oli de ricí hidrogenat amb grups PEO* |
| L121 | Copolímer de bloc PEO ₅ PPO ₇₀ PEO ₅ * |
| PE10100 | Copolímer de bloc PEO ₄ PPO ₅₉ PEO ₄ * |
| AOT | di(2-etilhexil)sulfosuccinat de sodi |
| EMALEX SS-5051 | Tensioactiu siliconat (amb grups PEO*) |
| Tween 80 | Monooleat de sorbitol etoxilat |

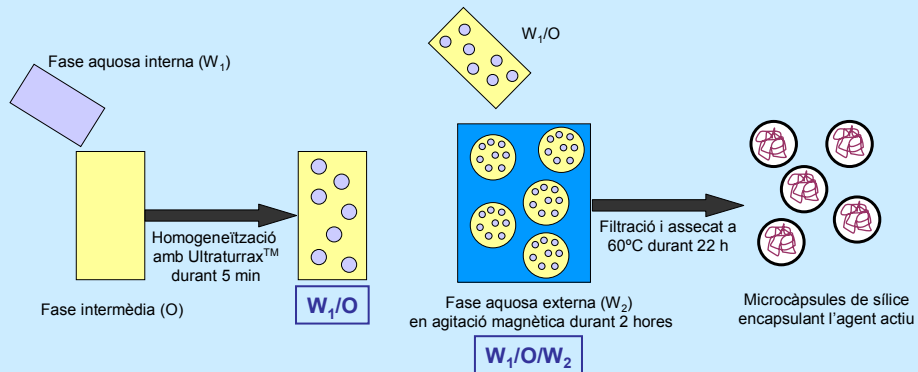
* PEO = poli(òxid d'etilè); PPO = poli(òxid de propilè)



12

• MÈTODES:

⇒ Procés de formació de l'emulsió múltiple mitjançant dues etapes



⇒ Caracterització per microscòpia òptica, confocal i de rastreig (SEM)

⇒ Estudis d'alliberament quantificats per espectrofotometria UV-Visible

FORMULACIÓ DE L'EMULSIÓ MÚLTIPLE

• EMULSIÓ SIMPLE W_1/O

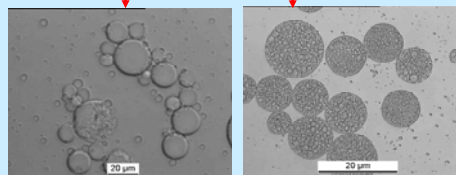
W_1 { 70,4% solució 1mM de fluoresceïna
29,6% solució de silicat de sodi

O { Hidrocarbur volàtil (hexà o heptà)
Tensioactiu hidròfob: Span 80, Cremophor WO7, I 121,
PE10100, EMALEX SS-5051

Dissolució 1,4% en heptà

Dissolució 1,66% en heptà

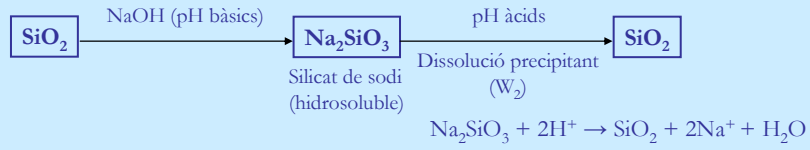
W_2 { 0,4% dissolució aquosa
de Tween 20



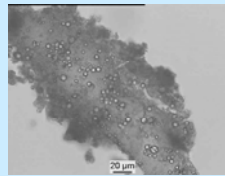
Agitació amb l'Ultraturrax™ a 9500 rpm
Relació $O:W_1 = 1,3$
Agitació magnètica a 900 rpm

FABRICACIÓ DE LES MICROCAPSULES

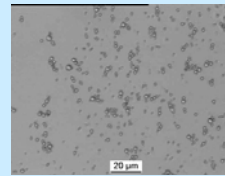
• ELECCIÓ DEL PRECIPITANT



| Precipitant | Concentració en la W_2 (M) | Sòlid obtingut |
|---------------------------|------------------------------|----------------|
| HCl | 0,1 | Amorf |
| NH_4HCO_3 | 2 | Amorf |
| NH_4Cl | 2 | Microcapsules |

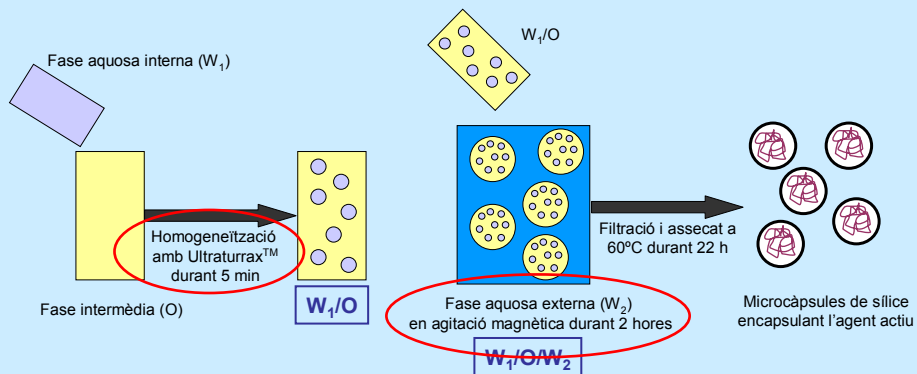


Sòlid obtingut amb NH_4HCO_3



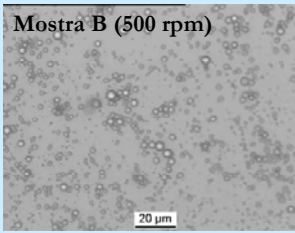
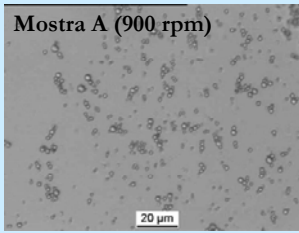
Sòlid obtingut amb NH_4Cl

• VARIACIÓ DE LES CONDICIONS DE PREPARACIÓ



- ① 900 rpm o 500 rpm
- ② Relació O:W₁ entre 1,3 i 2,6
- ③ 9500 rpm, 8000 rpm o 1400 rpm
- ④ Addició de la W₂ en dos passos

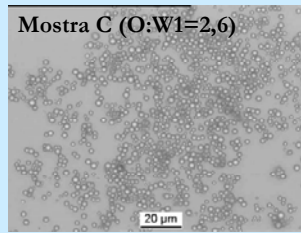
① Agitació durant la formació de la múltiple : 900 rpm o 500 rpm
 ⇒ variació en $W_1/O/W_2$



Agitació amb l'Ultraturrax™ a 9500 rpm
 Relació O:W₁ = 1,3

↑ Mida de les gotes $W_1/O/W_2$
 ↑ Mida de les microcàpsules
 ↑ Polidispersitat

② Relació entre O:W₁ - 1,3 o 2,6 ⇒ variació en W_1/O



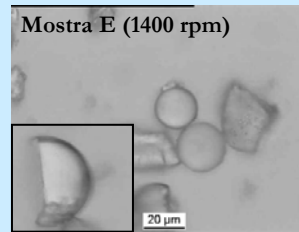
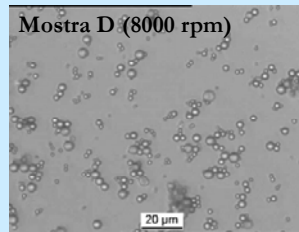
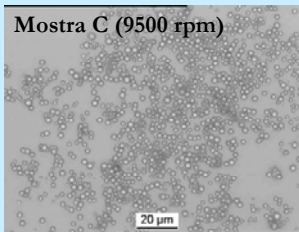
Agitació amb l'Ultraturrax™ a 9500 rpm
 Agitació magnètica a 500 rpm

↑ Mida de les gotes de W_1/O
 ↑ Mida de les microcàpsules
 ↓ Polidispersitat

17

③ Agitació durant la formació de la simple : 9500, 8000 o 1400 rpm
 ⇒ variació en W_1/O

Relació O:W₁ = 2,6
 Agitació magnètica a 500 rpm



↑ Mida de les gotes de W_1/O
 ↑ Mida de les microcàpsules
 (~ 2,5 μm)

↑ Mida de les gotes de W_1/O
 ↑ Mida de les microcàpsules
 Sòlids amorfs

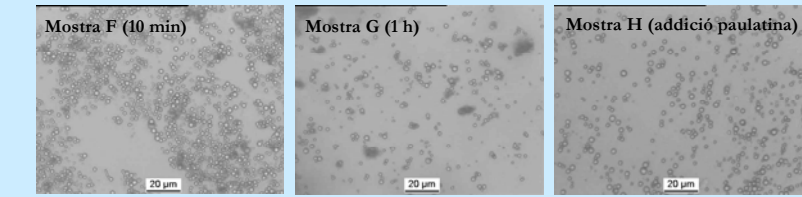
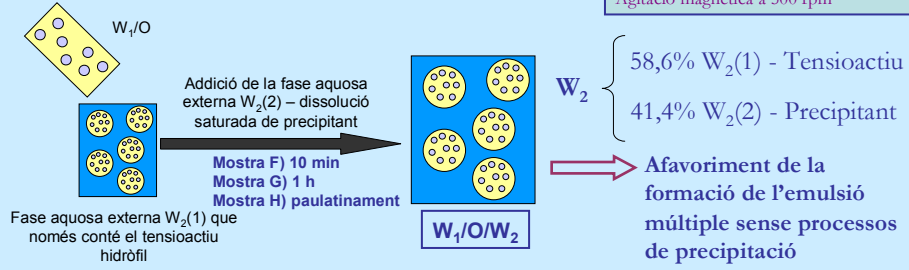
⇒ Regulació de la mida de les microcàpsules mitjançant paràmetres de composició i formació

× La emulsió múltiple no és suficientment estable (no és bona plantilla)

18

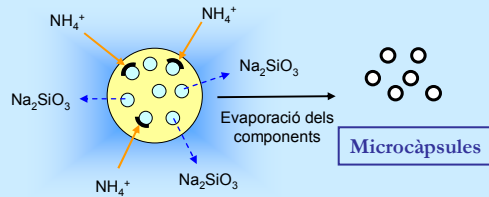
④ Addició de la fase externa W_2 en dos temps

Agitació amb l'Ultraturrax™ a 8000 rpm
 Relació $O:W_1 = 2,6$
 Agitació magnètica a 500 rpm

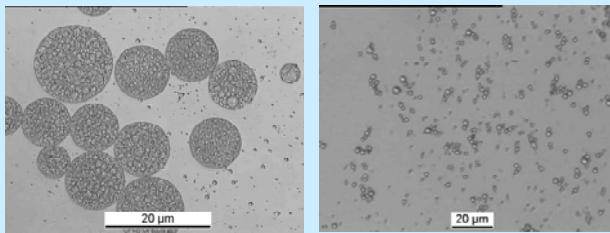


~ Mida similars o menors a l'addició d'un sol pas
 ↑ Poldispersitat

• ADDICIÓ D'UN AGENT VISCÓS EN LA FASE EXTERNA W_2



La difusió del precipitant és major que la del silicat de sodi \Rightarrow reacció en la interfície W_1/O

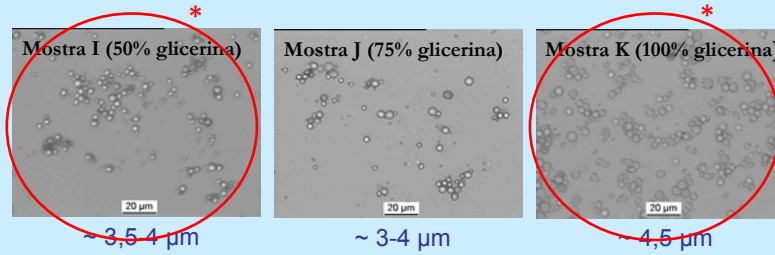


$$\phi_{\text{Microcàpsules}} \ll \phi_{W_1/O/W_2}$$

$$\phi_{\text{Microcàpsules}} \approx \phi_{W_1/O}$$

\Rightarrow Addició de glicerina en la fase externa W_2 per retardar el coeficient de difusió del precipitant \Rightarrow reacció en la interfície O/W_2

Agitació amb l'Ultraturrax™ a 8000 rpm
 Relació O:W₁ = 2,6
 Agitació magnètica a 500 rpm

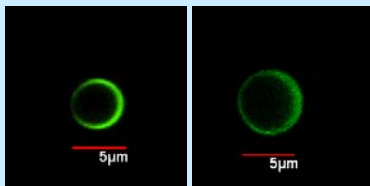


↑ glicerina ⇒ ↑ mida microcàpsules

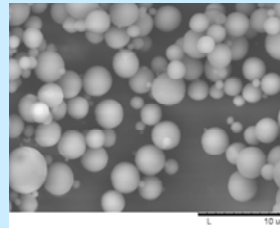
⇒ Reacció en la interfície O/W₂ encara dubtosa

* Observació per microscòpia confocal i de rastreig (SEM)

MOSTRA I (50% glicerina)



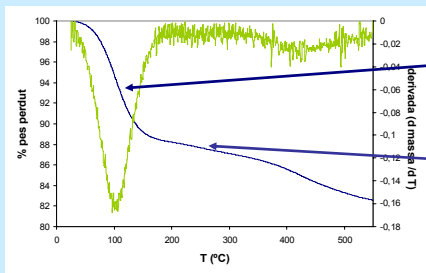
Imatge obtinguda per microscòpia confocal



Imatge obtinguda per SEM

⇒ Existència d'estructures amb cavitats internes

⇒ Superfície llisa

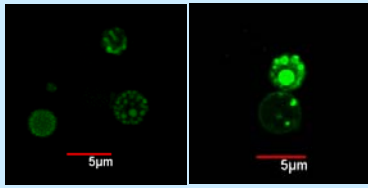


• Pèrdua del 12% de pes a T < 100°C
 ⇒ Aigua i components volàtils

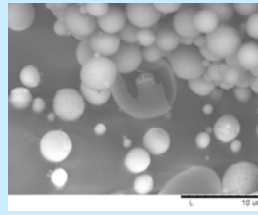
• Pèrdua del 6% de pes a 200°C < T < 550°C
 ⇒ Fluoresceïna i altres compostos orgànics (tensoactius)

TGA (escombrat de temperatures a 10°C/min)

MOSTRA K (100% glicerina)



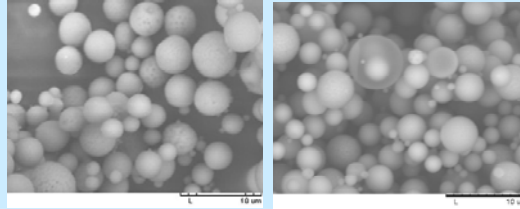
Imatge obtinguda per microscòpia confocal



Imatge obtinguda per SEM

⇒ Existència de porus i/o partícules esfèriques en l'interior

⇒ Microcàpsules trencades, mostrant l'existència d'estructures buides

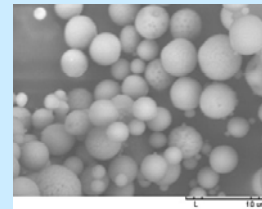
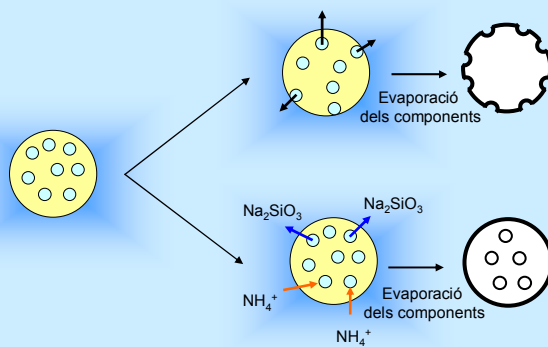


Imatges obtingudes per SEM

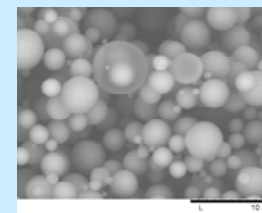
⇒ Superfície rugosa o porosa
Microcàpsules translúcides amb estructures esfèriques en l'interior

MOSTRA K (100% glicerina)

Mecanismes de formació



Imatges obtingudes per SEM



ESTUDIS D'ALLIBERAMENT

⇒ Encapsulació d'un colorant per tal de seguir l'alliberament per espectrofotometria UV-Visible

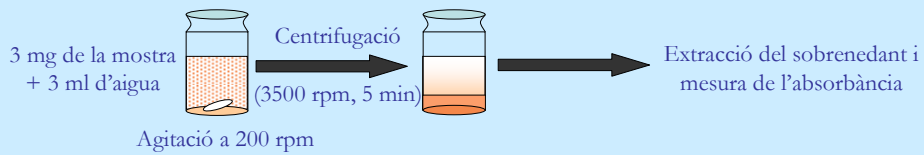
~~Blau de metilè~~

Sunset Yellow FCF

W₁ { 68,4% solució 1mM de fluoresceïna
2% Sunset Yellow FCF
29,6% solució de silicat de sodi

W₂ { 0,4% Tween 20
99,6 % dissolució aigua:glicerina (1:1) 2M NH₄Cl

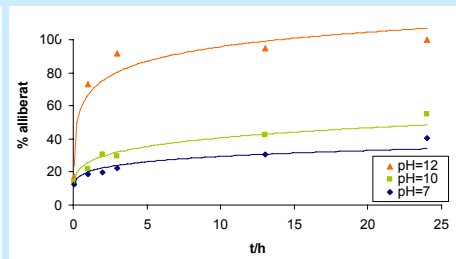
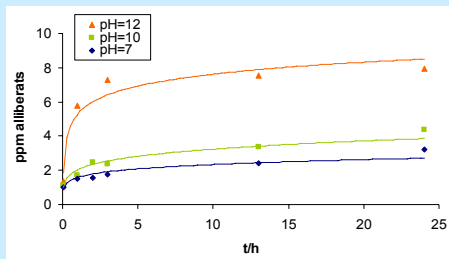
O { 1,66% EMALOX SS-5051
98,34 Heptà



⇒ pH, T, ones d'ultrasò

• EFECTE DEL pH (25°C)

pH = 7, 10 i 12



↑ pH ⇒ ↑ alliberament

4<pH<9 Sílice insoluble ⇒ Alliberament per difusió a través dels porus

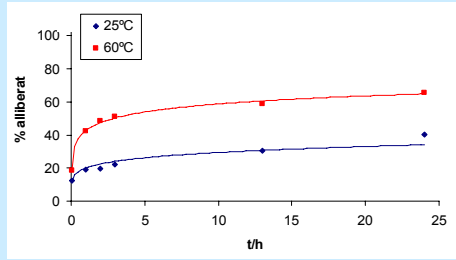
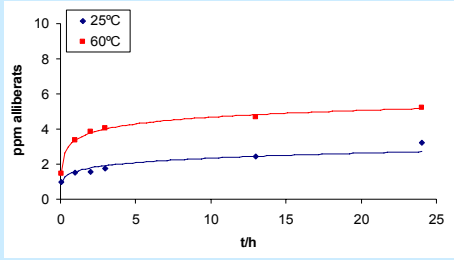
pH>9 Formació de complexos solubles ⇒ Alliberament per dissolució de la microcàpsula

• Destrucció total després de les 13 h a pH=12 ⇒ alliberament total

! Alliberament controlable mitjançant el pH

• EFECTE DE LA TEMPERATURA

T = 25 i 60°C



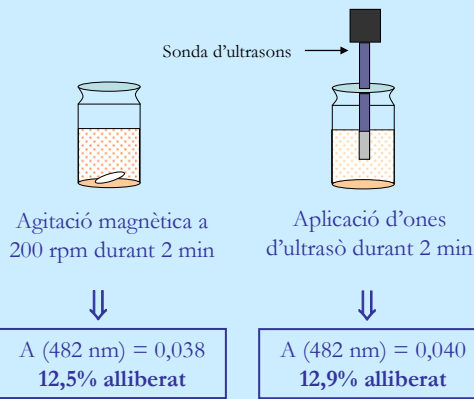
↑ T ⇒ ↑ alliberament

↑ Temperatura ⇒ {
 ↑ Coeficient de difusió del colorant
 ↑ Solubilitat del colorant

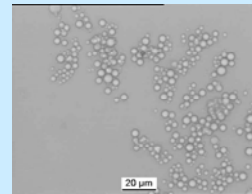
⚠ Alliberament controlable mitjançant la temperatura

• Les cinètiques d'alliberament no segueixen cap dels models establerts en la bibliografia (mecanisme complex de múltiples etapes limitants).

• EFECTE DE LES ONES D'ULTRASÒ



• No hi ha destrucció de les microcàpsules ⇒ alliberament per difusió



Imatge de les microcàpsules després d'aplicar les ones d'ultrasò

• No s'observa diferència significativa respecte els valors d'absorbància

Resistència mecànica

- S'ha formulat una emulsió múltiple del tipus $W_1/O/W_2$ estable amb els components necessaris per a la síntesi de les microcàpsules.
- S'han obtingut microcàpsules de sílice d'alta resistència mecànica encapsulant agents (fluoresceïna i Sunset Yellow FCF) durant el mateix procés de síntesi (procés d'una sola etapa).
- S'ha controlat la mida i la morfologia de les microcàpsules per efectes tant de formació (agitació) com de formulació (relació $O:W_1$, addició de glicerina en la fase W_2) de l'emulsió múltiple.
- L'alliberament dels agents encapsulats en les microcàpsules augmenta amb el pH i la temperatura.

Per a més informació consultar el Màster Experimental:
"MICROCÁPSULAS DE SÍLICE PREPARADAS A PARTIR DE SISTEMAS TENSIOACTIVOS PARA LA LIBERACIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS".
Neus Vilanova