

**URI - CAMPUS ERECHIM**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS**  
**PROGRAMA DE MESTRADO EM ENGENHARIA DE ALIMENTOS**

**RECRISTALIZAÇÃO DE TEOFILINA EMPREGANDO DIÓXIDO DE  
CARBONO PRESSURIZADO COMO ANTI-SOLVENTE**

**ELTON FRANCESCHI**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado em Engenharia de Alimentos da URI-Campus de Erechim, como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre em Engenharia de Alimentos, Área de Concentração: Engenharia de Alimentos, da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Erechim.

**ERECHIM, RS - BRASIL**

**FEVEREIRO DE 2006**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

# RECRISTALIZAÇÃO DE TEOFILINA EMPREGANDO DIÓXIDO DE CARBONO PRESSURIZADO COMO ANTI-SOLVENTE

Elton Franceschi

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Julgadora do Programa de Mestrado em Engenharia de Alimentos como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Engenharia de Alimentos, Área de Concentração: Engenharia de Alimentos.

Comissão Julgadora:

---

Cláudio Dariva, D.Sc.  
(Orientador)

---

José Vladimir de Oliveira, D.Sc.  
(Orientador)

---

Marcos Hiroiuqui Kunita, D.Sc.  
(Membro)

---

Marcos Lúcio Corazza, D.Sc.  
(Membro)

---

Sandra Regina Salvador Ferreira, D.Sc.  
(Membro)

Erechim, 17 de Fevereiro de 2006.

NESTA PÁGINA DEVERÁ SER INCLUÍDA A FICHA CATALOGRÁFICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO. ESTA FICHA SERÁ ELABORADA DE ACORDO COM OS PADRÕES DEFINIDOS PELO SETOR DE PROCESSOS TÉCNICOS DA BIBLIOTECA DA URI – CAMPUS DE ERECHIM.



*Dedico este trabalho:*

Á minha querida e amada esposa Andréia que se manteve sempre presente tanto nos bons quanto nos maus momentos, me apoiando sempre que necessário e à minha pequena e adorada Ana Clara, pequena em tamanho mas infinita em amor e alegria.

Aos meus pais Deodato e Terezinha por todo o amor e carinho proporcionados e, que mesmo distantes me apoiaram e me ajudaram de todas as formas possíveis.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Cláudio Dariva e José Vladimir de Oliveira que acreditaram em mim para a realização de um trabalho desafiador e inovador e que sempre se colocaram a disposição para discussões e esclarecimentos, não medindo esforços para que eu tivesse uma boa formação desde a época de iniciação científica. Além de professores, acima de tudo são amigos.

Ao professor Marcos Corazza por toda a experiência repassada, discussões e sobre tudo pela amizade.

Ao professor Adley Forti Rubira, da Universidade Estadual de Maringá pela contribuição neste trabalho, abrindo as portas do Departamento de Química da UEM e colocando a disposição os equipamentos para a realização de análises de caracterização.

Em especial ao amigo Marcos Kunita também da UEM, que não mediu esforços para a realização das análises de caracterização e, acima de tudo, por todos os ensinamentos a mim repassados nesta parte.

Aos bolsistas Gustavo Borges e Marcus Tres por todo o auxílio durante a etapa experimental do trabalho.

Aos demais colegas e amigos do Laboratório de Termodinâmica que sem dúvida colaboraram para a minha formação;

Ao pessoal das rodas de chimarrão de todas as manhãs, onde aconteciam momentos de descontração e sempre se falava de futebol.

Ao Programa de Mestrado em Engenharia de Alimentos.

Aos colegas da turma de mestrado, principalmente Clarissa e Maristela, pelas longas horas de estudo que enfrentamos juntos e dificuldades superadas;

A CAPES pela concessão de bolsa e a URI – Campus de Erechim pela estrutura, tanto física como profissional, disponibilizada aos alunos do programa de mestrado;

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

*“Assim como falham as palavras quando querem  
expressar qualquer pensamento, assim falham os  
pensamentos quando querem expressar  
qualquer realidade.”*

(Fernando Pessoa)

Resumo da Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Engenharia de Alimentos como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia de Alimentos.

## **RECRISTALIZAÇÃO DE TEOFILINA EMPREGANDO DIOXIDO DE CARBONO PRESSURIZADO COMO ANTI-SOLVENTE**

Elton Franceschi

Fevereiro/2006

Orientadores: Cláudio Dariva

José Vladimir de Oliveira

O objetivo deste trabalho foi investigar a aplicação de dióxido de carbono pressurizado como anti-solvente para a recristalização de materiais. O material sob análise foi a teofilina, composto largamente empregado em indústrias farmacêuticas e alimentícias. Etanol e diclorometano foram utilizados como solventes orgânicos em uma mistura com razão volumétrica de 50%. Os parâmetros investigados foram: temperatura (20 a 60 °C); concentração inicial de teofilina na solução orgânica (5 a 25 mg/ml); taxa de adição da solução orgânica (1 a 5 ml/min); taxa de adição de anti-solvente (20 a 50ml/min); comprimento do tubo capilar (8 a 14 cm); diâmetro do tubo capilar (100 a 325  $\mu\text{m}$ ); taxa de extração de solvente orgânico (5 a 20 ml/min) e diferencial de pressão entre a câmara de precipitação e a saída do bocal de aspersão (40 a 110 bar). Os resultados indicaram que os parâmetros que apresentaram influência nas características finais das partículas precipitadas foram temperatura, concentração inicial da solução, taxa de adição da solução e do anti-solvente e diferencial de pressão. Foi possível alterar a morfologia na forma de bastões da teofilina não processada para estruturas tipo lâminas e placas. Em geral, em todas as condições experimentais ocorreu uma redução

no tamanho médio das partículas de teofilina, com comprimento variando entre 2,7 e 70,3  $\mu\text{m}$  e largura entre 1,4 e 37,1  $\mu\text{m}$ , comparado ao tamanho médio das partículas de teofilina não processada, em torno de 244 x 38  $\mu\text{m}$ . Este fato foi corroborado por análises de calorimetria diferencial de varredura onde as partículas precipitadas apresentaram entalpia de fusão menor do que a não processada. Além da redução de tamanho, a teofilina precipitada se mostrou mais pura que a não processada conforme análise de infravermelho. Uma mudança na estrutura cristalina também foi observada através dos difratogramas de raios-X. O comportamento de fases do sistema ternário e quaternário também foi investigado com o objetivo de avaliar as regiões do diagrama de fases no qual a precipitação ocorreria. A faixa de temperatura investigada foi de 30 a 70 °C com composições de  $\text{CO}_2$  variando entre 33 e 97 % em mol, mantendo constante a razão solvente orgânico/soluto. Foram observadas transições de fases do tipo líquido-vapor para todas as condições investigadas. A presença de teofilina na mistura ternária mostrou ter pouca influência no comportamento de fases do sistema. Os dados experimentais do sistema ternário foram bem correlacionados com a equação de estado de Peng-Robinson, usando parâmetros de interação binária entre  $\text{CO}_2$ +etanol e  $\text{CO}_2$ +diclorometano.

Abstract of Dissertation presented to Food Engineering Program as a partial fulfillment of the requirements for the Master in Food Engineering

## **RECRYSTALLIZATION OF THEOPHYLLINE USING PRESSURIZED CARBON DIOXIDE AS ANTI-SOLVENT**

Elton Franceschi

February/2006

Advisors: Cláudio Dariva

José Vladimir de Oliveira

**The objective of this work was to investigate the application of pressurized carbon dioxide as anti-solvent. The compound under analysis was theophylline, largely employed in pharmaceutical and food industry. Ethanol and dichloromethane were used as organic solvents in a mixture with volume ratio of 50%. The parameters investigated were: temperature (20 to 60 °C); initial concentration of theophylline in the organic solution (5 to 25 mg/ml); the organic solution flow rate (1 to 5 ml/min); the anti-solvent flow rate (20 to 50ml/min); length of the capillary tube (8 to 14 cm); diameter of the capillary tube (100 to 325 µm); rate of organic solvent extraction (5 to 20 ml/min) and pressure differential between the precipitation chamber and the exit of aspersion nozzle (40 to 110 bar). The results indicated that the parameters that presented influence on the final characteristics of the precipitated particles were temperature, initial concentration of the solution, solution and anti-solvent flow rate and pressure differential. It was possible to change the sticks-like morphology of the unprocessed theophylline to plate-**

like structures. In general, in all experimental conditions occurred a reduction in the mean size of theophylline particles, with length ranging between 2,7 and 70,3  $\mu\text{m}$  and width between 1,4 and 37,1  $\mu\text{m}$ , compared to the mean size of unprocessed theophylline particles around 244 x 38  $\mu\text{m}$ . This fact was confirmed by differential scanning calorimetry, where the precipitated particles presented lower fusion enthalpy compared to the unprocessed one. Besides the size reduction, the precipitated theophylline showed higher purity than unprocessed according to infrared analysis. A change in the crystalline structure was also observed through XRD analysis. The phase behavior of ternary and quaternary systems was also investigated with the aim of specifying the region of the phase diagram in which the precipitation occur. The range of temperature investigated was from 30 to 70  $^{\circ}\text{C}$  with  $\text{CO}_2$  compositions ranging between 33 and 97mol% maintaining constant the organic solvent/solute ratio. Vapor-liquid phase transitions were observed for all conditions investigated. The presence of theophylline in the ternary mixture showed a few influence on the phase behavior of the system. The experimental data of ternary system were well correlated with the Peng-Robinson equation of state using binary interaction parameters between  $\text{CO}_2$ +ethanol and  $\text{CO}_2$ +dichloromethane.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO _____	1
1.1. Objetivos _____	4
1.2. Referências Bibliográficas _____	5
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA _____	7
2.1. Métodos Experimentais para Obtenção de Micro Partículas Empregando Fluidos Pressurizados _____	11
2.1.1. Formação de Partículas Empregando Fluidos Supercríticos como Solventes _____	11
2.1.2. Formação de Partículas Empregando Fluidos Supercríticos como Solutos _____	14
2.1.3. Formação de Partículas Empregando Fluidos Sub ou Supercríticos como Anti-Solventes _____	15
2.2. Comportamento de Fases Relacionado ao Processo de Obtenção de Micro Partículas em Fluidos Pressurizados _____	24
2.3. Algumas Considerações a Respeito do Estado da Arte _____	27
2.4. Referências Bibliográficas _____	29
3. MATERIAIS E MÉTODOS _____	38
3.1. Especificação dos Materiais _____	38
3.2. Descrição do Aparato Experimental de Precipitação _____	40
3.3. Testes Preliminares _____	50
3.4. Planejamento Experimental _____	53



3.5. Técnicas Analíticas	59
3.5.1. Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	59
3.5.2. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	60
3.5.3. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	61
3.5.4. Análise Termogravimétrica (TGA)	62
3.5.5. Difração de Raios-X (XRD)	63
3.6. Procedimento Experimental	64
3.7. Algumas Considerações	69
3.8. Referências Bibliográficas	69
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	73
4.1. Medidas Experimentais do Comportamento de Fases	73
4.2. Modelagem Termodinâmica do Comportamento de Fases	81
4.3. Efeito dos Parâmetros Operacionais na Recristalização da Teofilina	84
4.3.1. Efeito da Temperatura	89
4.3.2. Efeito da Concentração de Teofilina na Solução	93
4.3.3. Efeito da Taxa de Adição da Solução e do Anti-Solvente	95
4.3.4. Efeito do Diferencial de Pressão	99
4.3.5. Morfologia das Partículas Precipitadas	101
4.4. Referências Bibliográficas	114
5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES	117
5.1. Conclusões	117
5.2. Sugestões para Trabalhos Futuros	118

APÊNDICE A – Aparato Experimental para Obtenção dos Dados de Equilíbrio de Fases _____	120
APÊNDICE B – Modelagem Termodinâmica dos Dados de Equilíbrio de Fases	128
APÊNDICE C – Características Dimensionais das Partículas de Teofilina _____	132
APÊNDICE D – Micrografias de MEV das Partículas de Teofilina _____	140

## LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Diagrama Esquemático da Técnica RESS _____	12
Figura 2.2 – Diagrama Esquemático da Técnica GAS _____	16
Figura 2.3 – Diagrama Esquemático da Técnica SAS ou ASES _____	18
Figura 2.4 – Diagrama Esquemático das Técnicas PCA e SEDS _____	19
Figura 3.1 – Estrutura Química da Teofilina _____	39
Figura 3.2 – Micrografia Eletrônica de Varredura da Teofilina não Processada com Ampliação de 40 vezes _____	39
Figura 3.3 – Diagrama do Aparato Experimental de Precipitação Utilizado ____	42
Figura 3.4 – Câmara de Precipitação _____	45
Figura 3.5 – Dispersão do Jato da Solução no Tubo Capilar _____	46
Figura 3.6 – Tubos Capilares Conectados aos <i>PEEK Tubing</i> _____	47
Figura 3.7 – Câmara de Precipitação Disposta Dentro da Cuba de Imersão _	48
Figura 3.8 – Filtro de Cobre Sinterizado (Esquerda) e Filtro Membrana (Direita) _____	48
Figura 3.9 – Vista Geral da Unidade de Precipitação _____	50
Figura 4.1 – Diagrama P-x-y Experimental para o Sistema CO <sub>2</sub> (1)+ Etanol(2) + Diclorometano(3) _____	75
Figura 4.2 – Comparação Entre Dados Deste Trabalho e da Literatura Para o Sistema Ternário CO <sub>2</sub> (1)+ Etanol(2) + Diclorometano(3) _____	76
Figura 4.3 – Comparação Entre os Dados Experimentais dos Sistemas Ternário CO <sub>2</sub> (1)+ Etanol(2) + Diclorometano(3) e Quaternário CO <sub>2</sub> (1)+ Etanol(2) + Diclorometano(3) + Teofilina(4) com Diferentes Concentrações de Teofilina _____	80

Figura 4.4 – Diagrama P-x-y Para o Sistema Ternário CO <sub>2</sub> (1) + Etanol(2) + Diclorometano (3). Dados Experimentais e Valores Calculados Pela EDE-PR _____	83
Figura 4.5 – Diagrama P-x-y para o Sistema Ternário CO <sub>2</sub> + Etanol + Diclorometano e Pontos de Operação das Diferentes Condições Experimentais na Precipitação de Teofilina. _____	88
Figura 4.6 – Fotomicrografias de MEV da Teofilina Precipitada a 20 e 60°C com Ampliação de 200 Vezes. (A) Experimento 2; (B) Experimento 9 _____	90
Figura 4.7 – Fotomicrografias de MEV da Teofilina Precipitada a 20 e 60°C, com Ampliação de 1000 Vezes. (A) Experimento 6; (B) Experimento 9 _____	92
Figura 4.8 – Fotomicrografias de MEV da Teofilina Precipitada com Concentração na Solução de 5 mg/ml (A), e com Concentração de 25 mg/ml (B) _____	94
Figura 4.9 – Fotomicrografias de MEV da Condição Experimental 13 (A); e da Condição Experimental 16 (B). Aumento de 1000 Vezes ____	97
Figura 4.10 – Fotomicrografias de MEV da Condição Experimental 2 (A); e da Condição Experimental 15 (B). Aumento de 200 Vezes ____	98
Figura 4.11 – Fotomicrografias de MEV da Condição Experimental 2 (A); 6 (B); 12 (C) e 16 (D). Aumento de 500 Vezes _____	100
Figura 4.12 – Comparação Entre a Morfologia da Teofilina não Processada (A); teofilina processada (B) e (C) e da literatura (D) _____	102
Figura 4.13 - Difratoogramas de Raios-X da Teofilina não Processada e da Condição Experimental 6 _____	103
Figura 4.14 - Difratoogramas de Raios-X da Teofilina não Processada e da Condição Experimental 13 _____	104

Figura 4.15 – Difrátogramas de Raios-X da Teofilina não Processada e da Condição Experimental 19 _____	104
Figura 4.16 – Curvas de DSC da Teofilina não Processada e das Condições Experimentais 6, 13 e 19 _____	106
Figura 4.17 – Espectro de FTIR da Teofilina não Processada e do Experimento 1 _____	108
Figura 4.18 – Espectro de FTIR da Teofilina não Processada e do Experimento 13 _____	108
Figura 4.19 – Espectro de FTIR da Teofilina não Processada e do Experimento 19 _____	109
Figura 4.20 – Comparação entre os Espectros de FTIR da Teofilina não Processada e da Teofilina Padrão ACROS _____	109
Figura 4.21 – Comparação entre os Espectros de FTIR da Condição Experimental 13 e da Teofilina Padrão ACROS _____	111
Figura 4.22 – Curvas de TG Referentes a Amostras da Teofilina não Processada e do Experimento 6 _____	112
Figura 4.23 – Curvas de TG Referentes a Amostras da Teofilina não Processada e do experimento 13 _____	112
Figura 4.24 – Curvas de TG Referentes a Amostras da Teofilina não Processada e do Experimento 19 _____	113
Figura A1 – Diagrama Esquemático do Aparato Experimental de Equilíbrio de Fases _____	120
Figura A2 – Célula de Equilíbrio de Volume Variável _____	122
Figura A3 – Pistão Utilizado na Célula de Equilíbrio _____	122
Figura A4 – Detalhe das Conexões de Fechamento da Célula com Respective Anéis de Vedação e Janelas de Safira _____	124

Figura A5 – Célula Conectada à Cuba de Imersão _____	125
Figura C1 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 1. (A) Comprimento; (B) Largura _____	133
Figura C2 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 2. (A) Comprimento; (B) Largura _____	133
Figura C3 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 3. (A) Comprimento; (B) Largura _____	134
Figura C4 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 5. (A) Comprimento; (B) Largura _____	134
Figura C5 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 6. (A) Comprimento; (B) Largura _____	134
Figura C6 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 7. (A) Comprimento; (B) Largura _____	135
Figura C7 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 8. (A) Comprimento; (B) Largura _____	135
Figura C8 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 9. (A) Comprimento; (B) Largura _____	135
Figura C9 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 10. (A) Comprimento; (B) Largura _____	136
Figura C10 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 11. (A) Comprimento; (B) Largura _____	136
Figura C11 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 12. (A) Comprimento; (B) Largura _____	136
Figura C12 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 13. (A) Comprimento; (B) Largura _____	137
Figura C13 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 14. (A) Comprimento; (B) Largura _____	137

Figura C14 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 15. (A) Comprimento; (B) Largura _____	137
Figura C15 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 16. (A) Comprimento; (B) Largura _____	138
Figura C16 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 17. (A) Comprimento; (B) Largura _____	138
Figura C17 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 18. (A) Comprimento; (B) Largura _____	138
Figura C18 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina do Experimento 19. (A) Comprimento; (B) Largura _____	139
Figura C19 – Distribuição de Tamanho das Partículas de Teofilina não Processada. (A) Comprimento; (B) Largura _____	139
Figura D1 – Condição Experimental 1. (A) Ampliação de 100 Vezes; (B) e (C) Ampliação de 1000 Vezes; (D) Ampliação de 2000 Vezes _	141
Figura D2 – Condição Experimental 2. (A) Ampliação de 200 Vezes; (B) Ampliação de 3000 Vezes; (C) e (D) Ampliação de 5000 Vezes	142
Figura D3 – Condição Experimental 3. (A) Ampliação de 100 Vezes; (B) Ampliação de 500 Vezes; (C) Ampliação de 1000 Vezes e; (D) Ampliação de 2000 Vezes _____	143
Figura D4 – Condição Experimental 5. (A) Ampliação de 200 Vezes; (B) Ampliação de 500 Vezes; (C) Ampliação de 3000 Vezes e; (D) Ampliação de 5000 Vezes _____	144
Figura D5 – Condição Experimental 6. (A) Ampliação de 200 Vezes; (B) Ampliação de 500 Vezes; (C) Ampliação de 2000 Vezes e; (D) Ampliação de 3000 Vezes _____	145
Figura D6 – Condição Experimental 7. (A) Ampliação de 200 Vezes; (B) e (C) Ampliação de 1000 Vezes e; (D) Ampliação de 3000 Vezes	146

Figura D7 – Condição Experimental 8. (A) Ampliação de 200 Vezes; (B) e (C) Ampliação de 1000 Vezes e; (D) Ampliação de 2000 Vezes	147
Figura D8 - Condição Experimental 9. (A) Ampliação de 200 Vezes; (B) Ampliação de 1000 Vezes; (C) Ampliação de 2000 Vezes e; (D) Ampliação de 3000 Vezes _____	148
Figura D9 – Condição Experimental 10. (A) Ampliação de 500 Vezes; (B) Ampliação de 1000 Vezes e; (C) e (D) Ampliação de 2000 Vezes _____	149
Figura D10 – Condição Experimental 11. (A) Ampliação de 500 Vezes; (B) e (C) Ampliação de 2000 Vezes e; (D) Ampliação de 3000 Vezes	150
Figura D11 – Condição Experimental 12. (A) Ampliação de 100 Vezes; (B) Ampliação de 1000 Vezes; (C) Ampliação de 2000 Vezes e; (D) Ampliação de 3000 Vezes _____	151
Figura D12 – Condição Experimental 13. (A) Ampliação de 1000 Vezes; (B) e (C) Ampliação de 2000 Vezes e; (D) Ampliação de 3000 Vezes _____	152
Figura D13 – Condição Experimental 14. (A) Ampliação de 500 Vezes; (B) Ampliação de 1000 Vezes; (C) Ampliação de 2000 Vezes e; (D) Ampliação de 3000 Vezes _____	153
Figura D14 – Condição Experimental 15. (A) Ampliação de 100 Vezes; (B) e (C) Ampliação de 500 Vezes e; (D) Ampliação de 1000 Vezes	154
Figura D15. Condição Experimental 16. (A) Ampliação de 200 Vezes; (B) Ampliação de 500 Vezes e; (C) e (D) Ampliação de 1000 Vezes	155
Figura D16. Condição Experimental 17. (A) Ampliação de 500 Vezes e; (B), (C) e (D) Ampliação de 2000 Vezes _____	156
Figura D17. Condição Experimental 18. (A) Ampliação de 500 Vezes; (B) Ampliação de 1000 Vezes; (C) Ampliação de 2000 Vezes e; (D) Ampliação de 5000 Vezes _____	157



- Figura D18. Condição Experimental 19. (A) Ampliação de 500 Vezes e; (B),  
(C) e (D) Ampliação de 1000 Vezes \_\_\_\_\_ 158
- Figura D19 – Teofilina não Processada. (A) Ampliação de 40 Vezes; (B)  
Ampliação de 500 Vezes; (C) Ampliação de 1000 Vezes e; (D)  
Ampliação de 3000 Vezes \_\_\_\_\_ 159

## LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Materiais Sólidos Precipitados Pelos Processos GAS, SAS, PCA, SEDS e ASES _____	21
Tabela 3.1 – Propriedades Termofísicas das Substâncias Utilizadas _____	39
Tabela 3.2 – Intervalo de Estudo das Variáveis _____	55
Tabela 3.3 – Matriz do Planejamento Experimental de Precipitação de Teofilina _____	56
Tabela 3.4 – Plano Experimental com as Variáveis Normalizadas _____	57
Tabela 4.1 – Dados Experimentais para o Sistema CO <sub>2</sub> (1) + Etanol (2) + Diclorometano (3) _____	74
Tabela 4.2 – Dados Experimentais para o Sistema CO <sub>2</sub> (1) + Etanol (2) + Diclorometano (3) + Teofilina (4) com Concentração de Teofilina de 5 mg/ml _____	78
Tabela 4.3 – Dados Experimentais para o Sistema CO <sub>2</sub> (1) + Etanol (2) + Diclorometano (3) + Teofilina (4) com Concentração de Teofilina de 25 mg/ml _____	79
Tabela 4.4 – Parâmetros de Interação para os Sistemas Binários CO <sub>2</sub> + Etanol e CO <sub>2</sub> + Diclorometano _____	82
Tabela 4.5 – Condições Experimentais e Resultados da Recristalização de Teofilina Empregando CO <sub>2</sub> Comprimido como Anti-Solvente _____	85
Tabela 4.6 – Efeitos Estimados das Variáveis Empregadas na Recristalização de Teofilina com Relação ao Tamanho de Partícula _____	86
Tabela 4.7 – Efeitos Estimados das Variáveis Empregadas na Recristalização de Teofilina com Relação à Distribuição de Tamanho _____	86
Tabela 4.8 – Efeitos Estimados das Variáveis Empregadas na Recristalização de Teofilina com Relação ao Grau de Aglomeração _____	87

Tabela 4.9 – Valores de Temperatura e Entalpia de Fusão das Amostras de Teofilina Recristalizada e Não Processada _____	107
Tabela C1 – Valores de Tamanho das Partículas de Teofilina Processada e Não Processada _____	132
Tabela D1 – Condições Experimentais e Resultados da Recristalização de Teofilina Empregando a Técnica Anti-Solvente _____	140

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

### *Gerais*

ACE = Acetona;

AGL = Grau de Aglomeração;

ASES = Sistema de Extração de Solvente em Aerossol;

CS = Concentração da Solução (mg/ml);

d = Distância Interplanar (Å)

DCM = Diclorometano;

DMF = Dimetilformamida;

DMSO = Dimetilsulfóxido;

DSC = Calorimetria Diferencial de Varredura;

DTP = Distribuição de Tamanho de Partícula ( $\mu\text{m}$ );

EDE-PR = Equação de Estado de Peng-Robinson;

ELV = Equilíbrio Líquido-Vapor;

EtOH = Etanol;

$\hat{f}_i$  = Fugacidade do Componente i na Mistura;

FO = Função Objetivo;

FSC = Fluido Supercrítico;

FTIR = Espectroscopia de Infravermelho;

GAS = Gás Anti-Solvente;

$k_{ij}$  = Parâmetro Atrativo de Interação Binária;

$l_{ij}$  = Parâmetro Repulsivo de Interação Binária;

L = Comprimento do Tubo Capilar (cm);

LV = Transição de Fases do Tipo Líquido-Vapor;

MeOH = Metanol;

MEV = Microscopia Eletrônica de Varredura;

MM = Massa Molar (g/gmol);

N = Número de Moles;

nc = Número de Componentes de um Sistema;

NMP = N-metilpirrolidona;

Nrep = Número de Experimentos Realizados em uma Mesma Condição Experimental;

P = Pressão (bar);

PB = Ponto de Bolha;

PCA = Precipitação com Anti-Solvente Comprimido;

PGSS = Partículas a Partir de Soluções Saturadas de Gás;

PLGA = *Poly(Lactide-co-Glycolide)*;

PO = Ponto de Orvalho;

$\dot{q}_{\text{SOL}}$  = Taxa de Adição da Solução;

$\dot{q}_{\text{CO}_2}$  = Taxa de Adição de Dióxido de Carbono (ml/min);

$\dot{q}_s$  = Taxa de Secagem (ml/min);

r = Coeficiente de Regressão;

R = Constante Universal dos Gases Ideais ( $83,14 \text{ cm}^3 \cdot \text{bar} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ );

RESS = Rápida Expansão de Soluções Supercríticas;

SAS = Anti-Solvente Supercrítico;

SEDS = Dispersão de Solução Aumentada por Fluidos Supercríticos;

T = Temperatura (°C);

TG = Termogravimetria;

TGA = Análise Termogravimétrica;

TP = Tamanho de Partícula ( $\mu\text{m}$ );

v = Volume Molar;

$x_i$  = Composição Molar do Componente “i” da Mistura na Fase Líquida;

$\bar{X}$  = Valor Médio da Resposta X;

XRD = Difração de Raios-X;

$y_i$  = Composição Molar do Componente “i” da Mistura na Fase Vapor;

$\bar{Y}$  = Valor Médio da Resposta Y;

$z_i$  = Composição Molar Global do Componente “i” na Mistura;

$\Delta P$  = Delta de Pressão (bar);

$\Delta h$  = Variação de Entalpia (J/g);

#### *Subscritos*

b = Ebulição;

c = Propriedade Crítica;

i = i-ésimo Componente de uma Mistura;

j = j-ésimo Componente de uma Mistura;

P = Pressão (bar);

r = Propriedade Reduzida;

#### *Sobrescritos*

exp = Valores Experimentais;

mod = Quantidade Avaliada por um Modelo;

V = Fase Vapor;

L = Fase Líquida;

*Símbolos Gregos*

$\phi$  = Diâmetro Interno do Tubo Capilar ( $\mu\text{m}$ );

$\hat{\phi}_i$  = Coeficiente de Fugacidade do Componente i na Mistura;

$\lambda$  = Comprimento de Onda dos Raios-X;

$\mu$  = Potencial Químico;

$\theta$  = Ângulo de Incidência dos Raios-X Sobre um Plano;

$\rho$  = Densidade ( $\text{g}/\text{cm}^3$ );

$\sigma$  = Desvio Padrão;

$\omega$  = Fator Acêntrico;

## 1. INTRODUÇÃO

As metilxantinas são alcalóides amplamente usados na dieta humana. São encontrados naturalmente em alimentos como café, guaraná, chocolate e erva-mate. Dentre as principais destacam-se a cafeína (1,3,7-trimetilxantina), a teobromina (3,7-dimetilxantina) e a teofilina (1,3-dimetilxantina), sendo esta última produzida também por métodos sintéticos. Nos últimos anos, derivados de xantinas têm recebido grande atenção pelas indústrias de alimentos e nutrição devido a estes compostos causarem vários efeitos fisiológicos (Thomas *et al.*, 2004). Devido a este crescente mercado, pesquisas recentes têm se dedicado a uma eficiente extração e separação com o intuito de recuperar estes produtos de alto valor agregado (McDiffett, 2004).

A teofilina possui efeito broncodilatador, é estimulante e acelerador cardíaco. Possui também uma estreita faixa terapêutica com uma pequena diferença entre benefícios terapêuticos e efeitos toxicológicos. É um composto com uma meia-vida curta, conseqüentemente, preparações para liberação no organismo são requeridas para serem administradas em múltiplas doses diárias (Subra *et al.*, 2005). Para a formulação de tais preparações de teofilina visando a sua biodisponibilidade e funcionalidade é necessário que se tenha partículas com características controladas de tamanho, distribuição de tamanhos e morfologia.

A produção de micro e nano partículas com características controladas vem despertando grande interesse na área alimentícia e nutracêutica. O fator chave que determina a funcionalidade e as propriedades de aplicação de um determinado material sólido micro ou nano particulado é o tamanho de partícula (TP), a distribuição de tamanho de partícula (DTP), a morfologia e a configuração da rede cristalina (Hong *et al.*, 2000).

Muitas técnicas ainda hoje são usadas para a produção de micro e nano partículas, incluindo *spray drying* e moagem ultrafina. A maior desvantagem destas técnicas é que uma larga distribuição de tamanho das partículas é obtida, onde somente uma pequena fração das partículas é produzida na faixa micrométrica ou nanométrica. O emprego de temperaturas, da ordem de 100 °C, para o



processamento por *spray drying* torna esta técnica pouco atrativa para compostos termo-sensíveis. Na moagem, um grande *stress* mecânico é causado, podendo modificar a estrutura das partículas produzidas.

Partículas ultrafinas podem também ser preparadas utilizando o processo de precipitação que emprega anti-solventes líquidos. As limitações primárias desta técnica incluem dificuldades em conter e controlar o crescimento das partículas e uma eliminação efetiva dos solventes líquidos das partículas (He *et al.*, 2004). Conseqüentemente, altos custos de operação, etapas pós-processamento e baixos rendimentos estão associados a estas técnicas.

Uma vez que partículas com tamanho nanométrico ou de alguns micras são muito difíceis de serem obtidas usando métodos tradicionais, várias técnicas baseadas em fluidos supercríticos têm sido propostas no sentido de explorar as características de manipulação do poder solvente e da alta difusividade que são peculiares dos fluidos nas proximidades do ponto crítico (Reverchon *et al.*, 2003). O uso de fluidos sub ou supercríticos como solventes ou anti-solventes na produção de partículas foi demonstrado por diversos pesquisadores como útil na modificação das propriedades de materiais como tamanho de partícula, distribuição de tamanho, hábito cristalino e morfologia. Outra característica destas técnicas reside na eficiente separação do solvente e do anti-solvente das partículas após a precipitação. É possível, então, evitar resíduos de solventes no produto e oferecer um reaproveitamento potencialmente vantajoso do solvente e do anti-solvente (Rantakylä *et al.*, 2002).

O fluido mais amplamente utilizado na tecnologia supercrítica é o dióxido de carbono, por este possuir propriedades críticas amenas ( $T_c = 31\text{ °C}$  e  $P_c = 73,8\text{ bar}$ ). Assim, o  $\text{CO}_2$  pode ser empregado para o processamento de compostos termo-sensíveis, além de oferecer os benefícios adicionais de ser atóxico, não inflamável, ambientalmente aceitável e de baixo custo. A maioria dos estudos presentes na literatura utiliza  $\text{CO}_2$  como solvente ou anti-solvente na produção de micro e nano partículas.

As técnicas de recristalização que empregam fluidos pressurizados são denominadas de RESS (Rápida Expansão de Soluções Supercríticas) que emprega

o fluido como solvente; PGSS (Partículas a partir de Soluções Saturadas de Gás) que utiliza os fluidos pressurizados como solutos; e GAS (Gás Anti-Solvente) que utiliza o fluido como anti-solvente. Esta última possui algumas variantes, dependendo do modo de operação, tais como o contato do fluido em estado supercrítico com a solução contendo o material a ser precipitado, gerando a técnica SAS (Anti-Solvente Supercrítico). Quando a solução é aspergida para dentro de uma câmara contendo o anti-solvente, a técnica é chamada PCA (Precipitação com Anti-solvente Comprimido). Em outra situação, quando a solução e o anti-solvente são concomitantemente, porém separadamente aspergidos para dentro da câmara de precipitação, esta técnica recebe o nome de ASES (Sistema de Extração de Solvente em Aerossol); ou ainda quando a solução e o anti-solvente são aspergidos simultaneamente por bocais coaxiais a técnica recebe o nome de SEDS (Dispersão da Solução Aumentada por Fluidos Supercríticos).

Independentemente da técnica empregada para a recristalização de materiais sólidos, o comportamento de fases do sistema envolvido deve ser conhecido para uma melhor compreensão do mecanismo de formação das partículas e para determinar as condições de operação mais satisfatórias durante a precipitação (Pérez de Diego *et al.*, 2005).

Recentemente, Subra *et al.* (2005) investigaram a influência dos parâmetros de processo na recristalização de teofilina empregando a técnica anti-solvente. O comportamento de fases do sistema solvente/anti-solvente/soluto foi investigado por estes autores com o objetivo de verificar qual o papel do comportamento de fases nas características finais do material precipitado. Foram exploradas condições no diagrama de fases que levaram à precipitação em uma e em duas fases. Dependendo destas condições, foi verificada a ocorrência de dois diferentes mecanismos de mistura que influenciaram largamente no tamanho e grau de agregação das partículas precipitadas.

Apesar de em outros países, estudos avançados com tais técnicas estarem em vigor, no Brasil ainda não se tem conhecimento da utilização de fluidos pressurizados na recristalização de materiais sólidos. Isto é evidenciado por Rosa e Meireles (2005) que fizeram uma ampla revisão a respeito das produções científicas

de 1994 até 2003 na área de fluidos supercríticos no Brasil. De 2003 até o presente momento, uma busca aprofundada na literatura não evidencia trabalhos realizados nesta área no Brasil, com exceção do trabalho de Oliveira *et al.* (2005) que fizeram uma modificação na técnica RESS e realizaram a precipitação de partículas de polipropileno.

Outro fator extremamente importante diz respeito a análises da estrutura interna, cristalinidade e pureza das partículas oriundas das técnicas que empregam fluidos comprimidos para recristalização. A grande maioria dos trabalhos presentes na literatura avalia o efeito dos parâmetros operacionais, apenas com relação ao tamanho, distribuição de tamanho, aglomeração e morfologia das partículas precipitadas não levando em conta algumas características químicas das partículas precipitadas. Algumas vezes, a escolha dos valores dos parâmetros operacionais para produzir partículas com características externas como tamanho e aglomeração controlados, pode influenciar negativamente nas características internas das partículas e, conseqüentemente, tornar inviável a técnica de precipitação empregada.

### 1.1. Objetivos

Dentro deste contexto, o objetivo geral deste trabalho é construir e validar uma unidade versátil e multi-propósito que permita a precipitação de materiais sólidos pela técnica anti-solvente. A teofilina foi escolhida como sólido modelo para a validação da técnica, dada a importância de tal composto para a área alimentícia.

A influência dos parâmetros de operação com relação a tamanho médio, distribuição de tamanho, aglomeração e morfologia das partículas de teofilina recristalizadas será verificada por Microscopia Eletrônica de Varredura. Objetiva-se ainda neste trabalho analisar as partículas recristalizadas por técnicas como Difração de Raios-X, Espectroscopia na região do Infravermelho, Calorimetria Diferencial de Varredura e Termogravimetria para verificar possíveis modificações nas características internas das partículas, bem como a ocorrência de purificação do material precipitado, uma vez que a literatura é escassa em relação a estas análises.

O estudo do comportamento de fases do sistema envolvido na recristalização da teofilina também faz parte do escopo deste trabalho, objetivando fornecer suporte ao entendimento do mecanismo de precipitação.

Para a apresentação deste trabalho, adotou-se o seguinte esquema expositivo: no Capítulo 2 é apresentada uma breve revisão da literatura com respeito às técnicas disponíveis para a precipitação de materiais sólidos empregando fluidos pressurizados, bem como os diferentes materiais processados por estas técnicas no decorrer dos últimos anos. No Capítulo 3 é apresentada uma descrição dos materiais empregados, do método e do procedimento experimental utilizados para a precipitação de teofilina, bem como o procedimento estatístico adotado para analisar os resultados e também os métodos analíticos empregados para a caracterização do material precipitado. Os resultados obtidos com relação ao comportamento de fases e recristalização com CO<sub>2</sub> pressurizado são relatados e discutidos no Capítulo 4 e, por fim, no Capítulo 5, são apresentadas as conclusões e sugestões pertinentes para a continuidade do trabalho.

## 1.2. Referências Bibliográficas

HE, W.Z.; SUO, Q.L.; JIANG, Z.H.; SHAN, A.; HONG, H.L., **Precipitation of ephedrine by SEDS process using a specially designed prefilming atomizer.** Journal of Supercritical Fluids, v. 31, p. 101 – 110, 2004.

HONG, L.; GUO, J.; GAO, Y.; YUAN, W. K., **Precipitation of microparticulate organic pigment powders by a supercritical antisolvent process.** Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 39, p. 4882 – 4887, 2000.

McDIFFETT, D., **Thermodynamic modeling of binary and ternary systems of interest to GAS antisolvent precipitation.** Ph.D. Thesis, Raleigh, North Carolina, 2004.

- OLIVEIRA, J.V.; PINTO, J.C.; DARIVA, C., **Application of a modified RESS process for polypropylene microparticle production.** Fluid Phase Equilibria, v. 228-229, p. 381 – 388, 2005.
- PÉREZ DE DIEGO, Y.; WUBBOLTS, F.E.; WITKAMP, G.J.; DE LOOS, Th.W.; JANSSENS, P.J., **Measurements of the phase behavior of the system dextran/DMSO/CO<sub>2</sub> at high pressures.** Journal of Supercritical Fluids, v. 35, p. 1 – 9, 2005.
- RANTAKYLÄ, M.; JÄNTTI, M.; AALTONEN, O.; HURME, M., **The effect of initial drop size on particle size in the supercritical antisolvent precipitation (SAS) technique.** Journal of Supercritical Fluids, v. 24, p. 251 – 263, 2002.
- REVERCHON, E.; DE MARCO, I.; CAPUTO, G.; DELLA PORTA, G., **Pilot scale micronization of amoxicillin by supercritical antisolvent precipitation.** Journal of Supercritical Fluids, v. 26, p. 1 – 7, 2003.
- ROSA, P.T.V.; MEIRELES, M.A.A., **Supercritical technology in Brazil: system investigated (1994 – 2003).** Journal of Supercritical Fluids, v. 34, p. 109 – 117, 2005.
- SUBRA, P.; LAUDANI, C.G.; GONZÁLEZ, A.V.; REVERCHON, E., **Precipitation and phase behavior of theophylline in solvent-supercritical CO<sub>2</sub> mixtures.** Journal of Supercritical Fluids, v. 35, p. 95 – 105, 2005.
- THOMAS, J.B.; YEN, J.H.; SCHANTZ, M.M.; PORTER, B.J.; SHARPLESS, K.E. **Determination of caffeine, theobromine, and theophylline in standard reference material 2384, baking chocolate, using reversed-phase liquid chromatography.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, V. 52, P. 3259 – 3263, 2004.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A busca incessante por produtos de alta qualidade associada a alta tecnologia e a demanda por tecnologias “limpas” tem sido objeto de estudo e desenvolvimento de novos processos e materiais nos últimos anos. Como consequência, o campo da nanotecnologia e nano-materiais vêm alcançando um rápido desenvolvimento. Dentro deste cenário, investimentos consideráveis em ciência e tecnologia vêm sendo realizados.

A produção de materiais sólidos com propriedades e características específicas é muito importante para vários segmentos industriais, tais como os de catalisadores, materiais cerâmicos, precursores de supercondutores, explosivos, corantes alimentícios, bio-polímeros, pigmentos e fármacos, entre outros. O fator chave que determina a funcionalidade e as propriedades de aplicação de um determinado material sólido micro ou nano particulado é o tamanho de partícula (TP), a distribuição de tamanho de partícula (DTP), a morfologia e configuração da rede cristalina (Hong *et al.*, 2000). Em geral, dependendo da aplicação, são requeridas partículas monodispersas em relação a tamanho e distribuição de tamanho, bem como composição e morfologia características (Sarkari *et al.*, 2000).

Existem muitas técnicas convencionais para a cominuição de materiais, tais como, *spray drying*, recristalização por solvente orgânico, moagem mecânica e liofilização. Estes métodos possuem, porém, certas limitações restringindo bastante sua aplicação para determinados tipos de materiais quando há a necessidade de alto grau de pureza e/ou de tamanho e distribuição de tamanho de partículas controlado, bem como controle na morfologia. A aplicação destes métodos clássicos de precipitação resulta na produção de partículas não uniformes e com larga distribuição de tamanho (Henezka *et al.*, 2005). Os materiais produzidos por estas técnicas usualmente requerem etapas adicionais de secagem e micronização, o que complica o processo e, às vezes, torna-o inviável na tentativa de produzir partículas micrométricas ou nanométricas (Reverchon, 2002).

A produção de partículas com tamanho e distribuição de tamanho controlados, com aplicações na área farmacêutica, tem sido alvo de várias pesquisas para o desenvolvimento de nano partículas poliméricas biodegradáveis. Tais investigações são devidas as aplicações de tais compostos em formulações de liberação controlada de princípios ativos ou para permitir o uso de uma rota de administração mais apropriada. Nestes casos, as técnicas tradicionais possuem limitações que incluem uso excessivo de solvente, acarretando grandes concentrações residuais destes no produto final, degradação química e térmica do soluto e dificuldades no controle do tamanho e distribuição de tamanho das partículas durante o processamento (Jarmer *et al.*, 2003; Elvassore *et al.*, 2003).

Nos últimos anos, muito esforço tem sido devotado para desenvolver formulações próprias para a liberação controlada de drogas. Em particular, micro e nano partículas poliméricas têm sido utilizadas com sucesso na preparação de sistemas de liberação contínua de drogas, aumentando a performance terapêutica quando comparada a formulações tradicionais. Tipicamente, estes tipos de sistemas são produzidos processando polímeros biodegradáveis e biocompatíveis de acordo com técnicas tradicionais. Contudo, estas técnicas são pouco flexíveis e os produtos finais são freqüentemente caracterizados por alto conteúdo de solvente residual associado a riscos toxicológicos, baixa quantidade do princípio ativo incorporado, desnaturação ou degradação, além de propriedades físicas inadequadas como tamanho e morfologia fora da faixa desejável (Caliceti *et al.*, 2004).

No setor de pigmentos as propriedades finais dos sistemas pigmentados são uma função das propriedades físicas do material incluindo distribuição de tamanho de partícula, morfologia e configuração cristalina, sendo que tais características são dependentes da forma com que o pigmento é gerado. Geralmente, recristalização através de solução orgânica, *spray drying* e cominuição mecânica em produção industrial, são utilizadas para a produção de partículas de corantes. Porém, tais métodos produzem materiais com ampla faixa de distribuição de tamanho, além da poluição ambiental associada ao uso de solventes orgânicos (Suo *et al.*, 2005).

A busca por alta rentabilidade na agricultura implica na disponibilidade de mais produtos ativos em pesticidas com efeitos de maior duração. Uma redução da

freqüência no tratamento é econômica e ambientalmente de interesse no sentido de reduzir a quantidade necessária da substância ativa e o custo de mão de obra. Neste contexto, o sistema de liberação controlada de um herbicida parece oferecer estas vantagens quando comparado às formulações convencionais (Taki *et al.*, 2001). Nestes casos de liberação controlada, formulações de herbicidas, repelentes de insetos e fungicidas na forma de micro cápsulas se fazem necessárias. Porém, estas formulações são convencionalmente baseadas em processos mecânicos, químicos e físico-químicos. A maior desvantagem destes métodos convencionais é que eles geralmente empregam quantidades consideráveis de solventes orgânicos (Badens *et al.*, 2001).

No sentido de obter produtos com alta qualidade, aumentar a vida de prateleira de alimentos perecíveis e até mesmo incorporar vitaminas e compostos nutracêuticos em alguns alimentos, a indústria alimentícia vem utilizando formulações na faixa micrométrica. Tais formulações empregam, geralmente, um bio-polímero contendo algum tipo de princípio ativo. Estes princípios ativos podem atuar como agentes antimicrobianos, realçadores de cor e sabor ou até mesmo como complemento na dieta humana. As técnicas convencionais utilizadas neste segmento tornam-se onerosas no sentido de proporcionar insumos com alto grau de pureza e com características adequadas, necessárias para fazer com que estes insumos possam ser utilizados em alimentos. Rígidas regulamentações no uso de solventes orgânicos e seu nível residual nos produtos finais são as maiores limitações destas técnicas (Vemavarapu *et al.*, 2005).

Com o objetivo de satisfazer as necessidades dos segmentos industriais que utilizam materiais sólidos com características controladas como tamanho e distribuição de tamanho de partículas, morfologia e estrutura cristalina, métodos alternativos de preparação de materiais, empregando a tecnologia de fluidos sub e/ou supercríticos, têm sido estudados nos últimos anos. As investigações apontam para uma nova e interessante rota para a produção de partículas, sanando muitas das deficiências dos métodos convencionais.

Processos empregando fluidos supercríticos fornecem micro ou até mesmo nano partículas com estreita distribuição de tamanhos. Além disso, várias outras



vantagens podem ser observadas dependendo da escolha da configuração do processo: alta pureza dos produtos, controle do polimorfismo dos cristais, possibilidade de processar moléculas termolábeis, processo de um único estágio e tecnologia ambientalmente aceitável (Fages *et al.*, 2004).

Até a década de 80, os processos envolvendo tecnologia supercrítica estiveram focados principalmente em extração e fracionamento; porém, nos últimos anos, o interesse em processamento de materiais com fluidos supercríticos tem também despertado interesse em outras áreas (Sihvonen *et al.*, 1999). Apesar de o uso de fluidos supercríticos como meio propício para a formação de materiais particulados ser recente, comparativamente com suas aplicações na área de extração ou separação, a primeira publicação com respeito à formação de partículas, segundo Jung e Perrut (2001) e Marr e Gamse (2000), foi descrita por Hanay e Hogarth em 1879 que detectaram a formação de “neve” pela rápida redução da pressão de uma solução binária.

A literatura indica um considerável aumento da aplicação da tecnologia supercrítica para a produção de partículas a partir do final da década de 80. Boa parte dos trabalhos são focados no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e na elaboração de polímeros, para a produção de compósitos polímero-fármaco ou para a cobertura de superfícies (Subra e Jestin, 1999).

Mais recentemente, estudos apontam para um futuro promissor na aplicação da tecnologia supercrítica para a produção de novos ingredientes micro e nano particulados para liberação controlada na área alimentícia e nutracêutica, sendo um mercado crescente na substituição de produtos obtidos com solventes orgânicos e propondo novos produtos de alta qualidade (Sihvonen *et al.*, 1999; Perrut, 2000).

Há uma ampla gama de componentes que podem ser usados como fluidos supercríticos. Contudo, do ponto de vista farmacêutico, nutracêutico e alimentício, o mais amplamente usado é o dióxido de carbono devido às suas características tais como ser atóxico, não reativo, ambientalmente aceitável e não inflamável. O fato de possuir também como característica desejável temperatura e pressão críticas relativamente baixas ( $T_c = 31,1 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $P_c = 72 \text{ bar}$ ), torna tal solvente adequado para o processamento de compostos termolábeis (Mukhopadhyay, 2000).

Beckman (2004) apresenta uma ampla revisão concernente à utilização de CO<sub>2</sub> nos mais diferentes processos, revelando uma permeação deste fluido por diversas áreas industriais como farmacêutica, alimentícia, nutracêutica, polimérica, catalítica, dentre outras. O autor conclui que uma cuidadosa aplicação da tecnologia que utiliza tal fluido pode resultar em produtos e processos “limpos”, mais baratos e de alta qualidade.

A literatura apresenta diferentes técnicas experimentais que utilizam fluidos sub ou supercríticos para a recristalização dos mais diversos tipos de materiais orgânicos e inorgânicos. A seguir, é apresentada uma breve explanação sobre as técnicas empregadas em estudos experimentais de recristalização a altas pressões.

## **2.1. Métodos experimentais para obtenção de micro partículas empregando fluidos pressurizados**

Várias técnicas de micronização têm sido propostas na literatura levando em consideração as características específicas dos fluidos sub e/ou supercríticos tais como fácil manipulação da densidade destes fluidos. Estas técnicas podem ser divididas em três categorias principais, as quais preferencialmente empregam CO<sub>2</sub> como fluido pressurizado, seja como solvente, como soluto ou como anti-solvente.

### *2.1.1. Formação de partículas empregando fluidos supercríticos como solventes*

Esta técnica envolve a precipitação do soluto presente em uma solução supercrítica homogênea pela rápida expansão desta a condições ambientes de temperatura e pressão. Esta técnica é chamada de Rápida Expansão de Soluções Supercríticas (RESS) e, segundo Jung e Perrut (2001), o trabalho pioneiro utilizando esta técnica foi realizado por Krukonis em 1984, na recristalização de beta-estradiol, ferroceno e *dodecanolactam* entre outros.

A expansão de soluções supercríticas leva à perda do poder solvente do fluido supercrítico e, conseqüentemente, à precipitação do soluto. Rápidas

expansões, da ordem de  $10^{-5}$  s, podem ser alcançadas em bocais e capilares, levando a altas supersaturações e conseqüentemente a minúsculas partículas. Ressalta-se também que a redução da pressão é uma perturbação mecânica que ocorre na velocidade do som, favorecendo a rápida obtenção de condições uniformes dentro do fluido em expansão. Esta combinação de elevadas supersaturações e condições uniformes do meio em nucleação é uma característica peculiar do processo RESS, que pode, em princípio, ser designado para produzir partículas minúsculas e monodispersas com estreita distribuição de tamanhos (Debenedetti *et al.*, 1993). A morfologia do material sólido resultante, cristalina ou amorfa, depende da estrutura química do material e dos parâmetros do processo de RESS, como temperatura, queda de pressão, geometria e dimensões do bocal, concentração da solução entre outros.

A Figura 2.1 mostra a idéia básica da técnica RESS. Um composto sólido é solubilizado em um fluido supercrítico em um vaso de extração a temperatura e pressão pré-determinadas. Após, esta solução é despressurizada ou expandida repentinamente a condições ambientes no vaso de expansão por intermédio de um bocal, causando rápida e uniforme nucleação do material sólido e, como conseqüência produzindo partículas de tamanho microscópico com estreita distribuição de tamanho de partícula.

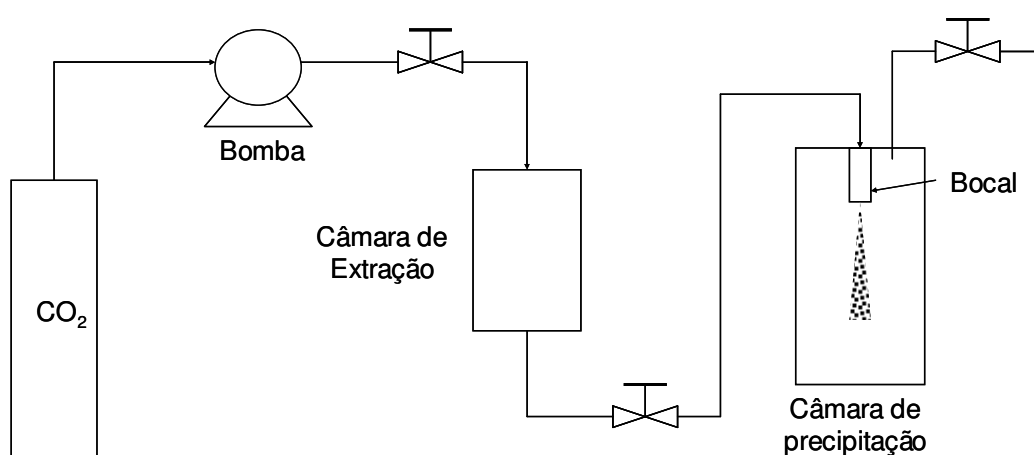


Figura 2.1 – Diagrama esquemático da técnica RESS.

A linha que vai da câmara de extração até a entrada da câmara de expansão é chamada de dispositivo de pré-expansão. Tal dispositivo normalmente é um tubo espiral alongado, possuindo as mesmas dimensões das demais linhas. Este dispositivo é usualmente mantido a aproximadamente 50 °C acima da temperatura da câmara de extração pelo uso de uma fita de aquecimento ou por um banho termostático ou forno. Neste sentido, precipitações prematuras do soluto nas linhas podem ser evitadas, exceto em situações onde o soluto exhibe comportamento retrógrado nesta faixa de temperatura.

Na câmara de expansão, a solução é expandida através de um dispositivo de restrição de fluxo. Este dispositivo limita o crescimento das partículas após o processo de nucleação afetando a dinâmica da expansão do jato. O efeito Joule-Thompson, resultante da grande expansão volumétrica na saída do dispositivo de restrição, causa uma queda na temperatura, podendo até levar ao congelamento do solvente e o conseqüente entupimento do dispositivo.

Durante o projeto deste processo, é necessário que se tenha o melhor entendimento possível com relação ao que ocorre antes do bocal, isto é, durante o passo de extração. Conseqüentemente, é importante tanto coletar dados de equilíbrio da literatura quando estão disponíveis, ou realizar experimentos acerca da solubilidade do soluto no fluido supercrítico (Fages *et al.*, 2004).

Infelizmente, muitos compostos polares e de alto peso molecular possuem solubilidade extremamente baixa em fluidos supercríticos, especialmente no CO<sub>2</sub>. Isto faz com que a técnica RESS possua algumas limitações, tais como, a alta faixa de pressão necessária para obter solubilidades adequadas, a alta taxa de fluxo do fluido e o modo de operação do processo que é feito de forma descontínua.

Como regra geral, no entanto, se o soluto possuir uma solubilidade significativa no fluido supercrítico, a técnica RESS poderá ser a primeira escolha para a obtenção de partículas devido a sua simplicidade (Shariati e Peters, 2003).

Para um melhor entendimento a respeito da técnica Jung e Perrut (2001) apresentam uma revisão que descreve a história da técnica, bem como os materiais processados. Outras revisões também são apresentadas por Shariati e Peters (2003) que fornecem uma visão geral da técnica, e Yeo e Kiran (2005), que focam

especificamente para a formação de partículas de polímeros para a área farmacêutica. Vemavarapu *et al.* (2005) fornecem em sua revisão informações e recursos necessários para a pesquisa na formação de partículas empregando fluidos supercríticos. Estes autores comentam também os vários estágios envolvidos na formação de partículas como coleta, expansão, pré-expansão entre outros.

### *2.1.2. Formação de partículas empregando fluidos supercríticos como solutos*

A técnica PGSS (Partículas de Soluções Saturadas de Gás) emprega fluidos sub ou supercríticos como soluto. Esta técnica é indicada para produzir partículas de materiais que absorvem fluidos supercríticos em altas concentrações. Embora a execução em aplicações industriais esteja voltada atualmente, na maior parte, em materiais não poliméricos, a técnica é bastante promissora e é altamente satisfatória para a produção de polímeros na forma de pó, particularmente para aplicações de recobrimento de partículas (Yeo e Kiran, 2005).

O princípio da técnica PGSS e os parâmetros de operação diferem muito pouco da técnica RESS. Porém, aqui, o fluido supercrítico ou gás comprimido, é que é dissolvido em um material sólido fundido e esta mistura a alta pressão é rapidamente despressurizada por intermédio de um bocal acarretando na formação de partículas por precipitação. Esta técnica é especialmente promissora para a impregnação de ingredientes ativos em matrizes poliméricas. Os princípios governantes envolvem separação de fases induzida pela pressão, temperatura e solvente.

As vantagens desta técnica são a baixa demanda de gás e a reduzida pressão de operação. Porém, o fato de que poucas substâncias podem ser fundidas a altas temperaturas sem a ocorrência de alterações químicas ou físicas limita a utilização da técnica. Sendo assim, podem ser processados somente compostos que possuem temperatura de fusão relativamente baixa, sendo praticamente descartados, mais uma vez, os compostos termolábeis.

### 2.1.3. Formação de partículas empregando fluidos sub ou supercríticos como anti-solventes

Esta última categoria utiliza fluidos pressurizados ou supercríticos como anti-solventes, causando a precipitação do substrato dissolvido inicialmente em uma solução orgânica. Esta categoria é empregada para sólidos que são praticamente insolúveis em fluidos supercríticos. Diferentes siglas são utilizadas pela literatura para esta categoria, tais como GAS, SAS, PCA, SEDS e ASES. Porém, a principal diferença entre estes processos é a maneira como ocorre o contato entre a solução orgânica e o anti-solvente comprimido.

O princípio básico das técnicas anti-solvente reside no fato que o soluto seja completamente miscível no solvente orgânico e imiscível ou muito pouco miscível no anti-solvente e, ainda, que o solvente orgânico possua uma afinidade maior pelo anti-solvente do que pelo soluto. Desta forma, quando a solução contendo o soluto é posta em contato com o anti-solvente, a solubilidade do soluto no solvente orgânico é drasticamente reduzida, devido ao anti-solvente causar um decréscimo no poder de solvatação do solvente orgânico, levando à precipitação do soluto na forma particulada.

A técnica de precipitação GAS (Gás Anti-Solvente) foi o primeiro método descrito empregando anti-solvente pressurizado. Este método foi descrito por Gallagher *et al.* (1989) que demonstraram que a taxa de adição de um gás anti-solvente pode ser programada para controlar a morfologia, tamanho e distribuição de tamanho dos cristais sob uma ampla faixa. Estes autores aplicaram esta propriedade para recrystalizar explosivos de difícil cominuição. A Figura 2.2 apresenta um diagrama esquemático da técnica GAS.

Nesta técnica a solução é introduzida em uma câmara, normalmente de aço inox, com temperatura controlada. Então, o anti-solvente é adicionado ou borbulhado pelo fundo da câmara através de um filtro dispersor a uma taxa constante pré-determinada e na temperatura em que a operação é realizada.

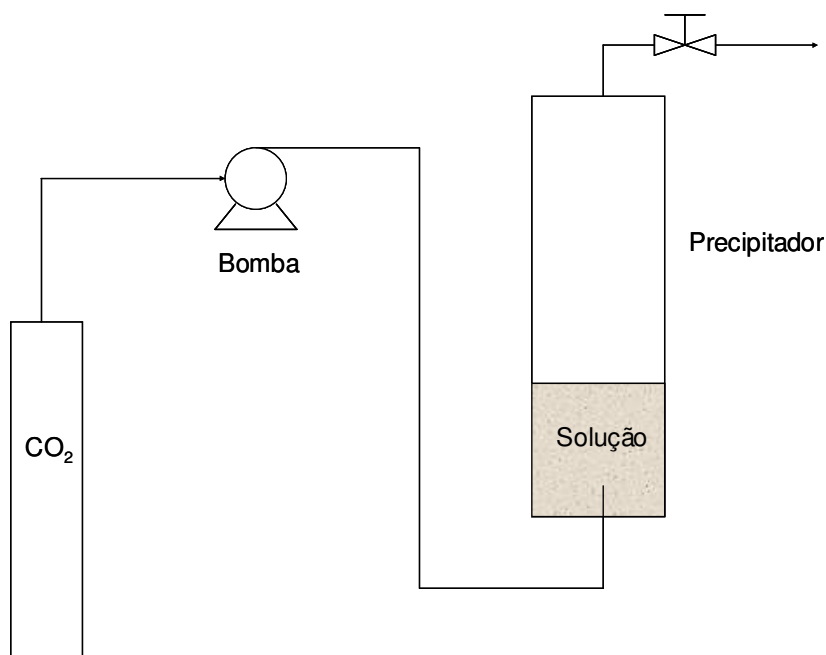


Figura 2.2 – Diagrama esquemático da técnica GAS.

O anti-solvente é introduzido até que a pressão alcance o valor final pré-definido causando a expansão da solução líquida. A partir daí, uma válvula de saída é aberta e anti-solvente puro é adicionado com o objetivo de retirar todo o solvente orgânico de dentro da câmara de precipitação. Nesta etapa, a pressão e a temperatura são mantidas constantes. O último passo é a despressurização da câmara e a coleta do material precipitado.

Nesta técnica as características das partículas podem ser ajustadas pela temperatura, pressão, taxa de adição do anti-solvente e, em alguns casos, pela agitação mecânica realizada na câmara de precipitação no sentido de aumentar o contato do anti-solvente com a solução. A escolha do tipo de solvente orgânico também é relevante, devido à expansão volumétrica da solução ser relativa não só à taxa de adição do anti-solvente, mas também ao tipo de solvente utilizado, pois cada solvente apresenta uma expansão volumétrica diferente na presença do anti-solvente comprimido.

Apesar de, teoricamente, uma expansão muito lenta produzir uma solução supersaturada homogênea, tal expansão é muito difícil de ser controlada. Além disso, é difícil alcançar altos níveis de supersaturação devido ao rápido processo de nucleação e também devido à transferência de massa ocorrer pelo mecanismo de convecção e difusão molecular, conduzindo a supersaturações relativamente pequenas para muitos solutos (Bristow *et al.*, 2001).

A vantagem da técnica GAS é a operação em condições amenas de temperatura e pressão, geralmente em torno da temperatura crítica do anti-solvente e pressões geralmente menores que 80 bar. Estas condições amenas de operação permitem processar compostos termolábeis sem que estes sofram alterações em suas características.

O modo contínuo da técnica GAS é conhecido como ASES (Sistema de Extração de Solvente em Aerossol) ou também como SAS (Anti-Solvente Supercrítico). Neste trabalho, para fins de diferenciação, nos referimos à técnica SAS quando o anti-solvente estiver em estado supercrítico e ASES quando estiver em estado subcrítico. Nestes modos de processo, a solução e o anti-solvente são adicionados simultaneamente em modo co-corrente por orifícios diferentes ou contra-corrente para dentro da câmara de precipitação, a qual já contém o anti-solvente. O mecanismo de contato entre o anti-solvente e a solução é diferente, comparado com o método GAS.

Quando a solução é aspergida no meio contendo o anti-solvente, ocorre a geração de micro gotas desta, gerando um rápido contato entre os meios, levando a uma alta taxa de supersaturação da solução. Este resultado gera uma rápida nucleação e crescimento, criando conseqüentemente, minúsculas partículas (Suo *et al.*, 2005). Para que ocorra a formação de micro gotas, a solução normalmente é aspergida a uma pressão em torno de 20 bar superior à pressão de operação da câmara. A Figura 2.3 mostra um diagrama esquemático da técnica SAS ou ASES.



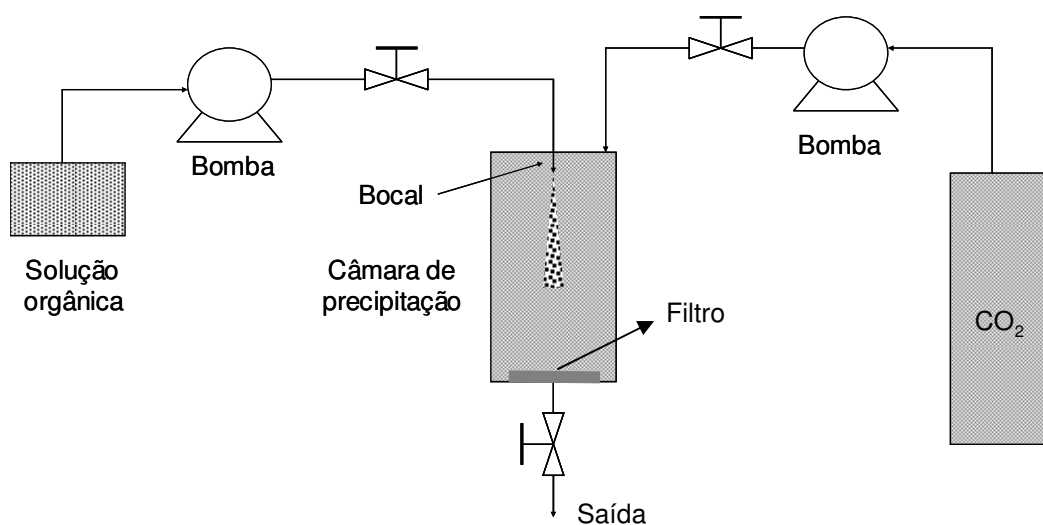


Figura 2.3 – Diagrama esquemático da técnica SAS ou ASES.

A idéia básica da técnica SAS ou ASES é carregar a câmara de precipitação com uma quantidade pré-determinada de anti-solvente, em estado sub ou supercrítico, dependendo da técnica, até que a pressão de operação seja alcançada. Em seguida, quando pressão e temperatura estiverem constantes, uma quantidade de solução é aspergida na câmara, mantendo-se a adição constante do anti-solvente.

Quando uma quantidade pré-determinada da solução tiver sido introduzida, a adição desta é interrompida e o anti-solvente continua a fluir por mais algum tempo visando a secagem das partículas geradas, ou seja, retirando todo o solvente orgânico presente no meio. Esta etapa é bastante importante, pois a quantidade de solvente orgânico remanescente na câmara durante a despressurização poderá fazer com que as partículas coalesçam e percam suas características originais.

Como na técnica GAS, o último passo é a despressurização da câmara de precipitação e a retirada do material precipitado, este normalmente fica depositado sobre um filtro que é colocado no fundo da câmara para evitar que as partículas sólidas sejam arrastadas para fora da câmara.

As técnicas PCA e SEDS são similares às técnicas SAS e ASES, possuindo praticamente a mesma configuração. A técnica PCA foi inicialmente proposta por

Dixon (1992) onde, ao contrário da técnica GAS, a câmara de precipitação é carregada com o anti-solvente comprimido e a solução é que é aspergida para o interior da câmara contendo o anti-solvente. Quando um determinado volume da solução tiver sido aspergido no anti-solvente, a aspensão desta é interrompida e é iniciada a passagem de anti-solvente pela câmara de precipitação para realizar a secagem das partículas precipitadas.

Na técnica SEDS, a solução e o anti-solvente comprimido são aspergidos através de um único bocal para a câmara de precipitação já contendo anti-solvente pressurizado. Neste caso, uma câmara de pré-mistura da solução e do anti-solvente é disposta antes do dispositivo de aspensão na câmara de precipitação. Outra maneira é a aspensão simultânea da solução e do anti-solvente através de bocais coaxiais. A Figura 2.4 apresenta um diagrama esquemático destas duas técnicas, sendo o princípio de operação basicamente o mesmo das técnicas SAS e ASES.

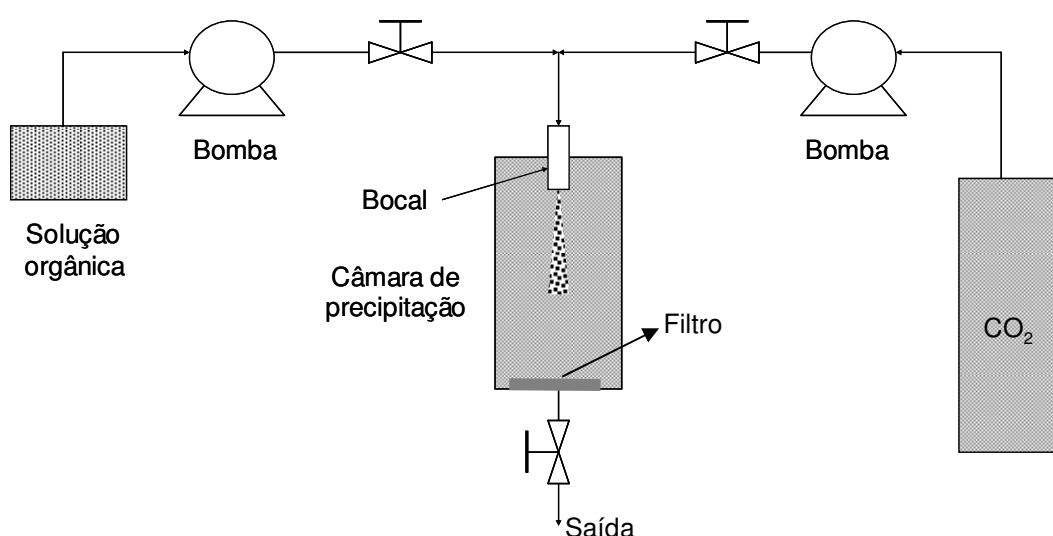


Figura 2.4 – Diagrama esquemático das técnicas PCA e SEDS.

Nestas técnicas, os dispositivos de aspensão são fabricados especificamente para aumentar o contato entre as fases e aumentar também a transferência de massa entre as micro gotas geradas e o anti-solvente. Como o anti-solvente entra na

câmara em alta velocidade, promove uma dispersão do jato da solução em gotículas extremamente pequenas. Além disso, as condições são arranjadas de modo que o anti-solvente extraia o solvente da solução.

Estes dispositivos de aspersão, utilizados nas técnicas anti-solvente afetam a morfologia das partículas devido ao fato destes afetarem o tamanho das gotículas e conseqüentemente a taxa de extração do solvente pelo anti-solvente. Várias configurações são usadas, como capilares, bocais, discos usinados a *laser* e válvulas. Para propósitos investigativos, capilares são preferidos devido a sua fácil disponibilidade, baixo custo e flexibilidade para alterar a geometria do dispositivo de aspersão. Normalmente, estes dispositivos possuem orifícios com diâmetro entre 20 e 1600  $\mu\text{m}$  (Vemavarapu *et al.*, 2005).

Nestes modos que operam continuamente, o fluxo da solução e do anti-solvente e a sua razão podem ser importantes para a evolução do processo de precipitação. Além destes, vários outros parâmetros podem controlar o processo de precipitação em modo contínuo e muitos tipos de morfologia de partículas podem ser observados (Reverchon, 1999).

O passo de secagem com anti-solvente puro ao final do processo de precipitação é também fundamental para evitar a condensação da fase líquida que, ao entrar em contato com as partículas precipitadas modifica suas características. Um método para calcular a duração da secagem é considerar o precipitador como sendo um tanque continuamente agitado. Desta maneira, é possível calcular o tempo necessário para a eliminação de uma dada percentagem de solvente líquido para uma taxa de fluxo de anti-solvente fixa (Reverchon, 1999).

São muitos, e muitas vezes complexos, os parâmetros que influenciam as características finais do produto obtido. Em suma, o que dita a escolha da técnica para a operação de recristalização é o tipo de soluto a ser recristalizado e as características desejadas no produto final. Neste sentido, vários trabalhos de revisão na literatura sobre as técnicas que utilizam fluidos pressurizados focam itens como: técnica empregada, tipo de material processado, fluido utilizado e características gerais do material obtido. Tais revisões podem ser encontradas nos trabalhos de

Shariati e Peters (2003); Jung e Perrut (2001); Marr e Gamse (2000) e Reverchon, (1999).

Seguindo esta sistemática, no presente trabalho optou-se por apresentar um resumo complementar de trabalhos apresentados na literatura com respeito à técnica anti-solvente que datam posteriores aos trabalhos acima citados. Tal revisão, que visa complementá-los é apresentada na Tabela 2.1.

Outras revisões, a respeito de projeto e aspectos de processo em escala de laboratório e a respeito de formação de partículas de polímeros podem também ser encontradas respectivamente nos trabalhos de Yeo e Kiran (2005) e Vemavarapu *et al.* (2005).

Tabela 2.1 – Materiais sólidos precipitados pelos processos GAS, SAS, PCA, SEDS e ASES.

<b>SOLUTO (SOLVENTE)</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>ANTI- SOLVENTE</b>	<b>RESULTADOS OBSERVADOS</b>	<b>REFERÊNCIA</b>
Ácido poli L- lático (DCM)	GAS	CO <sub>2</sub>	-	Elvassore <i>et al.</i> (2003)
Ácido Tartárico (ACE, EtOH, MeOH)	PCA	CO <sub>2</sub>	Partículas menores que 6 µm foram obtidas com todos os solventes empregados.	Kröber e Teipel (2002)
Paracetamol (ACE, MeOH, DMF)	PCA	CO <sub>2</sub>	Partículas com formato de agulhas a esferas com tamanho na faixa de 0,9 a 11 µm.	Kröber e Teipel (2003)
Composto orgânico farmacêutico (EtOH)	GAS	CO <sub>2</sub>	Partículas esféricas com tamanho menor que 10 µm.	Muhrer <i>et al.</i> (2003)
Acetato de ítrio (DMSO)	SAS	CO <sub>2</sub>	Micro e nano partículas de diferentes morfologias com tamanhos variando entre 100 nm e 50 µm dependendo da condição experimental.	Reverchon <i>et al.</i> (2003a)
Amoxicilina (NMP)	SAS	CO <sub>2</sub>	Micropartículas esféricas não coalescidas foram obtidas com diâmetros menores que 2 µm.	Reverchon <i>et al.</i> (2003b)

Tabela 2.2 – Continuação.

Sulfatiazol (ACE, MeOH, AcOEt)	SAS	CO <sub>2</sub>	Cristais com morfologia variando entre agulhas e estruturas tabulares.	Yeo <i>et al.</i> (2003)
Cloropropamida (ACE, MeOH, AcOEt)	SAS	CO <sub>2</sub>	Cristais com morfologia tipo colunas foram obtidos.	Yeo <i>et al.</i> (2003)
Griseofulvina (ACE)	GAS	CO <sub>2</sub>	Foram obtidos cristais tetragonais com tamanhos médios entre 40 µm e 20 mm. Partículas tipo agulha ou até bipiramidais foram obtidas em algumas condições.	De Gianninis <i>et al.</i> (2004)
Efedrina (EtOH)	SEDS	CO <sub>2</sub>	Partículas na forma de placas foram obtidas com comprimento entre 2 e 50 µm e largura entre 0,5 e 3 µm.	He <i>et al.</i> (2004)
Ácido poli-L- lático (DCM)	PCA	CO <sub>2</sub>	Partículas menores que 5 µm foram obtidas.	Jarmer <i>et al.</i> (2004)
<i>Cefonicid</i> (DMSO)	SAS	CO <sub>2</sub>	Partículas esféricas com tamanho variando de 0,2 a 50 µm.	Reverchon e De Marco (2004)
<i>Sulfamethizole</i> (ACE, DMF)	GAS	CO <sub>2</sub>	Foram obtidas partículas na forma de placas e folhas com tamanho variando entre 2 e 110 µm.	Yeo e Lee (2004)
Eudragit (ACE)	SAS	CO <sub>2</sub>	Foram formadas partículas esféricas aglomeradas.	Wang <i>et al.</i> (2004)
<i>Andrographolide</i> (EtOH)	SAS	CO <sub>2</sub>	Partículas na forma de bastões foram obtidas. Foi observado que houve modificação na estrutura cristalina interna comparado ao material não processado.	Chen <i>et al.</i> (2005a)
Flavonóide <i>ginkgolides</i> (EtOH)	GAS	CO <sub>2</sub>	Morfologia tipo bastões com comprimento variando entre 10 e 200 µm.	Chen <i>et al.</i> (2005b)
Insulina (DMSO)	SAS	CO <sub>2</sub>	-	Dukhin <i>et al.</i> (2005)
<i>Lysozyme</i> (DMSO)	SAS	CO <sub>2</sub>	-	Dukhin <i>et al.</i> (2005)
Tripsina (DMSO)	SAS	CO <sub>2</sub>	-	Dukhin <i>et al.</i> (2005)

Tabela 2.2 – Continuação.

Paracetamol (ACE)	PCA e GAS	CO <sub>2</sub>	Partículas com tamanho médio de 2 µm foram obtidas empregando o método PCA; para o método GAS, o tamanho das partículas ficou entre 90 e 250 µm.	Fusaro <i>et al.</i> (2005)
Colesterol (ACE)	SAS	CO <sub>2</sub>	Núcleos críticos estáveis são formados com diâmetro na ordem de um nanômetro.	Mukhopadhyay e Dalvi (2005)
<i>Potassium aurocyanide</i> (ACE, DMSO, NMP)	GAS	CO <sub>2</sub>	-	Rajasingam <i>et al.</i> (2005)
Pigmento vermelho 60 (ACE, NMP, DMSO)	SAS	CO <sub>2</sub>	Nano-partículas com morfologia esférica com diâmetros variando entre 50 e 100 nm; cristais longos na forma de agulhas também foram obtidos em algumas condições experimentais.	Reverchon <i>et al.</i> (2005)
Teofilina (DCM-EtOH)	SAS	CO <sub>2</sub>	Micropartículas com formato de placas com comprimento variando entre 15 e 500 µm.	Subra <i>et al.</i> (2005)
Bixina (DCM)	SEDS	CO <sub>2</sub>	Partículas com formato de agulhas em alguns casos coalescidas com formato de rede. Tamanho: 0,2 x 2 a 1,2 x 16 µm.	Suo <i>et al.</i> (2005)
Fosfato de dexametasona (MeOH)	SAS-EM	CO <sub>2</sub>	Partículas menores que 200 nm.	Thote e Gupta (2005)
Pigmento vermelho 177 (DMSO)	SAS	CO <sub>2</sub>	Partículas com tamanho menor que 100 nm foram produzidas.	Wu <i>et al.</i> (2005)
PLGA (ACE)	SAS	CO <sub>2</sub>	Partículas fraca ou fortemente aglomeradas dependendo das condições de operação.	Wang <i>et al.</i> (2005)
Licopeno (DCM)	SAS	CO <sub>2</sub>	Partículas no formato de agulha foram obtidas com tamanho variando entre 10 e 80 µm dependendo das condições de operação.	Miguel <i>et al.</i> (2006)

DMSO: Dimetilsulfóxido; DCM: Diclorometano; EtOH: Etanol; MeOH: Metanol; ACE: Acetona; DMF: Dimetilformamida; NMP: N-metilpirrolidona; PLGA: *poly(lactide-co-glycolide)*.

## 2.2. Comportamento de fases relacionado ao processo de obtenção de micropartículas em fluidos pressurizados

A maior parte das publicações em recristalização de sólidos usando técnicas anti-solvente a alta pressão foca os efeitos das condições operacionais tais como temperatura, pressão e taxa de adição de solução e anti-solvente sobre o tamanho e distribuição de tamanho das partículas, bem como na sua morfologia. Todavia, objetivando avaliar a viabilidade de tais processos e otimizar a escolha das variáveis operacionais, o comportamento de fases do sistema envolvido torna-se importante.

Para qualquer processo de precipitação com fluidos pressurizados existe uma relação entre o mecanismo de cinética de nucleação e crescimento e o comportamento de fases (Bristow *et al.*, 2001). Neste sentido, o comportamento de fases do sistema soluto + solvente + anti-solvente é fundamental visando entender o mecanismo de formação de partículas e para determinar as condições de operação mais satisfatórias durante a aspensão da solução. O conhecimento e o entendimento do comportamento de fases pode ser decisivo para o sucesso da operação.

Abaixo do ponto crítico da mistura há a coexistência de fases e uma descrição quantitativa requer a modelagem da distribuição da área interfacial, a distribuição de tamanho das micro gotas, a transferência de massa interfacial e a cinética de precipitação. Nas vizinhanças ou acima do ponto crítico da mistura, onde ocorre completa miscibilidade, a transferência de massa é governada por diferentes processos, incluindo efeitos de micro misturas e requer um conhecimento imediato da distribuição espacial da concentração local do soluto, solvente e anti-solvente (Bristow *et al.*, 2001).

Em geral, verifica-se na literatura, que a precipitação com anti-solventes pressurizados é realizada sem qualquer conhecimento do comportamento de fases a alta pressão do sistema e das condições nas quais este sistema se encontra em estado supercrítico. Portanto, é difícil de correlacionar resultados experimentais de precipitação ao comportamento de fases.

Reverchon *et al.* (2003a) observaram que abaixo do ponto crítico de um sistema binário solvente/anti-solvente, uma fase líquida saturada é formada e que grandes cristais são gerados. Acima do ponto crítico da mistura uma fase é formada, sendo que nesta condição um alto nível de supersaturação ocorre formando, conseqüentemente, minúsculas partículas. Estes autores observaram através da análise dos trabalhos publicados que há uma carência de informações na correlação entre a morfologia das partículas e os principais fenômenos que governam o processo: particularmente a dispersão do jato, transferência de massa e equilíbrio de fases.

Em alguns casos, o comportamento de fases de sistemas binários solvente/anti-solvente é bastante modificado quando o soluto é envolvido no sistema, principalmente em se tratando de polímeros. Neste caso, a correlação do comportamento de fases com a morfologia do material precipitado muda drasticamente quando se leva em conta apenas o comportamento de fases do sistema binário e não o ternário. Porém, em outros casos a presença do soluto não altera significativamente tal comportamento, sendo possível considerar apenas o comportamento de fases do sistema binário para correlacionar as características do material precipitado.

Reverchon e De Marco (2004) generalizaram os resultados obtidos em seu trabalho, assumindo que partículas nanométricas são produzidas quando a precipitação ocorre em uma fase supercrítica à direita e acima do ponto crítico de um sistema ternário. Quando o ponto de operação estiver localizado à direita, mas, abaixo do ponto crítico da mistura ternária, (uma fase subcrítica gasosa fora da curva de equilíbrio) grandes partículas seriam preferencialmente produzidas. Já, quando o ponto de operação estiver localizado abaixo da curva de equilíbrio, (uma fase líquida) seriam produzidas partículas cristalinas.

A abordagem baseada em diagramas pseudobinários negligencia o equilíbrio envolvendo o terceiro componente (soluto), assumindo que este precipita das fases fluidas em qualquer que seja sua composição. Em alguns casos porém, parte do soluto pode manter-se dissolvido no solvente e pode ser perdida na saída do precipitador. Em particular, o chamado efeito de co-solvência pode ocorrer quando



uma mistura de dois componentes, solvente + soluto, é mais solúvel em um solvente supercrítico do que cada um dos componentes puros apenas (Reverchon e De Marco, 2004).

De Gioannis *et al.* (2004) estudaram o efeito co-solvente e anti-solvente do CO<sub>2</sub> na solubilidade de griseofulvina em misturas de CO<sub>2</sub> + etanol e CO<sub>2</sub> + acetona. No método utilizado por estes autores (estático sintético), CO<sub>2</sub> é adicionado gradualmente a uma solução líquida (soluto dissolvido em solvente orgânico líquido) previamente introduzida em uma célula de safira de volume variável em diferentes temperaturas e pressões. A solubilidade da griseofulvina nas misturas CO<sub>2</sub> + solventes orgânicos foi determinada pelo método do ponto de precipitação ou de dissolução dependendo se o CO<sub>2</sub> diminui ou aumenta a solubilidade do composto no solvente líquido. Estes autores verificaram que a solubilidade deste composto na mistura CO<sub>2</sub> + acetona diminui em todas as condições investigadas quando CO<sub>2</sub> é adicionado. Conseqüentemente, neste caso o CO<sub>2</sub> age como um anti-solvente. Entretanto, para a mistura CO<sub>2</sub> + etanol a solubilidade da griseofulvina é maior do que em qualquer um dos solventes puros (CO<sub>2</sub> ou etanol) dentro de uma certa faixa de frações molares de CO<sub>2</sub>, agindo como um co-solvente e promovendo a solubilidade do sólido.

Shariati e Peters (2002), investigando o comportamento de fases do sistema ternário CO<sub>2</sub> + 1-propanol + ácido salicílico, também empregando o método sintético, verificaram o mesmo efeito de co-solvente e anti-solvente do CO<sub>2</sub> conforme citado acima. Estes autores observaram que em baixas concentrações de CO<sub>2</sub>, este age como um co-solvente. Conforme a concentração de CO<sub>2</sub> no sistema é aumentada, este passa a agir como anti-solvente. Outro fenômeno apresentado neste trabalho é que o efeito de co-solvente exercido pelo CO<sub>2</sub> diminui, à medida que a concentração do soluto sólido no sistema aumenta.

Subra *et al.* (2005) precipitaram teofilina a partir de soluções de etanol e diclorometano empregando a técnica SAS com atenção especial ao papel desempenhado pelo comportamento de fases. As condições de operação como temperatura e pressão foram selecionadas no sentido de explorar condições de uma ou de duas fases no diagrama. Dependendo destas condições, eles observaram

dois diferentes mecanismos de mistura que influenciaram largamente o tamanho e agregação das partículas precipitadas. Em condições de pressão e temperatura acima do ponto crítico da mistura, a solução que entrava na câmara de precipitação mergulha instantaneamente em uma única fase com o CO<sub>2</sub> formando uma zona de mistura. Abaixo do ponto crítico da mistura, a solução entrava em contato com o CO<sub>2</sub> na forma de minúsculas gotículas.

### **2.3. Algumas considerações a respeito do estado da arte**

A tecnologia de precipitação empregando fluidos pressurizados em estado sub ou supercrítico é relativamente atual comparada a processos que empregam tais fluidos como, por exemplo, na extração de óleos essenciais de plantas. Desde o desenvolvimento da técnica RESS até metade da década de 90, a comunidade científica ligada a área desenvolveu novas técnicas de precipitação buscando satisfazer as deficiências da técnica RESS. Todas estas técnicas visam substituir, ao menos em parte, a produção de partículas por técnicas tidas como convencionais, amenizando o impacto ambiental devido ao uso de solventes orgânicos.

Uma das áreas mais desenvolvidas desta tecnologia diz respeito à produção de fármacos. Nesta área são produzidas partículas de tamanho nanométrico as quais podem ser administradas por via oral. Formulações para liberação controlada de drogas empregando um fármaco e um polímero biocompatível como agente encapsulante também são objetos de inúmeros estudos.

Atualmente, estudos avançados estão sendo realizados com relação ao efeito dos parâmetros de operação tais como temperatura, pressão, concentração do material a ser precipitado na solução e taxa de adição da solução sobre as características do produto final. Porém, um estudo mais aprofundado por técnicas como XRD, Infravermelho, DSC e TGA para verificar possíveis alterações na estrutura interna do material precipitado, bem como o grau de pureza deste, é uma etapa pouco investigada pela literatura. Estudos a respeito dos fenômenos de cinética de crescimento das partículas, transferência de massa e hidrodinâmica nas

técnicas de anti-solvente são ainda incipientes e, neste sentido, apenas alguns trabalhos reportam a modelagem de tais fenômenos (Werling e Debenedetti, 1999; Ewerling e Debenedetti, 2000; Elvassore *et al.*, 2003; Mukhopadhyay e Davi, 2004; Dukhin *et al.*, 2005)

Outro parâmetro de processo que tem sido objeto de estudo exaustivo nos últimos anos, diz respeito ao dispositivo de aspersão da solução nas técnicas anti-solvente. Vários tipos destes dispositivos foram projetados com o intuito de aumentar a dispersão da solução e, conseqüentemente, aumentar a transferência de massa entre as micro gotas da solução formadas e o anti-solvente.

Em alguns casos, a dispersão da solução está associada também ao comportamento de fases do sistema. Dependendo da região do diagrama de fases em que o sistema se encontra, a dispersão da solução pode se dar por atomização ou pela formação de minúsculas gotículas. Neste sentido, o conhecimento do comportamento de fases torna-se necessário não só para identificar de que maneira ocorre a dispersão, mas também para identificar em que região do diagrama de fases a precipitação está ocorrendo.

Um futuro promissor, segundo alguns autores, está reservado para área alimentícia e nutracêutica na produção de compostos com alto valor agregado e pureza. Porém, para que tais características permaneçam inalteradas após a coleta do material precipitado após sua geração, é necessário o desenvolvimento de uma técnica mais aperfeiçoada para a coleta de tais materiais sem danificar as características destes. Além disso, a maioria dos aparatos experimentais disponíveis na literatura não apresenta muita flexibilidade no que diz respeito ao modo de operação e no sentido de avaliar possíveis combinações de técnicas como SAS, ASES, PCA e SEDS em um mesmo aparato.

Com relação à teofilina, apenas os trabalhos de Subra *et al.* (2005) e de Rodrigues *et al.* (2004) reportam a precipitação desta utilizando sistemas pressurizados. O primeiro emprega a técnica SAS e reporta resultados de tamanho, distribuição de tamanho, aglomeração e morfologia, não realizando qualquer tipo de análise com relação a estrutura interna do material. O segundo emprega a técnica

PGSS para precipitar micro compósitos de teofilina e óleo de palma hidrogenado, não reportando quaisquer informações com relação às características da teofilina.

Neste sentido, o presente trabalho visa construir uma unidade de precipitação bastante versátil empregando a técnica anti-solvente para precipitação de teofilina. A escolha das condições de precipitação será auxiliada pela análise do comportamento de fases do sistema sob investigação. O material resultante da precipitação será analisado não só por MEV, que diz respeito às características externas das partículas, mas também por técnicas que avaliam as características internas das partículas como Infravermelho, XRD, TGA e DSC.

#### 2.4. Referências Bibliográficas

BADENS, E.; MAGNAN, C.; CHARBIT, G., **Microparticles of soy lecithin formed by supercritical processes**. *Biotechnology and Bioengineering*, v.72, p. 194 – 204, 2001.

BECKMAN, E.J., **Supercritical and near-critical CO<sub>2</sub> in green chemical synthesis and processing**. *Journal of Supercritical Fluids*, v. 28, p. 121 – 191, 2004.

BRISTOW, S.; SHEKUNOV, T.; SHEKUNOV, B.Y.; YORK, P., **Analysis of the super saturation and precipitation process with supercritical CO<sub>2</sub>**. *Journal of Supercritical Fluids*, v. 21, p. 257 – 271, 2001.

CALICETI, P.; SALMASO, S.; ELVASSORE, N.; BERTUCCO, A., **Effective protein release from PEG/PLA nano-particles produced by compressed gas anti-solvent precipitation techniques**. *Journal of Controlled Release*, v. 94, p. 195 – 205, 2004.

CHEN, K.; ZHANG, X.; PAN, J.; YIN, W., **Recrystallization of andrografolide using the supercritical fluid antisolvent process.** Journal of Crystal Growth, v. 274, p. 226 – 232, 2005a.

CHEN, K.; ZHANG, X.; PAN, J.; ZHANG, W.; YIN, W., **Gas antisolvent precipitation of *Ginkgo ginkgolides* with supercritical CO<sub>2</sub>.** Powder Technology, v. 152, p. 127 – 132, 2005b.

DE GIOANNIS, B.; JESTIN, P.; SUBRA, P., **Morphology and growth control of griseofulvin recrystallized by compressed carbon dioxide as antisolvent.** Journal of Crystal Growth, v. 262, p. 519 – 526, 2004.

DEBENEDETTI, P.G.; TOM, J.W.; KWAIK, X.; YEO, S.-D., **Rapid expansion of supercritical solutions (RESS): fundamentals and applications.** Fluid Phase Equilibria, v. 82, p. 311 – 321, 1993.

DIXON, D.J., **Formation of polymeric materials by precipitation with a compressed fluid antisolvent.** Ph.D. Thesis, Austin, Texas, 1992.

DUKHIN, S.S.; SHEN, Y.; DAVE, R.; PFEFFER, R., **Droplet mass transfer, intradroplet nucleation and submicron particle production in two-phase flow of solvent-supercritical antisolvent emulsion.** Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, v. 261, p. 163 – 176, 2005.

ELVASSORE, N.; PARTON, T.; BERTUCCO, A.; DI NOTO, V., **Kinetics of particle formation in the GAS antisolvent precipitation process.** AIChE Journal, v. 49, p. 859 – 868, 2003.

FAGES, J.; LOCHARD, H.; LETOURNEAU, J.J.; SAUCEAU, M.; RODIER, E., **Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology.** Powder Technology, v. 141, p. 219 – 226, 2004.

FUSARO, F.; HÄNCHEN, M.; MAZZOTTI, M.; MUHRER, G.; SUBRAMANIAM, B., **Dense gas antisolvent precipitation: a comparative investigation of the GAS and PCA techniques.** Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 44, p. 1502 – 1509, 2005.

GALAGHER, P.M.; COFFEY, M.P.; KRUKONIS, V.J.; KLASITUS, N., **Gas antisolvent recrystallization: a new process to recrystallize compounds in supercritical fluids.** American Chemical Society Symposium Series, v. 406, p. 334 – 354, 1989.

HE, W.Z.; SUO, Q.L.; JIANG, Z.H.; SHAN, A.; HONG, H.L., **Precipitation of ephedrine by SEDS process using a specially designed prefilming atomizer.** Journal of Supercritical Fluids, v. 31, p. 101 – 110, 2004.

HENEZKA, M.; BALDYGA, J.; SHEKUNOV, B.Y., **Particle formation by turbulent mixing with supercritical antisolvent.** Chemical Engineering Science, v. 60, p. 2193 – 2201, 2005.

HONG, L.; GUO, J.; GAO, Y.; YUAN, W. K., **Precipitation of microparticulate organic pigment powders by a supercritical antisolvent process.** Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 39, p. 4882 – 4887, 2000.

JARMER, D. J.; LENGSELD, C.S.; RANDOLPH, T.W., **Manipulation of particle size distribution of poly(L-lactic acid) nanoparticles with a jet-swirl nozzle**

**during precipitation with a compressed antisolvent.** Journal of Supercritical Fluids, v. 27, p. 317 – 336, 2003.

JARMER, D.J.; LENGSELD, C.S.; RANDOLPH, T.W., **Nucleation and growth rates of poly(L-lactic acid) microparticles during precipitation with a compressed-fluid antisolvent.** Langmuir, v. 20, p. 7254 – 7264, 2004.

JUNG, J.; PERRUT, M., **Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey.** Journal of Supercritical Fluids, v. 20, p. 179 – 219, 2001.

KRÖBER, H.; TEIPEL, U., **Materials processing with supercritical antisolvent precipitation: process parameters and morphology of tartaric acid.** Journal of Supercritical Fluids, v. 22, p. 229 – 235, 2002.

KRÖBER, H.; TEIPEL, U., **Micronization of organic materials by crystallization with compressed gases.** Eng. Life Sci., v. 3, p. 137 – 140, 2003.

KRUKONIS, V.J., **Supercritical fluid nucleation of difficult to comminute solids.** AIChE Annual Meeting, San Francisco, November, 1984.

MARR, R.; GAMSE, T., **Use of supercritical fluids for different processes including new developments – a review.** Chemical Engineering and Processing, v. 39, p. 19 – 28, 2000.

MIGUEL, F.; MARTÍN, A.; GAMSE, T.; COCERO, M.J., **Supercritical anti solvent precipitation of lycopene. Effect of the operating parameters.** Journal of Supercritical Fluids, v. 36, p. 225 – 235, 2006.

MUHRER, G.; MAZZOTTI, M.; MÜLLER, M., **Gas antisolvent recrystallization of an organic compound. Tailoring product PSD and scaling-up.** Journal of Supercritical Fluids, v. 27, p. 195 – 203, 2003.

MUKHOPADHYAY, M., **Natural extracts using supercritical carbon dioxide,** CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, 2000.

MUKHOPADHYAY, M.; DALVI, S.V., **Mass and heat transfer analysis of SAS: effects of thermodynamic states and flow rates on droplet size.** Journal of Supercritical Fluids, v. 30, p. 333 – 348, 2004.

MUKHOPADHYAY, M.; DALVI, S.V., **Analysis of supersaturation and nucleation in a moving solution droplet with flowing supercritical carbon dioxide.** Journal of Chemical Technology and Biotechnology, v. 80, p. 445 – 454, 2005.

PERRUT, M., **Supercritical fluid applications: Industrial developments and economic issues.** Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 39, p. 4531 – 4535, 2000.

RAJASINGAM, R.; TRAN, T.; LUCIEN, F.P., **Precipitation of potassium aurocyanide from dipolar aprotic solvents using a supercritical antisolvent.** Journal of Supercritical Fluids, v. 33, p. 69 – 76, 2005.

REVERCHON, E., **Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nano-particles.** Journal of Supercritical Fluids, v. 15, p. 1 – 21, 1999.



- REVERCHON, E., **Supercritical-assisted atomization to produce micro- and/or nanoparticles of controlled size and distribution.** Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 41, p. 2405 – 2411, 2002.
- REVERCHON, E.; CAPUTO, G.; DE MARCO, I., **Role of phase behavior and atomization in the supercritical antisolvent precipitation.** Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 42, p. 6406 – 6414, 2003a.
- REVERCHON, E.; DE MARCO, I.; CAPUTO, G.; DELLA PORTA, G., **Pilot scale micronization of amoxicillin by supercritical antisolvent precipitation.** Journal of Supercritical Fluids, v. 26, p. 1 – 7, 2003b.
- REVERCHON, E.; DE MARCO, I., **Supercritical antisolvent micronization of Cefonicid: thermodynamic interpretation of results.** Journal of Supercritical Fluids, v. 31, p. 207 – 215, 2004.
- REVERCHON, E.; ADAMI, R.; DE MARCO, I.; LAUDANI, C.G.; SPADA, A. **Pigment Red 60 micronization using supercritical fluids based techniques.** Journal of Supercritical Fluids, v. 35, p. 76 – 82, 2005.
- RODRIGUES, M.; PEIRIÇO, N.; MATOS, H.; GOMES DE AZEVEDO, E.; LOBATO, M.R.; ALMEIDA, A.J., **Microcomposites theophylline/hydrogenated palm oil from a PGSS process for controlled drug delivery systems.** Journal of Supercritical Fluids, v. 29, p. 175 – 184, 2004.
- SARKARI, M.; DARRAT, I.; KNUTSON, B.L., **Generation of microparticles using CO<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>-philic antisolvents.** AIChE Journal, v. 46, p. 1850 – 1859, 2000.

- SHARIATI, A.; PETERS, C.J., **Measurements and modeling of the phase behavior of ternary systems of interest for the GAS process: I. The system carbon dioxide + 1-propanol + salicylic.** Journal of Supercritical Fluids, v. 23, p. 195 – 208, 2002.
- SHARIATI, A.; PETERS, C.J., **Recent developments in particle design using supercritical fluids.** Current Opinion in Solid State and Materials Science, v. 7, p. 371 – 383, 2003.
- SIHVONEN, M.; JÄRVENPÄÄ, E.; HIETANIEMI, V.; HUOPALAHTI, R., **Advances in supercritical carbon dioxide technologies.** Trends in Food Science & Technology, v. 10, p. 217 – 222, 1999.
- SUBRA, P.; JESTIN, P., **Powders elaboration in supercritical media: comparison with conventional routes.** Powder Technology, v. 103, p. 2 – 9, 1999.
- SUBRA, P.; LAUDANI, C.G.; GONZÁLEZ, A.V.; REVERCHON, E., **Precipitation and phase behavior of theophylline in solvent-supercritical CO<sub>2</sub> mixtures.** Journal of Supercritical Fluids, v. 35, p. 95 – 105, 2005.
- SUO, Q.L.; HE, W.Z.; HUANG, Y.C.; LI, C.P.; HONG, H.L.; LI, Y.X.; ZHU, M.D., **Micronization of the natural pigment-bixin by the SEDS process through prefilming atomization.** Powder Technology, v. 154, p. 110 – 115, 2005.
- TAKI, S.; BADENS, E.; CHARBIT, G., **Controlled release system formed by supercritical anti-solvent co precipitation of an herbicide and a biodegradable polymer.** Journal of Supercritical Fluids, v. 21, p. 61 – 70, 2001.

- THOTE, A.J.; GUPTA, R.B., **Formation of nanoparticles of a hydrophilic drug using supercritical carbon dioxide and micro encapsulation for sustained release.** *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, v. 1, p. 85 – 90, 2005.
- VEMAVARAPU, C.; MOLLAN, M.J.; LODAYA, M.; NEEDHAM, T.E., **Design and process aspects of laboratory scale SCF particle formation system.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 292, p. 1 – 16, 2005.
- WANG, Y.; DAVE, R.N.; PFEFFER, R. **Polymer coating/encapsulation of nanoparticles using a supercritical anti-solvent process.** *Journal of Supercritical Fluids*, v. 28, p. 85 – 99, 2004.
- WANG, Y.; PFEFFER, R.; DAVE, R.; ENICK, R. **Polymer encapsulation of fine particles by a supercritical antisolvent process.** *AIChE Journal*, v. 51, p. 440 – 455, 2005.
- WERLING, J.O.; DEBENEDETTI, P.G., **Numerical modeling of mass transfer in the supercritical antisolvent process.** *Journal of Supercritical Fluids*, v. 16, p. 167 – 181, 1999.
- WERLING, J.O.; DEBENEDETTI, P.G., **Numerical modeling of mass transfer in the supercritical antisolvent process: miscible conditions.** *Journal of Supercritical Fluids*, v. 18, p. 11 – 24, 2000.
- WU, H.T.; LEE, M.J.; LIN, H.M., **Nano-particles formation for pigment red 177 via a continuous supercritical anti-solvent process.** *Journal of Supercritical Fluids*, v. 33, p. 173 – 182, 2005.

YEO, S.D.; KIM, M.S.; LEE, J.C., **Recrystallization of sulfathiazole and chlorpropamide using the supercritical fluid antisolvent process.** Journal of Supercritical Fluids, v. 25, p. 143 – 154, 2003.

YEO, S.D.; LEE, J.C., **Crystallization of sulfamethizole using the supercritical and liquid antisolvent processes.** Journal of Supercritical Fluids, v. 30, p. 315 – 323, 2004.

YEO, S.D.; KIRAN, E., **Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review.** Journal of Supercritical Fluids, v. 34, p. 287 – 308, 2005.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são apresentadas as etapas relativas à realização dos experimentos de precipitação, bem como os materiais utilizados. As técnicas analíticas empregadas tais como Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Difração de Raios-X (XRD), Termogravimetria (TGA), Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) também são brevemente descritas neste capítulo.

O equipamento montado para a realização dos ensaios é baseado na técnica que emprega fluidos pressurizados como anti-solventes e é descrito detalhadamente nesta seção. Com relação aos experimentos para obtenção de dados experimentais de equilíbrio de fases, estes são descritos no Apêndice A, pois esta etapa experimental serviu como suporte para os experimentos de precipitação, não sendo foco principal deste trabalho. Alguns testes preliminares também são comentados no decorrer deste capítulo.

#### 3.1. Especificação dos materiais

O fluido empregado neste trabalho como anti-solvente foi o dióxido de carbono com procedência da White Martins S.A., com pureza mínima de 99,9% na fase líquida. Os solventes orgânicos utilizados foram diclorometano (DCM, Merk, com pureza de 99,5% em base molar) e etanol (EtOH, Nuclear, com pureza de 99,5% em base molar). A teofilina (soluto) empregada neste trabalho foi adquirida da Sigma-Aldrich com pureza mínima de 99% em base molar. Todos estes materiais foram utilizados como recebidos, sem qualquer tratamento prévio. A teofilina e os solventes orgânicos foram armazenados em local apropriado para que não sofressem qualquer tipo de alteração por interferência de luz ou calor. A Tabela 3.1 apresenta algumas propriedades termofísicas das substâncias utilizadas neste trabalho, e a Figura 3.1 apresenta a estrutura química da teofilina

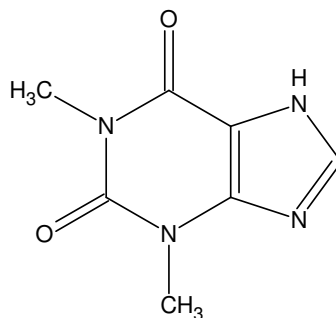


Figura 3.1 – Estrutura química da teofilina.

Tabela 3.1 – Propriedades termofísicas das substâncias utilizadas.

Substância	MM (g/gmol)	T <sub>b</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)	P <sub>c</sub> (bar)	ρ (g/cm <sup>3</sup> )	ω
<sup>a</sup> CO <sub>2</sub>	44,0	-	30,9	73,8	<sup>d</sup> 0,713	0,239
<sup>a</sup> Etanol	46,1	78,2	240,7	61,4	<sup>b</sup> 0,785	0,644
<sup>a</sup> Diclorometano	84,9	39,8	236,8	63,0	<sup>b</sup> 1,325	0,199
<sup>c</sup> Teofilina	180,2	368,4	559,15	88,0	-	<sup>a</sup> 1,796

<sup>a</sup>Reid *et al.* (1987); <sup>b</sup>Especificado pelo fabricante à temperatura de 25°C; <sup>c</sup>Estimado a partir de Marrero e Gani (2001); <sup>d</sup>Valor reportado a 25°C e 64 bar (Angus *et al.*, 1973).

A teofilina adquirida – neste trabalho chamada de teofilina não processada - é sólida em condições ambientes, apresentando-se como pó branco com formato de bastonetes, como pode ser visualizado na Figura 3.2.

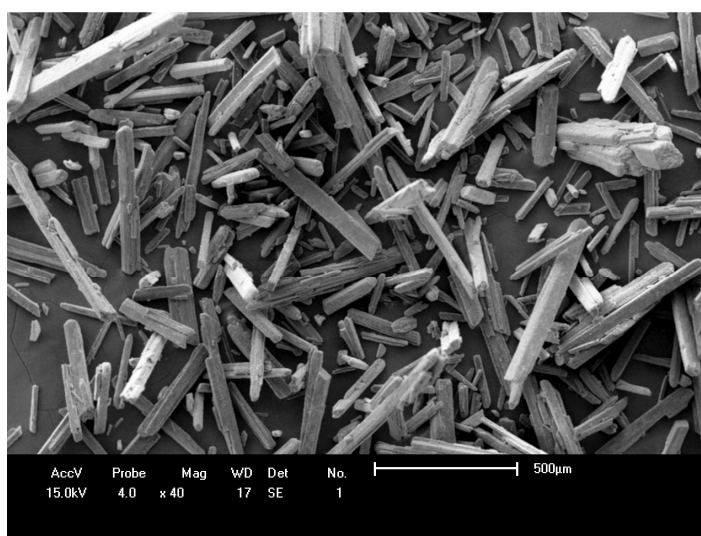


Figura 3.2 – Micrografia eletrônica de varredura da teofilina não processada com ampliação de 40 vezes.

Como pode ser observado na figura acima, a teofilina não processada apresenta partículas com tamanho irregular e distribuição de tamanho ampla variando de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  de comprimento e 13  $\mu\text{m}$  de largura, até partículas com 600  $\mu\text{m}$  de comprimento e 70  $\mu\text{m}$  de largura. O tamanho médio varia entre 240 a 260  $\mu\text{m}$  em comprimento e 30 a 50  $\mu\text{m}$  em largura (valores calculados empregando o *software Size Meter 1.1*).

### 3.2. Descrição do aparato experimental de precipitação

Todos os experimentos de precipitação de teofilina foram realizados em um aparato experimental baseado na técnica que emprega fluidos pressurizados como anti-solventes. A montagem do aparato foi realizada adaptando-se configurações de diferentes métodos (SAS, SEDS, PCA, ASES) descritos na literatura por Vemavarapu *et al.* (2005); Jung e Perrut (2001); Ghaderi *et al.* (2000) e Dixon (1992), tornando o equipamento flexível e possibilitando o emprego de mais de um método de precipitação de micro e/ou nano partículas em um único equipamento. A Figura 3.3 apresenta um diagrama esquemático do aparato experimental utilizado, o qual consiste dos seguintes itens:

**C1** – Cilindro de  $\text{CO}_2$ . Armazenamento do fluido empregado como anti-solvente nos experimentos de precipitação;

**CV** – Válvula de uma via (*Check-Valve* Marca HIP, Modelo 15-41AF1-T, Pressão de operação até 1034 bar). Este tipo de válvula permite o fluxo em um único sentido. É utilizada entre o cilindro e as válvulas V1 e V2 para impedir que uma sobrecarga de pressão seja aplicada na cabeça do cilindro de armazenamento;

**V1, V2, V3 e V4** – Válvulas de Esfera (Marca Swagelok, Modelo SS-83KS4, Pressão de operação até 410 bar a temperatura ambiente). Quando abertas, as válvulas V1 e V2 permitem o fluxo de anti-solvente para as bombas de alta pressão, e as válvulas V3 e V4 das bombas para a câmara de precipitação. O objetivo das válvulas V1 e V2 é separar as duas bombas, evitando que a pressão de trabalho em uma bomba interfira na pressão de trabalho da outra bomba, possibilitando que as

mesmas operem independentemente. As válvulas V3 e V4 têm por função isolar a linha das bombas até a câmara de precipitação. Como se trabalha com uma bomba por vez, quando a válvula V3 está aberta, permitindo o fluxo de anti-solvente de uma das bombas para a câmara, a válvula V4 está fechada e vice-versa;



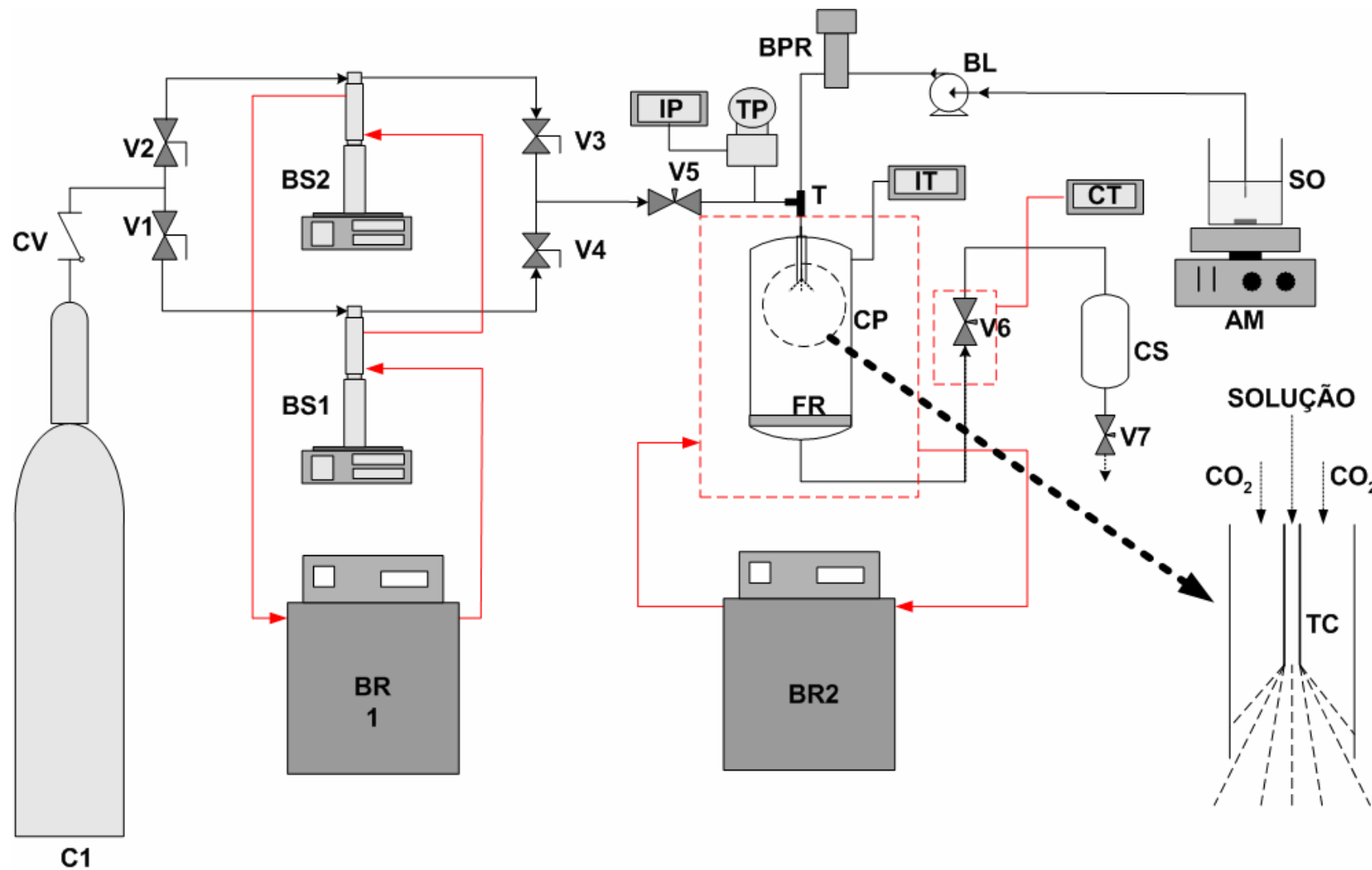


Figura 3.3 – Diagrama do aparato experimental de precipitação utilizado.

**BR1** – Banho Ultratermostático de Recirculação 1 (Marca Nova Ética, Modelo 521/2D). Utilizado para manter a temperatura constante nos cilindros das bombas;

**BS1 e BS2** – Bombas de Alta Pressão (ISCO 500D). Os experimentos de precipitação empregando anti-solventes pressurizados são comumente realizados com taxa contínua e constante do anti-solvente a pressão constante. É necessário então um equipamento que satisfaça estas condições. As bombas do tipo seringa se encaixam neste contexto, pois permitem que se opere a taxa constante ou a pressão constante.

Neste trabalho foram utilizadas duas bombas de seringa (Marca ISCO, Modelo 500D) que possuem um cilindro interno com capacidade de 506 ml, pressão de trabalho de até 258 bar e taxa máxima de 170 ml/min;

**V5** – Válvula métrica tipo agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF1, pressão de operação até 1034 bar). O objetivo desta válvula é controlar a taxa de anti-solvente das bombas para a câmara de precipitação. Esta válvula permite uma abertura gradual possibilitando uma regulagem fina da taxa;

**TP** – Transdutor de Pressão (Marca SMAR, Modelo LD 301). É conectado à linha entre a válvula **V5** e a câmara de precipitação para monitorar a pressão no interior desta. Foi utilizado um transdutor de pressão absoluto com faixa de operação de 0 – 250 bar para medida da pressão do sistema. De acordo com especificação de fábrica, a precisão do equipamento é de 0,125 % da faixa operacional (0,31 bar);

**IP** – Indicador Universal (Marca NOVUS, Modelo N1500). Os valores de pressão são coletados em um indicador universal que recebe um sinal digital do **TP** indicando a pressão na câmara de precipitação e na linha até a válvula **V5**;

**AM** – Agitador Magnético (Marca Velp Científica). O sistema de agitação tem como objetivo manter a solução orgânica sob agitação permanente durante a realização dos experimentos. Para tal foi inserido dentro do frasco que contém a solução uma barra magnética de agitação (“peixinho”). Este sistema de agitação possui acoplado a ele um sistema de aquecimento o que permite manter a solução à temperatura constante pré-especificada;

**SO** – Solução Orgânica. Solução na qual o sólido a ser precipitado é dissolvido em um ou mais solvente orgânico;

**BL** – Bomba de HPLC Digital Série III (Marca Acuflo). Bomba utilizada para deslocar a solução orgânica para a câmara de precipitação. Este tipo de bomba possui um único pistão que permite operar com taxa constante (0,1 ml/min a 10 ml/min) tendo uma precisão de  $\pm 0,2\%$  sobre toda a faixa de operação. A pressão de trabalho varia de 0 a 414 bar com precisão de  $\pm 2\%$ .

**BPR** – Válvula de regulação de Pressão (*Back Pressure Regulator*, Marca GO-Regulator, Série BP-66, Modelo 1A11QEQ151). Esta válvula permite que se realize a regulação da pressão desde a bomba de HPLC até ela independentemente da taxa, permitindo assim uma pressão maior anterior a ela e menor depois dela. É construída em aço inox 316L com uma porta de entrada e uma de saída. Segundo o fabricante, o controle de pressão é ajustável na faixa de 0 a 690 bar, com faixa de temperatura de operação entre  $-40$  e  $176^{\circ}\text{C}$ . A pressão na porta de entrada que é regulada por esta válvula é monitorada no visor do painel da bomba de HPLC;

**T** – Conexão tipo T (Marca Swagelok). União do tipo T, à qual estão conectadas a linha de anti-solvente e a linha da solução. A linha da solução que vai da **BPR** até esta união é constituída por um tubo de polietereceton (PEEK Tubing) marca Upchurch Scientific, com diâmetro interno de 0,254 mm e 0,508 mm, que varia de acordo com o diâmetro do tubo capilar. Até esta união o anti-solvente e a solução fluem por linhas separadas e a partir dela até a câmara de precipitação pertencem à mesma linha, porém a solução escoar por dentro do tubo capilar e o anti-solvente escoar por fora do tubo capilar e por dentro do tubo de aço inox com diâmetro de 1,587 mm de diâmetro interno;

**CP** – Câmara de Precipitação (Marca THAR, Modelo 28006-9). Câmara cilíndrica de aço inox 316 com volume útil de 500 ml. Possui um diâmetro interno de 50 mm e uma altura de 165 mm. A pressão e temperatura máximas de trabalho são, respectivamente, 100 bar e  $100^{\circ}\text{C}$ . Na Figura 3.4 pode ser visualizada a câmara de precipitação utilizada. A câmara possui uma entrada superior cuja vedação é feita

através de uma tampa com rosca, a qual possui um anel de poliimida, sendo este responsável pela vedação.



Figura 3.4 – Câmara de Precipitação.

O próprio anel serve também como sistema de alívio de pressão quando esta ultrapassar a pressão máxima de trabalho. Sendo assim, quando a pressão ultrapassar a pressão máxima de trabalho da câmara, o anel deforma permitindo a passagem de fluido para fora da câmara através de dois pequenos orifícios localizados nas laterais desta até que a pressão reduza e o anel volte a sua configuração original.

A câmara possui uma entrada na parte externa da tampa por onde é inserido o tubo capilar e por onde também escoo o anti-solvente. Este orifício se estende na parte interna da tampa da câmara por cerca de 3 cm constituído por um tubo de aço inox 316 com diâmetro interno de 6,35 mm. Na parte lateral existe uma entrada onde é conectado o sistema de monitoramento de temperatura. No fundo da câmara existe um outro orifício pelo qual o anti-solvente e o solvente orgânico são retirados. Esta saída é conectada a uma linha que vai para a câmara de separação;

**TC** – Tubo Capilar de Sílica Fundida. A função deste tubo é fazer com que ocorra a dispersão do jato da solução dentro da câmara de precipitação como pode ser visualizado na Figura 3.5. O tubo capilar é conectado ao *PEEK Tubing* em uma extremidade da união T, passando por dentro deste. A outra extremidade do tubo

capilar é inserida na câmara de precipitação. O diâmetro interno dos tubos capilares utilizados neste trabalho variou de 100 a 325  $\mu\text{m}$ . A Figura 3.6 apresenta dois tubos capilares conectados aos seus respectivos *PEEK Tubing*. Um tubo capilar possui diâmetro interno de 48  $\mu\text{m}$  conectado a um *PEEK Tubing* com diâmetro interno de 0,254 mm e o outro, com diâmetro interno de 325  $\mu\text{m}$ , conectado a um *PEEK Tubing* com 0,508 mm de diâmetro interno;

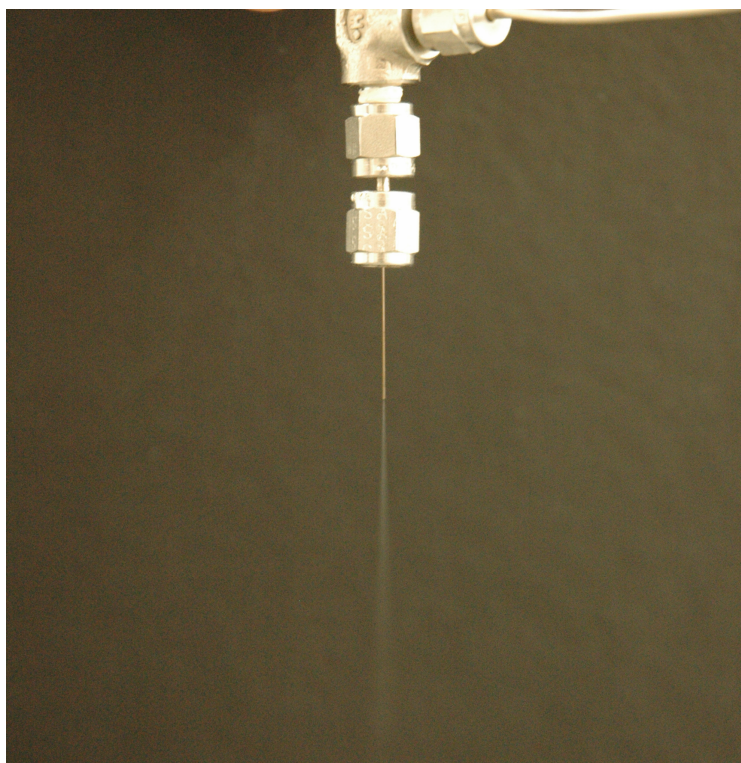


Figura 3.5 – Dispersão do jato da solução no tubo capilar.

**IT** – Indicador de Temperatura (Indicador Universal, Marca NOVUS, Modelo N1500) É um conjunto composto por um sensor de temperatura (PT 100) e um indicador de temperatura. Usado para medir o valor real da temperatura no interior da câmara de precipitação. Este sensor é inserido na câmara de precipitação pela parte lateral desta de modo que a junta fria fique situada no perímetro interno da câmara;

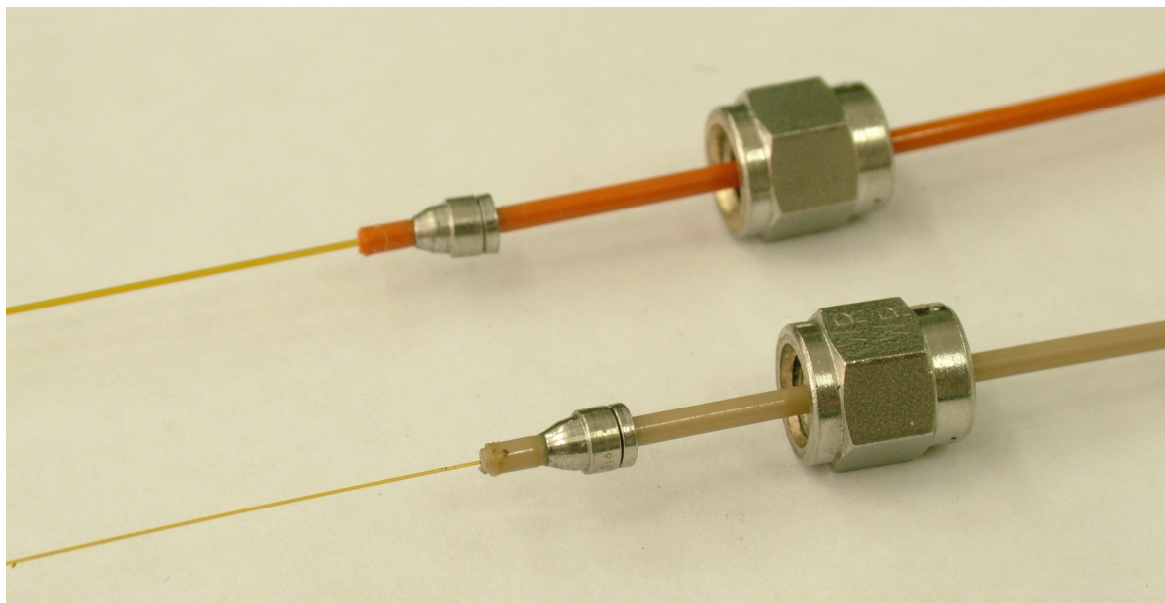


Figura 3.6 – Tubos capilares conectados aos *PEEK Tubing*.

**BR2 e Linha Pontilhada em torno da câmara de precipitação** – Sistema de Controle de Temperatura da Câmara de Precipitação. O sistema é composto por uma cuba de metal com tamanho adequado para a total imersão da câmara de precipitação e manuseio das conexões inerentes a ela e um banho ultratermostático de recirculação (**BR2**). O controle de temperatura é realizado por este banho (Marca Nova Ética, Modelo 521/2D) onde há circulação de água do banho passando para a cuba e desta retornando ao banho. A câmara de precipitação é disposta em um suporte de ferro removível colocado dentro da cuba. Uma vista da câmara de precipitação inserida na cuba é apresentada na Figura 3.7;



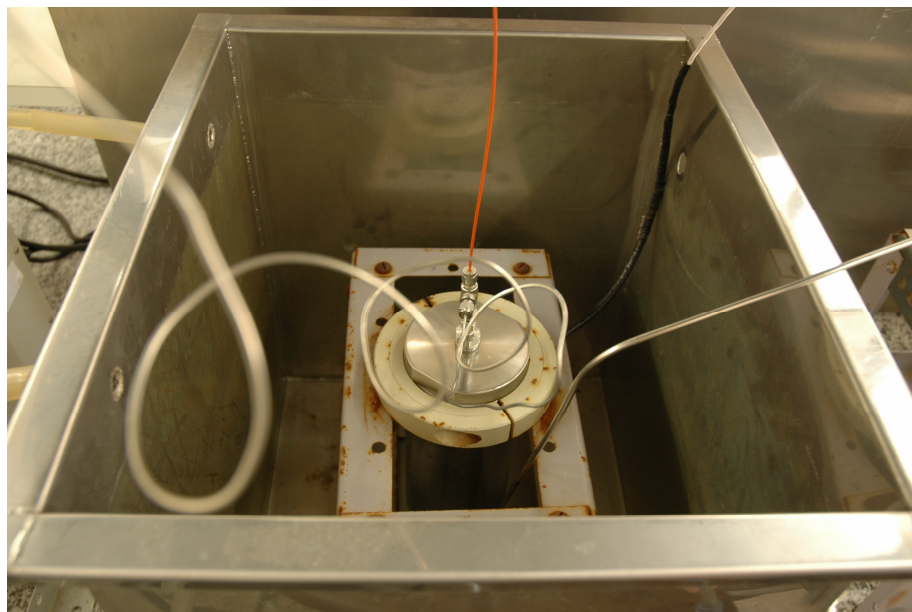


Figura 3.7 – Câmara de precipitação disposta dentro da cuba de imersão.

**FR** – Filtro de Retenção. O filtro de retenção é composto por um filtro de metal (cobre) sinterizado com porosidade superficial de  $1\ \mu\text{m}$ , diâmetro de 8 mm e espessura de 3 mm que serve de base para um filtro membrana de politetrafluoretileno (PTFE) ligado a um suporte de polietileno de alta densidade (Marca Millipore, Modelo FGLP). Este filtro possui porosidade de  $0,22\ \mu\text{m}$ , espessura de  $150\ \mu\text{m}$  e mesmo diâmetro do filtro de metal, permitindo temperatura de operação de até  $130\ ^\circ\text{C}$ . Estes filtros são dispostos na saída da câmara de precipitação com a finalidade de reter as partículas precipitadas na câmara de precipitação permitindo apenas o fluxo do anti-solvente e do solvente orgânico. Os dois tipos de filtro podem ser visualizados na Figura 3.8;

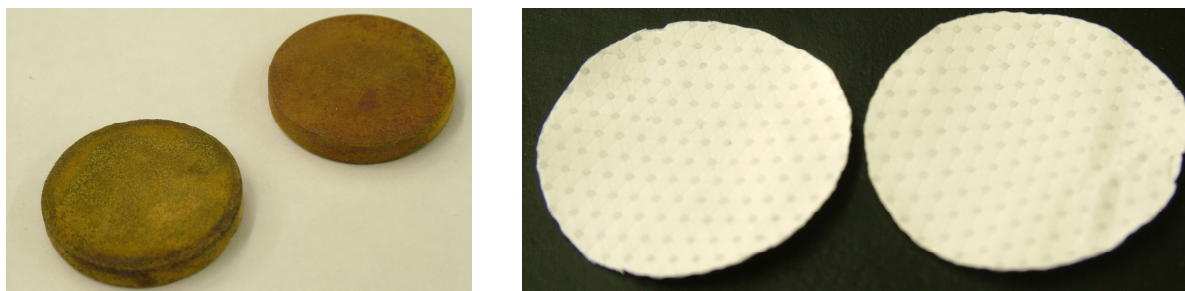


Figura 3.8 – Filtro de cobre sinterizado (esquerda) e filtro membrana (direita).

A escolha do filtro é muito importante dado que alguns tipos de filtros podem interagir com o solvente orgânico, dissolvendo-se neste e pondo em risco todo o processo de retenção e coleta das partículas. Os filtros membrana politetrafluoretileno (Teflon<sup>®</sup>) são hidrofóbicos e provêm uma ampla compatibilidade química.

**V6 e linha pontilhada** – Válvula métrica tipo agulha (marca HOKE, Modelo 1315G2Y, Pressão de operação até 345 bar) com sistema de aquecimento. A finalidade desta válvula é controlar a taxa na saída da câmara de precipitação juntamente com a válvula **V5**. A válvula **V6** possui uma abertura um pouco maior do que a válvula **V5** para compensar a taxa de entrada da solução, mantendo assim a pressão constante na câmara de precipitação. Qualquer pequeno aumento da pressão na câmara durante o experimento promove uma diminuição na taxa do anti-solvente, necessitando um controle rigoroso na abertura da válvula **V6**. Desta forma, quem comanda a variação da taxa de anti-solvente e a manutenção da pressão é esta válvula.

Como o anti-solvente expande após esta válvula e conseqüentemente congela devido ao efeito Joule Tomphson ser pronunciado, há a necessidade de um sistema de aquecimento para permitir a manutenção da taxa constante. Para tal foi utilizada uma fita de aquecimento (Marca FISATOM, Modelo 5, 200 W de potência) acoplada a um controlador PID – **CT** – (Marca COEL, Modelo HW1450). A válvula **V6** é envolta pela fita de aquecimento, sendo um termopar tipo J inserido entre o corpo da válvula e a fita de aquecimento para servir como elemento de alimentação do controlador de temperatura. A manutenção de uma temperatura alta (geralmente 85°C) impede o congelamento da válvula **V6** e permite um controle maior da taxa nesta válvula.

**CS** – Câmara de Separação. Consiste de um cilindro de aço inox 316, com capacidade máxima de 45 ml possuindo um diâmetro interno de 17,2 mm e comprimento de 176 mm. Possui porta de entrada na parte superior e porta de saída na parte inferior. Neste trabalho, esta câmara é colocada após a válvula **V6** com o objetivo de deixar o anti-solvente na sua pressão de vapor, diminuindo assim o congelamento da referida válvula. Esta câmara também pode ser utilizada como



meio de separação do anti-solvente e do solvente orgânico permitindo que estes possam ser reutilizados.

**V7** – Válvula métrica tipo agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF1, pressão de operação até 1034 bar). O objetivo desta válvula é manter o anti-solvente na sua pressão de vapor dentro da câmara de separação.

Todas as válvulas, conexões e tubos foram utilizados seguindo as instruções do Manual Hip, Hoke e Swagelok. Uma vista geral da unidade experimental utilizada neste trabalho pode ser observada na Figura 3.9.



Figura 3.9 – Vista geral da unidade de precipitação.

### 3.3. Testes preliminares

Após a montagem da unidade experimental, foram realizados alguns testes preliminares empregando o aparato experimental descrito anteriormente para verificar a ocorrência ou não de precipitação de teofilina. Estes testes serviram também para verificar a confiabilidade do equipamento, além de permitir a avaliação

da configuração do referido aparato indicando ou não a necessidade de modificação desta.

Primeiramente, foram realizados alguns testes de solubilidade de teofilina em etanol. Este foi o solvente orgânico previamente escolhido devido a teofilina ser solúvel neste, segundo dados catalogados pelo fabricante.

As medidas de solubilidade foram realizadas como segue. Uma pequena quantidade de teofilina sólida (cerca de 200 mg) foi pesada em uma balança analítica (Marca Gibertini, Modelo E154, com precisão de 0,0010 g) e adicionada em um erlenmeyer contendo 100 ml de etanol. A solução resultante foi agitada constantemente com o auxílio de um agitador magnético (Marca Velp Científica) e um “peixinho” inserido no Erlenmeyer. A temperatura foi mantida constante no Erlenmeyer com o auxílio de um recipiente com água mantida sempre a temperatura constante (banho-maria) e esta foi monitorada através de um sensor de temperatura (PT 100) conectado a um indicador de temperatura.

Após um determinado tempo de agitação, quando a teofilina estivesse totalmente dissolvida no etanol, uma pequena quantidade desta (em torno de 20 mg) era novamente adicionada no Erlenmeyer e a solução era mantida sob agitação. Este passo de adição de teofilina foi repetido até que a saturação da solução fosse alcançada. Vale ressaltar que quanto mais teofilina era adicionada ao etanol, maior era o tempo que a solução deveria ser mantida sob agitação para promover completa dissolução. Durante todo o tempo em que a solução era mantida sob agitação o Erlenmeyer foi mantido vedado para evitar volatilização do solvente orgânico.

Após o alcance da saturação em uma dada temperatura, a solução era submetida a uma temperatura superior e novas quantidades de teofilina eram adicionadas até o alcance da saturação. A solubilidade da teofilina em etanol foi medida em temperaturas de 25, 35 e 40°C obtendo-se valores de 3,8, 5,9 e 7,5 mg/ml respectivamente, sendo estes muito próximos aos dados disponíveis na literatura (Subra *et al.* 2005 reportam valores de 4,2, 5,6 e 7,3 mg/ml nas temperaturas de 25, 34 e 40°C, respectivamente). Admitiu-se que a solução se encontrava saturada em uma dada temperatura quando, após 24 h sob agitação

contínua e temperatura constante, esta solução ainda apresentava teofilina em suspensão.

Testes de precipitação com teofilina foram então realizados empregando etanol como solvente orgânico. Duas soluções com concentrações diferentes foram preparadas, uma mais diluída com concentração de 3,0 mg/ml e outra próxima da saturação com concentração de 5,0 mg/ml, ambas a 35 °C.

Para cada teste experimental de precipitação foi adicionado CO<sub>2</sub> até a pressão de 80 bar. A escolha deste valor para a pressão foi devido à limitação da câmara de precipitação, que possui uma pressão máxima de operação de 100 bar. Após esta pressão ter sido alcançada foi iniciada a adição da solução em uma taxa constante através do tubo capilar, enquanto que o CO<sub>2</sub> continuou a fluir pela câmara de precipitação também a taxa constante. A razão entre a taxa de solução e CO<sub>2</sub> foi de 1:10, sendo adicionados, no total, 20 ml de solução. Com este volume de solução adicionado, assumindo que toda a teofilina dissolvida no etanol precipitaria e ficaria retida pelo sistema de filtros, ter-se-ia uma quantidade satisfatória de teofilina precipitada para a realização das análises de caracterização.

A quantidade de CO<sub>2</sub> adicionado após a etapa de precipitação para a retirada do solvente residual do sistema na câmara foi fixada em 600 ml. Este valor foi escolhido assumindo-se que no final do experimento a fração molar de CO<sub>2</sub> restante dentro da câmara seria de 0,97, dada a massa de etanol adicionada no sistema.

A temperatura dos testes experimentais foi fixada em dois valores, 10 e 40 °C para que se pudesse operar com CO<sub>2</sub> como líquido comprimido ou em estado supercrítico. Na temperatura de 10 °C verificou-se a não ocorrência de precipitação da teofilina tanto para a solução diluída como para a solução concentrada. Já nos testes realizados a 40 °C obteve-se uma pequena quantidade de material precipitado na parede e no fundo da câmara somente para a solução próxima da saturação.

Para verificar se havia solvente ainda presente nas partículas precipitadas, o material precipitado foi coletado em pequenos frascos de vidro e pesados. Após, estes foram colocados em estufa a 85 °C (aproximadamente 7 °C acima da temperatura de ebulição do etanol) e pesados a cada 20 minutos até peso constante. Verificou-se que o peso das amostras antes e após serem colocadas na

estufa apresentou uma diferença em torno de 5% indicando a presença de solvente residual nas partículas precipitadas e que a quantidade de CO<sub>2</sub> adicionada na câmara de precipitação para a retirada do solvente residual não foi suficiente.

A partir destes testes experimentais de precipitação, verificou-se a ocorrência de precipitação (quantidade mínima) em alguns casos e não ocorrência em outros, sendo isto resultado dos valores dos parâmetros utilizados. Como a ocorrência ou não de precipitação é função dos valores paramétricos verificou-se que não havia a necessidade de se fazer modificações na configuração do aparato experimental. Com base nestes resultados, foi montado um planejamento experimental conforme apresentado a seguir.

### 3.4. Planejamento experimental

Como foi evidenciado a partir da revisão da literatura, inúmeras variáveis podem influenciar nas características das partículas via precipitação com anti-solvente pressurizado. Um método comum para investigar o efeito destas variáveis (fator) é variar uma de cada vez e verificar sua influência em uma dada resposta. Embora este método seja simples, requer um grande número de experimentos dependendo da quantidade de parâmetros avaliados e a faixa que estes são investigados (níveis).

Para alguns casos, em que o número de variáveis investigadas é grande, um planejamento fatorial completo torna-se inviável, devido a grande quantidade de ensaios experimentais necessários. Para diminuir a quantidade de ensaios experimentais o planejamento de experimentos para triagem de variáveis (planos semi-fatoriais) é uma ferramenta extremamente útil, pois permite variar simultaneamente os níveis de vários fatores. Isso permite que um grande número de fatores seja avaliado. Neste sentido, a informação desejada muitas vezes pode ser obtida realizando-se um número de condições experimentais bem menor, correspondente a uma fração do número de condições do planejamento completo. Segundo Barros Neto *et al.* (1995), isto é possível por dois motivos.

Primeiro, o número de efeitos de interação de ordem alta aumenta dramaticamente com o número de fatores. Muitas vezes estes efeitos têm valores pequenos e não possuem qualquer importância prática não havendo a necessidade de efetuar todas as condições experimentais de um planejamento completo. Em segundo lugar, quando o número de variáveis aumenta, crescem as chances de que uma ou mais variáveis não afetem significativamente a resposta, seja por meio de efeitos principais, seja por meio de efeitos de interação.

Porém, para não excluir, de forma arbitrária, fatores que possam ser importantes, é conveniente incluir no estudo o maior número de variáveis sem aumentar o número de ensaios, sendo isto possível através de planejamentos fracionários ao invés de completos.

Neste trabalho optou-se por realizar um planejamento fatorial fracionário  $2^{8-4}$ , ou de resolução quatro, com oito variáveis e dois níveis e replicar um experimento duas vezes considerando que o erro experimental é constante em todas as condições experimentais estudadas. O planejamento de resolução quatro é suficiente para separar completamente todos os efeitos principais das interações de dois fatores.

O ponto escolhido para ser replicado foi o ponto central do planejamento, sendo que a variância e desvio padrão experimentais são calculados pelas Equações (3.1) e (3.2), respectivamente:

$$\bar{Y} = \frac{\sum_{i=1}^{Nrep} Y_i}{Nrep - 1} \quad (3.1)$$

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^{Nrep} (Y_i^{exp} - \bar{Y})^2}{Nrep - 1} \quad (3.2)$$

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2} \quad (3.3)$$

Onde  $\bar{Y}$  é o valor médio da resposta  $Y$ ,  $N_{rep}$  é o número de experimentos realizados em uma mesma condição experimental e o sobrescrito  $exp$  refere-se às quantidades experimentais.

Neste contexto, foram avaliados no presente trabalho os efeitos das variáveis apresentadas na Tabela 3.2. Esta tabela apresenta também os níveis das variáveis em estudo. Os níveis das variáveis foram definidos com base nos testes preliminares, no trabalho de Subra *et al.* (2005) e nas medidas experimentais de equilíbrio de fases envolvendo o soluto, os solventes orgânicos e o anti-solvente.

Tabela 3.2 – Intervalo de estudo das variáveis.

Fatores	Nível inferior	Ponto central	Nível superior
Temperatura de precipitação (°C) [T]	20	40	60
Concentração da solução (mg/ml) [CS]	5	15	25
Taxa de adição da solução (ml/min) [ $\dot{q}_{SOL}$ ]	1	3	5
Diâmetro interno do tubo capilar ( $\mu\text{m}$ ) [ $\phi$ ]	100	184	325
Comprimento do tubo capilar (cm) [L]	8	11	14
Taxa de secagem (ml/min) [ $\dot{q}_S$ ]	5	12,5	20
Taxa de adição de CO <sub>2</sub> (ml/min) [ $\dot{q}_{CO_2}$ ]	20	35	50
Diferencial de Pressão (bar) [ $\Delta P$ ]	40	75	110

A variável temperatura foi especificada em 20 e 60 °C para operar com o anti-solvente (CO<sub>2</sub>) em estado subcrítico e supercrítico, respectivamente. Os valores para a concentração da solução foram empregados com base no trabalho de Subra *et al.* (2005). Com relação a taxa de adição da solução e do anti-solvente, os valores foram atribuídos com base no comportamento de fases do sistema ternário CO<sub>2</sub>+etanol+diclorometano com o intuito de operar em regiões distintas do diagrama

de fases. Os valores de diâmetro dos tubos capilares foram tomados conforme valores da literatura. O comprimento do tubo capilar foi avaliado em 8 e 14 cm devido a distância entre a união do tipo T e a entrada da câmara de precipitação. Com relação a taxa de secagem, estes valores foram atribuídos para verificar a necessidade de se manter a mesma taxa de anti-solvente durante a precipitação e a secagem para a retirada do solvente orgânico da câmara de precipitação. O diferencial de pressão foi avaliado por se tratar de uma variável pouco estudada pela literatura na técnica anti-solvente. Estes valores foram atribuídos com o intuito de provocar turbulência dentro da câmara de precipitação.

A partir destes valores foi gerada então uma matriz experimental com 16 experimentos do planejamento, mais o ponto central em três réplicas, totalizando 19 experimentos dispostos na Tabela 3.3.

Tabela 3.3 – Matriz do planejamento experimental de precipitação de teofilina.

Experimento	T	CS	$\dot{q}_{\text{SOL}}$	$\phi$	L	$\dot{q}_{\text{S}}$	$\dot{q}_{\text{CO}_2}$	$\Delta P$
1	20	5	1	100	8	5	20	40
2	20	5	1	100	14	20	50	110
3	20	5	5	325	8	5	50	110
4	20	5	5	325	14	20	20	40
5	20	25	1	325	8	20	20	110
6	20	25	1	325	14	5	50	40
7	20	25	5	100	8	20	50	40
8	20	25	5	100	14	5	20	110
9	60	5	1	325	8	20	50	40
10	60	5	1	325	14	5	20	110
11	60	5	5	100	8	20	20	110
12	60	5	5	100	14	5	50	40
13	60	25	1	100	8	5	50	110
14	60	25	1	100	14	20	20	40
15	60	25	5	325	8	5	20	40
16	60	25	5	325	14	20	50	110
17	40	15	3	184	11	12,5	35	75
18	40	15	3	184	11	12,5	35	75
19	40	15	3	184	11	12,5	35	75

Visando obter uma comparação direta do efeito de cada variável, as variáveis independentes foram normalizadas no intervalo de  $-1$  a  $+1$ , de acordo com a Equação (3.4):

$$x_i = \frac{2(X_i - X_{\min})}{(X_{\max} - X_{\min})} - 1 \quad (3.4)$$

onde  $x_i$  é o valor normalizado da variável  $X$  na condição  $i$ ;  $X_i$  é o valor real e  $X_{\min}$  e  $X_{\max}$  representam o limite inferior e superior da variável  $X$ , respectivamente. O nível  $-1$  representa o limite inferior e o nível  $+1$  representa o limite superior de cada variável. Após esta normalização, todas as variáveis em estudo encontram-se na faixa entre  $-1$  a  $+1$ , sendo apresentadas na Tabela 3.4.

Tabela 3.4 – Plano experimental com as variáveis normalizadas.

Experimento	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$	$X_7$	$X_8$
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
2	-1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	+1
3	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1	+1
4	-1	-1	+1	+1	+1	+1	-1	-1
5	-1	+1	-1	+1	-1	+1	-1	+1
6	-1	+1	-1	+1	+1	-1	+1	-1
7	-1	+1	+1	-1	-1	+1	+1	-1
8	-1	+1	+1	-1	+1	-1	-1	+1
9	+1	-1	-1	+1	-1	+1	+1	-1
10	+1	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1
11	+1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1
12	+1	-1	+1	-1	+1	-1	+1	-1
13	+1	+1	-1	-1	-1	-1	+1	+1
14	+1	+1	-1	-1	+1	+1	-1	-1
15	+1	+1	+1	+1	-1	-1	-1	-1
16	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
17	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0

$X_1 = T$  (°C);  $X_2 = CS$  (mg/ml);  $X_3 = \dot{q}_{\text{SOL}}$  (ml/min);  $X_4 = \phi$  ( $\mu\text{m}$ );  $X_5 = L$  (cm);  $X_6 = \dot{q}_{\text{S}}$  (ml/min);  $X_7 = \dot{q}_{\text{CO}_2}$  (ml/min);  $X_8 = \Delta P$  (bar).



Uma modelagem estatística foi adotada para construir modelos empíricos capazes de reproduzir os dados experimentais e auxiliar na análise dos efeitos. Os modelos empíricos foram construídos, estimando os parâmetros relacionados a cada variável e efeito de interação 2 a 2 e descartando os parâmetros não significativos, considerando um nível de confiança de 95%. Os parâmetros foram estimados pela minimização da função objetivo de mínimos quadrados (Eq. 3.5), utilizando o software comercial Statistica 5.0.

$$FO = \sum_{i=1}^{N_{exp}} (Y_i^{exp} - Y_i^{mod})^2 \quad (3.5)$$

onde o sobrescrito *mod* indica a quantidade calculada pelo modelo e o sobrescrito *exp* indica o valor experimental da variável investigada.

As respostas para a influência das variáveis nas características da teofilina precipitada (tamanho, distribuição de tamanhos e grau de aglomeração) empregando CO<sub>2</sub> pressurizado como anti-solvente foram obtidas através da análise estatística com auxílio da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e das demais técnicas empregadas e que serão apresentadas no item a seguir.

Quanto ao tamanho das partículas, os resultados foram obtidos através da medida do comprimento e da largura de cerca de 100 a 150 partículas para cada condição experimental. Tais medidas foram realizadas empregando o *software Size Meter* versão 1.1. O tamanho médio das partículas e o respectivo desvio padrão para cada condição experimental foram também calculados. Foi adotado como critério a avaliação apenas do comprimento das partículas devido ao seu maior desvio padrão com relação à largura; por tamanho médio entenda-se então aquele do comprimento das partículas. Com posse dos tamanhos médios de partícula de cada condição experimental foram atribuídas notas variando de 0 a 10, sendo o valor 0 (zero) atribuído para tamanho médio em condições nanométricas e o valor 10 (dez) para o tamanho médio das partículas da teofilina não processada.

Com relação à distribuição de tamanho o mesmo procedimento foi adotado e o valor 0 (zero) foi atribuído para as partículas que não apresentaram desvio padrão e 10 (dez) para a teofilina não processada cujo desvio padrão foi o maior. Para os cálculos da distribuição de tamanho foram considerados somente os valores que permaneceram dentro de  $\pm 2$  desvios padrões com relação ao valor médio.

O grau de aglomeração foi avaliado por observação visual das micrografias de MEV de todas as condições experimentais. Para a atribuição dos valores foi adotado ainda o procedimento descrito para o tamanho e distribuição de tamanho das partículas, sendo atribuído o valor zero para a teofilina não aglomerada, e o valor 10 foi atribuído a condições onde as partículas estariam totalmente aglomeradas.

### 3.5. Técnicas analíticas

Todas as análises de MEV, DSC, TGA, FTIR e XRD deste trabalho foram realizadas no Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá. Um breve comentário sobre estas técnicas e as condições de operação é apresentado a seguir.

#### 3.5.1. Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho é utilizada para obtenção de informações estruturais da amostra. Porém, só interagem com esta radiação os modos vibracionais da molécula com uma correspondente variação no momento dipolar, ou seja, a molécula será ativa se apresentar variação no momento dipolar com a vibração (Silverstein *et al.*, 1974; Muradian, 1977)

A análise realizada por um espectrofotômetro infravermelho dispersivo é um registro da interação da radiação infravermelha com a amostra analisada. Como resposta obtém-se a variação na intensidade da radiação versus o número de onda

(número de onda é o inverso do comprimento de onda). A intensidade é tratada em termos de absorvância. Esta técnica é muito utilizada para a caracterização de polímeros, para a determinação de conteúdos amorfos, monitoramento de reações envolvendo oxidação, degradação e enxertia, entre outros (Sun, 1994; Xantos *et al.*, 1995; Gaspar *et al.*, 2000).

Neste sentido, a técnica foi empregada para verificar a ocorrência de possíveis alterações na estrutura molecular da teofilina, bem como monitorar possíveis variações dos grupos funcionais com relação à degradação ou até mesmo purificação da mesma, em função do processo empregado para a precipitação ou recristalização deste composto.

Foi utilizado um aparelho da marca Bomem, modelo MB100 com acessório de fotoacústica, sendo que o comprimento de onda foi variado de 500 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.5.2. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

O princípio da Microscopia Eletrônica de Varredura é que um feixe de elétrons emitidos de um filamento é acelerado por uma voltagem, comumente na faixa de 1-30kV, e direcionado a uma coluna óptica eletrônica, consistindo de duas ou três lentes magnéticas. Essas lentes produzem um feixe fino de elétrons e o dirige sobre a superfície da amostra. Dois pares de placas de deflexão, colocados antes das lentes finais, fazem com que o feixe de elétrons colimado rastreie toda a superfície da amostra. Este feixe produz na amostra vários fenômenos, dos quais a emissão de elétrons secundários é o mais comumente usado. O sinal de um detector de elétrons secundários modula a área formadora da imagem na tela de um tubo de raios catódicos, o qual é varrido em sincronização com o feixe de elétrons colimado. Cada ponto da área formadora da imagem sobre o tubo de raios catódicos corresponde a um ponto sobre a superfície da amostra, e o brilho da imagem em cada ponto varia de acordo com a intensidade de produção de elétrons secundários a partir do correspondente ponto sobre a superfície.

Este tipo de investigação morfológica é utilizada para obter informações diretas sobre o formato das partículas (Madeleine *et al.*, 1988), morfologia (Costa *et al.*, 1989), textura de materiais (Santos *et al.*, 2000), bem como tamanho das partículas.

A análise da morfologia e tamanho das partículas de teofilina após a precipitação com CO<sub>2</sub> pressurizado foi realizada em um microscópio eletrônico de varredura marca SHIMADZU, modelo SS-550 Superscan.

As amostras de teofilina precipitada foram manualmente dispersas sobre fitas condutoras dupla-face dispostas em porta amostras de alumínio. As amostras foram recobertas com uma fina camada de ouro utilizando um aparelho metalizador.

### 3.5.3. Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

A calorimetria diferencial de varredura (ou calorimetria diferencial exploratória), é uma técnica que envolve a análise da variação de entalpia de uma amostra em função da temperatura ou tempo. Nessa modalidade, de análise térmica, uma cápsula com a amostra é colocada em uma posição determinada sobre uma plataforma de aquecimento, ao lado de outra cápsula vazia. Esta é chamada de cápsula de referência (o material do qual é feita a cápsula não deve sofrer transição térmica na faixa de temperatura estipulada para estudar a amostra). Os materiais do qual estes recipientes são fabricados, geralmente são o ouro, a prata, o cobre e o alumínio (Hatakeyama e Quinn, 1994).

Ambos os recipientes são submetidos a taxas de aquecimento programadas, juntamente com o conjunto de termopares fixados. O conjunto de termopares é acoplado da seguinte forma: i) na base da cápsula com a amostra e na base da cápsula da referência; ii) na placa e sob a cápsula da amostra. Através deste conjunto de termopares, é possível monitorar as variações de temperaturas na placa. Sempre que a amostra passar por uma transição de fase exotérmica ou endotérmica, energia será emitida ou absorvida pela amostra, alterando a temperatura através da placa sob a amostra. Desta forma, curvas de  $dh/dt$  em

função do tempo são registradas pelo aparelho e transições de fase como transição vítrea ( $T_g$ ), cristalização, fusão, perda de solvente, entre outras, podem ser observadas.

Neste trabalho as análises por calorimetria diferencial de varredura foram realizadas com o intuito de acompanhar as possíveis modificações das propriedades térmicas, utilizando-se aparelho SHIMADZU modelo DSC-50. As análises de DSC foram realizadas nas condições de aquecimento de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  em atmosfera de nitrogênio com taxa de  $20\text{ ml}/\text{min}$ , da temperatura ambiente até  $350^{\circ}\text{C}$ . A massa de amostra utilizada para cada análise foi em torno de  $6,0$  a  $7,0\text{ mg}$  sendo disposta em cápsulas de alumínio.

#### 3.5.4. Análise termogravimétrica (TGA)

É uma técnica utilizada para determinar a estabilidade térmica do material, obtendo-se a temperatura na qual este perde um determinado percentual de massa. As curvas de TG são registradas através de uma termobalança composta por uma microbalança eletrônica, um forno, um programador de temperatura e um instrumento para registrar simultaneamente esses dados.

Dentre as técnicas de análise térmica, a termogravimetria (TGA), provavelmente é a que apresenta maior número de variáveis, devido à natureza dinâmica da variação de massa da amostra. Basicamente, os parâmetros que influenciam esses resultados são atribuídos a fatores instrumentais e relacionados com as características da amostra (Cavalheiro *et al.*, 1995).

O efeito da razão de aquecimento nas curvas TG é o mais amplamente estudado. Geralmente, à medida que se aumenta a razão de aquecimento, há um deslocamento da temperatura de decomposição para valores mais elevados. A detecção de compostos intermediários a partir das curvas TG também depende da razão de aquecimento, bem como a natureza da amostra (Matos *et al.*, 2000).

Assim, a estabilidade térmica da teofilina não precipitada e da precipitada em diferentes condições experimentais foi verificada por análises termogravimétricas

(TGA) em um equipamento SHIMADZU modelo TGA-50. As curvas de TG para a teofilina foram obtidas nas condições de aquecimento de 10°C/min em atmosfera de nitrogênio com taxa de 20mL/min com variação de temperatura de 22 a 550°C. A quantidade de amostra utilizada para cada corrida foi em torno de 6,0 a 6,5 mg.

### 3.5.5. Difração de raios-X (XRD)

Raios-X são ondas eletromagnéticas na ordem de poucos ângstrons de comprimento de onda. Ao incidir um feixe de tais ondas sobre um cristal ocorre difração, e um número de raios difratados aparece em adição ao feixe primário. Os átomos e moléculas de um cristal estão arranjadas em estruturas ordenadas de tal maneira que as celas unitárias têm a mesma ordem de comprimento de onda de raios-X. A difração de uma radiação incidente em um cristal ocorre somente se a condição expressa na equação de Bragg for satisfeita:

$$2d\sin\theta = n\lambda \quad (3.6)$$

onde  $d$  é a distância interplanar,  $\theta$  é o ângulo de incidência dos raios-X sobre o plano,  $n$  é um inteiro e  $\lambda$  é o comprimento de onda dos raios-X.

Desde que o ângulo de incidência do raios-X sobre o plano é igual ao ângulo de sua reflexão a partir do plano, o ângulo entre o raio incidente e o raio difratado é igual a  $2\theta$ . Dessa maneira, pode ser considerado que cada raio difratado é gerado por um conjunto de planos paralelos e aparece somente se o sistema de planos estiver em uma posição de reflexão.

Para verificar as possíveis ocorrências de variação no grau de cristalinidade das amostras de teofilina obtidas em diferentes condições, estas foram analisadas através dos difratogramas obtidos em Difratorômetro de raios-X SHIMADZU modelo D6000 com radiação Cu  $K_{\alpha}$ , gerador de voltagem de 40kV e corrente de 30mA. As

análises foram realizadas no intervalo de  $2\theta$  entre 5 a 50 graus, com velocidade de varredura de 5 graus/min<sup>-1</sup> e unidades de deslocamento (*steps*) de 0,05 graus.

O item a seguir apresenta detalhadamente todo o procedimento experimental adotado, baseado no planejamento experimental, para efetuar a precipitação de teofilina empregando CO<sub>2</sub> pressurizado como anti-solvente, gerando assim a matéria-prima para a realização das análises referidas no item anterior.

### 3.6. Procedimento experimental

O primeiro passo do procedimento experimental foi o preparo das soluções orgânicas com as concentrações de teofilina mencionadas na matriz experimental.

As soluções orgânicas foram preparadas utilizando etanol e diclorometano como solventes orgânicos em uma razão volumétrica de 1:1 com base no trabalho de Subra *et al.* (2005), sendo as concentrações de teofilina adicionadas aos solventes as mesmas deste trabalho. Após a quantidade de teofilina pré-definida ter sido adicionada na mistura de solventes, esta solução era deixada sob agitação por 24 horas com temperatura controlada, conforme descrito nos testes preliminares. Vale ressaltar que para cada corrida experimental, 40 ml de uma nova solução eram preparados com o intuito de evitar perda de solventes por evaporação.

Após preparar a solução que seria utilizada no experimento seguinte, (Ex.: a solução do experimento 2 era preparada antes da realização do experimento 1 e assim sucessivamente) o próximo passo era carregar as bombas de alta pressão (BS1 e BS2) com CO<sub>2</sub> proveniente do cilindro de estocagem.

Esta etapa de carga de CO<sub>2</sub> envolve alguns passos. A primeira delas é o deslocamento do fluido do cilindro para a câmara interna de cada bomba. Para tal, as válvulas V1 a V4 eram mantidas abertas. Como uma quantidade relativamente grande de CO<sub>2</sub> é utilizada em cada condição experimental, cerca de 900 a 2000 ml dependendo da condição experimental, é necessário liquefazer a maior quantidade possível deste na câmara das bombas. Apesar de a pressão de vapor do CO<sub>2</sub> ser alta a temperatura ambiente (64,1 bar a 25°C), a simples abertura da válvula do

cilindro não era suficiente para deslocar uma grande quantidade de CO<sub>2</sub> para a câmara das bombas.

Desta forma, a temperatura da camisa do cilindro das bombas era ajustada em 7°C com o auxílio do banho de recirculação BR1 e o cilindro era deixado aberto por um tempo variando de 30 minutos a 1 hora, dependendo da quantidade de CO<sub>2</sub> disponível no cilindro de estocagem. Nestas condições, geralmente eram deslocados cerca de 490 ml de CO<sub>2</sub> no estado líquido para dentro da câmara das bombas.

Durante este tempo de liquefação do CO<sub>2</sub> nas bombas, era realizada a montagem da câmara de precipitação. Os filtros de retenção eram cuidadosamente colocados no fundo da câmara para que ficassem firmemente postados, evitando que durante o experimento houvesse um deslocamento destes e o arraste da teofilina precipitada pelo fluxo de saída. Primeiramente, era colocado o filtro de metal (cobre) sinterizado servindo de suporte para o filtro membrana que vinha logo a seguir. Os próximos passos eram conectar o sensor de temperatura na porta lateral da câmara e a linha na porta de saída no fundo da câmara. Após isto, a câmara era fechada e colocada na cuba de imersão.

Outra etapa realizada durante a liquefação de CO<sub>2</sub> era o ajuste da taxa da solução na bomba de HPLC e da pressão nesta através da manipulação da BPR. Para tal não era utilizada solução, mas etanol puro para evitar gasto desnecessário da solução, já que eram utilizados cerca de 100 ml de líquido durante este procedimento. A taxa era estipulada ajustando-a diretamente na bomba. A pressão era ajustada manipulando-se a BPR de modo a restringir a passagem do fluxo aumentando a pressão até o valor desejado para que houvesse um diferencial de pressão entre a saída do tubo capilar e o interior da câmara de precipitação para a formação de jato da solução quando adicionada. Após a pressão ter sido alcançada, etanol era deixado fluir por cerca de 10 a 15 minutos de modo a estabilizar a pressão.

Após a estabilização da pressão no valor desejado, o fluxo era interrompido e etanol era substituído pela solução de maneira a retirar todo o etanol presente na linha desde a bomba até a saída do tubo capilar. A solução era permitida fluir por



cerca de 2 a 3 minutos para minimizar a quantidade de etanol na linha. A pressão era mantida no valor desejado por intermédio da regulagem da BPR.

Realizada esta etapa, o próximo passo era efetuar a conexão das linhas de entrada e saída de  $\text{CO}_2$  e da solução na câmara de precipitação. Após todas as conexões terem sido feitas na câmara de precipitação e esta estar inserida na cuba de imersão, a válvula V5 era gradualmente aberta para permitir o enchimento da câmara com  $\text{CO}_2$ , mantendo-se ainda toda a linha aberta desde o cilindro de armazenagem até a câmara.

Após a câmara de precipitação estar preenchida com  $\text{CO}_2$  na sua pressão de vapor, a válvula V5 era fechada e o sistema de aquecimento, controlado pelo banho de recirculação BR2, era conectado na cuba. O procedimento era iniciado inundando-se com água a cuba que continha a câmara e conectada através de mangueiras ao banho de recirculação (BR2) que através de uma bomba fazia a circulação da água e aquecia a mesma até o valor pré-determinado no banho. A temperatura da solução no interior da câmara era então captada pelo sensor de temperatura (PT100) dentro da câmara e monitorada pelo indicador de temperatura (IT). Destaca-se que o sensor e o indicador de temperatura estavam previamente calibrados de modo que a temperatura real do sistema era sempre baseada no indicador (IT).

Enquanto era permitido a estabilização da temperatura no valor pré-determinado, a válvula do cilindro e as válvulas V1 a V4 eram fechadas e a pressão era elevada nas bombas de seringa pelo deslocamento do cilindro interno destas, pressurizando toda a linha desde as válvulas V1 e V2 até as válvulas V3 e V4 até uma pressão um pouco acima da pressão dos experimentos. Este diferencial de pressão foi estipulado para que houvesse uma diferença de pressão em torno de 20 bar entre a câmara de precipitação e a linha de  $\text{CO}_2$  até a válvula V5, evitando a possível ocorrência de refluxo da câmara de precipitação para a linha. Este refluxo poderia causar a precipitação de teofilina na linha.

Quando a temperatura do experimento atingia o valor desejado, a válvula V3 ou V4 era aberta permitindo que a linha até a válvula V5 fosse pressurizada até a pressão da bomba. Então a válvula V5 era novamente aberta gradualmente de

modo a permitir o fluxo de CO<sub>2</sub> para dentro da câmara até a obtenção da pressão experimental que foi estipulada em 80 bar (pressão limite da câmara: 100 bar).

Uma vez que a pressão na câmara atingisse o valor estipulado, a válvula V6 era gradualmente aberta, mantendo-se a válvula V5 ainda aberta, no sentido de ajustar o taxa de anti-solvente na câmara de precipitação, mantendo-se a pressão constante. A taxa era controlada principalmente pela válvula V6 e monitorada no visor da bomba de seringa que estava sendo utilizada no momento.

Para evitar o congelamento da válvula V6, esta foi envolta por uma fita de aquecimento ligada ao controlador de temperatura (CT), tendo um termopar conectado a um controlador de temperatura. A temperatura foi mantida em 85°C para evitar o bloqueio do fluxo neste ponto e, conseqüentemente, por em risco o andamento do experimento.

Como auxílio, a válvula V7 também era aberta de tal maneira que a mistura de anti-solvente e solvente orgânico que deixava a câmara de precipitação era mantida em duas fases dentro da câmara de separação (CS) evitando uma expansão muito pronunciada do anti-solvente na linha.

Mantendo temperatura e pressão constantes, o CO<sub>2</sub> era deixado fluir até o alcance do estado estacionário. O tempo necessário para alcançar este estado variou de 5 a 10 minutos dependendo da temperatura de precipitação. Para temperaturas mais baixas de precipitação o CO<sub>2</sub> que fluía pela válvula V6 estava em estado líquido, tendo uma taxa mássica maior e necessitando um controle mais rigoroso na válvula e, conseqüentemente, um tempo maior para o alcance de taxa constante.

A partir do momento em que a taxa de CO<sub>2</sub> não mais variava, era iniciada então a injeção da solução para dentro da câmara de precipitação. Em cada experimento o volume de solução adicionado à câmara foi de 20 ml. O volume foi fixado neste valor assumindo que a quantidade de teofilina a ser precipitada era suficiente para a realização das análises.

Após ter sido injetado o volume especificado da solução, o fluxo desta era interrompido e o CO<sub>2</sub> continuava ainda a fluir por mais um tempo no sentido de

efetuar a “secagem” das partículas precipitadas no interior da câmara para retirar o solvente residual ainda presente no meio. Neste passo, a taxa de CO<sub>2</sub> era regulada nos valores determinados na matriz experimental. A quantidade de CO<sub>2</sub> utilizado nesta etapa foi fixada em 800 ml assumindo que a fração molar de solvente orgânico após ter sido utilizada esta quantidade de CO<sub>2</sub> girava no máximo em torno de 0,02.

Um aspecto que merece maior detalhamento diz respeito ao modo com que as bombas de seringa eram operadas. Elas nunca foram utilizadas simultaneamente. Enquanto uma bomba estava sendo utilizada, a outra era carregada com CO<sub>2</sub> para garantir a disponibilidade de anti-solvente durante todo o experimento.

No início do experimento, o cilindro interno das duas bombas encontra-se completamente preenchido, ou seja, as duas bombas estão prontas para serem operadas. Então, no início do experimento, por exemplo, o conteúdo da bomba BS1 começa a ser utilizado, tendo-se a válvula V3 aberta e a válvula V4 fechada para permitir o fluxo somente na linha pertinente à válvula V3. Quando o conteúdo de CO<sub>2</sub> da bomba BS1 estiver finalizando, a válvula V3 é fechada e a V4 aberta, ambas simultaneamente. Então, a partir daí, começa a ser usado o conteúdo da bomba BS2. Enquanto o volume desta bomba estiver sendo utilizado, a bomba BS1 é recarregada pela abertura da válvula do cilindro e da válvula V1. Quando é utilizado o volume da bomba BS1, procede-se à recarga da bomba BS2 da mesma maneira em que foi recarregada a bomba BS1. A cada troca de bomba, procede-se o intercâmbio de fechamento e abertura das válvulas V3 e V4 permitindo a utilização de uma bomba por vez.

Depois de proceder a secagem das partículas, o próximo passo é a despressurização da câmara de precipitação. Para a despressurização, a válvula V5 é fechada e a válvula V6 é mantida com uma abertura tal que permita uma despressurização controlada. Para reduzir a pressão experimental até a pressão atmosférica, o tempo utilizado foi de cerca de 20 minutos, promovendo uma queda de pressão nem muito rápida de maneira a compactar o material precipitado sobre o filtro de retenção, nem muito lenta de maneira a expor as partículas a uma fase líquida que por ventura possa ser formada.

Findado o passo de despressurização, o banho BR2 era desconectado da cuba de imersão e toda a água da cuba era retirada. A parte superior da câmara era seca e todas as linhas eram desconectadas. A câmara era então retirada da cuba e aberta para a retirada do material precipitado.

Depois de aberta a câmara de precipitação, as partículas precipitadas eram retiradas e colocadas em frascos âmbar de 5 ml. A retirada do precipitado era feita cuidadosamente com um pincel para evitar que as partículas sofressem qualquer dano. A retirada era feita rapidamente para evitar ao máximo que as partículas absorvessem umidade. As amostras foram coletadas sempre no fundo da câmara de precipitação.

### 3.7. Algumas considerações

**Conexão dos tubos capilares.** Os tubos capilares são presos aos *PEEK tubing* por um sistema de anilha e base de anilha de forma a propiciar uma boa vedação entre o capilar e este tubo. A união é feita inserindo-se uma das extremidades do capilar (cerca de 6,0 mm) para dentro do *PEEK tubing* e o sistema de anilhamento é então manipulado para que ocorra a fixação do capilar. Um aperto excessivo pode causar estrangulamento impedindo a avaliação correta do efeito do diâmetro do capilar nas partículas precipitadas. Porém, se não apertado o suficiente pode fazer com que o capilar solte do *PEEK tubing* ou até haja passagem de fluido entre a parede externa do capilar e a parede interna do tubo.

### 3.8. Referências bibliográficas

ANGUS, S.; ARMSTRONG, B.; deRUCK, K., **Carbon Dioxide: International Thermodynamic Tables of the Fluid State-3**, IUPAC Pergamon Press, UK, 1973.

BARROS NETO, B.; SCARMINO, I.S.; BRUNS, R.E., **Planejamento e Otimização de Experimentos**, Editora UNICAMP, 299p., 1995.

CAVALHEIRO, E.T.G.; IONASHIRO, M.; BREVIGLIERI, S.T.; MARINO, G.; CHIERICE, G.O. **A influência de fatores experimentais nos resultados de análises termogravimétricas**. Química Nova, v. 18(3), p. 305 – 308, 1995.

COSTA, R.A.; GONÇALVES, M.C.; OLIVEIRA, G.; RUBIRA, A.F.; GALEMBECK, F. **Polyethylene adhesion: pretreatment with potassium permanganate**. Journal of Applied Polymer Science, v. 37, p. 3105 – 3117, 1989.

DIXON, D.J., **Formation of polymeric materials by precipitation with a compressed fluid antisolvent**. Ph.D. Thesis, Austin, Texas, 1992.

GASPAR, A.T.F.S.; KUNITA, M.H.; MUNIZ, E.C.; RUBIRA, A.F. **Impregnação de sulfeto de cobre em superfície de polipropileno modificado**. Anais da 23ª Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), Vol. 01 – QM 42, 2000.

GHADERI, R.; ARTURSSON, P.; CARLFORS, J., **A new method for preparing biodegradable microparticles and entrapment of hydrocortisone in DL-PLG microparticles using supercritical fluids**. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 10, p. 1 – 9, 2000.

HATAKEYAMA, T.; QUINN, F.X. **Thermal Analysis – Fundamentals and Applications to Polymer Science**. Copyright © by John Wiley & Sons, Ltd., 1994.

JUNG, J.; PERRUT, M., **Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey.** Journal of Supercritical Fluids, v. 20, p. 179 – 219, 2001.

MADELEINE, D.G.; WARD, T.C.; TAYLOR, L.T. **The role of colloid formation, imidization, and aggregation in the structure of BTDA-ODA polyimide films modified with gold.** Journal of Polymer Science, v. 26, p. 1641 – 1655, 1988.

MARRERO, J.; GANI, R., **Group-contribution based estimation of pure component properties.** Fluid Phase Equilibria, v. 183-184, p. 183 – 208, 2001.

MATOS, J.R.; MIYANO, M.H.; SIQUEIRA, L.; MOURA, M.F.V.; LUIZ, J.M. **Ilustração da influência da razão de aquecimento nos resultados de termogravimetria.** Química Nova, v. 23(1), p. 113 – 115, 2000.

MURADIAN, J. **Espectroscopia no Infravermelho.** Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Química – Distribuição Interna, 1977.

REID, R. C.; PRAUSNITZ, J. M.; POLING, B. E., **The Properties of Gases and Liquids.** McGraw-Hill Book Company, Fourth Edition, 1987.

SANTOS, W.L.F.; PORTO, M.F.; KUNITA, M.H.; MUNIZ, E.C.; POVH, N.P.; RUBIRA, A.F. **Use of supercritical CO<sub>2</sub> in the incorporation of disperse dye in N,N-dimethylacrylamide modified poly(ethylene terephthalate) fibers.** Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids. Atlanta, Georgia – USA, 2000.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRIL, T.C. **Spectrometric Identification of Organic Compounds.** 3<sup>th</sup> edition, John Wiley and Sons, Inc., New York, USA, 1974.

SUBRA, P.; LAUDANI, C.G.; GONZÁLEZ, A.V.; REVERCHON, E., **Precipitation and phase behavior of theophylline in solvent-supercritical CO<sub>2</sub> mixtures.** Journal of Supercritical Fluids, v. 35, p. 95 – 105, 2005.

SUN, S.F. **Physical Chemistry of Macromolecules. Basic Principles and Issues.** Copyright by John Wiley & Sons, Inc., p. 400-411, 1994.

VEMAVARAPU, C.; MOLLAN, M.J.; LODAYA, M.; NEEDHAM, T.E., **Design and process aspects of laboratory scale SCF particle formation systems.** International Journal of Pharmaceutics, v. 292, p. 1 – 16, 2005.

XANTOS, M.; GRENCI, J.; PATEL, S.H.; PATEL, A.; JACOB, C.; DEY, S.; DAGLI S.S. **Thermoplastic composites from maleic anhydride modified post-consumer plastics.** Polymer Composites, v.16, p. 204 – 214, 1995.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi investigado o efeito de parâmetros comumente empregados na recristalização de sólidos com dióxido de carbono pressurizado como anti-solvente. Tais parâmetros e suas faixas de investigação foram descritos no Capítulo 3 e serão discutidos aqui apenas aqueles que apresentaram efeito significativo na análise dos resultados do planejamento estatístico.

O estudo do comportamento de fases envolvendo o soluto (teofilina), os solventes orgânicos (etanol e diclorometano) e o anti-solvente ( $\text{CO}_2$ ) serviu como suporte para o entendimento da influência das variáveis nas características finais da teofilina recristalizada. Investigou-se o comportamento para o sistema ternário solventes + anti-solvente e para o quaternário soluto + solventes + anti-solvente.

Ao longo deste capítulo, serão apresentados e discutidos primeiramente os resultados experimentais do equilíbrio de fases, sendo posteriormente dada uma breve discussão a respeito da modelagem termodinâmica e findando com os resultados e discussão a respeito da recristalização de teofilina pela técnica de anti-solvente pressurizado.

### 4.1. Medidas experimentais do comportamento de fases

A literatura aponta a necessidade do conhecimento do comportamento de fases envolvido nos processos de recristalização a altas pressões empregando anti-solventes. Entretanto, dados relacionados ao sistema etanol + diclorometano +  $\text{CO}_2$  e etanol + diclorometano + teofilina +  $\text{CO}_2$  estudados neste trabalho, com exceção do trabalho de Subra *et al.* (2005), não são apresentados na literatura até o presente momento.

Neste sentido, dados experimentais deste sistema foram investigados sendo que para o sistema ternário foi utilizada uma mistura dos solventes em uma razão de



1:1 em volume e esta razão foi mantida fixa em todos os experimentos, variando-se a fração de CO<sub>2</sub> de 33 a 97 % em mol.

Os resultados para o sistema ternário CO<sub>2</sub> + etanol + diclorometano são apresentados na Tabela 4.1. Esta tabela reporta os resultados experimentais de temperatura, pressão, desvio padrão em pressão e tipo de equilíbrio apresentado pelo sistema. Os valores de pressão mostrados na tabela são, na verdade, valores médios de 4 replicatas da pressão de transição para cada temperatura e composição. As transições observadas são do tipo bolha (ponto de bolha, PB) e do tipo orvalho (ponto de orvalho PO), características do equilíbrio líquido-vapor (LV). As transições do tipo bolha foram caracterizadas pela formação de bolhas em todo o interior da célula de equilíbrio. Já a transição do tipo orvalho caracterizou-se pelo turvamento da solução e o aparecimento de pequenas gotículas na janela frontal da célula de equilíbrio. As pressões de transição variaram entre 30 e 106 bar e as temperaturas investigadas entre 30 e 70°C.

Tabela 4.1 – Dados experimentais para o sistema ternário CO<sub>2</sub> (1) + etanol (2) + diclorometano (3).

Fração molar dos compostos	Temperatura [°C]	Pressão [bar]	$\sigma_P$ [bar]	Tipo de transição
<b>x<sub>1</sub> = 0,328</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,352</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,320</b>	30	34,8	0,46	LV – PB
	40	39,1	0,19	LV – PB
	50	44,8	0,27	LV – PB
	60	49,9	0,20	LV – PB
	70	55,2	0,16	LV – PB
<b>x<sub>1</sub> = 0,594</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,213</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,193</b>	30	49,0	0,18	LV – PB
	40	57,2	0,11	LV – PB
	50	66,2	0,16	LV – PB
	60	75,2	0,14	LV – PB
	70	84,2	0,13	LV – PB
<b>x<sub>1</sub> = 0,799</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,105</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,096</b>	30	57,2	0,31	LV – PB
	40	67,6	0,18	LV – PB
	50	78,6	0,07	LV – PB
	60	89,6	0,24	LV – PB
	70	100,7	0,24	LV – PB
<b>x<sub>1</sub> = 0,854</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,076</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,070</b>	30	60,7	0,17	LV – PB
	40	72,4	0,05	LV – PB
	50	84,8	0,11	LV – PB
	60	95,8	0,03	LV – PB
	70	105,5	0,15	LV – PB

Tabela 4.1 – Continuação

$x_1 = 0,930$ $x_2 = 0,037$ $x_3 = 0,033$	30	63,8	0,11	LV – PB
	40	76,5	0,07	LV – PB
	50	88,0	0,10	LV – PB
	60	99,3	0,92	LV – PO
	70	100,9	0,12	LV – PO
$x_1 = 0,951$ $x_2 = 0,026$ $x_3 = 0,023$	30	65,5	0,58	LV – PB
	40	78,4	0,12	LV – PB
	50	87,3	0,10	LV – PO
	60	93,5	0,42	LV – PO
	70	-	-	-
$x_1 = 0,970$ $x_2 = 0,016$ $x_3 = 0,014$	30	66,9	0,10	LV – PB
	40	79,6	0,60	LV – PB
	50	82,0	0,83	LV – PO
	60	-	-	-
	70	-	-	-

Uma análise mais detalhada dos resultados pode ser feita através da Figura 4.1, onde os dados obtidos experimentalmente foram plotados em um gráfico P-x-y (pressão versus fração molar de CO<sub>2</sub>).

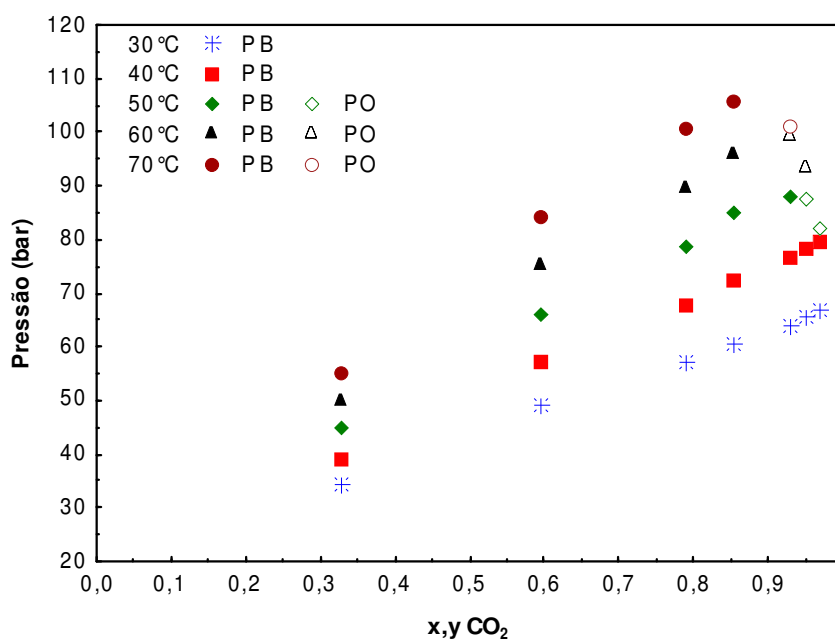


Figura 4.1 – Diagrama P-x-y experimental para o sistema CO<sub>2</sub>(1) + etanol(2) + diclorometano(3).

Como pode ser observado através desta figura, as pressões de transição para a menor isoterma (30°C) são pouco influenciadas pelo aumento da composição de CO<sub>2</sub> quando comparado, por exemplo, com a isoterma de 70°C, onde a diferença nas pressões de transição para as frações molares de 0,328 e 0,594 em CO<sub>2</sub> é de aproximadamente 30 bar, bem maior que nas mesmas frações em CO<sub>2</sub> a 30°C, que é de aproximadamente 14 bar. Este aumento pronunciado nas pressões de transição, à medida que as isotermas e as frações de CO<sub>2</sub> aumentam, é devido a um aumento na energia interna com o aumento da temperatura, o que significa que é necessária uma pressão maior para que o sistema apresente-se totalmente miscível, principalmente quando as isotermas se aproximam do ponto crítico da mistura onde os efeitos energéticos entre os componentes são relevantes.

Resultados experimentais para este sistema ternário são reportados por Subra *et al.* (2005) nas temperaturas de 36 °C e 60 °C. Tais resultados são apresentados na Figura 4.2 e comparados com as isotermas de 40 °C e 60°C, referentes a este trabalho.

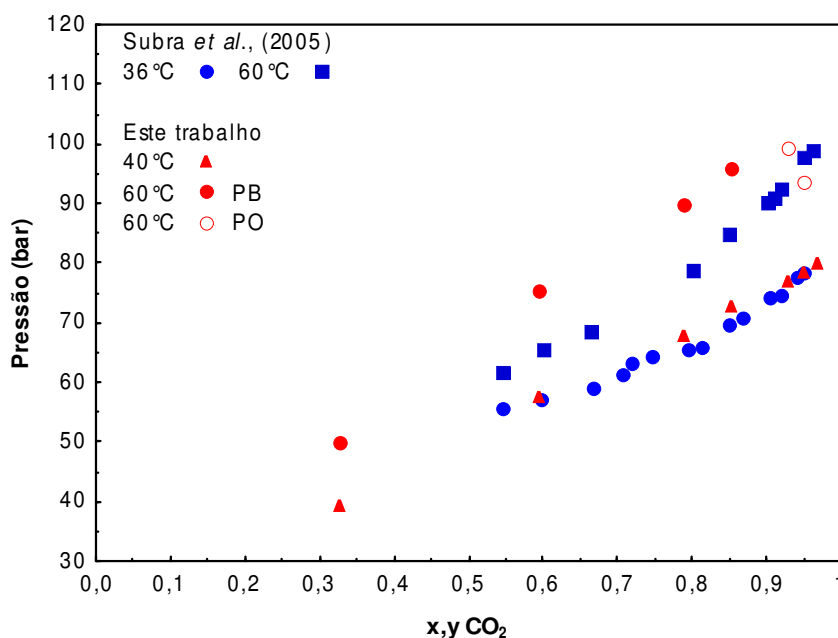


Figura 4.2 – Comparação entre dados deste trabalho e da literatura para o sistema ternário CO<sub>2</sub>(1) + etanol(2) + diclorometano(3).

Pode ser verificado na figura acima, uma certa discrepância entre os resultados deste trabalho e os dos referidos autores. Por exemplo, na isoterma de 60 °C deste trabalho o ponto crítico da mistura encontra-se entre as frações molares de CO<sub>2</sub> de 0,86 e 0,93, apresentando transições do tipo orvalho a partir desta última composição. Já para a mesma isoterma reportada pela literatura, não houve mudança no tipo de transição de fases, o que é indicado pelo contínuo aumento da pressão de transição com o aumento da fração de CO<sub>2</sub>. Além disso, para concentrações mais baixas de CO<sub>2</sub>, a diferença nas transições entre as duas curvas para a mesma isoterma chega a ser de 10 bar.

Tais diferenças podem ser atribuídas aos valores de densidade e massa molar do diclorometano reportadas pelos autores da literatura. Estes autores reportaram valores de densidade e massa molar iguais a 0,394 g/ml e 89,93 g/gmol, respectivamente. Porém, estas propriedades possuem valores atribuídos pelo fabricante do produto (Merck), sendo 1,325 g/ml para a densidade e, 84,93 g/gmol para a massa molar. Com estes valores sendo aplicados no cálculo das frações de CO<sub>2</sub> para a construção do diagrama de fases, as duas isotermas do trabalho em comparação seriam deslocadas para esquerda, pois principalmente com o aumento do valor da densidade, a fração de CO<sub>2</sub> em cada ponto seria menor.

Para verificar se a presença da teofilina na solução influenciava nas pressões de transição, alguns experimentos com duas diferentes concentrações de teofilina foram realizados. Para este sistema quaternário a mesma razão entre os solventes (DCM e EtOH) foi mantida e foram preparadas duas soluções com concentrações diferentes de teofilina, uma com concentração de 5 mg/ml e outra com 25 mg/ml.

Para a solução mais diluída em teofilina as concentrações de CO<sub>2</sub> investigadas foram de 81, 85 e 91 % em mol e para a solução mais concentrada foram de 50, 77 e 86 % em mol. A faixa de temperatura investigada foi de 30 a 70 °C e as pressões de transição variaram entre 40 e 106 bar.

Seguindo a mesma sistemática, adotada para o sistema ternário, a Tabela 4.2 apresenta os resultados experimentais para o sistema quaternário com a solução orgânica contendo 5 mg/ml de teofilina nas cinco isotermas investigadas.

Tabela 4.2 – Dados experimentais para o sistema CO<sub>2</sub> (1) + etanol (2) + diclorometano (3) + teofilina (4) com concentração de teofilina de 5 mg/ml.

Fração molar dos compostos	Temperatura [°C]	Pressão [bar]	$\sigma_P$ [bar]	Tipo de transição
<b>x<sub>1</sub> = 0,814</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,097</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,088</b> <b>x<sub>4</sub> &lt; 0,001</b>	30	58,4	0,76	LV – PB
	40	68,9	0,08	LV – PB
	50	80,7	0,07	LV – PB
	60	92,2	0,31	LV – PB
	70	103,2	0,26	LV – PB
<b>x<sub>1</sub> = 0,855</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,076</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,068</b> <b>x<sub>4</sub> &lt; 0,001</b>	30	61,1	0,16	LV – PB
	40	72,0	0,12	LV – PB
	50	84,2	0,15	LV – PB
	60	94,4	0,35	LV – PB
	70	104,8	0,08	LV – PB
<b>x<sub>1</sub> = 0,915</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,044</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,040</b> <b>x<sub>4</sub> &lt; 0,001</b>	30	63,2*	0,16	LV – PB
	40	74,8*	0,12	LV – PB
	50	86,5*	0,09	LV – PB
	60	96,3*	0,18	LV – PB
	70	103,2*	0,25	LV – PO

\* Transições com presença de sólido em excesso.

Na tabela acima pode ser observado que para que ocorra a presença de teofilina sólida na solução é necessária uma fração bastante elevada de CO<sub>2</sub>, acima de 91 % em mol, para a qual as pressões de transição estão acompanhadas de um asterisco. Isto se deve ao fato de ter mais CO<sub>2</sub> para solubilizar os solventes orgânicos e por conseqüência precipitar a teofilina. A medida que a fração de CO<sub>2</sub> diminui, aumenta conseqüentemente a concentração da solução, disponibilizando uma quantidade maior de solvente orgânico que é suficiente para solubilizar a teofilina. Por isto, em todas as isotermas em concentrações de CO<sub>2</sub> abaixo de 0,91 as transições LV ocorreram com toda a teofilina dissolvida.

Em se tratando do processo de recristalização da teofilina presente na solução com esta concentração de 5 mg/ml, as condições de fluxo de solução e anti-solvente (CO<sub>2</sub>) deveriam ser tais que mantivessem a razão entre os dois fluxos acima de 91 % em CO<sub>2</sub>.

Para o sistema quaternário com a solução orgânica contendo a concentração de 25 mg/ml, os resultados são apresentados na Tabela 4.3, contendo as frações

molares de cada composto, as temperaturas, as pressões de transição com suas incertezas e o tipo de transição observado.

Tabela 4.3 – Dados experimentais para o sistema CO<sub>2</sub> (1) + etanol (2) + diclorometano (3) + teofilina (4) com concentração de teofilina de 25 mg/ml.

Fração molar dos compostos	Temperatura [°C]	Pressão [bar]	$\sigma_P$ [bar]	Tipo de transição
<b>x<sub>1</sub> = 0,500</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,260</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,236</b> <b>x<sub>4</sub> = 0,004</b>	30	42,7	0,08	LV – PB
	40	50,6	0,09	LV – PB
	50	58,5	0,28	LV – PB
	60	66,2	0,18	LV – PB
	70	74,6*	0,06	LV – PB
<b>x<sub>1</sub> = 0,772</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,118</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,108</b> <b>x<sub>4</sub> = 0,002</b>	30	55,8*	0,25	LV – PB
	40	65,3*	0,37	LV – PB
	50	76,9*	0,13	LV – PB
	60	88,3*	0,24	LV – PB
	70	99,2*	0,27	LV – PB
<b>x<sub>1</sub> = 0,856</b> <b>x<sub>2</sub> = 0,075</b> <b>x<sub>3</sub> = 0,068</b> <b>x<sub>4</sub> = 0,001</b>	30	60,8*	0,21	LV – PB
	40	72,5*	0,13	LV – PB
	50	84,7*	0,50	LV – PB
	60	95,8*	0,07	LV – PB
	70	105,3*	0,18	LV – PB

\* Transições com a presença de sólido em excesso.

Na Tabela 4.3 pode ser observado que a fração de CO<sub>2</sub> necessária para o início do aparecimento de teofilina sólida nas transições LV é bem menor. Na fração de 50% em mol de CO<sub>2</sub> para a isoterma de 70 °C teofilina sólida já se mostra presente nas transições. Nas isotermas mais baixas para esta fração de CO<sub>2</sub>, as transições ocorreram com a teofilina dissolvida, indicando que ainda há solvente orgânico disponível para solubilizar o CO<sub>2</sub> sem que haja precipitação de sólido. Tais transições são indicadas na tabela por um asterisco.

Nas concentrações de CO<sub>2</sub> acima de 50 % em mol, qualquer que seja a temperatura na faixa investigada, todas as transições LV ocorreram com a presença de teofilina sólida. Isto se deve ao fato de a solução orgânica estar muito próxima da saturação e, uma pequena quantidade de CO<sub>2</sub> presente no meio já é o suficiente para promover a precipitação da teofilina, devido ao fato de os solventes orgânicos

possuírem mais afinidade pelo CO<sub>2</sub> do que pela teofilina. Em termos de precipitação, para a solução com esta concentração de teofilina, basta que a razão entre o anti-solvente e a solução seja no mínimo de 50 %.

Estes resultados do comportamento de fases auxiliaram na escolha das condições para a realização dos experimentos de recristalização de teofilina pela técnica anti-solvente. Tais resultados mostraram que para a ocorrência da recristalização da teofilina da solução mais diluída, era necessário estabelecer uma razão entre as taxas de solução e CO<sub>2</sub> acima de 85 % em mol de CO<sub>2</sub> para qualquer temperatura. Já para a solução mais concentrada, a razão poderia ser diminuída para aproximadamente 50% em mol para temperaturas acima de 70 °C.

Para verificar a influência da presença de teofilina na mistura nas transições de fase, a Figura 4.3 apresenta os dados experimentais dispostos em um diagrama P-x-y. Neste diagrama foram plotados os dados experimentais do sistema ternário CO<sub>2</sub>(1) + etanol(2) + diclorometano(3), e dos sistemas quaternários CO<sub>2</sub>(1) + etanol(2) + diclorometano(3)+ teofilina(4) com as duas diferentes concentrações de teofilina.

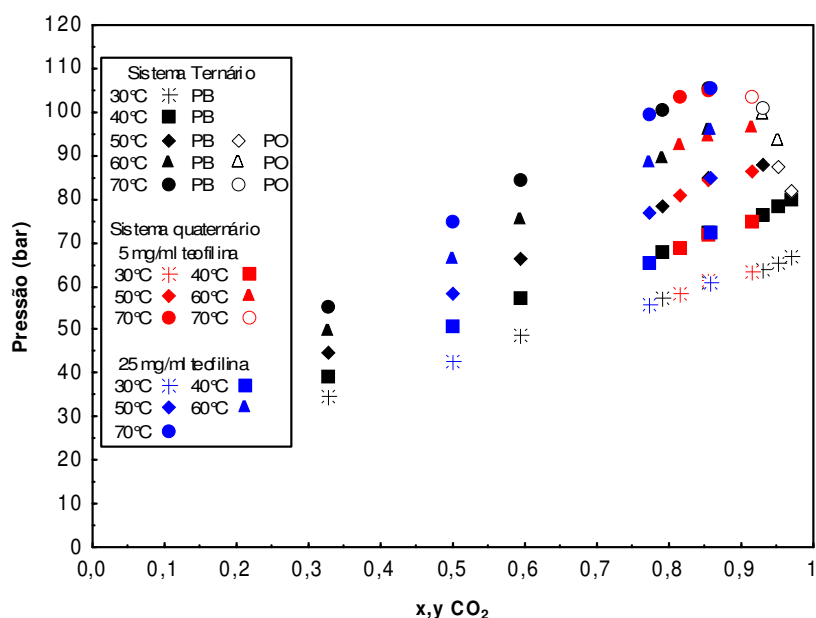


Figura 4.3 – Comparação entre os dados experimentais do sistema ternário CO<sub>2</sub>(1) + etanol(2) + diclorometano(3) e quaternário CO<sub>2</sub>(1) + etanol(2) + diclorometano(3)+ teofilina(4) com diferentes concentrações de teofilina.

Como pode ser observado nesta figura, a presença de teofilina no sistema não influencia o comportamento de fases como um todo. As transições LV com e sem teofilina não mudam, independentemente se elas ocorreram com a presença de sólido em excesso ou com o sólido todo dissolvido e isto pode ser atribuído a dois motivos.

Primeiro, quando as transições ocorrem com teofilina sólida dispersa no meio, a fase sólida pode ser considerada teofilina pura, pois esta apresenta solubilidade extremamente baixa em CO<sub>2</sub> segundo dados da literatura (Johannsen e Brunner, 1994).

Segundo, quando as transições LV ocorrem com a teofilina totalmente dissolvida na menor concentração de teofilina, estas não são alteradas porque a concentração desta no meio é muito baixa necessitando de quantidades pequenas de solvente orgânico para dissolvê-la, restando ainda uma grande quantidade de solvente orgânico para dissolver o CO<sub>2</sub>, o suficiente para não alterar o comportamento de fases do sistema ternário. Nas transições com fração de CO<sub>2</sub> de 50 % para a solução orgânica saturada, que apresentam o sólido totalmente dissolvido, a quantidade de CO<sub>2</sub> é que é pequena, fazendo com que haja solvente orgânico o suficiente para dissolver a teofilina e não alterar o comportamento de fases do sistema ternário.

#### 4.2. Modelagem termodinâmica do comportamento de fases

Os resultados experimentais de equilíbrio de fases envolvendo o sistema ternário foram modelados utilizando a equação de estado de Peng-Robinson. Para realizar a modelagem do sistema ternário, foram utilizadas informações de sistemas binários CO<sub>2</sub>(1) + etanol(2) e CO<sub>2</sub>(1) + diclorometano(2). Os parâmetros de interação binária  $k_{12}$  e  $l_{12}$  entre CO<sub>2</sub> e etanol foram estimados na faixa de temperatura de 18 a 100 °C, empregando o método de *Simulated Annealing* combinado com *Nelder and Mead* (Press *et al.*, 1992; Corazza *et al.*, 2004) e dados experimentais da literatura (Galicia-Luna *et al.*, 2000 e Kodama e Kato, 2005). Para o sistema binário CO<sub>2</sub> e diclorometano foram utilizados os parâmetros reportados no trabalho de Corazza *et*



al. (2003) que ajustaram tais parâmetros globalmente na faixa de temperatura de 40 a 70 °C. Os parâmetros de interação entre etanol e diclorometano foram considerados iguais a zero. Tais parâmetros de interação binária se fazem necessários para prever o comportamento de fases do sistema ternário e são apresentados na Tabela 4.4. Detalhes a respeito da modelagem termodinâmica encontram-se no Apêndice B.

Tal modelagem fez-se necessária para prever o comportamento de fases deste sistema em condições diferentes daquelas estudadas experimentalmente, uma vez que algumas condições experimentais de recristalização foram realizadas em temperaturas diferentes daquelas estudadas no comportamento de fases.

Tabela 4.4 – Parâmetros de interação para os sistemas binários CO<sub>2</sub> + etanol e CO<sub>2</sub> + diclorometano.

Sistema	K <sub>12</sub>	L <sub>12</sub>
CO <sub>2</sub> (1) + etanol(2)	0,0703	-0,0262
CO <sub>2</sub> (1) + -diclorometano(2)	0,0295	-0,0661

Na Figura 4.4 é mostrada a correlação dos dados experimentais do sistema ternário com o modelo empregando os parâmetros de interação binária entre o CO<sub>2</sub> e os solventes orgânicos.

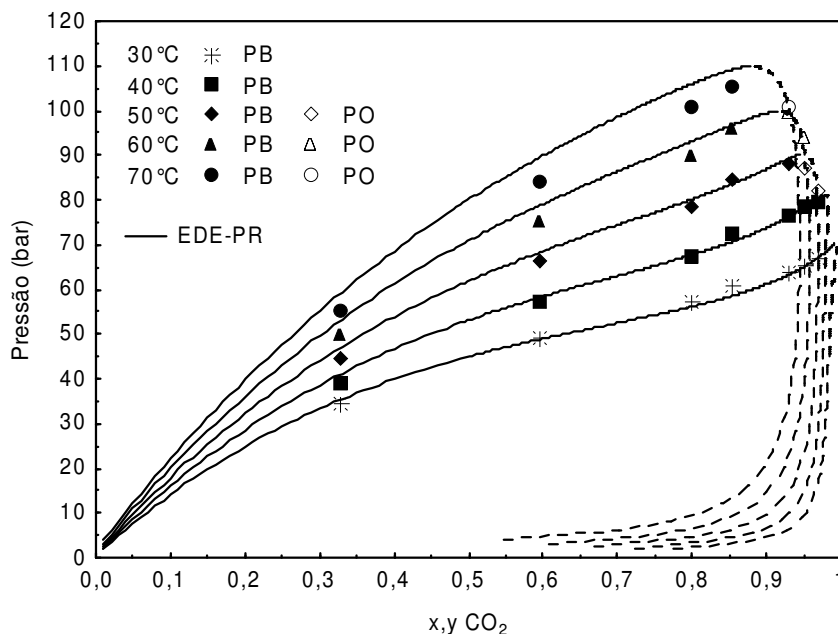


Figura 4.4 – Diagrama P-x-y para o sistema ternário  $\text{CO}_2(1)$  + etanol(2) + diclorometano(3). Dados experimentais e valores calculados pela EDE-PR.

Pode-se verificar na figura acima que a equação de estado de Peng-Robinson prevê satisfatoriamente o comportamento de fases do sistema ternário empregando os parâmetros de interação binária, para toda a faixa de concentrações de  $\text{CO}_2$  investigadas. Observa-se também que com o aumento da temperatura, o desvio entre os dados experimentais e os do modelo aumenta, ficando em torno de 4 bar na isoterma de 70°C e composições intermediárias de  $\text{CO}_2$ , sendo este fato provavelmente devido aos parâmetros de interação serem considerados independentes da temperatura e serem estimados por ajuste global e não para cada isoterma. Nas composições mais altas de  $\text{CO}_2$  onde houve a ocorrência de transições do tipo orvalho (PO) para as isotermas mais elevadas, o desvio entre os dados experimentais e do modelo são extremamente pequenos. Com esta previsão satisfatória do comportamento de fases pelo modelo, é possível prever tal comportamento em isotermas diferentes daquelas investigadas experimentalmente.

### 4.3. Efeito dos parâmetros operacionais na recristalização da teofilina

A literatura aponta que o mecanismo de precipitação nas técnicas anti-solvente, em que a solução é aspergida para dentro da fase *bulk* de anti-solvente, depende das condições de operação, sendo que os parâmetros de processo que determinam as características das partículas estão intimamente relacionados ao mecanismo de formação destas (Lengsfeld *et al.*, 2000).

Portanto, neste trabalho, foi investigada a influência de diversos parâmetros nas características finais do material precipitado. Os parâmetros investigados foram temperatura (T), concentração inicial da solução (CS), taxa de adição da solução ( $\dot{q}_{\text{SOL}}$ ) e do anti-solvente ( $\dot{q}_{\text{CO}_2}$ ) na câmara de precipitação, diâmetro ( $\phi$ ) e comprimento (L) do tubo capilar, taxa de secagem ( $\dot{q}_s$ ) e, diferencial de pressão ( $\Delta P$ ) entre a adição da solução e a câmara de precipitação. Para tal, foram realizados 19 experimentos oriundos de um planejamento experimental descrito no Capítulo 3.

Na condição experimental 4 houve a ocorrência de precipitação porém, a quantidade precipitada não foi suficiente para que as análises pudessem ser feitas. Portanto, os valores atribuídos com relação a tamanho, distribuição de tamanho e aglomeração foram atribuídos com base nas condições experimentais que possuíam o maior número de parâmetros iguais aos desta condição.

Os valores reais deste planejamento e os resultados com relação ao tamanho médio (TP), distribuição de tamanho (DTP) e grau de aglomeração (AGL) das partículas obtidas pela recristalização empregando a técnica anti-solvente são apresentados na Tabela 4.5.

No Apêndice C são apresentados os tamanhos das partículas de todas as condições experimentais, bem como o desvio padrão, valores mínimos, máximos e a quantidade de partículas que foram analisadas. Já o Apêndice D contém as micrografias eletrônicas de varredura das partículas de teofilina obtidas em todas as condições experimentais investigadas.

Tabela 4.5 – Condições experimentais e resultados da recristalização de teofilina empregando CO<sub>2</sub> comprimido como anti-solvente.

Condição	T	CS	$\dot{q}_{SOL}$	$\phi$	L	$\dot{q}_S$	$\dot{q}_{CO_2}$	$\Delta P$	TP	DTP	AGL
1	20	5	1	100	8	5	20	40	8,0	8,0	1,0
2	20	5	1	100	14	20	50	110	7,0	7,2	2,0
3	20	5	5	325	8	5	50	110	8,8	9,5	3,0
4	20	5	5	325	14	20	20	40	8,4	7,0	4,5
5	20	25	1	325	8	20	20	110	3,6	4,0	6,5
6	20	25	1	325	14	5	50	40	5,5	5,9	3,0
7	20	25	5	100	8	20	50	40	4,3	4,5	8,0
8	20	25	5	100	14	5	20	110	5,2	5,7	6,0
9	60	5	1	325	8	20	50	40	1,8	2,5	5,0
10	60	5	1	325	14	5	20	110	4,7	5,5	5,5
11	60	5	5	100	8	20	20	110	6,5	6,8	6,5
12	60	5	5	100	14	5	50	40	6,1	6,7	9,0
13	60	25	1	100	8	5	50	110	1,0	0,5	1,0
14	60	25	1	100	14	20	20	40	5,6	6,0	3,0
15	60	25	5	325	8	5	20	40	7,5	7,8	7,0
16	60	25	5	325	14	20	50	110	4,5	4,6	3,0
17	40	15	3	184	11	12,5	35	75	2,5	2,6	2,5
18	40	15	3	184	11	12,5	35	75	2,8	2,0	3,5
19	40	15	3	184	11	12,5	35	75	3,9	3,2	4,0

Não Proc.

T = Temperatura (°C); CS = Concentração inicial da solução (mg/ml);  $\dot{q}_{SOL}$  = Taxa de adição da solução (ml/min);  $\phi$  = Diâmetro do tubo capilar ( $\mu\text{m}$ ); L = Comprimento do tubo capilar (cm);  $\dot{q}_S$  = Taxa de secagem (ml/min);  $\dot{q}_{CO_2}$  = Taxa de adição de anti-solvente (ml/min);  $\Delta P$  = Diferencial de pressão (bar).

Pode ser observado da Tabela 4.5 que a condição que apresentou menor tamanho, distribuição de tamanho e aglomeração foi o experimento 13. O experimento que apresentou maior tamanho e distribuição de tamanho foi o

experimento 3, porém, a aglomeração nesta condição experimental foi baixa. O maior grau de aglomeração foi verificado no experimento 12, com valores intermediários de tamanho e distribuição de tamanho.

A análise dos efeitos dos fatores sob análise, considerando 95% de confiança, para o tamanho (TP), distribuição de tamanho (DTP) e grau de aglomeração (AGL) na recristalização de teofilina são apresentados nas Tabelas 4.6 a 4.8.

Tabela 4.6 – Efeitos estimados das variáveis empregadas na recristalização de teofilina com relação ao tamanho de partícula. FO = 2,753; r = 0,985.

	Variável				
	Independente	T	CS	$\dot{q}_{\text{SOL}}$	$\dot{q}_{\text{CO}_2}$
Parâmetro	3,07	-0,92	-0,92	0,98	-0,76
Desvio padrão	0,74	0,19	0,19	0,19	0,19
Incerteza estatística	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,02

Tabela 4.7 – Efeitos estimados das variáveis empregadas na recristalização de teofilina com relação à distribuição de tamanho. FO = 11,356; r = 0,936.

	Variável				
	Independente	T	CS	$\dot{q}_{\text{SOL}}$	$\dot{q}_{\text{CO}_2}$
Parâmetro	2,57	-0,87	-0,98	1,02	-0,77
Desvio padrão	1,12	0,28	0,28	0,28	0,28
Incerteza estatística	0,04	0,01	<0,01	<0,01	0,02

Tabela 4.8 – Efeitos estimados das variáveis empregadas na recristalização de teofilina com relação ao grau de aglomeração. FO = 2,50; r = 0,986.

	Variável				
	Independente	T	$\dot{q}_{\text{SOL}}$	$\dot{q}_{\text{CO}_2}$	$\Delta P$
Parâmetro	3,33	0,37	1,25	-0,38	-0,44
Desvio padrão	0,56	0,14	0,14	0,14	0,14
Incerteza estatística	<0,01	0,02	<0,01	0,03	0,01

Como pode ser observado na Tabela 4.6, os parâmetros que exerceram influência significativa no tamanho das partículas precipitadas de teofilina foram temperatura (T), concentração inicial da solução (CS), taxa de adição da solução ( $\dot{q}_{\text{SOL}}$ ) e taxa de adição de CO<sub>2</sub> ( $\dot{q}_{\text{CO}_2}$ ). Os demais parâmetros não tiveram efeito significativo na faixa investigada.

A partir da Tabela 4.7 pode ser observado que os mesmos parâmetros que tiveram efeito significativo com relação ao tamanho de partícula, tiveram também com relação à distribuição de tamanho. Já na Tabela 4.8, com relação ao grau de aglomeração, os parâmetros que tiveram efeito significativo foram temperatura (T), taxa de adição da solução ( $\dot{q}_{\text{SOL}}$ ) e do anti-solvente ( $\dot{q}_{\text{CO}_2}$ ) e também o diferencial de pressão ( $\Delta P$ ) entre a câmara de precipitação e a aspensão da solução.

Para auxiliar na discussão dos resultados referentes ao efeito dos parâmetros, a Figura 4.5 apresenta os pontos de operação das diferentes condições experimentais no diagrama de fases do sistema ternário CO<sub>2</sub> + etanol + diclorometano. As linhas contínuas em azul, preto e vermelho representam, as isotermas de 20, 40 e 60°C respectivamente, simuladas empregando a EDE de Peng-Robinson.

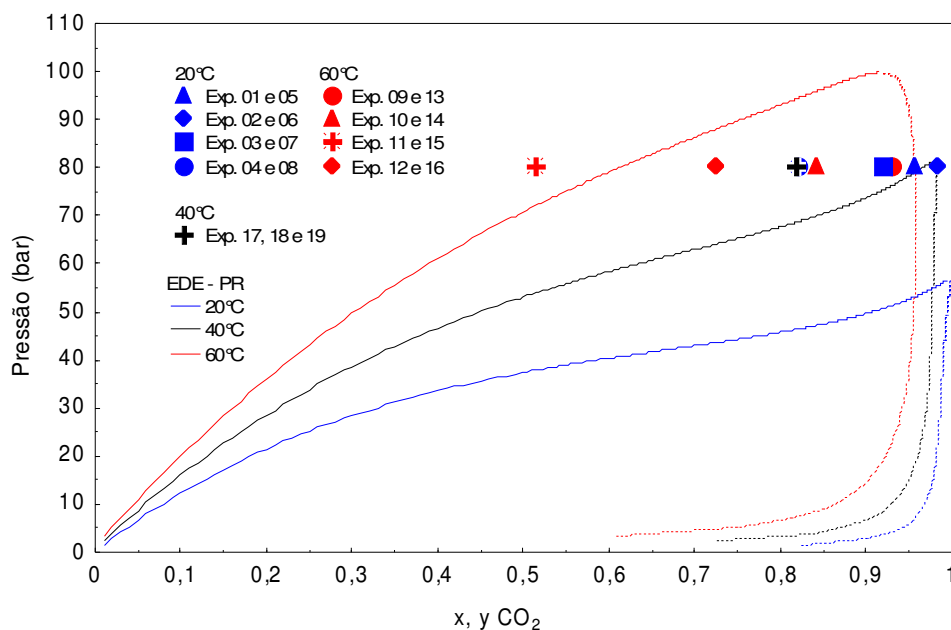


Figura 4.5 – Diagrama P-x-y para o sistema ternário  $\text{CO}_2$  + etanol + diclorometano e pontos de operação das diferentes condições experimentais na precipitação de teofilina.

Estes pontos de operação dizem respeito às frações de  $\text{CO}_2$  e solução que entram em íntimo contato na saída do tubo capilar. Estas frações consideradas são a taxa de solução e de  $\text{CO}_2$  que estão entrando simultaneamente na câmara de precipitação, que é onde ocorre a precipitação. A quantidade de  $\text{CO}_2$  já presente na câmara é desconsiderada por ser tratar da fase onde as partículas já estão precipitadas e acontece apenas a retirada do solvente residual de dentro destas.

Como pode ser visto na Figura 4.5, na temperatura de  $20^\circ\text{C}$  (pontos em azul) todos os experimentos de precipitação foram realizados em uma única fase, assim como os experimentos 17, 18 e 19 na temperatura de  $40^\circ\text{C}$  (ponto em preto), enquanto que a  $60^\circ\text{C}$  (pontos em vermelho) os experimentos 11 e 15 foram realizados em uma fase e os demais experimentos nesta temperatura foram realizados em duas fases, uma líquida rica nos solventes orgânicos, e outra vapor rica em  $\text{CO}_2$ . Todas as condições experimentais de precipitação foram realizadas a pressão constante de 80 bar na câmara de precipitação.

#### 4.3.1. Efeito da temperatura

Conforme observado pela análise estatística, apresentada nas Tabelas 4.6 e 4.7, a temperatura possui um efeito inversamente proporcional com relação ao tamanho e distribuição de tamanho de partícula, ou seja, o aumento da temperatura de precipitação acarreta uma diminuição no tamanho e distribuição de tamanho das partículas. Portanto, nas condições experimentais a 20°C o tamanho e distribuição de tamanho das partículas de teofilina é maior do que nas condições a 60°C.

Estes resultados estão de acordo com aqueles obtidos por Subra *et al.* (2005) que também empregaram a técnica anti-solvente para recristalização de teofilina a partir de soluções orgânicas de etanol e diclorometano e observaram uma diminuição no tamanho das partículas com um aumento da temperatura.

Este efeito está intimamente relacionado ao comportamento de fases do sistema. O ponto de operação localizado em uma única fase ou em duas fases do diagrama é influenciado pela temperatura. Para o caso das condições experimentais 3 e 7 na temperatura de 20°C, fração de CO<sub>2</sub> de 92 % em mol e à pressão constante de 80 bar, por exemplo, o ponto de operação está localizado em uma única fase, sendo que a precipitação ocorre em uma fase líquida. Já para as condições dos experimentos 9 e 13 na temperatura de 60°C, fração de CO<sub>2</sub> de 93 % em mol e também na pressão de 80 bar, o sistema encontra-se em duas fases, porém, à direita do ponto crítico da mistura onde a precipitação ocorre em uma fase *bulk* vapor, sendo que esta formação da fase vapor é que influencia as partículas, e a fase líquida formada é muito pequena, conforme pode ser visto na Figura 4.5.

Na temperatura de 20°C a precipitação ocorre em uma fase líquida mais densa do que a 60°C uma vez que a densidade do CO<sub>2</sub> é de 0,836 g/cm<sup>3</sup> e de 0,190 g/cm<sup>3</sup>, respectivamente (Angus *et al.*, 1973). Neste caso, quando a solução é aspergida para dentro da câmara contendo o CO<sub>2</sub>, ocorre a formação de finas gotículas da solução e a transferência de massa acontece em uma escala de tempo maior do que a 60°C, o que conseqüentemente conduz a uma menor taxa de supersaturação. Tais aspectos levam à geração de uma menor quantidade de



núcleos e um crescimento considerável destes, formando partículas maiores e com larga distribuição de tamanho.

A influência da temperatura no tamanho e distribuição de tamanho das partículas é ilustrada na Figura 4.6 que apresenta fotomicrografias de MEV das condições experimentais 2 e 9, nas condições de menor e maior temperatura investigada, respectivamente.

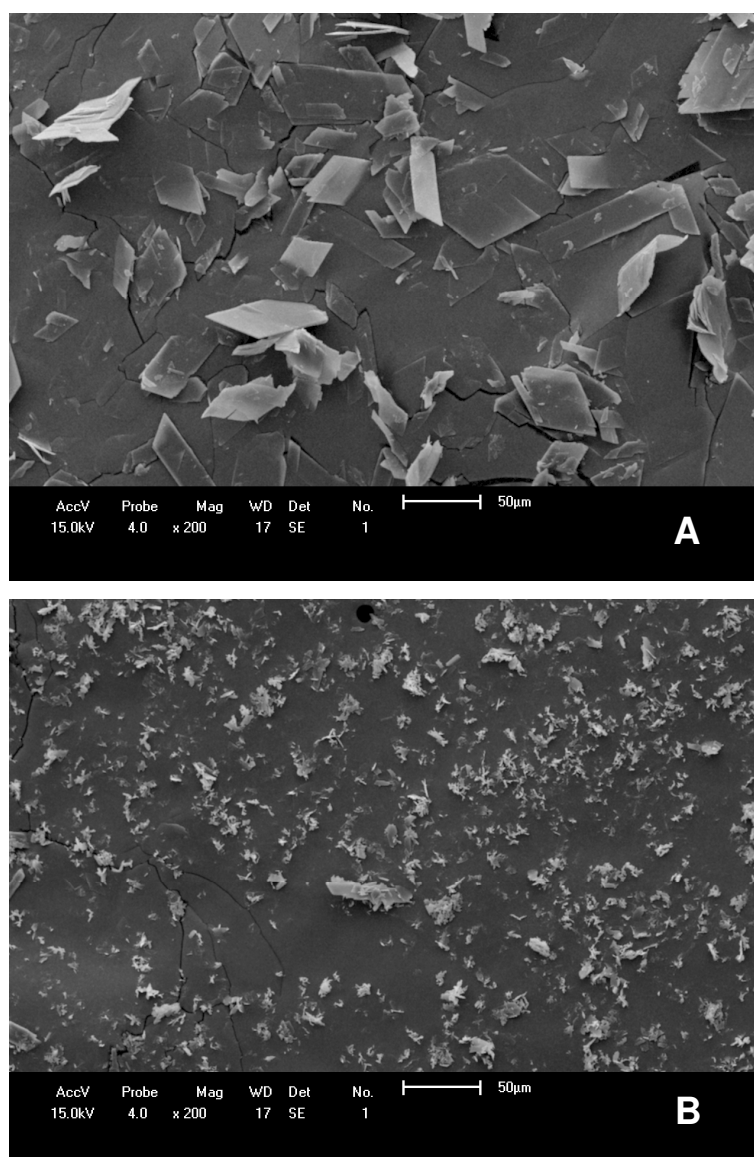


Figura 4.6 – Fotomicrografias de MEV da teofilina precipitada a 20 e 60°C com ampliação de 200 vezes. (A) Experimento 2; (B) Experimento 9.

Na temperatura de 60 °C o CO<sub>2</sub> está em estado supercrítico e como tal, possui tensão superficial bem inferior à do líquido. A atomização da solução é mais intensa levando a uma maior transferência de massa, que por sua vez conduz a uma alta taxa de supersaturação e leva a altas taxas de nucleação sendo que estas predominam sobre o crescimento gerando partículas menores e com estreita distribuição de tamanho.

Com relação a aglomeração, a temperatura possui um efeito diretamente proporcional, ou seja, quando a temperatura aumenta a tendência das partículas se aglomerarem é maior. A aglomeração pode ter natureza química onde as partículas interagem com o solvente líquido orgânico (lembrar que na maior temperatura o sistema encontra-se em duas fases) e resulta na fusão das partículas em blocos, nos quais uma única partícula não mais possui uma identidade distinta.

Tomando como exemplo os experimentos 6 e 9 na Figura 4.5, observa-se que no experimento 6 a precipitação ocorre em uma única fase onde o solvente encontra-se totalmente dissolvido no CO<sub>2</sub> e o solvato-complexo entre eles é maior do que a afinidade do sólido precipitado com o solvente, fazendo com que não haja interação soluto-solvente e evita a aglomeração. Já no experimento 9 a precipitação ocorre no sistema em duas fases onde a fase vapor é rica em CO<sub>2</sub> e a fase líquida rica em solvente. Neste caso as partículas precipitadas ficam confinadas na fase rica em solvente, sendo que parte delas coalescem e fundem-se durante um crescimento posterior. A Figura 4.7 apresenta fotomicrografias de MEV das condições experimentais 6 e 9 para as temperaturas de 20 e 60°C, respectivamente.

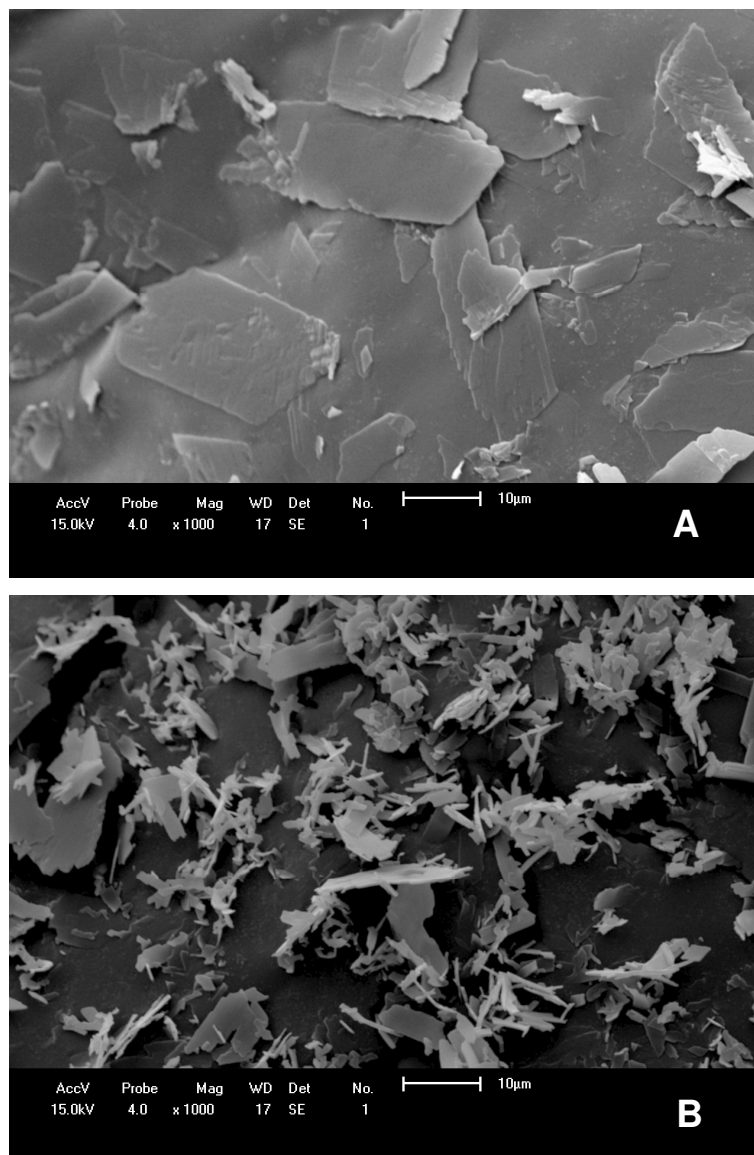


Figura 4.7 - Fotomicrografias de MEV da teofilina precipitada a 20 e 60°C, com ampliação de 1000 vezes. (A) Experimento 6; (B) Experimento 9.

Como pode ser observado na figura acima, a condição experimental 9 apresentou um grau de aglomeração maior formando pequenos blocos de partículas unidas, bem diferente da condição experimental 6 onde as partículas são menos aglomeradas.

Segundo Subra *et al.* (2005) quando as gotículas do *spray* da solução possuem um longo tempo de vida antes de precipitar, há a ocorrência de um maior grau de aglomeração. Estes “longos tempos de vida” das gotículas são

característicos quando a precipitação ocorre em uma região de duas fases, líquida e vapor coexistentes, como é o caso do experimento 9 deste trabalho.

#### 4.3.2. Efeito da concentração de teofilina na solução

Quando a concentração de teofilina na solução aumentou de 5 para 25 mg/ml o tamanho e distribuição de tamanho das partículas diminuiu. Quanto à aglomeração, esta variável não apresentou efeito significativo. Estes resultados também estão de acordo com Subra *et al.* (2005).

Na concentrações de 5 mg/ml de teofilina, as partículas ficaram com tamanhos médios variando de 20 a 70  $\mu\text{m}$  para a temperatura de 20 °C e na temperatura de 60 °C os tamanhos médios variaram de 3 a 17  $\mu\text{m}$ . Para a concentração de 25 mg/ml, próximo da saturação, na menor temperatura o tamanho médio das partículas variou de 6 a 10  $\mu\text{m}$  e para a temperatura maior, de 2 a 29  $\mu\text{m}$ . Observa-se conseqüentemente que para a menor concentração de teofilina na solução e menor temperatura, o tamanho médio das partículas é maior, em temperatura constante do que na maior concentração de teofilina.

Ao precipitar ácido ascórbico a partir de uma solução de etanol empregando  $\text{CO}_2$  como anti-solvente, Wubbolts *et al.* (1999) observaram também esta tendência de diminuição de tamanho das partículas com o aumento da concentração do soluto na solução. Eles atribuem tal observação ao fato de que em baixas concentrações a supersaturação inicial é baixa e que esta sendo baixa a taxa de nucleação diminui e o núcleo quando formado pode crescer a grandes tamanhos, aumentando a distribuição de tamanho das partículas formadas.

Quando a solução encontra-se próximo da saturação, no momento em que o soluto precipita, ocorre uma intensa nucleação, predominando sobre o crescimento produzindo partículas menores e com tamanho muito mais uniforme.

A Figura 4.8 mostra a diferença de tamanho entre as partículas do experimento 3 com concentração de teofilina na solução de 5 mg/ml e do experimento 7 com concentração de teofilina de 25 mg/ml.

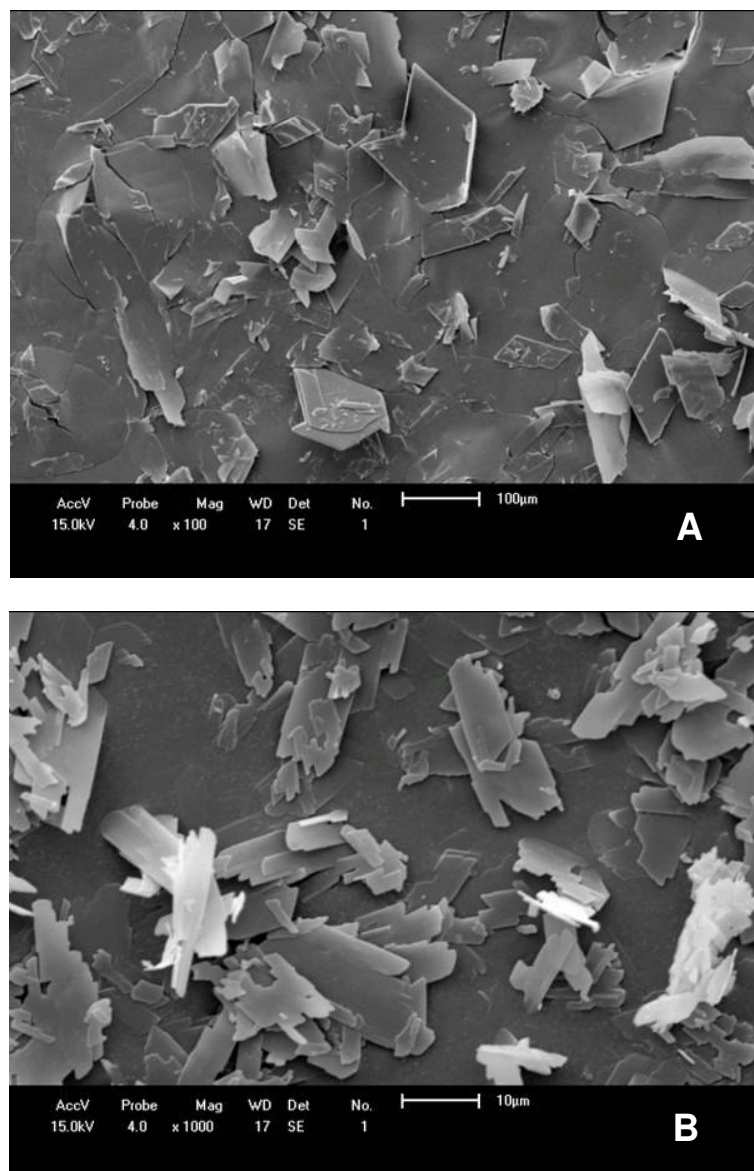


Figura 4.8 - Fotomicrografias de MEV da teofilina precipitada com concentração na solução de 5 mg/ml (A), e com concentração de 25 mg/ml (B).

Observando a figura acima, percebe-se a diferença de tamanho entre as partículas precipitadas do experimento 3 e do experimento 7, apesar de a

micrografia A possui uma magnificação de tamanho da ordem de 100 vezes o tamanho original e a micrografia B uma ordem de magnificação de 1000 vezes. No experimento 3, o tamanho médio das partículas ficou em torno de 70  $\mu\text{m}$  enquanto que no experimento 7 o tamanho médio ficou em torno de 7  $\mu\text{m}$ .

Reverchon *et al.* (2001) precipitaram micro partículas de salbutamol empregando a técnica anti-solvente e também verificaram uma diminuição no tamanho médio das partículas com o aumento da concentração de salbutamol na solução orgânica. Entretanto, Reverchon *et al.* (2005) obtiveram resultados opostos na precipitação do pigmento vermelho 60 pela mesma técnica. Os autores verificaram que com o aumento da concentração do pigmento na solução o tamanho médio das partículas também aumentou. Porém, eles reportam que o aumento da concentração do pigmento no solvente produz uma variação no equilíbrio líquido-vapor do sistema ternário. Em uma mesma temperatura e pressão, a uma baixa concentração do pigmento, a precipitação ocorreu em uma única fase supercrítica. Já a uma alta concentração de pigmento nas mesmas condições de temperatura e pressão, a precipitação ocorreu em duas fases coexistentes levando a um aumento no tamanho médio das partículas.

Neste caso, verifica-se então que a presença do soluto no sistema solvente+anti-solvente modifica o comportamento de fases deslocando o ponto crítico da mistura. Porém, como vimos anteriormente neste trabalho na discussão do comportamento de fases da mistura ternária, a presença da teofilina na mistura não altera o comportamento de fases. Desta maneira, dependendo do soluto a ser precipitado e do solvente utilizado a concentração pode ter efeitos contrários com relação ao tamanho das partículas do material precipitado.

#### 4.3.3. Efeito da taxa de adição da solução e do anti-solvente

A taxa de adição da solução apresenta um efeito diretamente proporcional com relação ao tamanho, distribuição de tamanho e aglomeração das partículas, ou seja, quando a taxa de adição da solução foi aumentada esta gerou um aumento no tamanho das partículas. Entretanto a taxa de adição de  $\text{CO}_2$  teve um efeito

inversamente proporcional, diminuindo o tamanho, distribuição de tamanho e aglomeração das partículas quando o CO<sub>2</sub> era adicionado em quantidades maiores.

Tomando-se como exemplo os experimentos 13 onde a adição da solução foi lenta e no 16 com adição rápida da solução, no primeiro o tamanho médio das partículas foi de 2 µm com distribuição de tamanho entre 2 a 3,4 µm, enquanto que no último o tamanho médio ficou em torno de 8,7 µm com distribuição de tamanho entre 2,7 e 18,7 µm. Mantendo-se a adição de CO<sub>2</sub> constante, quando a taxa de adição da solução é alta, tem-se menos CO<sub>2</sub> e mais solventes, o que significa dizer que a transferência de massa é mais lenta. Conseqüentemente, a supersaturação é baixa promovendo uma baixa e lenta taxa de nucleação, resultando em um crescimento maior e distribuição de tamanho maior devido ao diferente crescimento dos cristais formados.

Quando a taxa de adição de CO<sub>2</sub> foi variada mantendo-se constante a taxa de adição da solução, foi aumentada a quantidade de CO<sub>2</sub> e a velocidade deste na entrada da câmara de precipitação. Um aumento na quantidade de CO<sub>2</sub> significa que a transferência de massa entre o CO<sub>2</sub> e os solventes é mais rápida, pois se dispõe de uma quantidade maior de CO<sub>2</sub> que, conseqüentemente, irá extrair mais rapidamente os solventes das gotículas de solução gerando uma taxa de nucleação maior, produzindo partículas menores, mais uniformes e menos aglomeradas. Uma velocidade maior do CO<sub>2</sub> significa uma dispersão maior da solução e em menores gotículas, também gerando uma supersaturação maior, que por conseqüência, gera partículas menores.

He *et al.* (2004) verificaram uma diminuição no tamanho de partícula com um aumento na taxa de adição de CO<sub>2</sub> na precipitação de *ephedrine* empregando a técnica SEDS. Eles relatam que com o aumento da taxa de adição de CO<sub>2</sub> a energia cinética de atomização do gás denso aumenta, assim o encontro entre o CO<sub>2</sub> e a solução é reforçado, resultando na formação de finas gotículas e intensa mistura do CO<sub>2</sub> e das gotículas diminuindo o tamanho das partículas formadas.

A Figura 4.9 apresenta fotomicrografias de MEV das condições experimentais 13 e 16 com respeito ao tamanho e distribuição de tamanho das partículas.

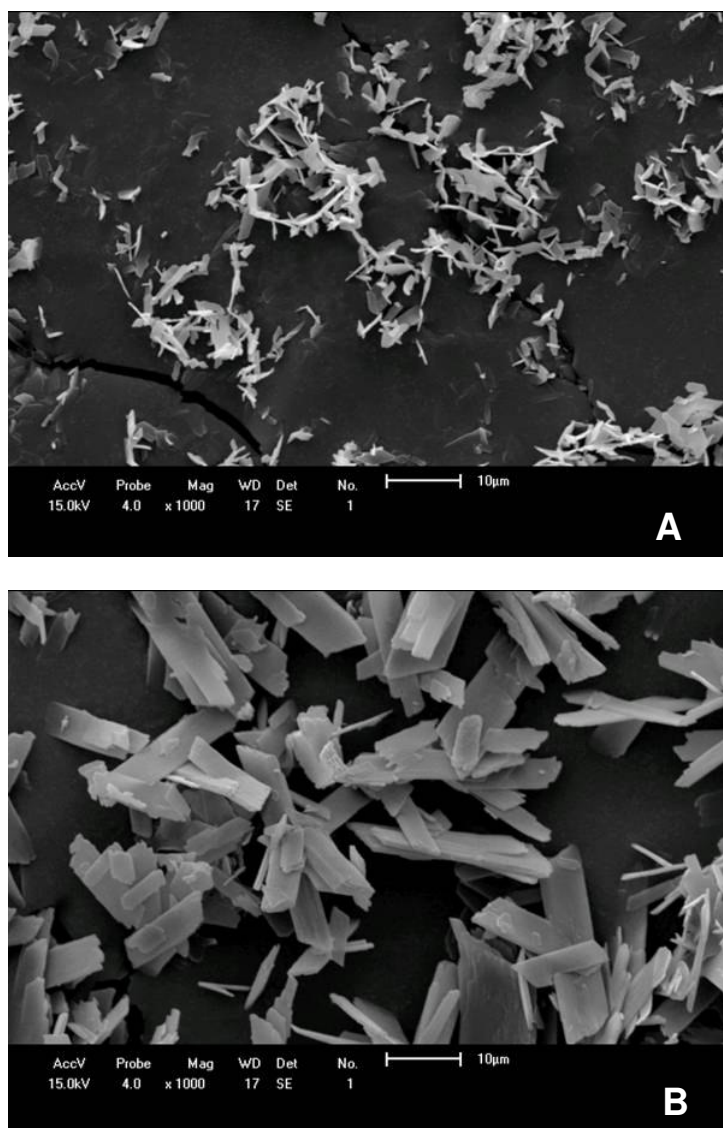


Figura 4.9 – Fotomicrografias de MEV da condição experimental 13 (A); e da condição experimental 16 (B). Aumento de 1000 vezes.

Observando-se a figura acima é possível verificar a diferença de tamanho entre as duas condições experimentais. A distribuição de tamanho da condição experimental 16, como foi relatado anteriormente e pode ser observado na micrografia (B), é maior do que do experimento 13.

Com relação a aglomeração, estas duas variáveis devem ser discutidas conjuntamente pois mudando a razão entre elas muda o ponto de operação no diagrama de fases do sistema ternário  $\text{CO}_2$  + etanol + diclorometano. Com taxas de adição de  $\text{CO}_2$  altas e de solução baixas, o ponto de operação na precipitação está



localizado em frações molares de  $\text{CO}_2$  mais próximas a 1 e há uma quantidade maior de  $\text{CO}_2$  para extrair os solventes das gotículas fazendo com que estas estabeleçam sua morfologia mais rapidamente evitando aglomeração. Quando a taxa de adição de  $\text{CO}_2$  é baixa e a taxa de adição da solução é alta há uma quantidade menor de  $\text{CO}_2$  para extrair os solventes das gotículas, fazendo com que ocorra uma nucleação e crescimento mais lentos. Esta nucleação e crescimento lentos permitem que uma partícula entre em contato com a outra e coalesçam formando aglomerados.

A Figura 4.10 apresenta fotomicrografias de MEV das condições experimentais 2 e 15.

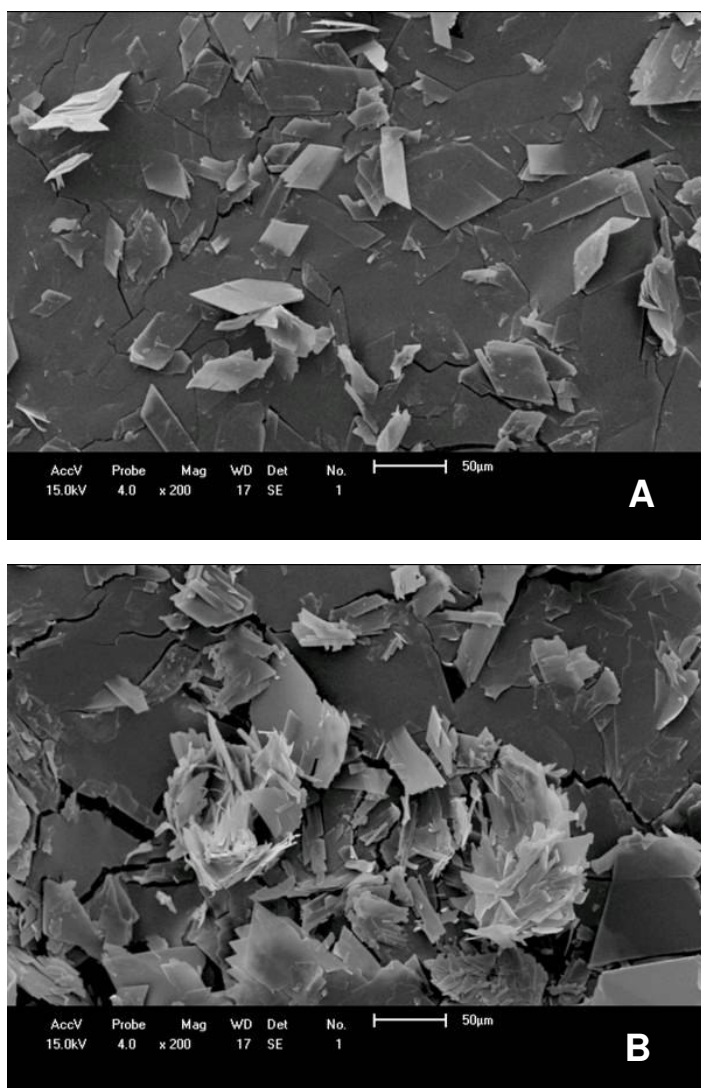


Figura 4.10 – Fotomicrografias de MEV da condição experimental 2 (A); e da condição experimental 15 (B). Aumento de 200 vezes.

A condição 2 apresenta uma taxa de adição da solução baixa e de CO<sub>2</sub> alta e a condição 15 apresenta uma taxa de adição da solução alta e de CO<sub>2</sub> baixa. Observa-se na figura acima uma maior aglomeração das partículas formadas na condição experimental 15 do que na condição experimental 2. Os *clusters* formados pelas partículas aglomeradas no experimento 15, possuem um tamanho médio em torno de 80 a 100  $\mu\text{m}$  enquanto que as partículas isoladas nesta mesma condição experimental possuem um tamanho médio de 30  $\mu\text{m}$ .

#### 4.3.4. Efeito do diferencial de pressão

O diferencial de pressão entre a alimentação da solução e a câmara de precipitação teve efeito somente na aglomeração das partículas. Quando os experimentos foram realizados com um  $\Delta P$  de 110 bar, as partículas apresentaram um grau de aglomeração menor do que aquelas precipitadas com um  $\Delta P$  de 40 bar.

Um fato a ser mencionado é que a baixas temperaturas este efeito foi menos pronunciado do que em altas temperaturas. Por exemplo, os experimentos 2 e 6 apesar de terem  $\Delta P$  diferentes apresentaram pouca aglomeração como pode ser visto na Tabela 4.5. Já para a temperatura maior, os experimentos 12 e 16 apresentaram uma maior aglomeração comparados aos experimentos 2 e 6 apesar de, também possuir  $\Delta P$  diferentes. Estes resultados corroboram com o efeito da temperatura com relação a aglomeração, pois quando a temperatura aumenta a aglomeração também aumenta.

Quanto maior for o diferencial de pressão entre a alimentação da solução e a câmara de precipitação, maior será a velocidade da solução entrando na câmara o que causará um regime de mistura mais eficiente entre a solução e o CO<sub>2</sub>. Este eficiente regime de mistura é causado por uma maior atomização da solução na saída do tubo capilar. Com uma maior atomização e/ou dispersão da solução, a contribuição de efeitos convectivos na transferência de massa entre as gotículas da solução e o CO<sub>2</sub> é maior, estabelecendo a morfologia das partículas mais rapidamente e evitando que estas coalesçam entre si e aglomerem. Em outras

palavras, pode ser postulado que uma alta turbulência é provocada dentro da câmara de precipitação com um  $\Delta P$  maior na adição da solução, diminuindo as forças inerciais e a tensão interfacial entre o  $\text{CO}_2$  e as gotículas formadas formando partículas mais dispersas.

Uma ilustração da influência do  $\Delta P$  na aglomeração das partículas pode ser vista na Figura 4.11 que apresenta fotomicrografias de MEV das condições experimentais 2 com  $\Delta P$  alto e temperatura baixa, 6 com  $\Delta P$  e temperatura baixos, 12 com  $\Delta P$  baixo e temperatura alta e 16 com  $\Delta P$  e temperatura altos.

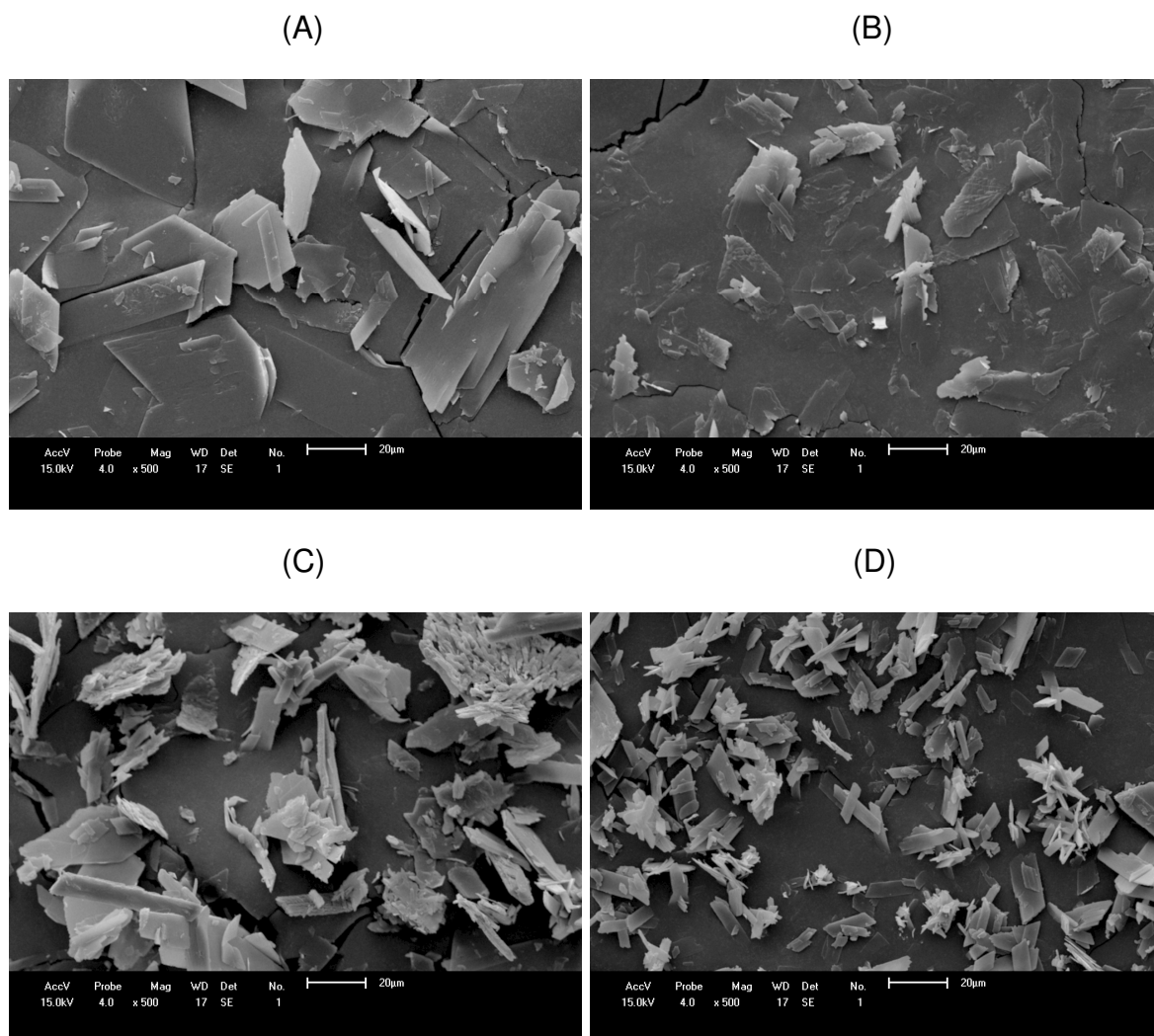


Figura 4.11 – Fotomicrografias de MEV da condição experimental 2 (A); 6 (B); 12 (C); e 16 (D). Aumento de 500 vezes.

Observa-se na figura acima que a condição experimental 12 apresentou a maior aglomeração pois foi executada com um  $\Delta P$  baixo e uma temperatura alta. Os aglomerados nesta condição apresentam tamanhos variando de 20 a 80  $\mu\text{m}$ . A condição 16 apresentou menor aglomeração pois foi realizada com um alto  $\Delta P$ , apesar de a temperatura também ter sido alta. A condição 2 apresentou um grau de aglomeração baixo operando em  $\Delta P$  alto e temperatura baixa, como era esperado e, a condição 6 também apresentou uma baixa aglomeração mesmo tendo sido realizada com um  $\Delta P$  baixo; porém, a temperatura neste experimento foi baixa o que diminui a aglomeração.

#### 4.3.5. Morfologia das partículas precipitadas

A morfologia das partículas precipitadas apresentou modificação com relação àquela da teofilina não processada. Na teofilina não processada a morfologia apresentada pelas partículas foi do tipo bastões com característica escamosa. Em todas as condições experimentais as partículas apresentaram uma morfologia diferente daquela não processada. As partículas processadas apresentam morfologia tipo placas, umas com forma bem definida, outras com forma irregular. Em alguns casos, várias placas formaram-se a partir de um único centro e cresceram em direção longitudinal. Algumas partículas apresentaram visivelmente um crescimento lamelar ou sobrecamadas. Tais morfologias são mostradas no Apêndice D através de micrografias obtidas por MEV.

A Figura 4.12 apresenta fotomicrografias de MEV da teofilina não processada (A), da teofilina processada nas condições experimentais 7 e 11 (B) e (C) respectivamente, e do trabalho de Subra *et al.* (2005) (D), fazendo uma comparação entre elas.

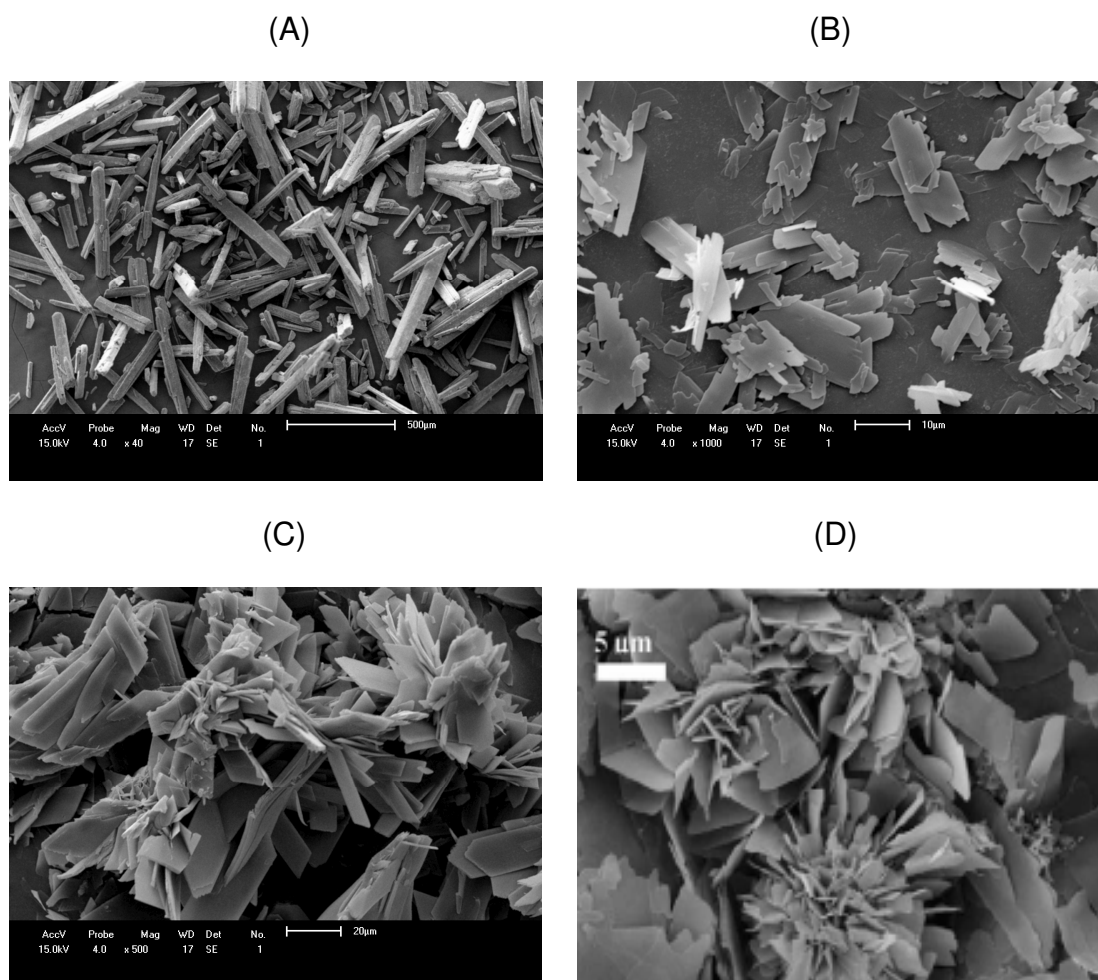


Figura 4.12 – Comparação entre a morfologia da teofilina não processada (A); teofilina processada (B) e (C) e da literatura (D) (Subra *et al.*, 2005).

É possível verificar na figura acima que ocorre uma mudança na morfologia da teofilina não processada (Fig. 4.12-A) com relação às processadas. Observa-se também que a morfologia da teofilina processada neste trabalho (Fig. 4.12-C) é muito parecida com a do trabalho de Subra *et al.* (2005), apresentando-se na forma de placas (Fig. 4.12-D). Esta diferente morfologia das partículas precipitadas com relação a não processada, é resultado da influência dos parâmetros de processo que interferem na taxa de transferência de massa durante a recristalização da teofilina pela técnica de anti-solvente pressurizado.

Resultados da literatura indicam que em alguns casos a morfologia das partículas precipitadas é esférica ou pode formar fibras ou até mesmo finas agulhas.

Esta maior variação na morfologia das partículas é consequência do soluto a ser precipitado. Quando se trata de polímeros esta variação é observada devido a este normalmente possuir uma estrutura parte amorfa e parte cristalina, que pode ser melhor controlada pelos parâmetros de processo. Para o caso de materiais com estrutura cristalina a morfologia dificilmente poderá ser controlada pelos parâmetros de operação. Por mais que as gotículas formadas na aspersão da solução possuam uma forma esférica, quando se trata de materiais cristalinos, estes irão precipitar e crescer de forma mais ordenada devido a sua estrutura ou hábito cristalino.

Desta forma, os parâmetros de processo podem não influenciar fortemente na morfologia externa, mas podem influenciar na maneira com que a partícula precipitada encontra-se arranjada internamente havendo ou não mudança no grau de cristalinidade ou na formação de polimorfismo.

Neste sentido, análises de difração de raios-X (XRD) foram realizadas em amostras de teofilina submetidas a diferentes condições experimentais. As Figuras 4.13 a 4.15 apresentam os difratogramas de raios-X das condições experimentais 6, 13 e 19, respectivamente, sempre comparadas com a teofilina não processada.

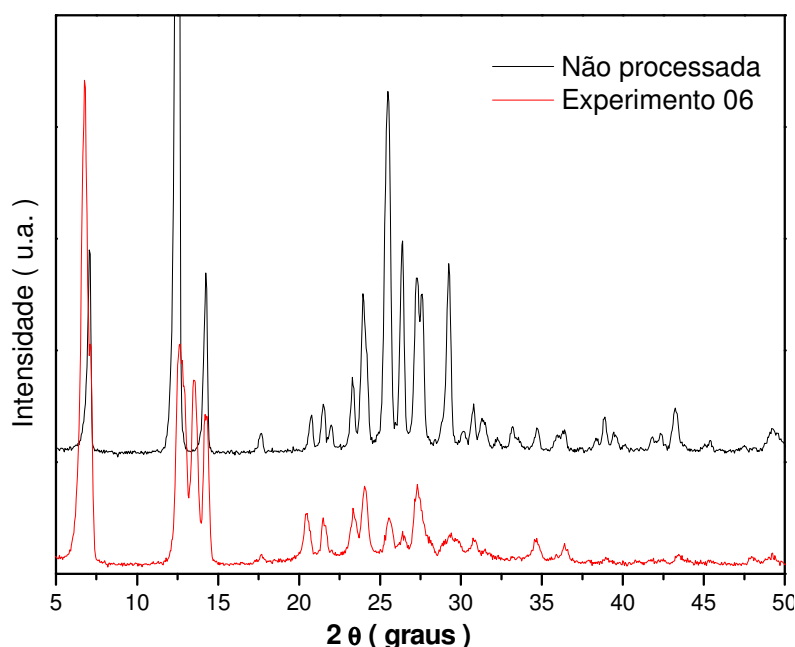


Figura 4.13 – Difratogramas de raios-X da teofilina não processada e da condição experimental 6.

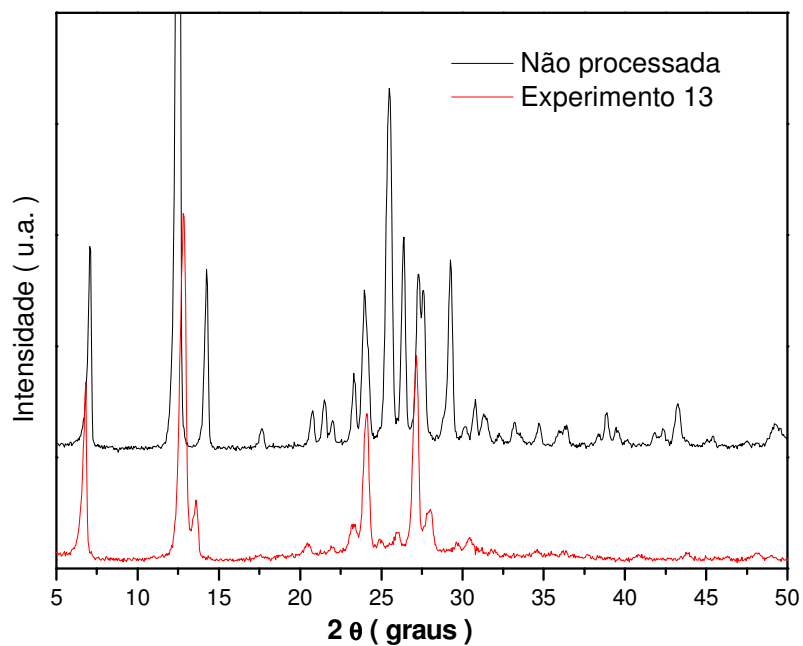


Figura 4.14 – Difratogramas de raios-X da teofilina não processada e da condição experimental 13.

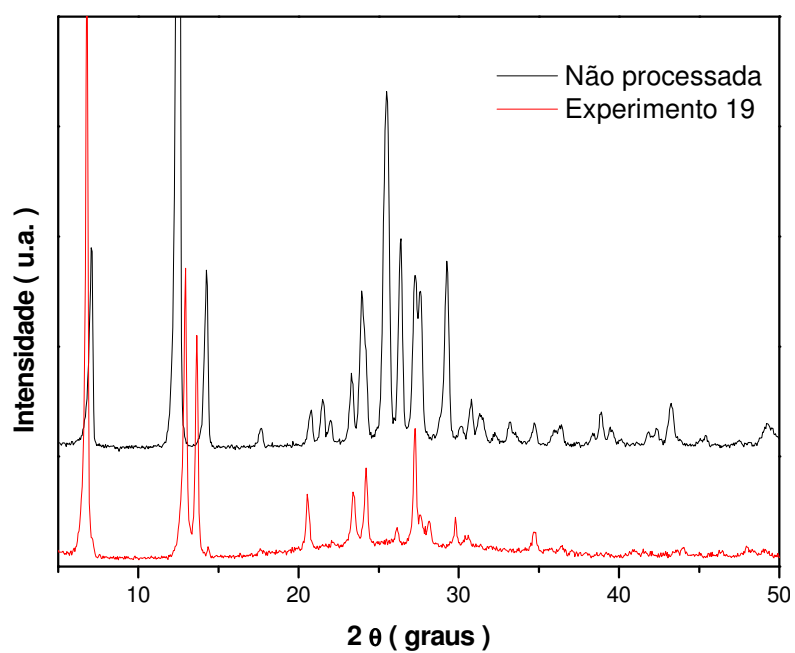


Figura 4.15 – Difratogramas de raios-X da teofilina não processada e da condição experimental 19.

Como pode ser observado nas figuras acima, os difratogramas da teofilina processada apresentam variações acentuadas na intensidade dos picos de difração, em comparação com a teofilina não processada. Este fato pode ser devido a um crescimento desordenado das partículas durante o processo de recristalização o que provoca um alargamento dos picos de difração e uma diminuição na intensidade destes devido a um maior espalhamento da radiação.

Outra hipótese que pode ser formulada é referente à diminuição ou até mesmo perda de alguns dos planos cristalinos nas amostras recristalizadas com relação à teofilina não processada. Este fato pode ser observado através da diminuição da intensidade de alguns picos e ausência de outros das amostras recristalizadas com relação à não processada na faixa entre  $2\theta = 20$  a  $30^\circ$ , já que cada diferente pico reporta um plano cristalino. Esta diminuição ou perda de planos cristalinos reflete-se no aumento de outros planos o que é indicado pelo aumento da intensidade do pico de difração em  $2\theta = 7^\circ$ . A diminuição de alguns planos cristalinos que não é refletida no aumento de outros pode ser atribuída a uma certa diminuição do grau de cristalinidade.

Os picos de difração mais característicos da teofilina não processada que se encontra no estado anidro ocorrem em aproximadamente  $2\theta = 7^\circ$ ,  $12,6^\circ$ ,  $14,5^\circ$  e concordam com os valores reportados por Airaksinen *et al.* (2004). Porém, o aparecimento de um pico no ângulo  $2\theta = 13,5^\circ$  com mais intensidade nos experimentos 6 (Fig. 4.13) e 19 (Fig. 4.15), e com menos intensidade no experimento 13 (Fig. 4.14) indica o aparecimento de um plano cristalino não presente na teofilina não processada. Tal pico pode ser relativo a uma forma polimórfica anidra metaestável descrita por Phadnis e Suryanarayanan (1997). Airaksinen *et al.* (2004) empregaram dois métodos de secagem para verificar modificações na forma polimórfica da teofilina. Eles verificaram que a forma metaestável da teofilina anidra é favorecida quando a temperatura de secagem ficou entre 30 e 50 °C. Isto explica o fato de a intensidade do pico em  $2\theta = 13,5^\circ$  ser menor no experimento 13 que foi realizado na temperatura de 60 °C do que nos experimentos 6 e 19 que foram realizados a 20 e 40 °C respectivamente.



Para verificar a ocorrência destas possíveis alterações com relação às transições físicas das amostras recristalizadas, algumas análises de DSC foram feitas. A Figura 4.16 apresenta as curvas de DSC das mesmas amostras que foram realizados os difratogramas de raios-X.

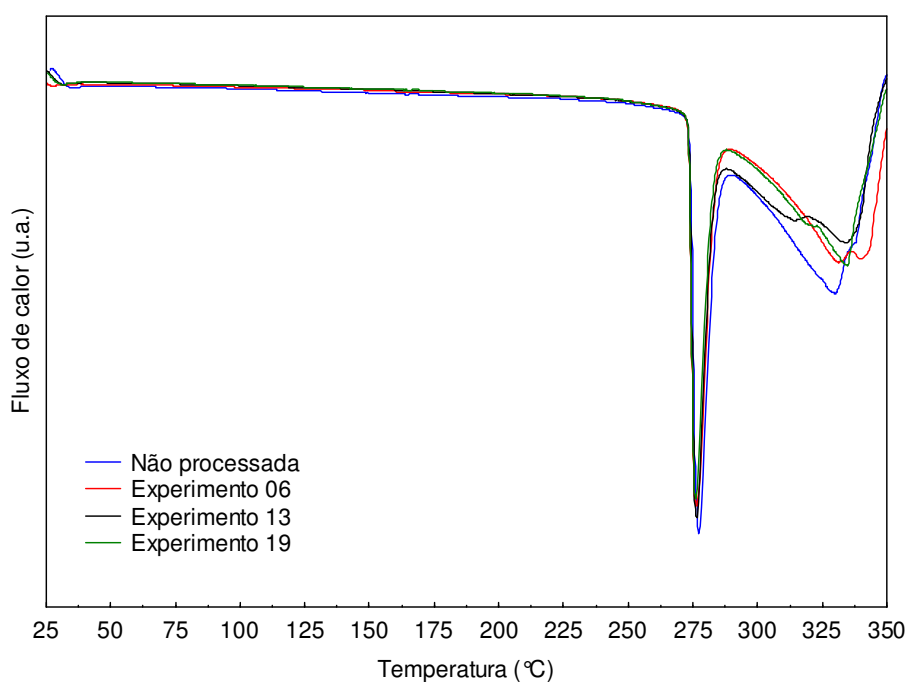


Figura 4.16 – Curvas de DSC da teofilina não processada e das condições experimentais 6, 13 e 19.

Analisando a figura acima se observa uma pequena variação com relação aos picos de fusão da teofilina recristalizada, em comparação com a teofilina não processada. A partir destas curvas de DSC, foi calculada a entalpia de fusão para cada amostra analisada, através do cálculo da área sobre o pico endotérmico, dado que a entalpia de fusão é igual ao calor absorvido pela amostra a pressão constante. A temperatura de fusão foi determinada diretamente no gráfico tomando-se o ponto de inflexão da linha base das curvas de DSC e estendendo-o até o eixo de temperatura do gráfico. Os valores da temperatura e da entalpia de fusão são reportados na Tabela 4.9.

Tabela 4.9 – Valores de temperatura e entalpia de fusão das amostras de teofilina recristalizada e não processada.

Amostra	Temperatura de fusão (°C)	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)
Não processada	277,4	201,2
Experimento 6	276,4	181,8
Experimento 13	276,5	170,3
Experimento 19	276,2	158,5

A temperatura de fusão da teofilina não processada apresentada na tabela acima está de acordo com dados da literatura que reportam valores de 275 °C (Ozawa *et al.* 2002) e de 277 °C (Adeyeye *et al.* 1995). Com relação às amostras recristalizadas houve uma diminuição de cerca de 1 °C na temperatura de fusão. A entalpia de fusão também sofreu uma redução significativa, chegando a uma diferença de 42,64 J/g entre a amostra não processada e a do experimento 19.

Estes resultados sugerem que houve um decréscimo na cristalinidade ou uma mudança parcial na forma cristalina, como mostrado pelos difratogramas de raios-X, necessitando de uma quantidade menor de energia para a fusão do material. Uma outra suposição que pode ser feita é com relação à variação de tamanho das partículas, ou seja, quanto menor o tamanho destas partículas menor será a energia liberada para o evento da fusão.

Juppo *et al.* (2003) ao precipitarem uma droga chamada *Eudragit*<sup>®</sup> pela técnica SEDS, observaram um aumento tanto da temperatura como da entalpia de fusão da droga precipitada com relação a não processada. Eles atribuíram este fato ao grau de pureza maior e também à alta cristalinidade alcançados pela droga quando processada por fluidos supercríticos.

Neste sentido, análises de FTIR foram realizadas em algumas amostras de teofilina recristalizadas e na não processada com o objetivo de verificar a possível ocorrência de purificação da teofilina quando submetida à recristalização. As Figuras 4.17 a 4.19 apresentam os espectros das amostras de teofilina dos experimentos 1, 13 e 19, respectivamente, sempre comparados com o espectro da teofilina não

processada. A Figura 4.20 apresenta uma comparação dos espectros da teofilina não processada com o espectro da teofilina padrão ACROS (<http://www.acros.be>).

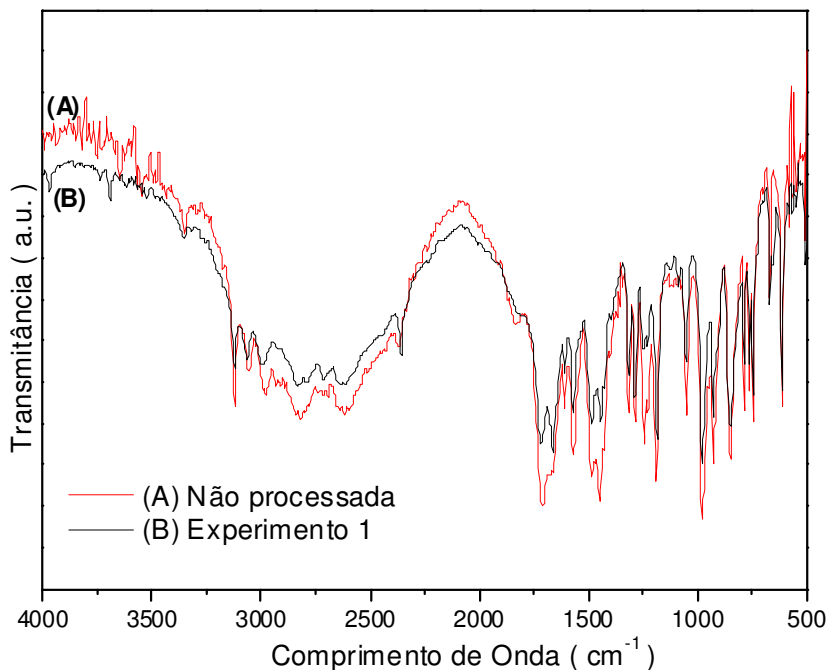


Figura 4.17 – Espectro de FTIR da teofilina não processada e do experimento 1.

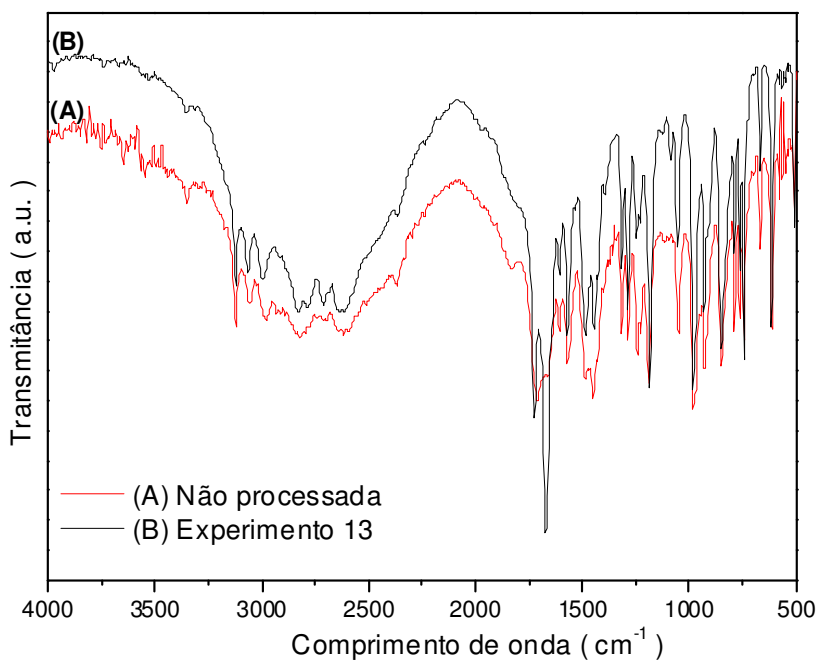


Figura 4.18 – Espectro de FTIR da teofilina não processada e do experimento 13.

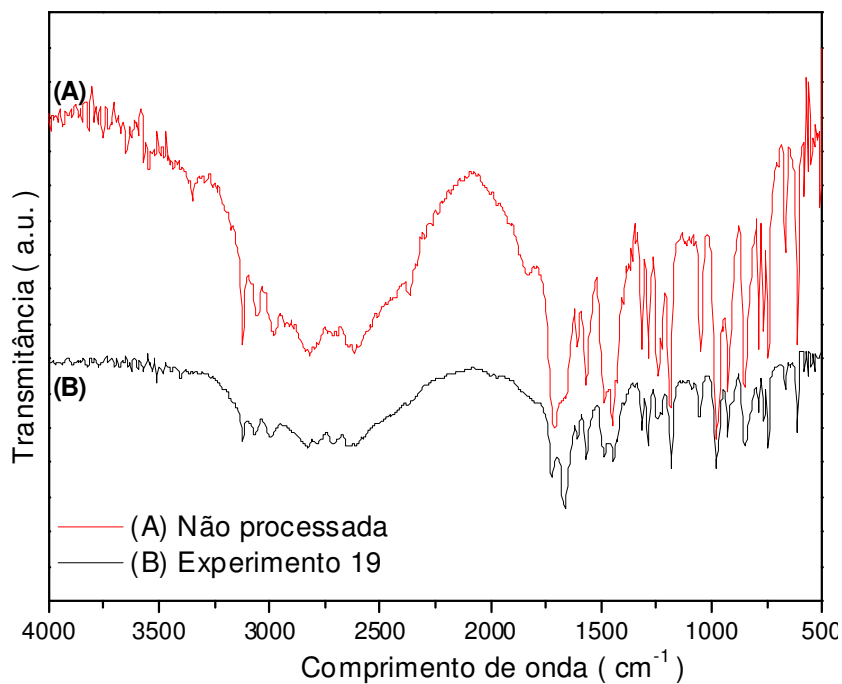


Figura 4.19 – Espectro de FTIR da teofilina não processada e da condição experimental 19.

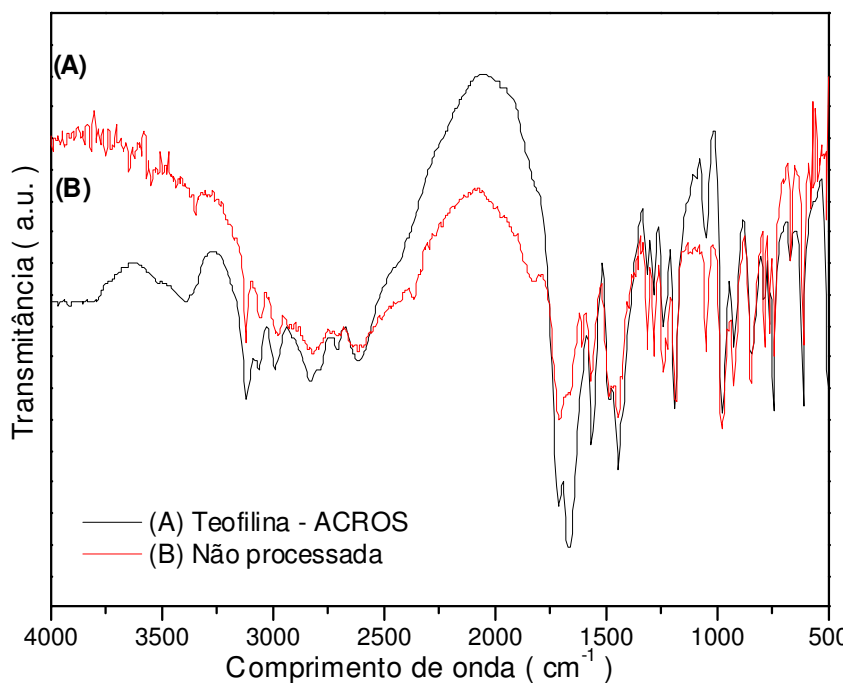


Figura 4.20 – Comparação entre os espectros de FTIR da teofilina não processada e da teofilina padrão ACROS.

Como pode ser observado nas Figuras 4.17 a 4.19, comparativamente há uma inversão de intensidade relativa nos picos de aproximadamente  $1670\text{cm}^{-1}$  com o de  $1724\text{cm}^{-1}$ , que podem ser atribuídos aos picos de estiramento das ligações (C=N) e (C=O), respectivamente, em comparação com a amostra não processada. Isto pode estar associado à purificação da substância em função do processo de precipitação no fluido supercrítico, pois, o pico de  $1724\text{cm}^{-1}$ , pode estar associado a teofilina oxidada, ou seja, degradada.

Na condição experimental 13 a intensidade do pico relativo ao estiramento da ligação C=N ( $1670\text{ cm}^{-1}$ ) é muito maior comparada aos experimentos 1 e 19, o que pode estar associado à variável temperatura. Uma maior temperatura provocaria uma maior purificação da teofilina. Segundo Juppo *et al.* (2003), fluidos supercríticos podem extrair impurezas de materiais e podem ser utilizados na purificação de materiais cristalinos. Desta forma, pode-se dizer que a teofilina recristalizou em uma forma mais pura e suas impurezas mantiveram-se solubilizadas na solução supercrítica e foram arrastadas para fora da câmara de precipitação durante o processo de recristalização.

A suposição de purificação é reforçada quando o espectro infravermelho da teofilina não processada é comparado com o espectro da amostra padrão Acros (Figura 4.20). Observa-se que no espectro da teofilina Acros, o pico de estiramento em  $1670\text{cm}^{-1}$  apresenta-se visualmente com uma maior intensidade, com relação ao pico de estiramento em  $1724\text{cm}^{-1}$ , referente à carbonila (C=O).

Uma outra comparação é feita entre o espectro de infravermelho da condição experimental 13 e o espectro da teofilina padrão Acros, conforme mostrado na Figura 4.21. Esta comparação reforça a hipótese de que o processamento além de diminuir o tamanho das partículas de teofilina causa a purificação desta.

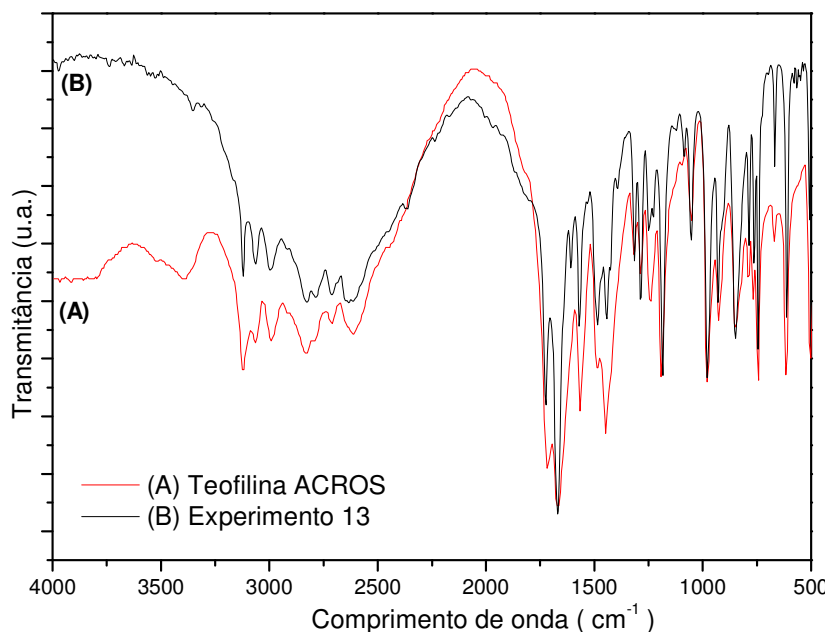


Figura 4.21 - Comparação entre os espectros de FTIR da condição experimental 13 e da teofilina padrão ACROS

Na figura acima pode ser observado que uma inversão de intensidade relativa nos picos de estiramento em aproximadamente  $1670\text{cm}^{-1}$  com o de  $1724\text{cm}^{-1}$  não ocorre, indicando que o processamento pela técnica anti-solvente pode ser empregado para purificação de compostos.

Análises termogravimétricas (TGA) também foram realizadas em amostras das condições experimentais 6, 13 e 19 e da teofilina não processada. Os resultados contribuem com os obtidos pela MEV, indicando uma possível redução no tamanho das partículas devido às temperaturas em nível de 10% de perda de massa apresentarem-se inferiores à teofilina não processada, como pode ser visto nas Figuras 4.22 a 4.24 que apresentam as curvas de TG das amostras acima citadas.

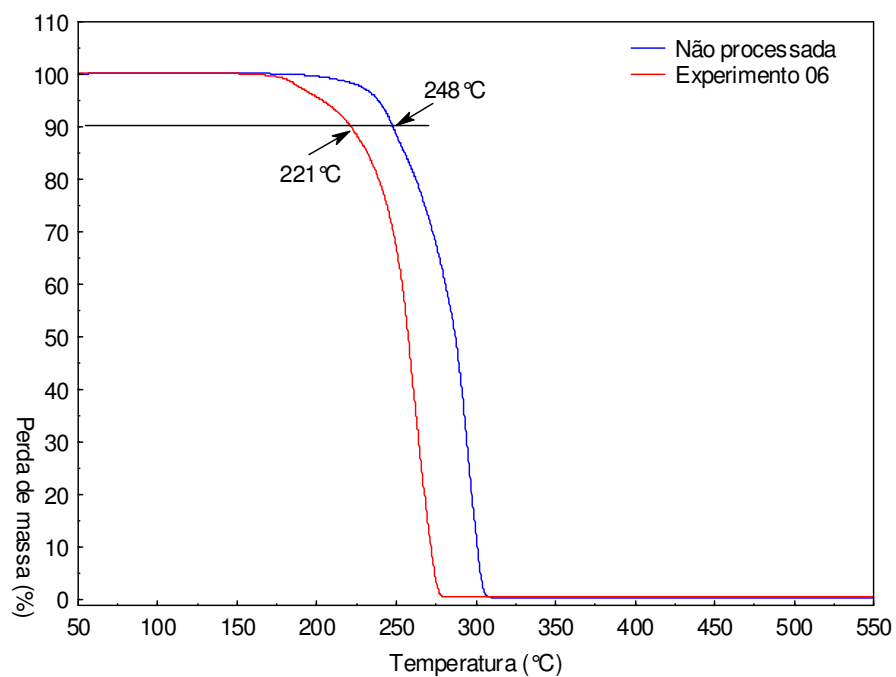


Figura 4.22 – Curvas de TG referentes à amostras da teofilina não processada e do experimento 6.

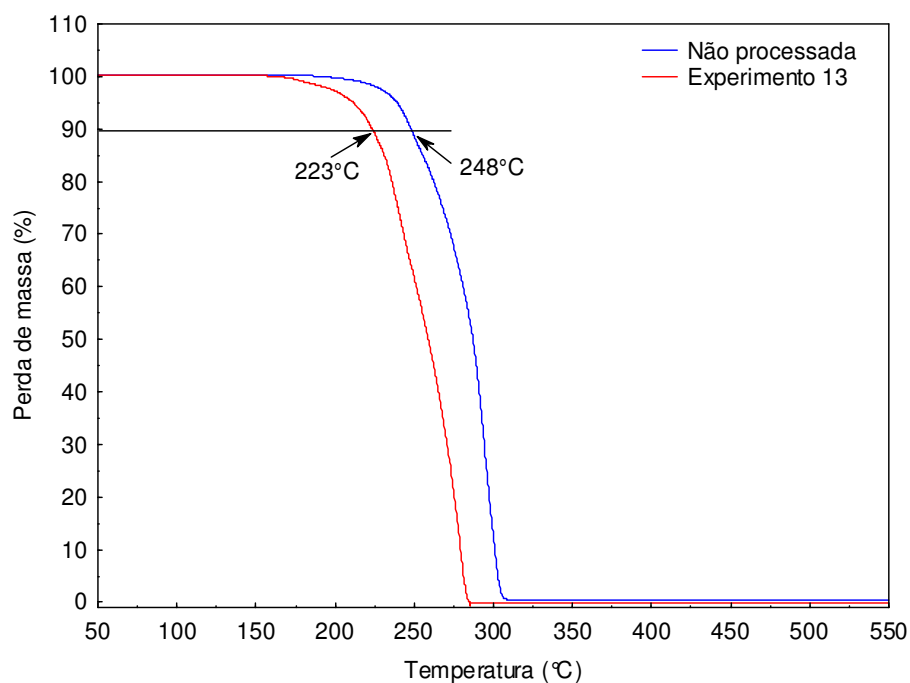


Figura 4.23 – Curvas de TG referentes à amostras da teofilina não processada e do experimento 13.

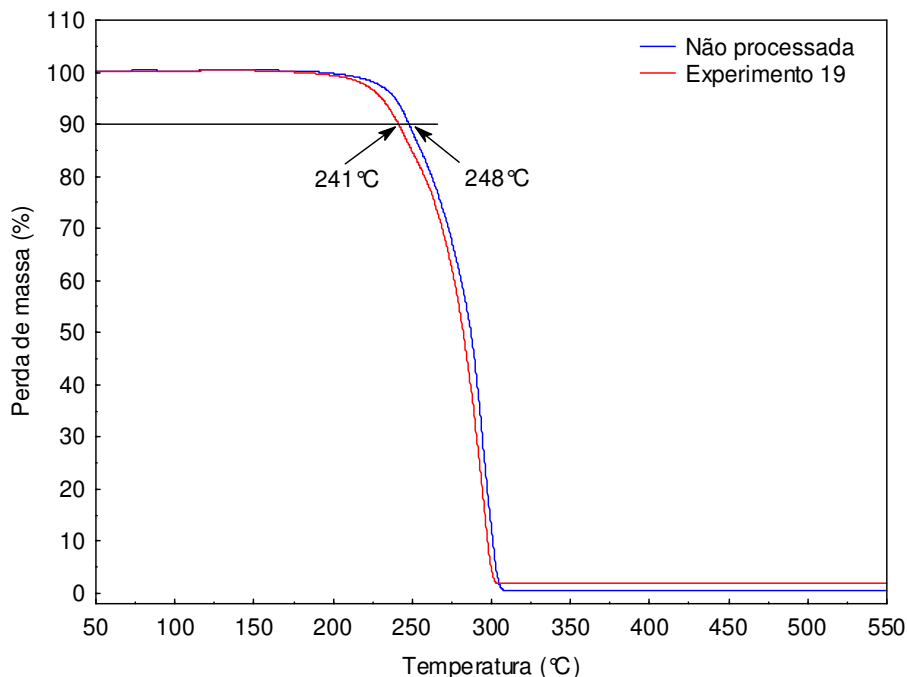


Figura 4.24 – Curvas de TG referentes à amostras da teofilina não processada e do experimento 19.

Na Figura 4.22 a amostra recristalizada apresenta temperatura em nível de 10% de perda de massa inferior às demais amostras recristalizadas, sendo de aproximadamente 221°C. Esta temperatura apresenta-se 27°C abaixo da temperatura para a teofilina não processada. As amostras 13 e 19 apresentam uma temperatura a nível de 10% de perda de massa de aproximadamente 223 e 241°C (Figuras 4.23 e 4.24), respectivamente.

Este fato pode estar relacionado ao aumento relativo na área superficial que, supõe-se, deve-se a uma maior quantidade de moléculas em sublimação. Em amostras que apresentam partículas de tamanho relativamente grande ou mais compactas com distâncias pequenas entre os planos cristalinos, a perda de massa obedece a um mecanismo cinético difusional (uni, bi ou tridimensional). As moléculas que se encontram mais no interior destas partículas podem levar um tempo maior para se desprenderem, o que acarretaria uma maior temperatura de perda de massa como ocorre no experimento 19. Já as partículas de tamanho menor



ou com estrutura cristalina mais desorganizada, sua temperatura de perda de massa é proporcionalmente menor como é o caso das amostras dos experimentos 13 e 19.

#### 4.4. Referências bibliográficas

ADEYEYE, C.M.; ROWLEY, J.; MADU, D.; JAVADI, M.; SABNIS, S.S., **Evaluation of crystallinity and drug release stability of directly compressed theophylline hydrophilic matrix tablets stored under varied moisture conditions**. International Journal of Pharmaceutics, v. 116, p. 65 – 75, 1995.

AIRAKSINEN, S.; KARJALAINEN, M.; RÄSÄNEN, E.; RANTANEN, J.; YLIRUUSI, J., **Comparison of the effects of two drying methods on polymorphism of theophylline**. International Journal of Pharmaceutics, v. 276, p. 129 – 141, 2004.

ANGUS, S.; ARMSTRONG, B.; deRUCK, K., **Carbon dioxide: International Thermodynamic Tables of the Fluid State-3**. IUPAC Pergamon Press, UK, 1973.

CORAZZA, M.L.; CARDOZO-FILHO, L.; ANTUNES, O.A.C.; DARIVA, C., **High pressure phase equilibria of the related substances in the limonene oxidation in supercritical CO<sub>2</sub>**. Journal of Chemical and Engineering Data, v. 48, p. 354 – 358, 2003.

CORAZZA, M.L.; CARDOZO FILHO, L.; OLIVEIRA, J.V.; DARIVA, C., **A robust strategy for SLV equilibrium calculations at high pressures**. Fluid Phase Equilibria, v. 221, p. 113 – 126, 2004.

GALICIA-LUNA, L.A.; RODRIGUEZ, A.O., **New apparatus for the fast determination of high-pressure vapor-liquid equilibria of mixtures and of**

**accurate critical pressures.** Journal of Chemical and Engineering Data, v. 45, p. 265 – 271, 2000.

HE, W.Z.; SUO, Q.L.; JIANG, Z.H.; SHAN, A.; HONG, H.L., **Precipitation of ephedrine by SEDS process using a specially designed prefilming atomizer.** Journal of Supercritical Fluids, v. 31, p. 101 – 110, 2004.

JOHANNSEN, M.; BRUNNER, G., **Solubilities of the xanthenes caffeine, theophylline and theobromine in supercritical carbon dioxide.** Fluid Phase Equilibria, v. 95, p. 215 – 226, 1994.

JUPPO, A.M.; BOISSIER, C.; KHOO, C., **Evaluation of solid dispersion particles prepared with SEDS.** International Journal of Pharmaceutics, v. 250, p. 385 – 401, 2003.

KODAMA, D.; KATO, M., **High-pressure phase equilibrium for carbon dioxide + ethanol at 291.15 K.** Journal of Chemical and Engineering Data, v. 50, p. 16 – 17, 2005.

LENGSFELD, C.S.; DELPLANQUE, J.P.; BAROCAS, V.H.; RANDOLPH, T.W., **Mechanism governing microparticle morphology during precipitation by a compressed antisolvent: atomization vs nucleation and growth.** Journal of Physical Chemistry B, v. 104, p. 2725 – 2735, 2000.

OSAWA, M.; HASEGAWA, K.; YONESAWA, Y.; SUNADA, H., **Preparation of solid dispersion for ethenzamide-carbopol and theophylline-carbopol systems using a twin screw extruder.** Chemical and Pharmaceutical Bulletin, v. 50, p. 802 – 807, 2002.

PHADNIS, N.V.; SURYANARAYANAN, R., **Polymorphism in anhydrous theophylline – implication on the dissolution rate of theophylline tablets.** Journal of Pharmaceutical Science, v. 86, p. 1256 – 1263, 1997.

PRESS, W.H.; TEUKOLSKY, S.A.; VETTERLING, W.T.; FLANNERY, B.P., **Numerical Recipes in FORTRAN: The Art of Scientific Computing**. Cambridge University Press. Second Edition, 1992.

REVERCHON, E.; DELLA PORTA, G.; PALLADO, P., **Supercritical antisolvent precipitation of salbutamol microparticles**. Powder Technology, v. 114, p. 17 – 22, 2001.

REVERCHON, E.; ADAMI, R.; DE MARCO, I.; LAUDANI, C.G.; SPADA, A., **Pigment Red 60 micronization using supercritical fluids based techniques**. Journal of Supercritical Fluids, v. 35, p. 76 – 82, 2005.

SUBRA, P.; LAUDANI, C.G.; GONZÁLEZ, A.V.; REVERCHON, E., **Precipitation and phase behavior of theophylline in solvent-supercritical CO<sub>2</sub> mixtures**. Journal of Supercritical Fluids, v. 35, p. 95 – 105, 2005.

WUBBOLTS, F.E.; BRUINSMA, O.S.L.; van ROSMALEN, G.M., **Dry-spraying of ascorbic acid or acetaminophen solutions with supercritical carbon dioxide**. Journal of Crystal Growth, v. 198/199, p. 767 – 772, 1999.

## 5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES

### 5.1. Conclusões

Neste trabalho foram apresentados estudos sobre a precipitação de teofilina a partir de soluções de etanol e diclorometano, empregando dióxido de carbono pressurizado como anti-solvente. Os experimentos de precipitação foram realizados em uma unidade de bancada empregando a técnica de anti-solvente. Dados de equilíbrio de fases envolvendo CO<sub>2</sub>, etanol, diclorometano e teofilina também foram medidos com o objetivo de verificar em que região do diagrama de fases de tal sistema a precipitação da teofilina ocorreria.

Com relação aos resultados experimentais de equilíbrio de fases foi verificado que a adição de teofilina ao sistema ternário composto pelos solventes orgânicos e o CO<sub>2</sub> não teve influência nas pressões de transição, podendo, portanto, ser considerado apenas o sistema ternário no momento de selecionar pontos de operação no diagrama de fases de tal mistura.

A respeito da modelagem termodinâmica, os parâmetros de interação binária entre CO<sub>2</sub> e etanol e CO<sub>2</sub> e diclorometano empregados para simular o comportamento ternário com a equação de estado de Peng-Robinson mostraram-se satisfatórios devido à boa correlação dos dados experimentais pelo modelo. Tais parâmetros permitem assim, que isothermas diferentes daquelas investigadas experimentalmente possam ser simuladas com uma boa margem de segurança.

No que diz respeito à metodologia empregada e ao procedimento experimental adotado para a precipitação, conclui-se que estes apresentaram excelente aplicação para a obtenção de micropartículas dos mais diversos tipos de compostos tanto orgânicos como inorgânicos devido à facilidade operacional, repetibilidade e versatilidade da unidade experimental.

Os resultados experimentais de precipitação mostraram uma forte influência de alguns parâmetros operacionais que controlam a hidrodinâmica e transferência de massa nas características do material precipitado. Os parâmetros que exerceram

influência nas características das partículas processadas foram: temperatura de precipitação, taxa de adição da solução e do anti-solvente, concentração inicial do soluto na solução e diferencial de pressão entre a saída do tubo capilar e a câmara de precipitação.

Em geral, a técnica promove uma diminuição no tamanho e distribuição de tamanho das partículas processadas. A morfologia esteve de acordo com trabalhos da literatura relativos a teofilina. Em determinados experimentos a redução no tamanho das partículas foi bastante acentuada, chegando a tamanhos próximos a magnitudes nanométricas.

As análises de XRD mostraram uma pequena diminuição na cristalinidade e forma polimórfica da teofilina precipitada, além de purificação com relação à não processada, como mostrado pelos espectros de infravermelho. As análises de DSC concordam com as de XRD indicando também uma diminuição na cristalinidade e mudança na forma polimórfica. Com relação às análises de TG, estas tiveram a mesma indicação das análises de MEV e XRD, indicando uma diminuição de tamanho e cristalinidade, respectivamente. Tais análises são de fundamental importância quando se leva em conta não só as características externas das partículas precipitadas, mas também, as características da estrutura interna destas e o grau de pureza desejado.

## 5.2. Sugestões para Trabalhos Futuros

A partir das observações constatadas durante o desenvolvimento deste trabalho, pode-se sugerir as seguintes considerações para trabalhos futuros na área:

- Em relação ao equipamento, utilização de uma câmara de precipitação que permita realizar experimentos em pressões mais altas que aquela empregada neste trabalho;

- Investigar a influência de diferentes sistemas de expansão como bocais de aço inox, bem como câmaras de precipitação com diferentes geometrias nas características do material processado;
- Ter sempre disponíveis dados de equilíbrio de fases do sistema envolvido na precipitação;
- Desenvolver uma metodologia para a realização da coleta do material precipitado dentro do precipitador após a precipitação;
- Realizar a modelagem da transferência de massa e da fluidodinâmica do processo de precipitação com o objetivo de selecionar condições que promovam um controle rigoroso nas características do material precipitado;
- Desenvolver um sistema de automação para o controle da taxa de solução e de anti-solvente na entrada e saída da câmara de precipitação para um controle mais rigoroso destas taxas e da pressão do sistema que varia em função da variação da taxa;
- Investigar a potencialidade da técnica para produzir partículas de tamanho nanométrico otimizando as condições experimentais;
- Realizar estudos de co-precipitação com o objetivo de produzir compósitos para a liberação controlada de princípios ativos;
- Avaliar a eficiência da teofilina processada com vistas à utilização deste composto como fármaco.

## APÊNDICE A – APARATO EXPERIMENTAL PARA OBTENÇÃO DOS DADOS DE EQUILÍBRIO DE FASES

Este apêndice tem por objetivo apresentar o procedimento e aparato utilizados nas medidas experimentais de equilíbrio de fases envolvendo CO<sub>2</sub>, diclorometano, etanol e teofilina deste trabalho. As características dos materiais acima citados são iguais às descritas no Capítulo 3 desta dissertação.

### Aparato Experimental

As medidas experimentais de equilíbrio de fases a altas pressões realizadas neste trabalho foram conduzidas em uma célula de volume variável com visualização, baseada no método estático sintético. A unidade experimental é esquematicamente apresentada na Figura A1. Na seqüência, serão descritas todas as partes que compõem a referida unidade.

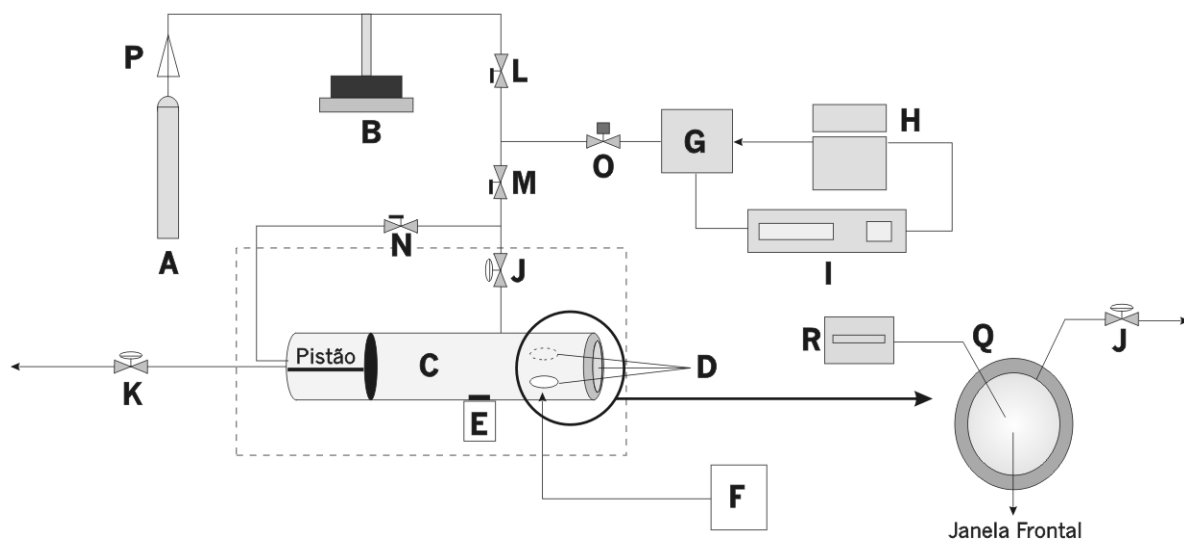


Figura A1 – Diagrama esquemático do aparato experimental de equilíbrio de fases.

**A** – Reservatório de solvente (WHITE MARTINS S.A.). Os cilindros de solvente possuem um tubo pescador para purgar diretamente o solvente da fase líquida.

**B** – Bomba de alta pressão. Para a medida de equilíbrio de fases nesta técnica, é desejável um equipamento que permita a quantificação da massa de fluido deslocada e que sirva para manipular a pressão do sistema. Bombas do tipo seringa encaixam-se perfeitamente neste contexto, pois possuem um cilindro interno onde pode ser computado o volume ou massa de fluido e, ao mesmo tempo, permite a pressurização e despressurização do sistema conforme este fluido é deslocado (a partir ou para dentro) deste reservatório, respectivamente. Neste trabalho é utilizada uma bomba de seringa (Marca ISCO, Modelo 260D) que possui um cilindro com volume interno de 260 ml, pressão de trabalho de até 500bar e fluxo de até 107 ml/min. O cilindro da bomba é encamisado, o que possibilita a manutenção da temperatura do reservatório em um valor pré-determinado com auxílio de um banho de recirculação (Marca QUIMIS, Modelo 214M2).

**C** – Célula de equilíbrio de volume variável. A célula de equilíbrio foi construída em aço inox 316L, possuindo um diâmetro interno de 17,2mm e comprimento de 146,5mm. No interior da célula existe um pistão que tem por objetivo controlar o volume e, conseqüentemente, a pressão do sistema. O pistão (diâmetro de 17mm e comprimento total de 28mm) é construído em aço inox 316L e possui dois anéis de buna N para perfeita vedação. O volume máximo da célula de equilíbrio (medido por pipetagem de água) é de 28,5 ml. As Figuras A.2 e A.3 apresentam detalhes da célula de equilíbrio e do pistão.





Figura A2 – Célula de equilíbrio de volume variável



Figura A3 – Pistão utilizado na célula de equilíbrio.

**D – Visores.** A célula possui duas janelas de safira (Swell Jell), sendo 1 lateral ( $\phi = 10\text{mm}$ ) e 1 frontal ( $\phi = 25\text{mm}$ ), para possibilitar a visualização no interior da célula de equilíbrio.

Os anéis de teflon e delrin são indicados para temperaturas baixas (temperatura ambiente); para temperaturas mais elevadas (maiores que  $70^\circ\text{C}$ ), os anéis de teflon e delrin podem deformar e causar vazamentos no sistema e/ou trincas nas janelas, colocando em risco a operação do equipamento. Desta forma, o anel de teflon é substituído por um de buna N e o anel de delrin por um anel de cobre. Toda a discussão acima (posição da janela/anéis e material dos anéis) vale tanto para o visor frontal como para os laterais.

**E** – Sistema de Agitação. Para agilizar o alcance do equilíbrio, é inserido dentro da célula uma barra de agitação magnética (barra de ferro coberto com uma camada de teflon), acionado por um agitador magnético (Marca VELP – Scientifica) colocado logo abaixo da célula de equilíbrio.

**F** – Fonte de Luz. Foi utilizado um feixe de luz branca na janela lateral da célula de equilíbrio para iluminar o interior da célula e facilitar a visualização das transições de fases;

**G, H, I** – Sistema para monitoramento da pressão. Foi utilizado um transdutor de pressão absoluto (G) (Marca SMAR, Modelo LD301) com faixa de operação de 0-250 bar para medida da pressão do sistema. Ambos os equipamentos, transdutor e monitorador são alimentados em voltagem contínua entre 12 e 30 V.

**J, K** – Válvulas Métricas. As válvulas em questão permitem uma abertura gradual e, conseqüentemente, uma regulação do fluxo de fluido através delas. Válvulas métricas foram colocadas nestas posições (J: alimentação de solvente e K: descarga do sistema) com o intuito de evitar o efeito Joule-Thompson (notar que estes são os dois pontos onde ocorria a redução da pressão de um valor maior - da ordem de 60 a 80bar - para a pressão ambiente). Ambas as válvulas J e K são do tipo agulha (Marca HOKE, Modelo 1315G4Y) com pressão de trabalho de até 415 bar a temperatura ambiente.

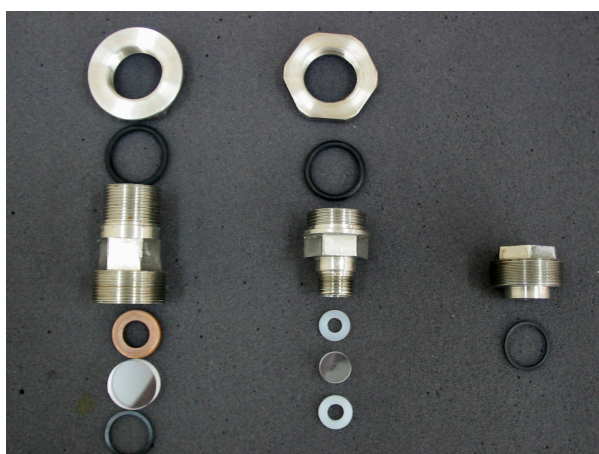
**L,M,N** – Válvulas de Esfera. A função das válvulas de esfera é apenas interromper o fluxo em uma determinada linha. As válvulas empregadas na unidade são do tipo esfera (Marca SWAGELOK, Modelo SS-H83PF2), com pressão de trabalho de até 690 bar a temperatura ambiente. Válvula **L**: serve para isolar a unidade da bomba de alta pressão durante a montagem e desmontagem da célula de equilíbrio. Válvula **M**: serve para isolar a câmara do transdutor durante o processo de descarga do sistema. A função principal desta válvula é impedir que qualquer quantidade de soluto entrasse na câmara do transdutor. Válvula **N**: sua função é impedir a passagem de fluxo para o fundo da célula durante o processo de carga do solvente ao sistema.

**O** – Válvula de Alívio. Todo equipamento que trabalha a alta pressão deve ter pelo menos uma válvula de alívio, para o caso de algum imprevisto ocorrer durante a

operação do sistema. Estas válvulas de alívio possuem uma faixa de abertura, que pode ser regulada, a partir da qual a válvula deixa o fluido passar. Após a redução da pressão do sistema, a válvula fecha mecanicamente. A válvula utilizada neste trabalho (Marca NUPRO, Modelo SS-4RSA), possui uma faixa de abertura entre 275 e 340 bar.

**P** – Válvula de uma via (*check-valve*). A função desta válvula é permitir o fluxo em apenas um sentido. Neste trabalho foi inserida uma válvula (Marca HIP, Modelo 15-41AF1-T, pressão de trabalho de até 1034 bar) entre o cilindro de solvente e a bomba de alta pressão, com o intuito de evitar que pressões elevadas (pressão do experimento) sejam aplicadas na cabeça do cilindro.

**Q e linha pontilhada** – Sistema de Aquecimento da Célula. O sistema de aquecimento é composto por uma cuba de metal adaptada ao tamanho da célula de equilíbrio a qual possui roscas de fechamento alongadas para a fixação dentro da cuba. O controle de temperatura é realizado por um banho termostático de recirculação (Marca MARCONI, Modelo MA 184/6) onde há circulação de água do banho passando para a cuba e retornando ao banho. As roscas de fechamento da célula (Figura A4) são alongadas para permitir que se possa realizar a entrada de luz e a visualização do equilíbrio através das janelas de safira. Uma vista da célula inserida na cuba é apresentada na Figura A5.



**Figura A4** – Detalhe das conexões de fechamento da célula com respectivos anéis de vedação e janelas de safira.



Figura A5 – Célula conectada a cuba de imersão.

Na Figura A4 foram apresentadas as conexões da célula e seus respectivos anéis de vedação. Da esquerda para direita tem-se a rosca de fechamento frontal, a rosca de fechamento lateral e a rosca de fechamento do fundo da célula, respectivamente. As roscas maiores (na parte superior da imagem) servem para vedar a célula quando conectada a uma cuba a qual é inundada com água através de um banho de recirculação para controle da temperatura do sistema.

**R** – Indicador de Temperatura (Marca DIGMEC, Modelo FHMD). É um conjunto composto por um sensor de temperatura (termopar) tipo Y e um indicador de temperatura. Usado para medir o valor real da temperatura da solução no interior da célula. Este sensor é inserido na célula de modo que a junta fria fique no centro (considerando a dimensão radial) da célula.

### **Procedimento experimental**

Na metodologia sintética estática aqui empregada, deve-se conhecer a composição global do sistema em estudo. A carga do soluto é simples: dependendo

da composição global desejada, uma quantidade de soluto é pesada em uma balança de precisão (Marca GIBERTINI, Modelo E154 com precisão de 0,0001g) e carregada dentro da célula. A carga de solvente envolve algumas etapas, sendo a primeira a transferência do solvente do cilindro para a câmara interna da bomba. Deve-se ter uma quantidade de solvente relativamente grande dentro da câmara da bomba, já que o próprio solvente será utilizado como fluido pressurizador. Para uma corrida experimental são necessários cerca de 50ml de solvente liquefeito. É importante notar que, quanto maior a quantidade de solvente transferida para dentro da câmara da bomba, menos vezes será necessário repetir o procedimento de carga na bomba.

Em uma determinada pressão e temperatura, o indicador da bomba de seringa mostra o volume de solvente dentro de sua câmara. Para uma medida precisa do volume deslocado, o solvente deve ser mantido como líquido comprimido. A massa de solvente a ser adicionada, a fim de formar uma mistura de composição desejada, é computada com base no decaimento do volume interno da bomba. Para tal, é necessário conhecer a densidade do solvente como líquido comprimido na pressão e temperatura do cilindro da bomba.

Antes da adição do solvente, todas as linhas e a célula devem ser evacuadas com o solvente a baixa pressão para remover o ar remanescente. Em seguida, a bomba é programada para trabalhar em modo de pressão constante e uma pressão determinada é selecionada, sendo a temperatura para a carga ajustada pelo banho termostático (7°C). Nesta etapa, as válvulas de esfera L e M estão abertas, enquanto que a válvula N é mantida fechada, para evitar a passagem de solvente no fundo da célula. A válvula métrica J é mantida fechada até a estabilização do sistema. Uma vez que o sistema está estabilizado, a válvula métrica J é aberta lentamente, permitindo a entrada de solvente na célula, até que o volume da câmara da bomba atinja o valor pré-estabelecido para fornecer a composição desejada dentro da célula de equilíbrio. A pressão do sistema é então reduzida e, com a válvula métrica K fechada, a válvula de esfera N é aberta para permitir que o solvente entre em contato com a parte traseira do pistão. A pressão do sistema é aumentada, definindo-se valores maiores na bomba de seringa que, ao transferir

mais fluido para o sistema, pressiona o fundo do pistão, aumentando a pressão da solução dentro da célula de equilíbrio.

A partir deste ponto, o conteúdo da célula é continuamente agitado por meio de um “peixinho” inserido dentro da célula, acionado pelo agitador magnético colocado abaixo da mesma. O sistema de temperatura é então ligado e a temperatura da solução no interior da célula é captada pelo termopar inserido na célula e monitorada pelo indicador de temperatura (R). Quando a temperatura está estabilizada no valor desejado para o experimento a pressão é aumentada com auxílio da bomba de seringa, até que se visualize apenas uma única fase no interior da célula de equilíbrio. Neste ponto, o sistema é deixado estabilizar por cerca de 30 minutos. Mantendo-se a temperatura constante e a solução sob agitação, a pressão é vagarosamente reduzida (3 a 5 bar/min) até que ocorra o turvamento ou formação de bolhas na solução (ocorrência da transição de fases). Após a transição de fases, o sistema é deixado estabilizar por cerca de 20 minutos para identificação do tipo de transição e da interface entre as fases segregadas. Após isto, todo o procedimento deve ser repetido (aumento de pressão até que se forme uma fase, estabilização do sistema e redução da pressão, ocorrendo a transição de fases) diversas vezes (no mínimo 3) para avaliar a reprodutibilidade da metodologia experimental. O aparato experimental fornece uma reprodutibilidade média na pressão de transição de fases da ordem de 0,70 bar e permite operar com segurança até uma pressão de 300 bar.

Após a medida do ponto experimental em uma temperatura, a temperatura do sistema era modificada e o processo descrito no parágrafo anterior repetido outras vezes. Desta forma, para uma composição global constante, é possível obter uma curva P-T para o sistema em estudo. Uma típica corrida, onde são medidas as transições para 5 temperaturas diferentes, leva em torno de 8 a 10 horas.

## APÊNDICE B – MODELAGEM TERMODINÂMICA DOS DADOS DE EQUILÍBRIO DE FASES

O equilíbrio líquido-vapor pode ser descrito pela seguinte equação:

$$y_i \hat{\phi}_i^V = x_i \hat{\phi}_i^L \quad (\text{B.1})$$

De acordo com Asselineau *et al.* (1979) e Cardozo-Filho (1999), o ELV de um sistema com “nc” componentes pode ser descrito pelo seguinte sistema com  $2nc+2$  equações:

$$N^L x_i + N^V y_i - z_i = 0; \quad i = 1, 2, \dots, nc \quad (\text{B.2})$$

$$y_i \hat{\phi}_i^V - x_i \hat{\phi}_i^L = 0; \quad i = 1, 2, \dots, nc \quad (\text{B.3})$$

$$\sum_{i=1}^{nc} x_i - \sum_{i=1}^{nc} y_i = 0 \quad (\text{B.4})$$

onde  $N^L$  é a fração molar da fase líquida;  $N^V$  da fase vapor;  $x_i$ ,  $y_i$  e  $z_i$  são as frações molares do componente “i” nas fases líquida, vapor e composição global, respectivamente.  $\hat{\phi}_i^L$ ,  $\hat{\phi}_i^V$  são os coeficientes de fugacidade do componente “i” nas fases líquida e vapor, respectivamente. “nc” é o número de componentes do sistema.

Ainda, os valores de  $z_i$  são conhecidos e  $\sum_{i=1}^{nc} z_i = 1$ , e as seguintes restrições devem ser consideradas:

$$\sum_{i=1}^{nc} x_i = 1; \sum_{i=1}^{nc} y_i = 1 \quad (\text{B.5})$$

O sistema apresentado acima, com  $2nc+2$  equações, possui  $2nc+4$  incógnitas ( $T, P, N^V, N^L, x_i, y_i, i = 1,2,\dots,nc$ ). Uma vez especificadas duas das variáveis do sistema, este apresenta solução e é única. Neste trabalho, são especificados  $x_i, T$  e  $N^V = 0$  quando o ponto experimental for considerado ponto do tipo bolha; ou  $N^V = 1$  quando se tratar de ponto do tipo orvalho.

Para a obtenção do coeficiente de fugacidade, a forma mais comum é realizar a integração da seguinte equação (Prausnitz *et al.*, 1999):

$$\ln \hat{\phi}_i = \frac{1}{RT} \int_v^{\infty} \left( \left. \frac{\partial P}{\partial n_i} \right|_{T,v,n_{j \neq i}} - \frac{RT}{v} \right) dv - \ln \left( \frac{Pv}{RT} \right) \quad (\text{B.6})$$

Neste trabalho foi utilizada para o cálculo do coeficiente de fugacidade de ambas as fases a equação de estado cúbica de Peng-Robinson (EDE-PR):

$$P = \frac{RT}{v-b} - \frac{a}{[v(v+b)+b(v-b)]} \quad (\text{B.7})$$

onde,

$$a = \frac{0,45724R^2T_c^2}{P_c} \left[ 1 + (0,3764 + 1,5422\omega - 0,2699\omega^2)(1 - T_r^{0,5}) \right]^2 \quad (\text{B.8})$$

$$b = 0,07779 \frac{RT_c}{P_c} \quad (\text{B.9})$$



onde  $\omega$  é o fator acêntrico,  $T_c$  e  $P_c$  representam, respectivamente, temperatura e pressão críticas de cada componente e:

$$T_r = \frac{T}{T_c} \quad (\text{B.10})$$

A extensão da equação de estado de Peng-Robinson para sistemas multicomponentes requer o uso de regras de misturas. Geralmente empregam-se regras de mistura quadráticas de van der Waals. A mais comumente usada é aquela quadrática com a composição:

$$a = \sum_{i=1}^{nc} \sum_{j=1}^{nc} x_i x_j a_{ij} \quad (\text{B.11})$$

$$b = \sum_{i=1}^{nc} \sum_{j=1}^{nc} x_i x_j b_{ij} \quad (\text{B.12})$$

Para o cálculo do parâmetro de energia  $a_{ij}$  e de volume  $b_{ij}$  em relação às moléculas dos componentes “i” e “j” as seguintes regras de combinação são comumente usadas:

$$a_{ij} = a_{ji} = \sqrt{a_{ii} a_{jj}} (1 - k_{ij}) \quad (\text{B.13})$$

$$b_{ij} = b_{ji} = \left[ \frac{(b_{ii} + b_{jj})}{2} \right] (1 - l_{ij}) \quad (\text{B.14})$$

em que  $k_{ij}$  e  $l_{ij}$  são parâmetros de interação binária entre os componentes de uma mistura. O parâmetro  $k_{ij}$  é associado a energia de atração entre as moléculas da mistura ( $a_{ij}$ ) e o parâmetro  $l_{ij}$  é associado a energia de repulsão entre tais moléculas ( $b_{ij}$ ).

Para a determinação dos parâmetros ajustáveis das equações B.13 e B.14,  $k_{ij}$  e  $l_{ij}$ , o método de *Simulated Annealing* combinado com *Nelder and Mead* (Press, et al., 1992) foi aplicado à resolução do sistema de equações de B.6 a B.8, usando a EDE-PR com regra de mistura quadrática de van der Waals, para minimizar a seguinte função objetivo:

$$FO = \sum_{k=1}^{NCD} \sum_{j=1}^{NPE} (P_{jk}^{CALC} - P_{jk}^{EXP}) \quad (B.15)$$

em que NCD é o número de conjunto de dados e NPE é o número de pontos experimentais considerados em cada conjunto.

#### Referências Bibliográficas.

ASSELINEAU, L.; BOGDANIC, G.; VIDAL, J., **A Versatile Algorithm for Calculating Vapour-Liquid Equilibria**. Fluid Phase Equilibria, v. 3, p. 273 – 290, 1979.

CARDOZO-FILHO, L., **Modelagem da Extração Supercrítica de Óleos Essenciais**. Tese de Doutorado, FEA/Unicamp, Campinas, SP, 1999.

PRAUSNITZ, J.M.; AZEVEDO, E.G.; LICHTENTHALER, R.N., **Molecular Thermodynamics of Fluid, Phase Equilibria**. 3<sup>rd</sup> ed. Prentice Hall PTR Upper Saddle River, New Jersey, 1999.

PRESS, W.H.; TEUKOLSKY, S.A.; VETTERLING, W.T.; FLANNERY, B.P., **Numerical Recipes in FORTRAN: The Art of Scientific Computing**. Cambridge University Press. Second Edition, 1992.

## APÊNDICE C – CARACTERÍSTICAS DIMENSIONAIS DAS PARTÍCULAS DE TEOFILINA

A Tabela C1 apresenta os valores de comprimento e largura mínimos e máximos, o tamanho médio, e o desvio padrão das partículas de teofilina precipitadas nas diferentes condições experimentais e também da teofilina não processada. A tabela apresenta também o número de partículas utilizadas para tais cálculos. Os símbolos C, L,  $\bar{x}$  e  $\sigma$  referem-se respectivamente a comprimento, largura, valor médio e desvio padrão.

Tabela C1 – Valores de tamanho das partículas de teofilina processada e não processada.

Experimento	C x L máximo ( $\mu\text{m}$ )	C x L mínimo ( $\mu\text{m}$ )	$\bar{x} \pm \sigma$ ( $\mu\text{m}$ )	n° partículas
1	93,0 x 59,0	11,0 x 4,0	41,3 $\pm$ 18,00 x 21,5 $\pm$ 12,50	156
2	55,0 x 35,0	7,0 x 4,0	26,1 $\pm$ 10,88 x 14,6 $\pm$ 6,24	122
3	157,0 x 91,0	19,0 x 9,0	70,3 $\pm$ 29,59 x 37,1 $\pm$ 21,96	108
5	16,0 x 9,0	1,8 x 0,8	6,0 $\pm$ 3,35 x 2,7 $\pm$ 1,76	112
6	25,0 x 13,5	3,9 x 1,4	11,4 $\pm$ 5,73 x 5,98 $\pm$ 3,00	119
7	18,8 x 8,2	2,2 x 1,1	7,0 $\pm$ 3,58 x 3,5 $\pm$ 1,66	106
8	28,0 x 11,7	2,7 x 1,2	10,4 $\pm$ 5,42 x 5,2 $\pm$ 2,53	158
9	8,6 x 3,1	1,2 x 0,6	3,3 $\pm$ 1,77 x 1,5 $\pm$ 0,56	140
10	22,4 x 11,2	2,0 x 1,0	8,7 $\pm$ 4,87 x 4,2 $\pm$ 2,38	115
11	43,0 x 20,0	2,9 x 1,4	17,8 $\pm$ 9,04 x 8,7 $\pm$ 4,08	152
12	43,5 x 15,5	3,8 x 1,6	15,7 $\pm$ 9,02 x 6,9 $\pm$ 2,83	147
13	4,6 x 2,5	1,2 x 0,8	2,7 $\pm$ 0,67 x 1,4 $\pm$ 0,42	145
14	27,4 x 15,2	3,1 x 1,3	11,6 $\pm$ 5,78 x 5,6 $\pm$ 3,03	140
15	64,6 x 35,9	7,0 x 2,4	29,2 $\pm$ 13,26 x 13,6 $\pm$ 8,76	121
16	18,7 x 6,7	2,7 x 1,0	8,7 $\pm$ 3,74 x 3,7 $\pm$ 1,16	134
17	9,2 x 3,8	1,8 x 0,9	5,1 $\pm$ 1,78 x 2,1 $\pm$ 1,73	132
18	8,8 x 3,1	1,3 x 0,8	4,4 $\pm$ 1,66 x 1,8 $\pm$ 0,56	110
19	12,6 x 5,2	3,3 x 1,0	6,7 $\pm$ 2,41 x 2,8 $\pm$ 0,97	123
Ñ processada	615,0 x 69,0	30,0 x 13,0	243,9 $\pm$ 146,3 x 38,1 $\pm$ 11,7	142

A seguir serão apresentadas diversas figuras mostrando a distribuição de tamanho das partículas de teofilina nas diferentes condições experimentais e também da teofilina não processada.

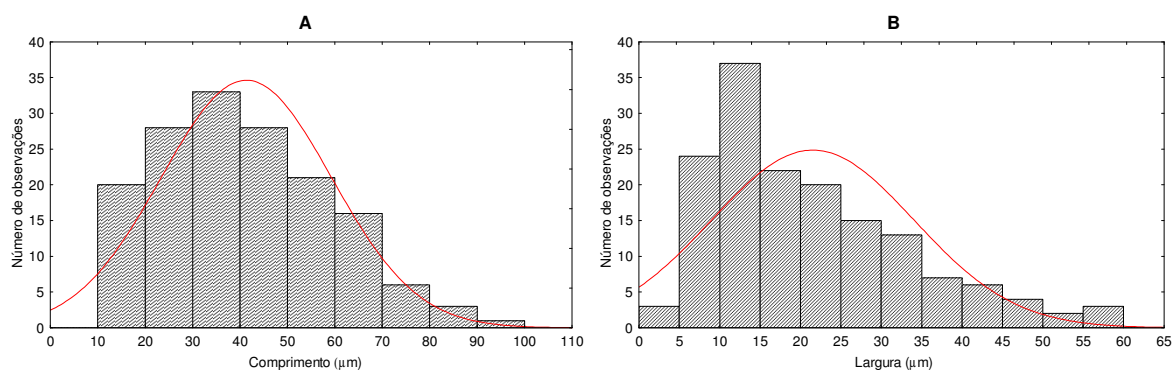


Figura C1 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 1; (A) Comprimento, (B) largura.

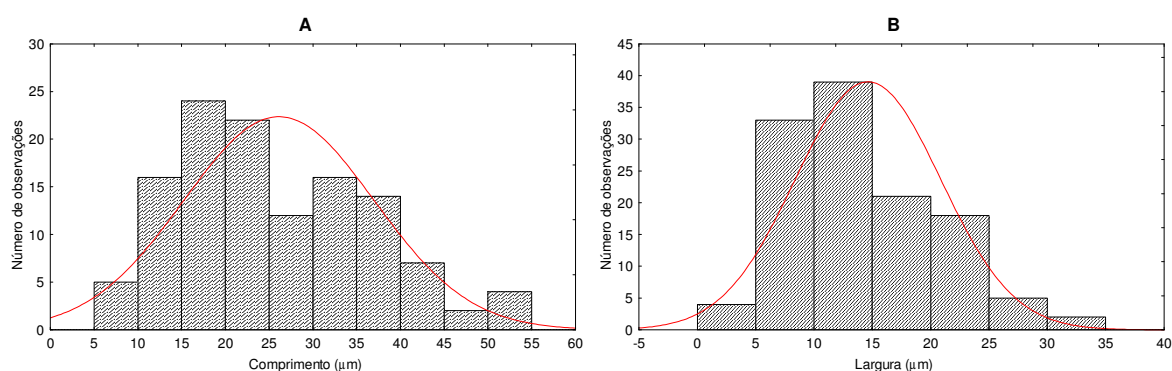


Figura C2 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 2; (A) Comprimento, (B) largura.

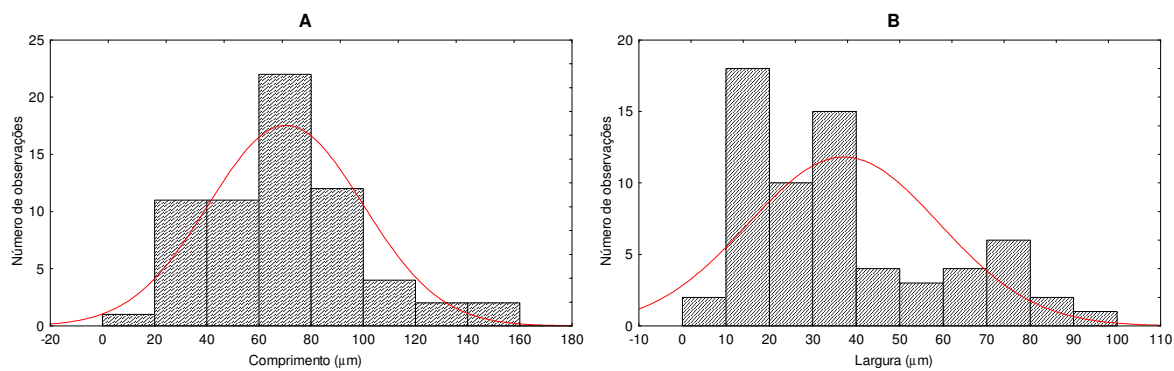


Figura C3 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 3; (A) Comprimento, (B) largura.

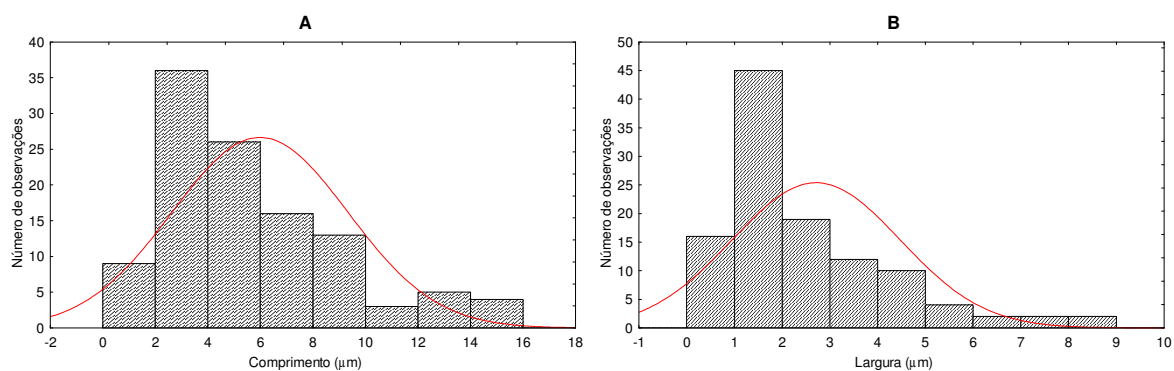


Figura C4 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 5; (A) Comprimento, (B) largura.

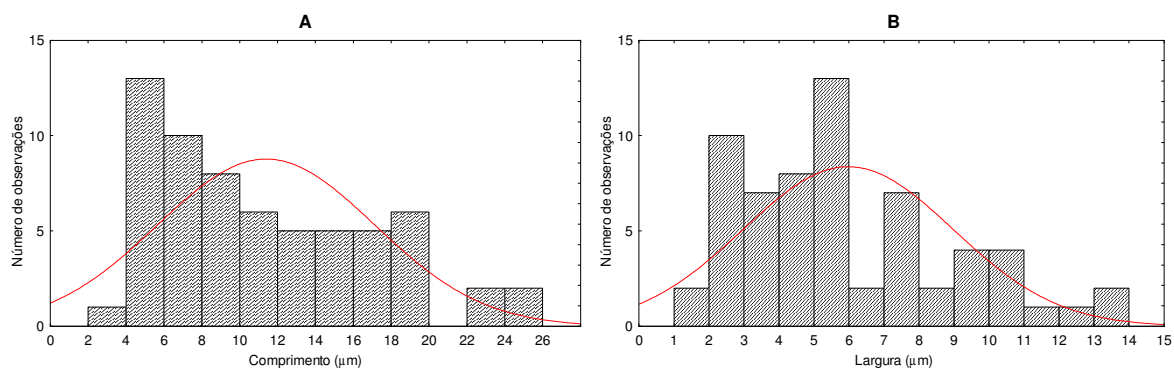


Figura C5 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 6; (A) Comprimento, (B) largura.

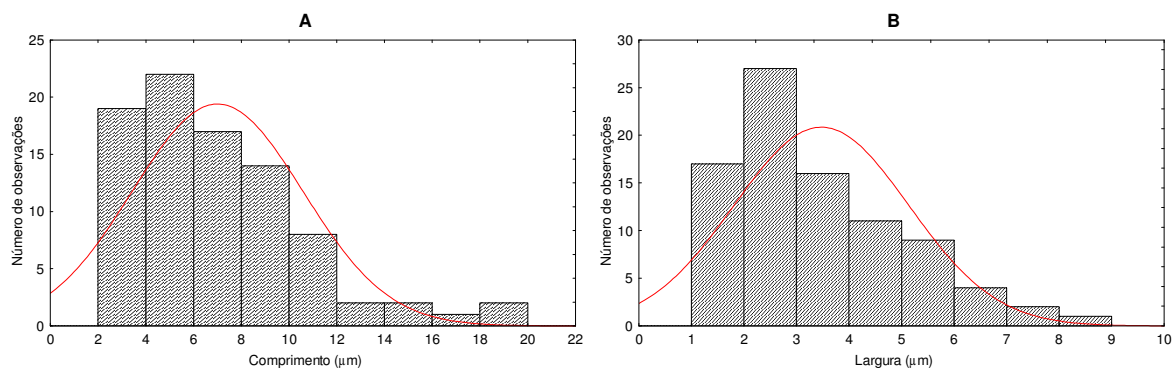


Figura C6 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 7; (A) Comprimento, (B) largura.

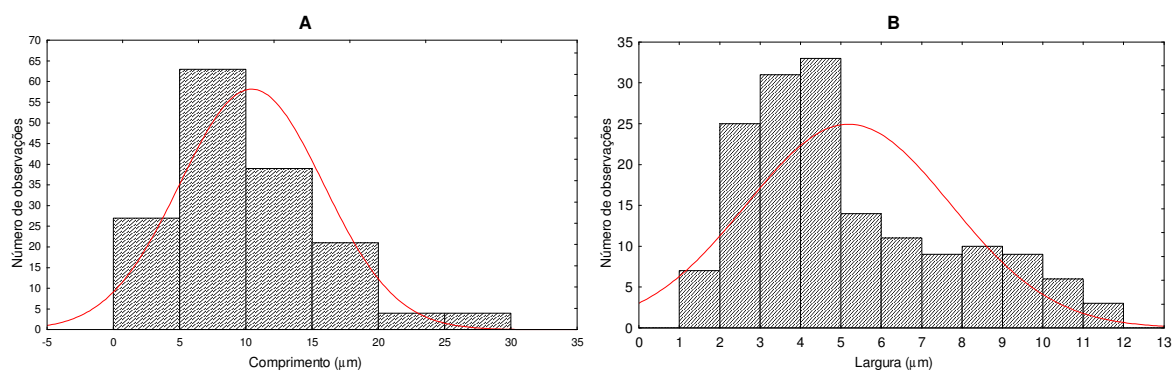


Figura C7 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 8; (A) Comprimento, (B) largura.

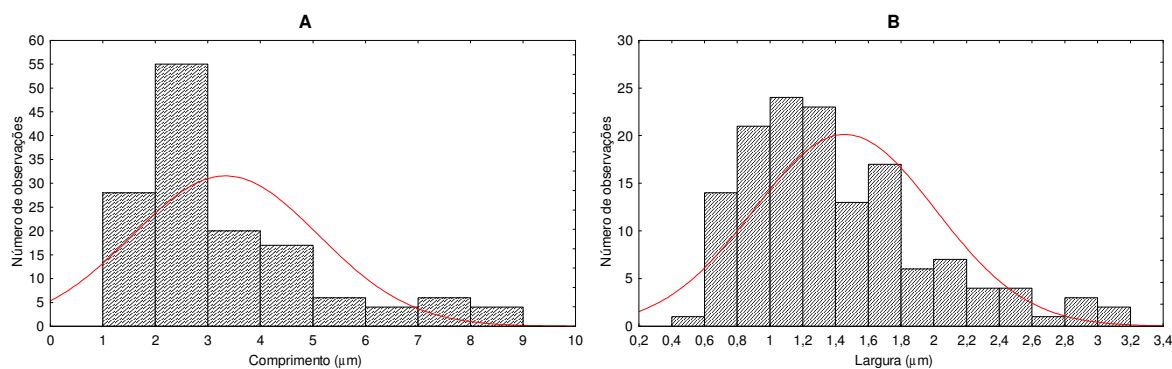


Figura C8 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 9; (A) Comprimento, (B) largura.

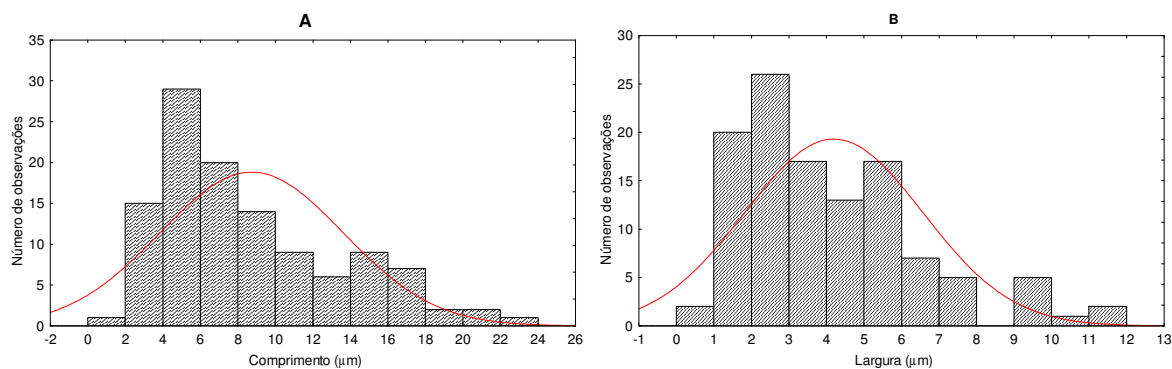


Figura C9 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 10; (A) Comprimento, (B) largura.

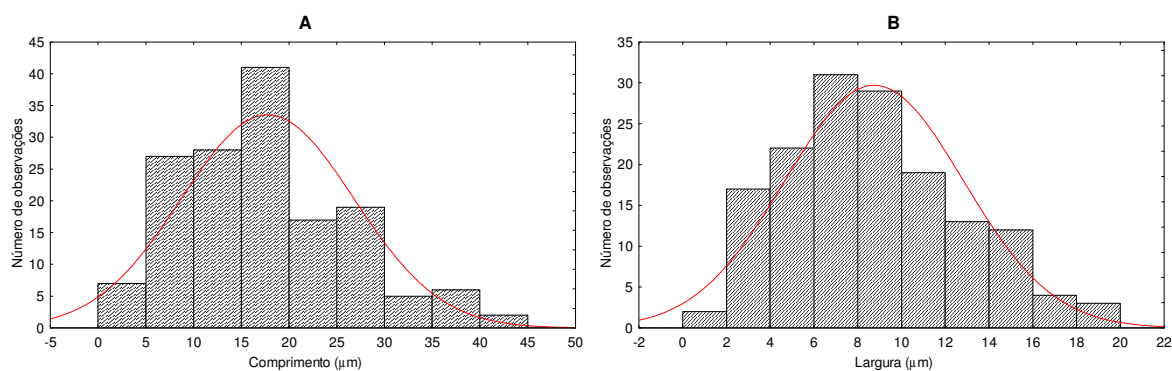


Figura C10 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 11; (A) Comprimento, (B) largura.

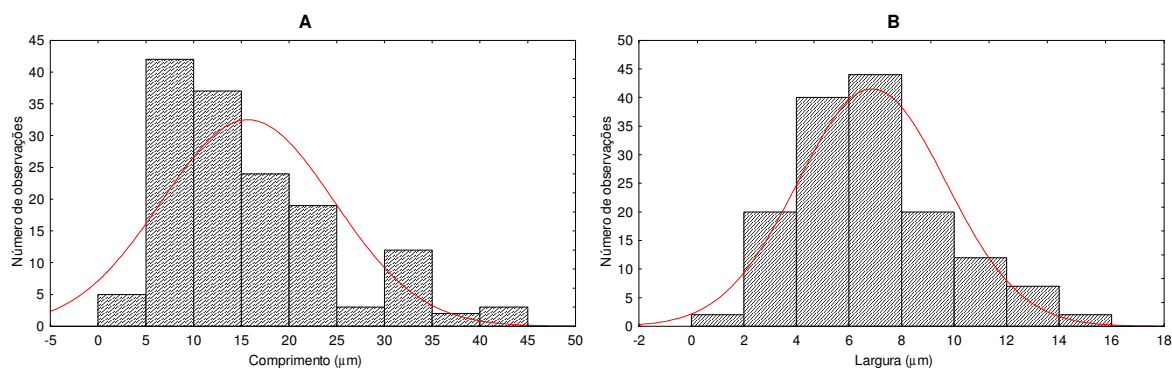


Figura C11 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 12; (A) Comprimento, (B) largura.

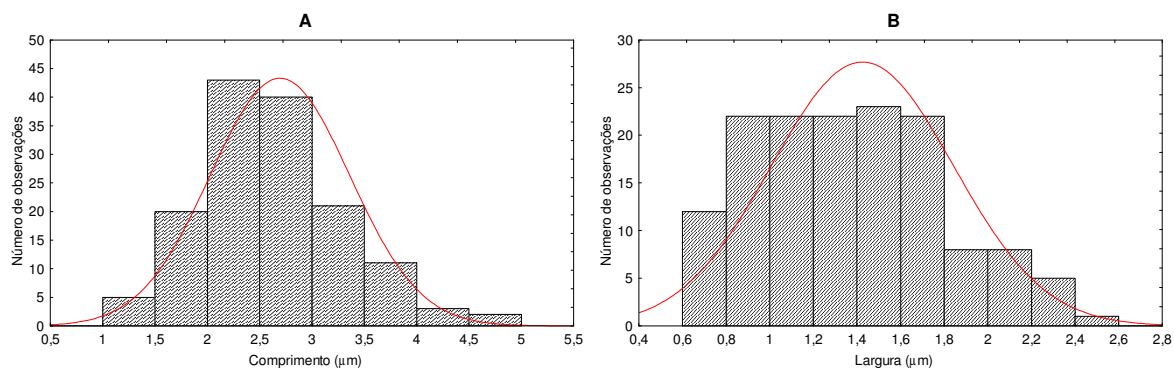


Figura C12 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 13; (A) Comprimento, (B) largura.

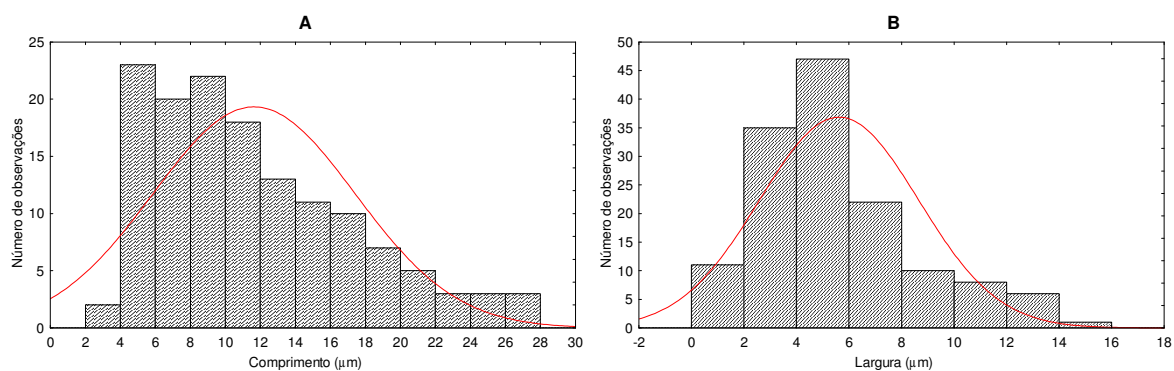


Figura C13 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 14; (A) Comprimento, (B) largura.

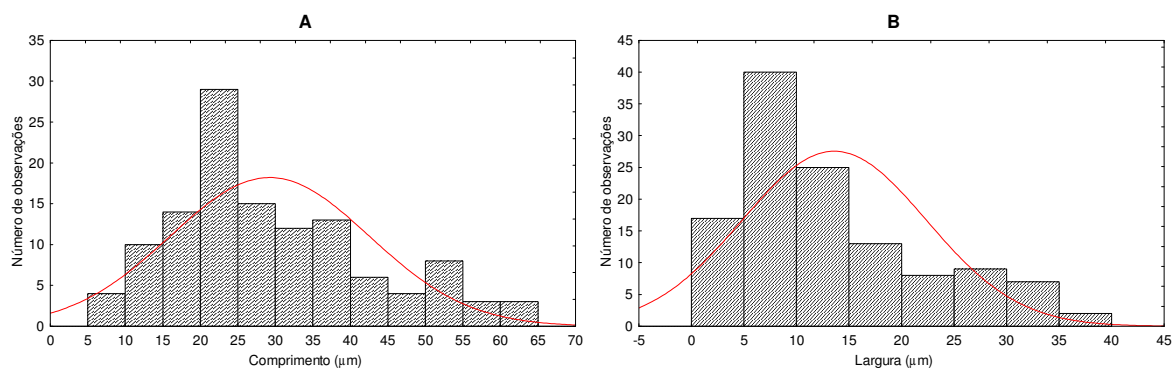


Figura C14 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 15; (A) Comprimento, (B) largura.



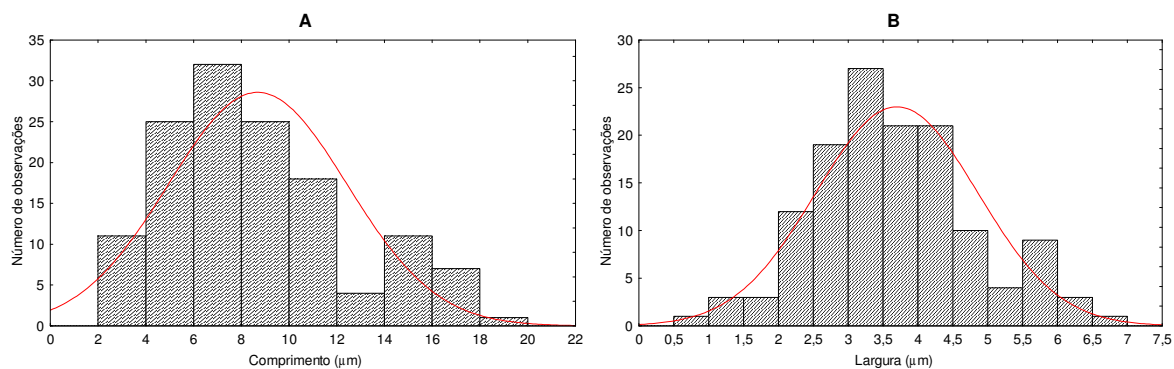


Figura C15 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 16; (A) Comprimento, (B) largura.

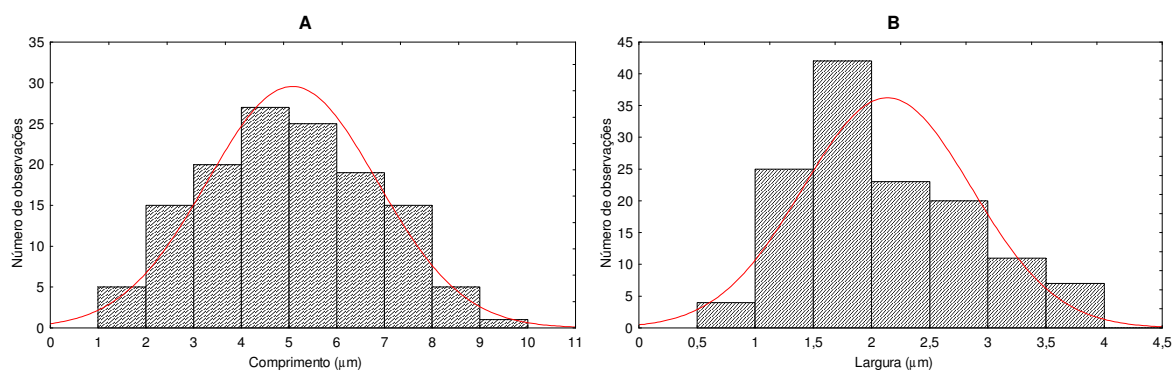


Figura C16 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 17; (A) Comprimento, (B) largura.

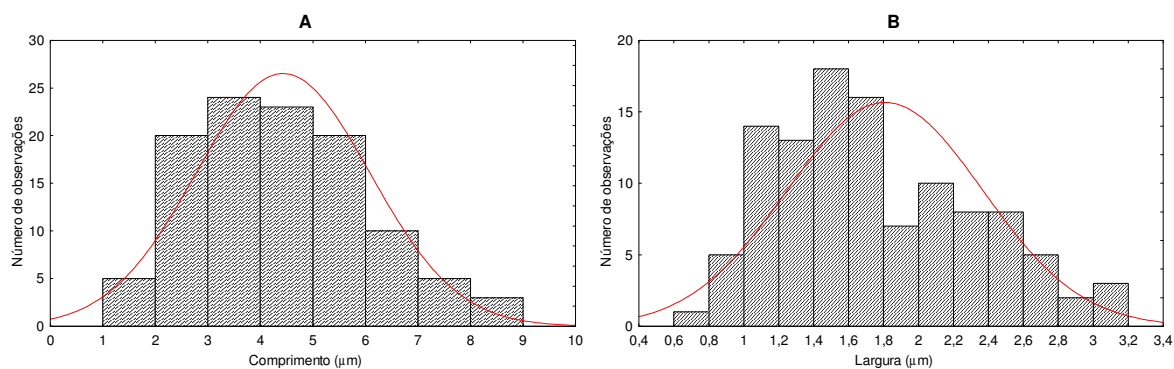


Figura C17 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 18; (A) Comprimento, (B) largura.

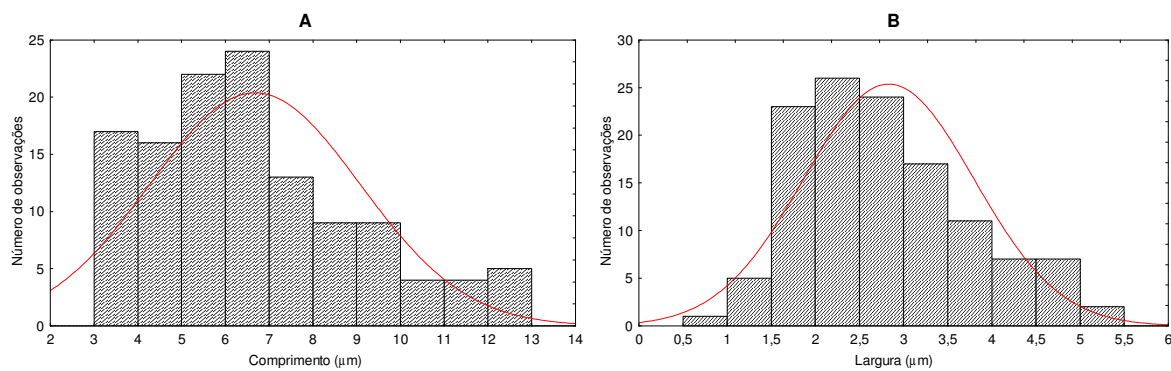


Figura C18 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina do experimento 19; (A) Comprimento, (B) largura.

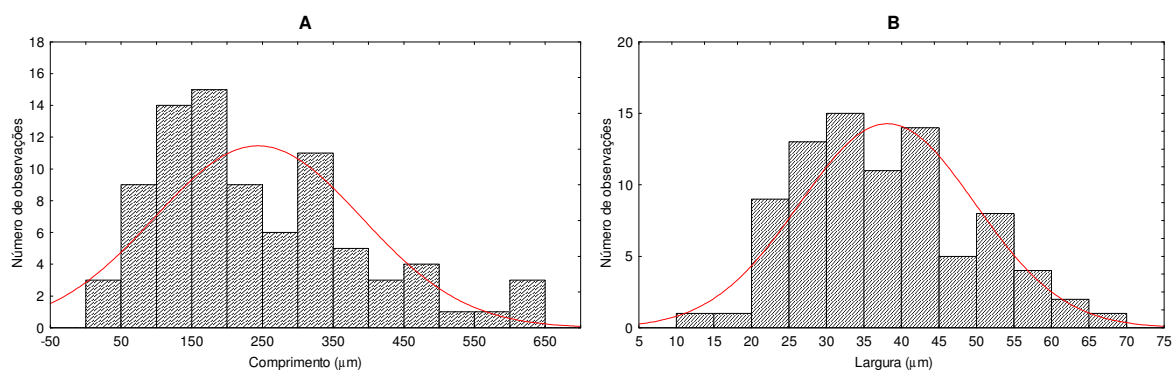


Figura C19 – Distribuição de tamanho das partículas de teofilina não processada; (A) Comprimento, (B) largura.

## APÊNDICE D – MICROGRAFIAS DE MEV DAS PARTÍCULAS DE TEOFILINA

Este apêndice tem por objetivo apresentar as micrografias de MEV das partículas de teofilina não processada e principalmente daquelas processadas pela técnica anti-solvente empregando CO<sub>2</sub> pressurizado em diferentes condições experimentais conforme a Tabela D1.

Tabela D1 - Condições experimentais e resultados da recristalização de teofilina empregando a técnica anti-solvente.

Condição	T	CS	TS	D	L	TL	TCO <sub>2</sub>	ΔP
1	20	5	1	100	8	5	20	40
2	20	5	1	100	14	20	50	110
3	20	5	5	325	8	5	50	110
4	20	5	5	325	14	20	20	40
5	20	25	1	325	8	20	20	110
6	20	25	1	325	14	5	50	40
7	20	25	5	100	8	20	50	40
8	20	25	5	100	14	5	20	110
9	60	5	1	325	8	20	50	40
10	60	5	1	325	14	5	20	110
11	60	5	5	100	8	20	20	110
12	60	5	5	100	14	5	50	40
13	60	25	1	100	8	5	50	110
14	60	25	1	100	14	20	20	40
15	60	25	5	325	8	5	20	40
16	60	25	5	325	14	20	50	110
17	40	15	3	184	11	12,5	35	75
18	40	15	3	184	11	12,5	35	75
19	40	15	3	184	11	12,5	35	75

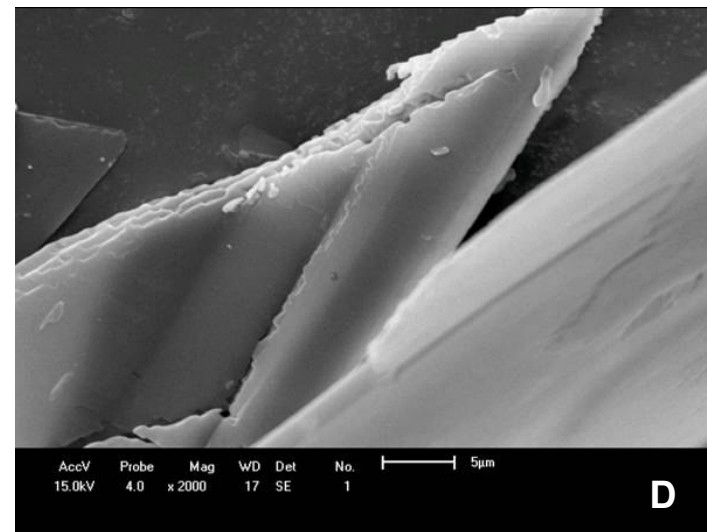
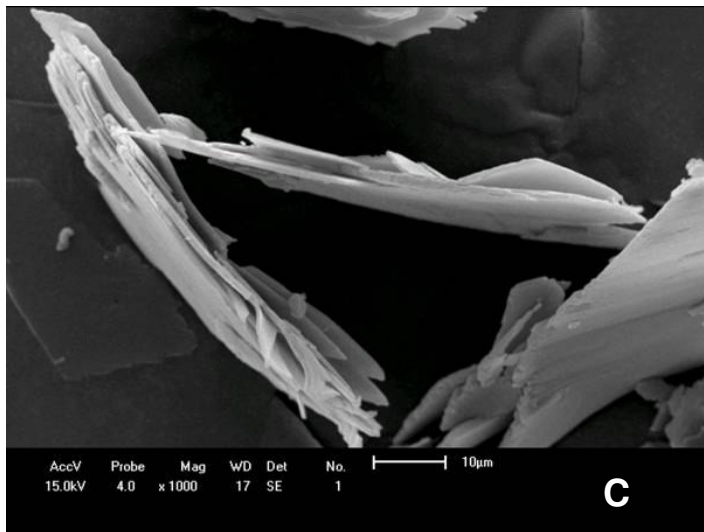
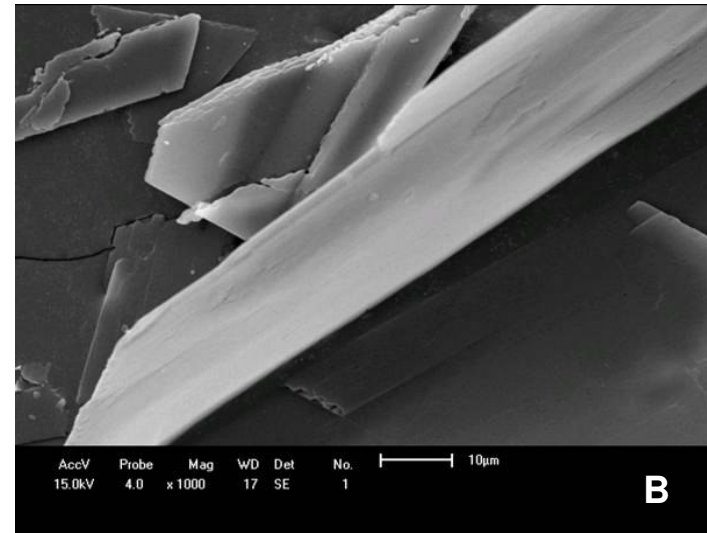
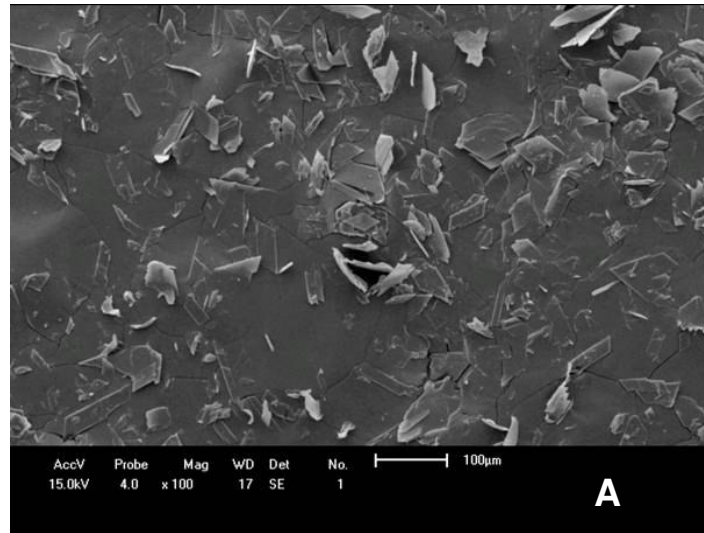


Figura D1 – Condição experimental 1. (A) ampliação de 100 vezes; (B) e (C) ampliação de 1000 vezes; (D) ampliação de 2000 vezes.

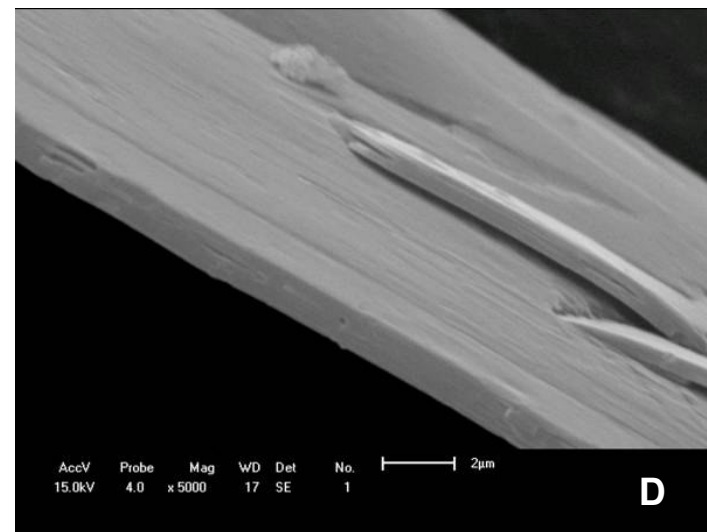
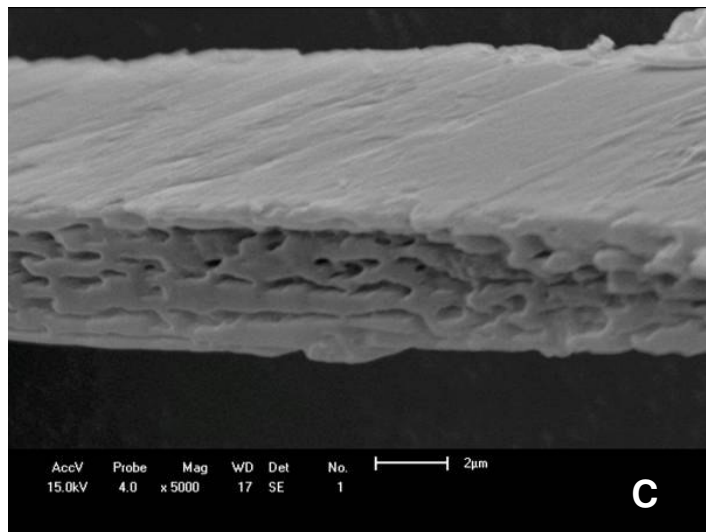
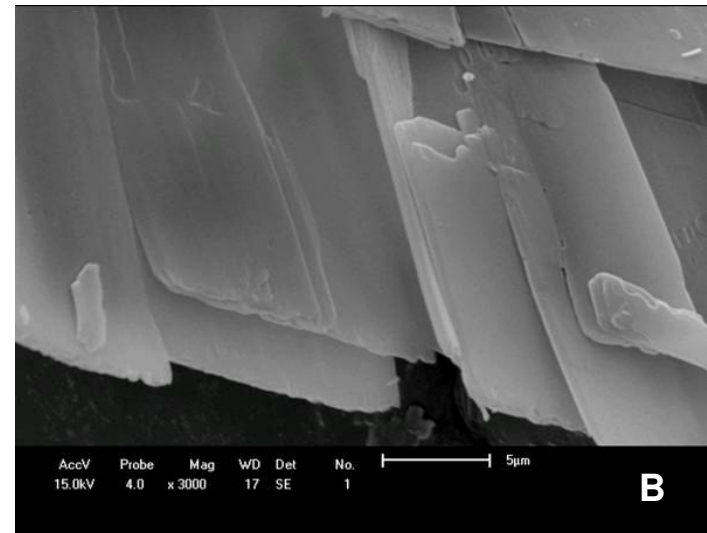
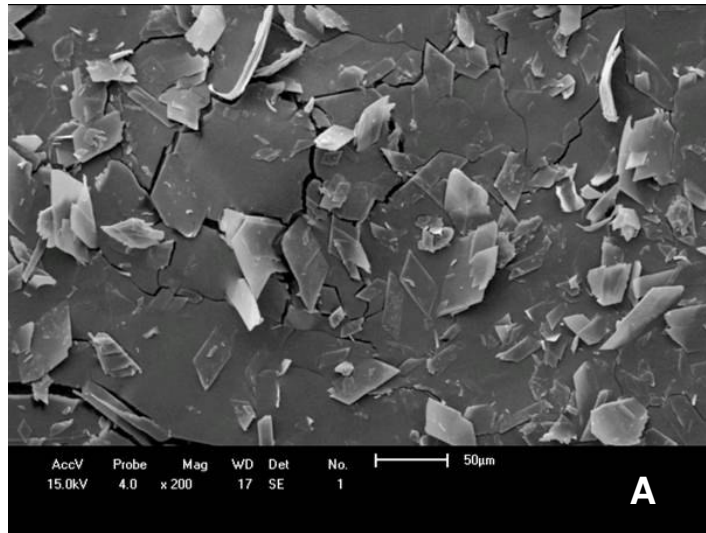


Figura D2 – Condição experimental 2. (A) ampliação de 200 vezes; (B) ampliação de 3000 vezes; (C) e (D) ampliação de 5000 vezes.

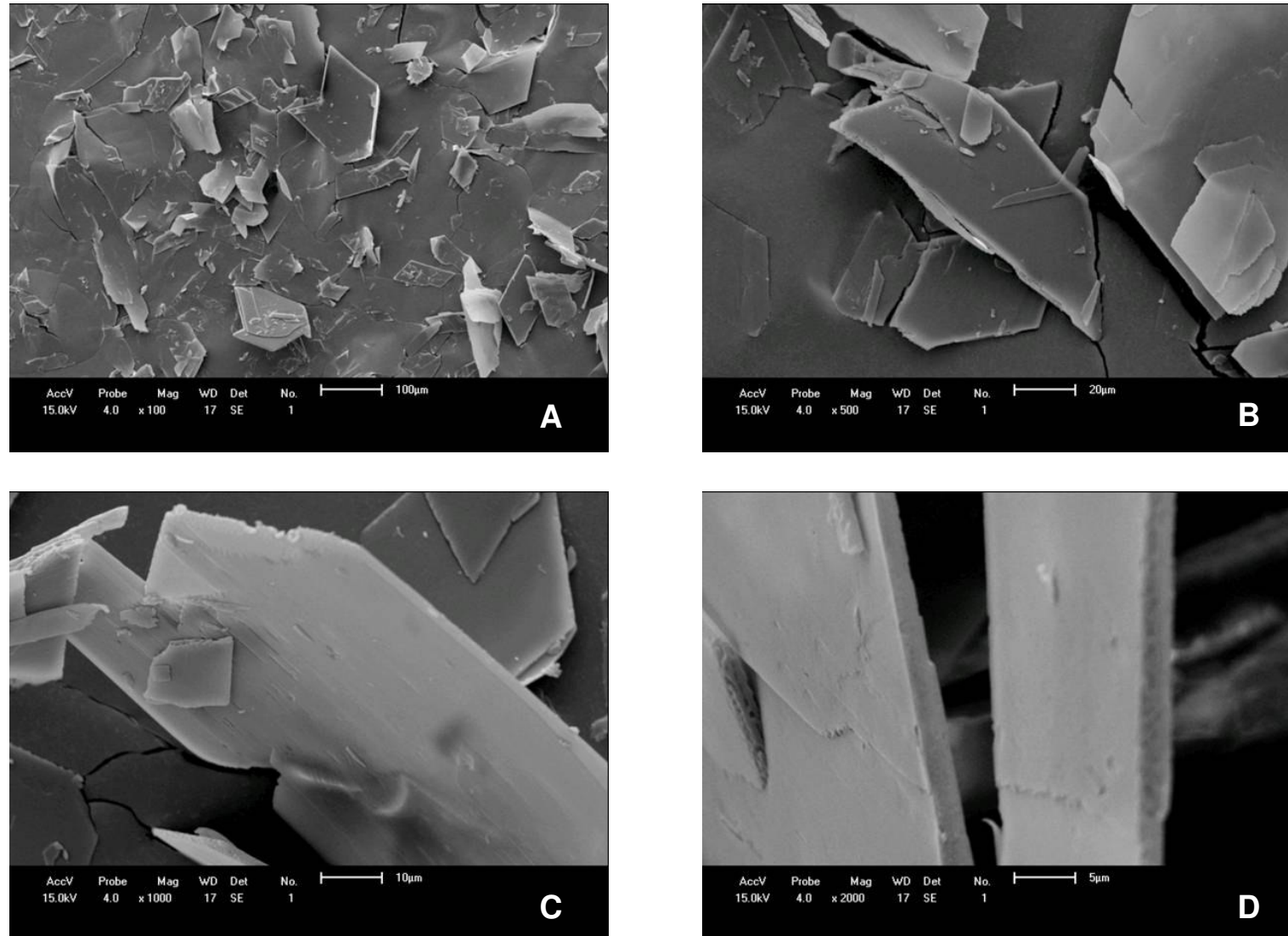


Figura D3 – Condição experimental 3. (A) ampliação de 100 vezes; (B) ampliação de 500 vezes; (C) ampliação de 1000 vezes e (D) ampliação de 2000 vezes.



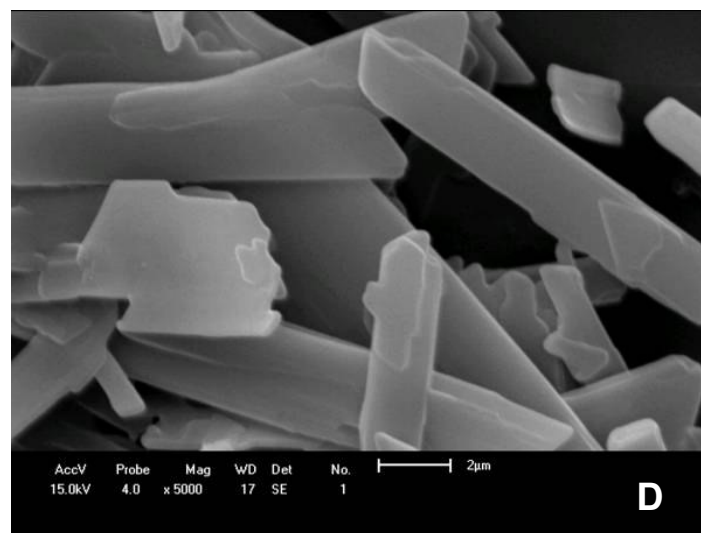
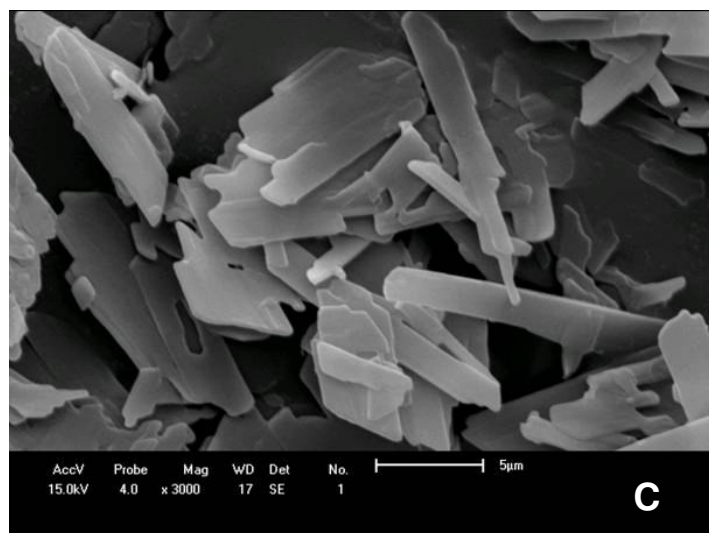
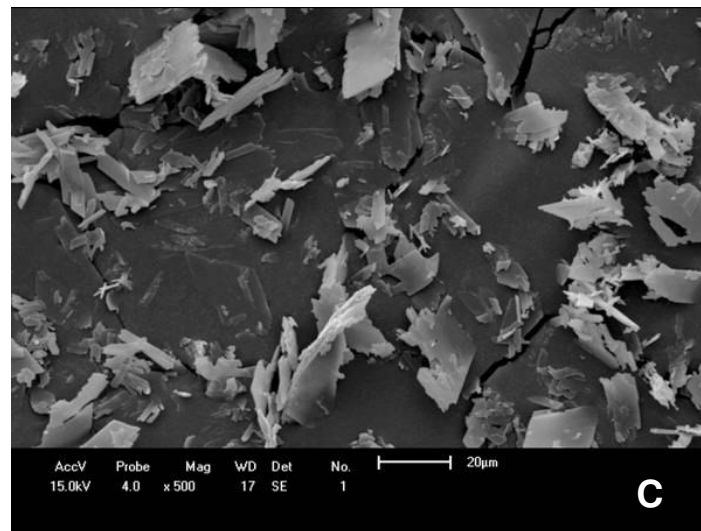
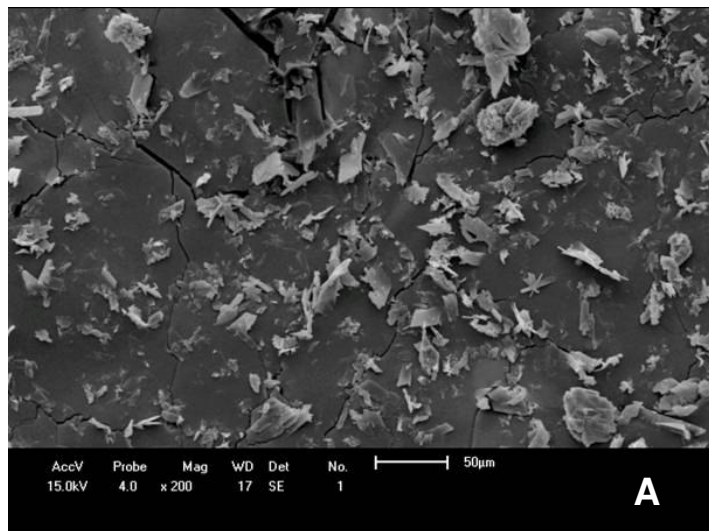


Figura D4 – Condição experimental 5. (A) ampliação de 200 vezes; (B) ampliação de 500 vezes; (C) ampliação de 3000 vezes e (D) ampliação de 5000 vezes.

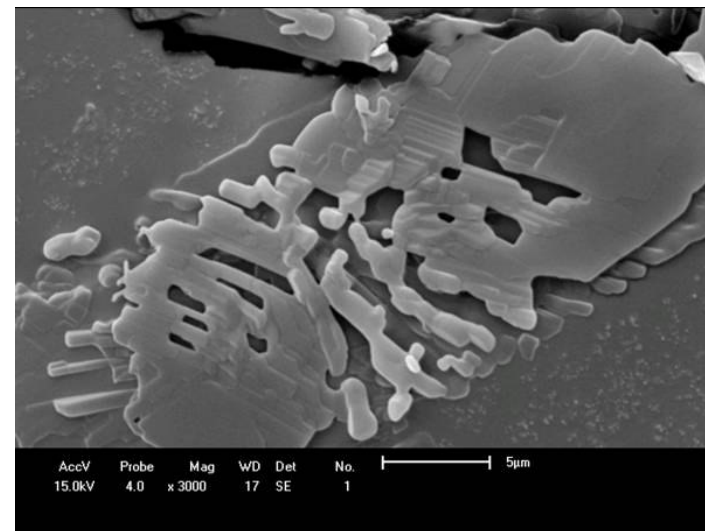
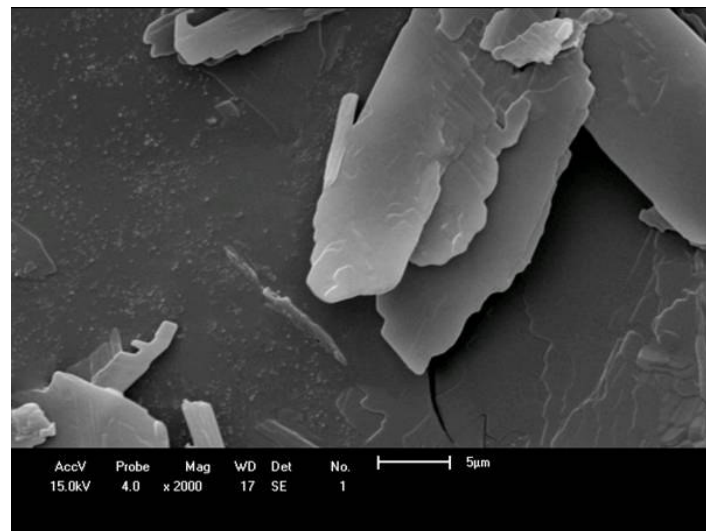
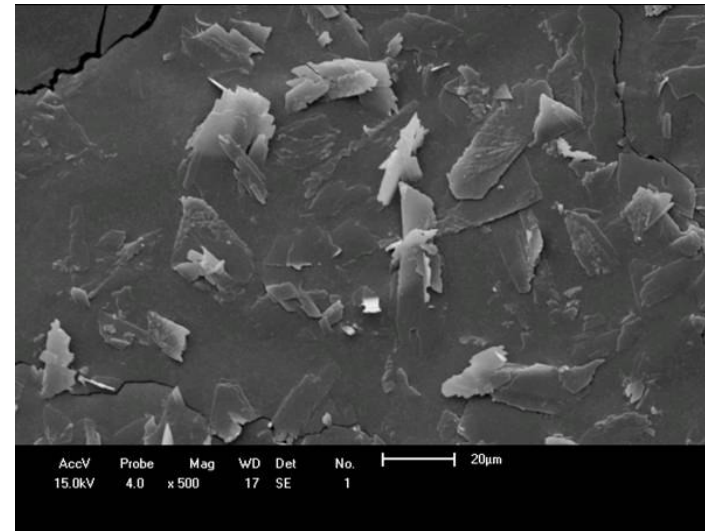
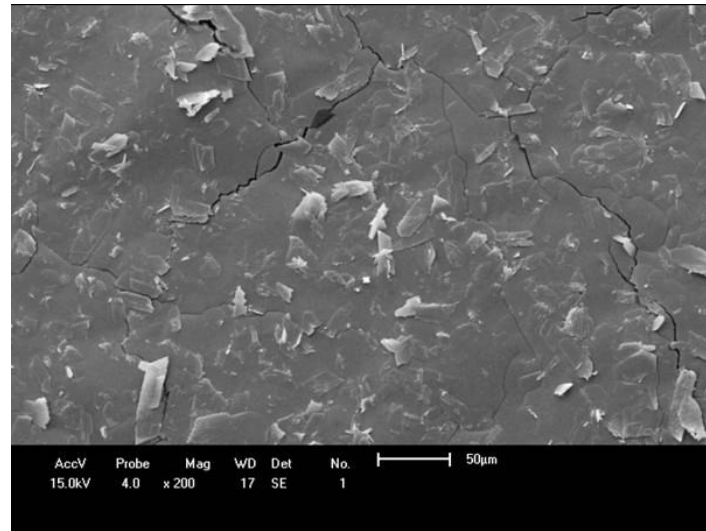


Figura D5 – Condição experimental 6. (A) ampliação de 200 vezes; (B) ampliação de 500 vezes; (C) ampliação de 2000 vezes e (D) ampliação de 3000 vezes.



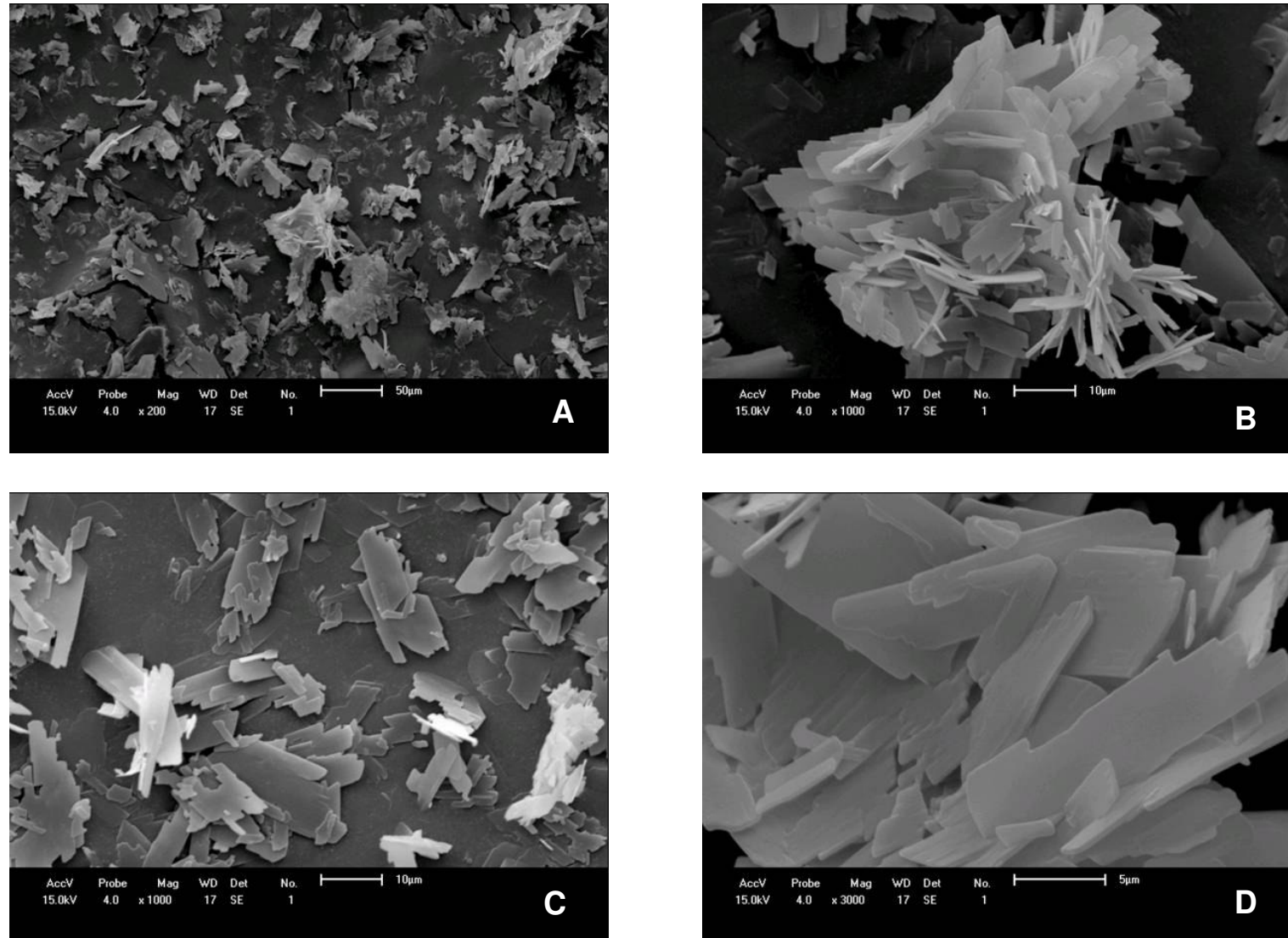


Figura D6 – Condição experimental 7. (A) ampliação de 200 vezes; (B) e (C) ampliação de 1000 vezes e (D) ampliação de 3000 vezes.

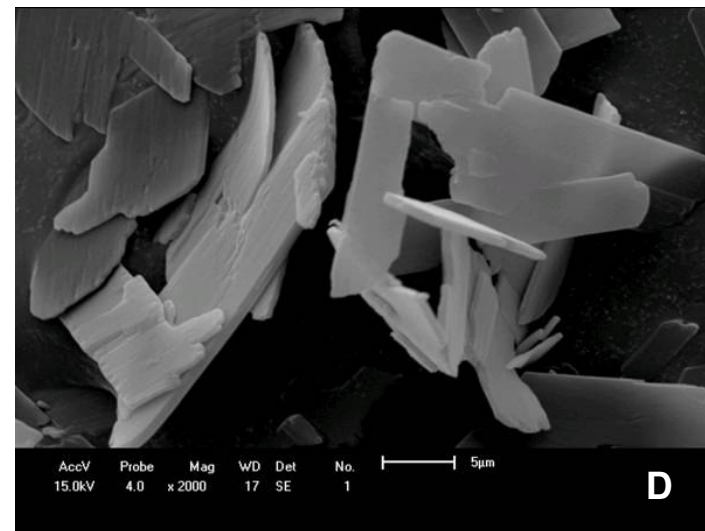
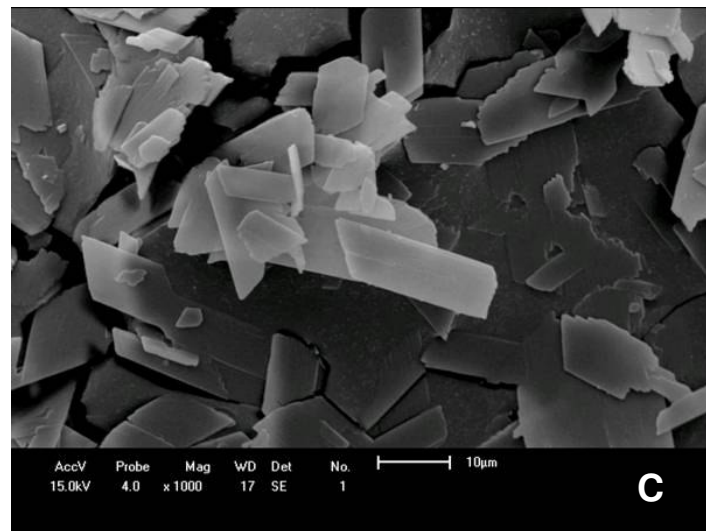
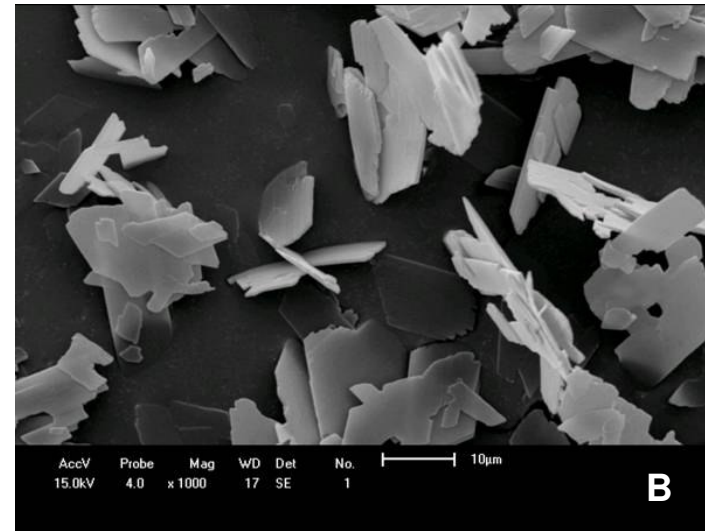
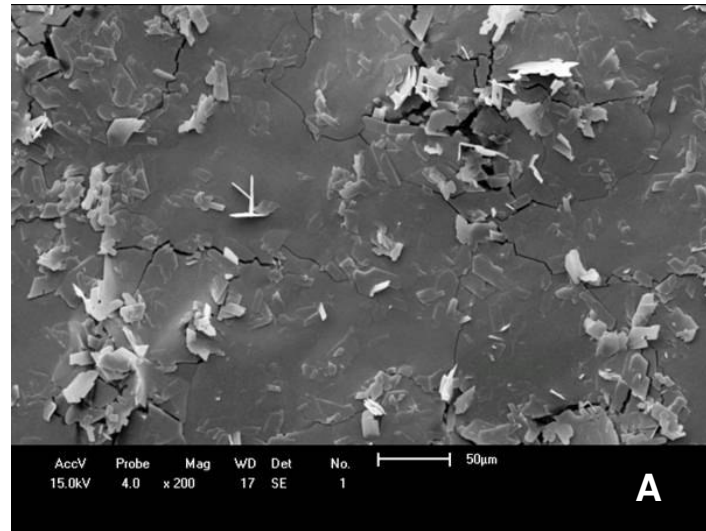


Figura D7 – Condição experimental 8. (A) ampliação de 200 vezes; (B) e (C) ampliação de 1000 vezes e (D) ampliação de 2000 vezes.

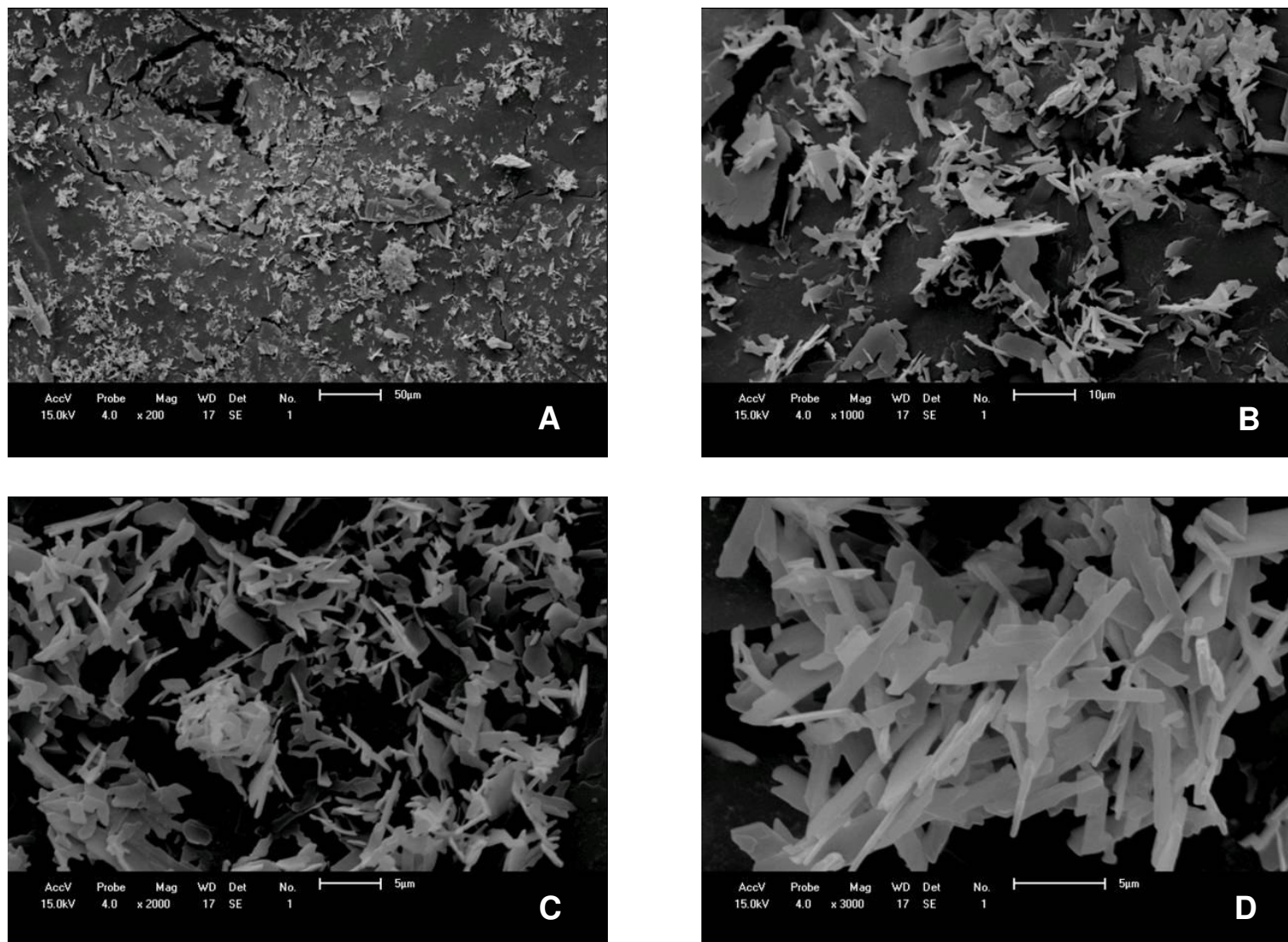


Figura D8 – Condição experimental 9. (A) ampliação de 200 vezes; (B) ampliação de 1000 vezes; (C) ampliação de 2000 vezes e (D) ampliação de 3000 vezes.



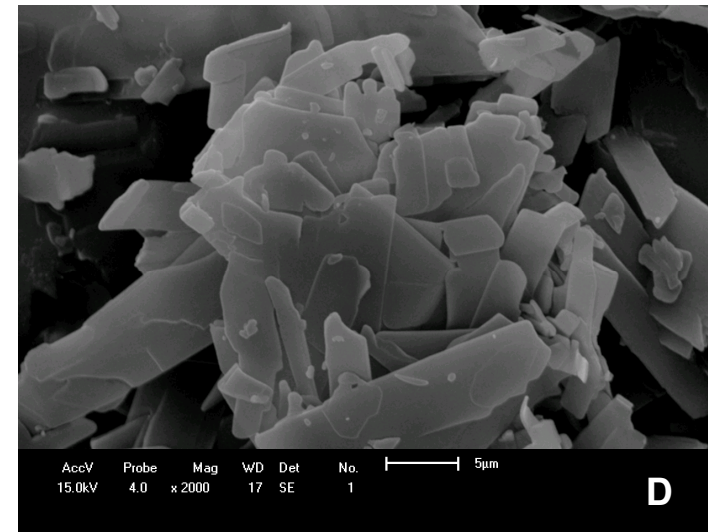
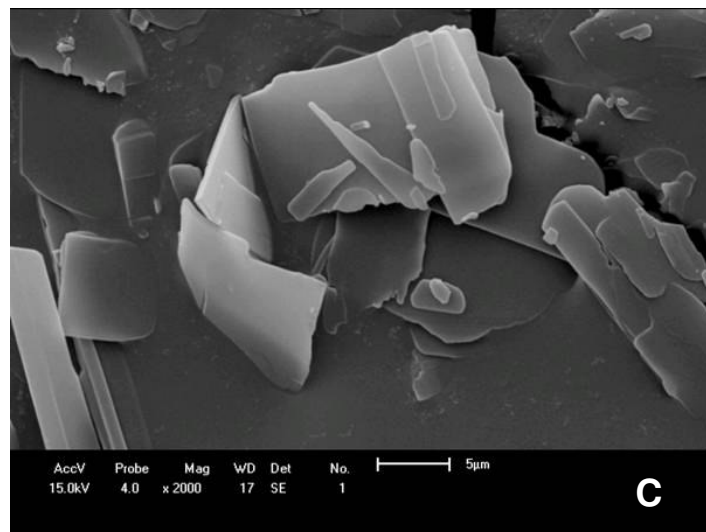
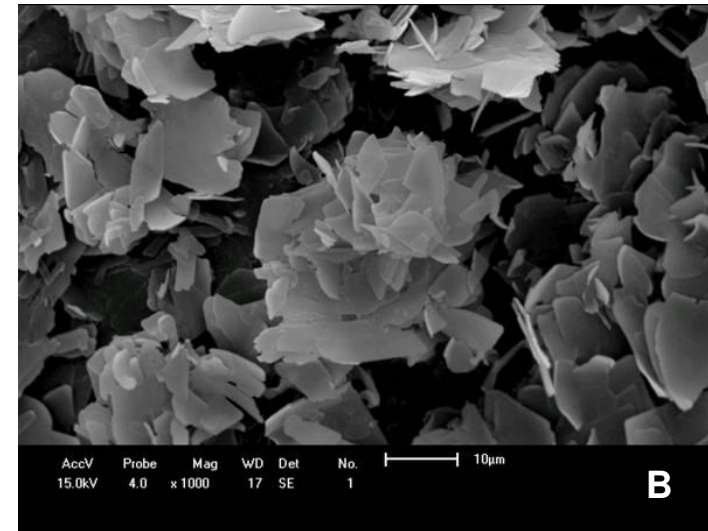
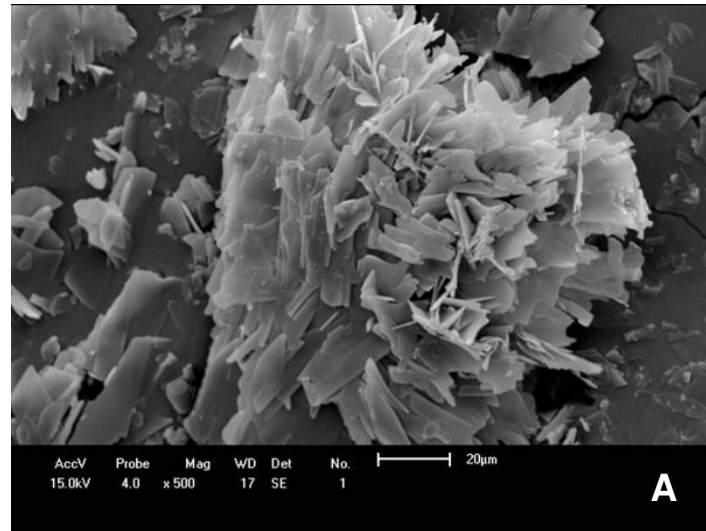


Figura D9 – Condição experimental 10. (A) ampliação de 500 vezes; (B) ampliação de 1000 vezes e (C) e (D) ampliação de 2000 vezes.

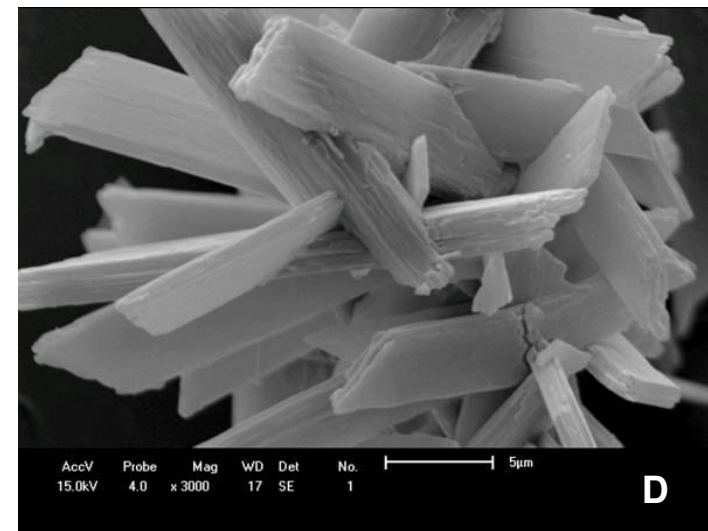
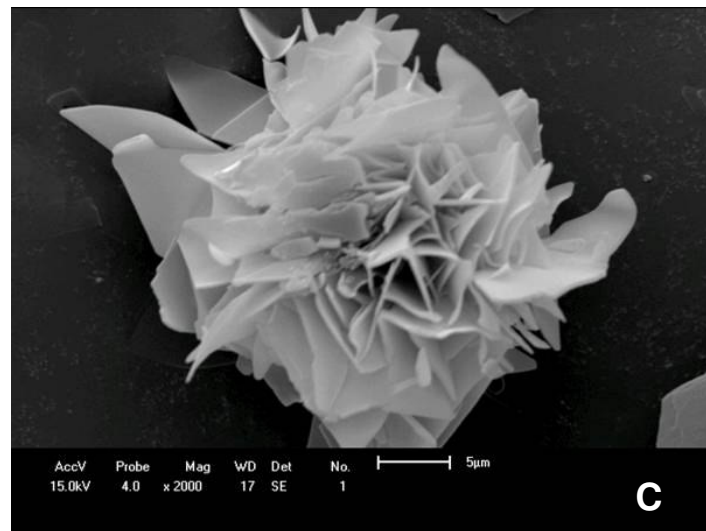
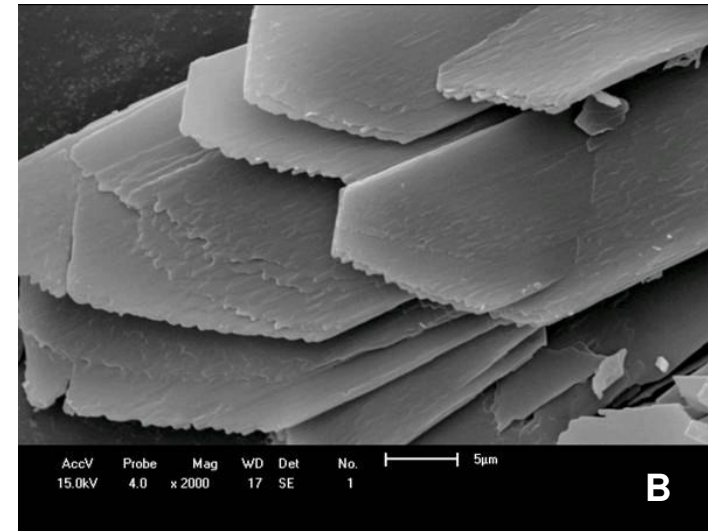
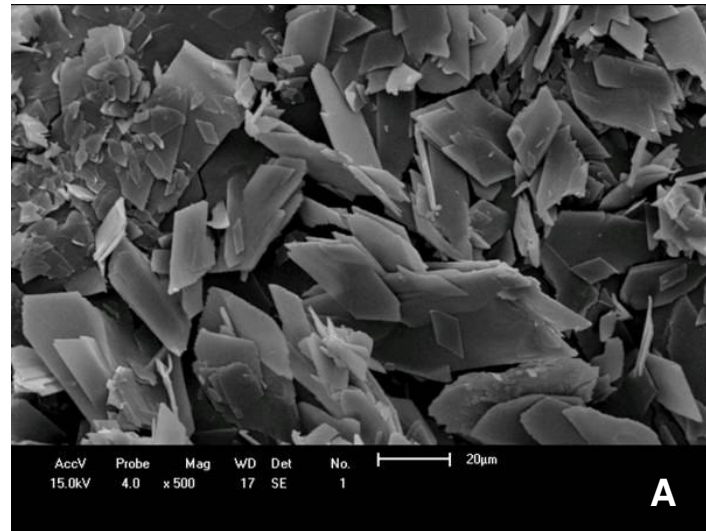


Figura D10 – Condição experimental 11. (A) ampliação de 500 vezes; (B) e (C) ampliação de 2000 vezes e (D) ampliação de 3000 vezes.

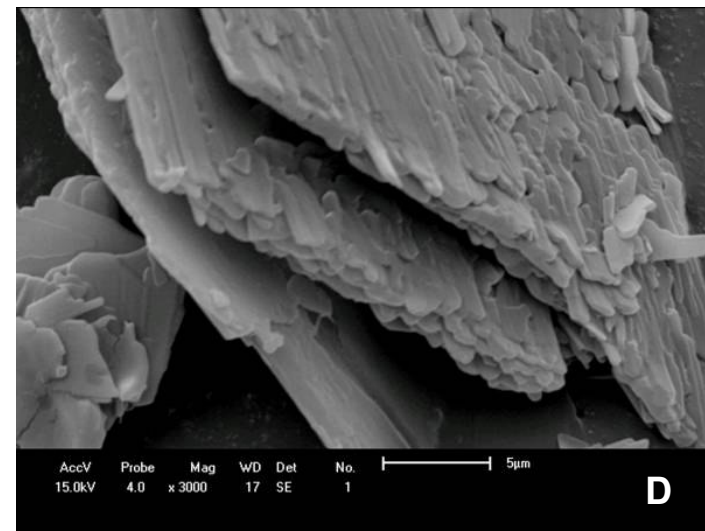
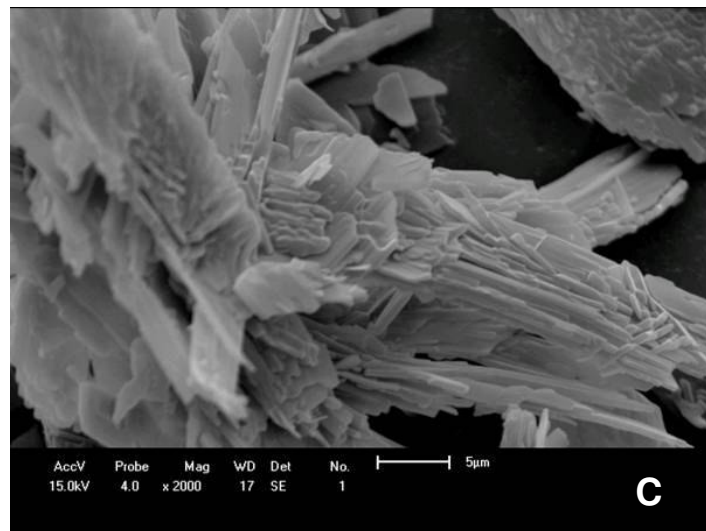
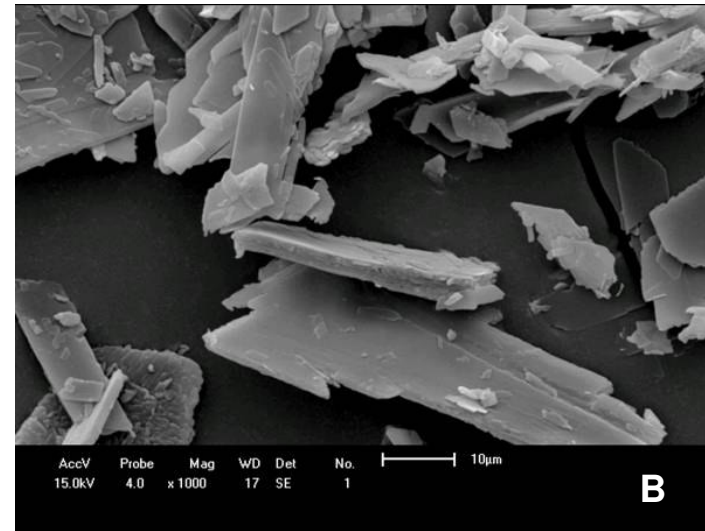
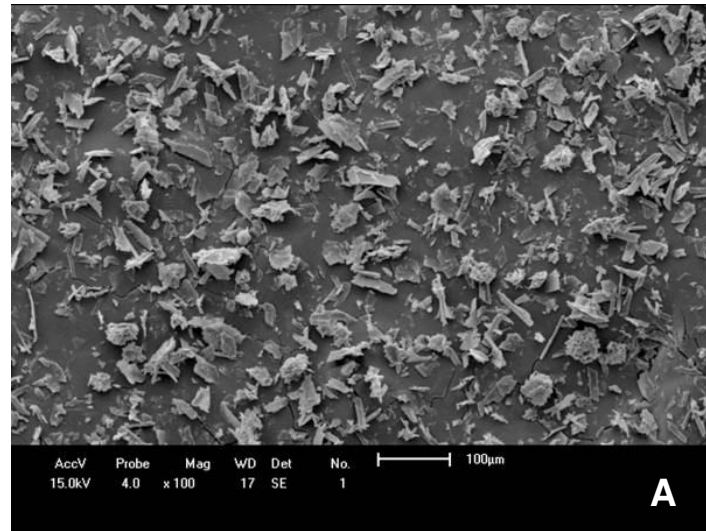


Figura D11 – Condição experimental 12. (A) ampliação de 100 vezes; (B) ampliação de 1000 vezes; (C) ampliação de 2000 vezes e (D) ampliação de 3000 vezes.



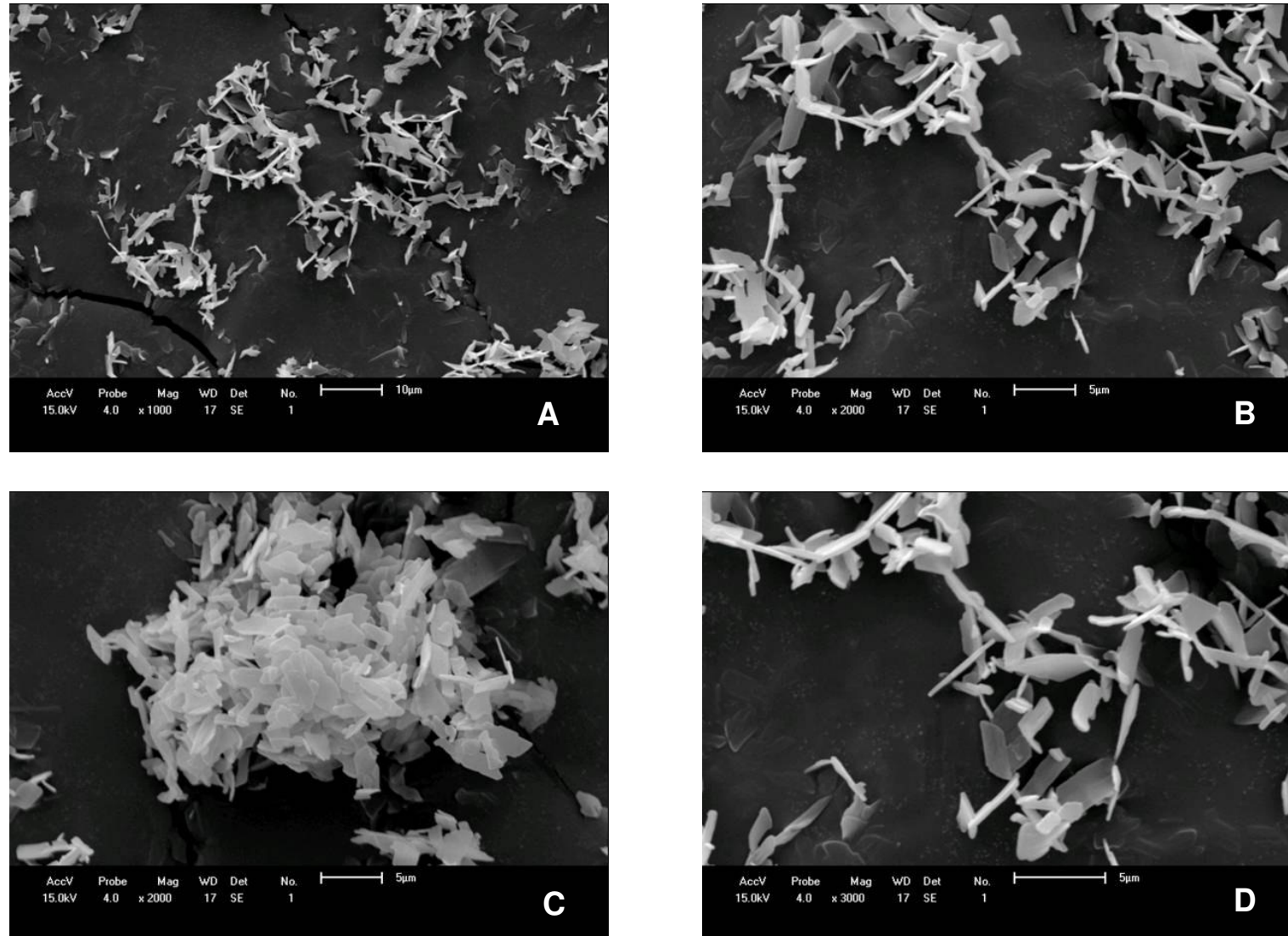


Figura D12 – Condição experimental 13. (A) ampliação de 1000 vezes; (B) e (C) ampliação de 2000 vezes e (D) ampliação de 3000 vezes.

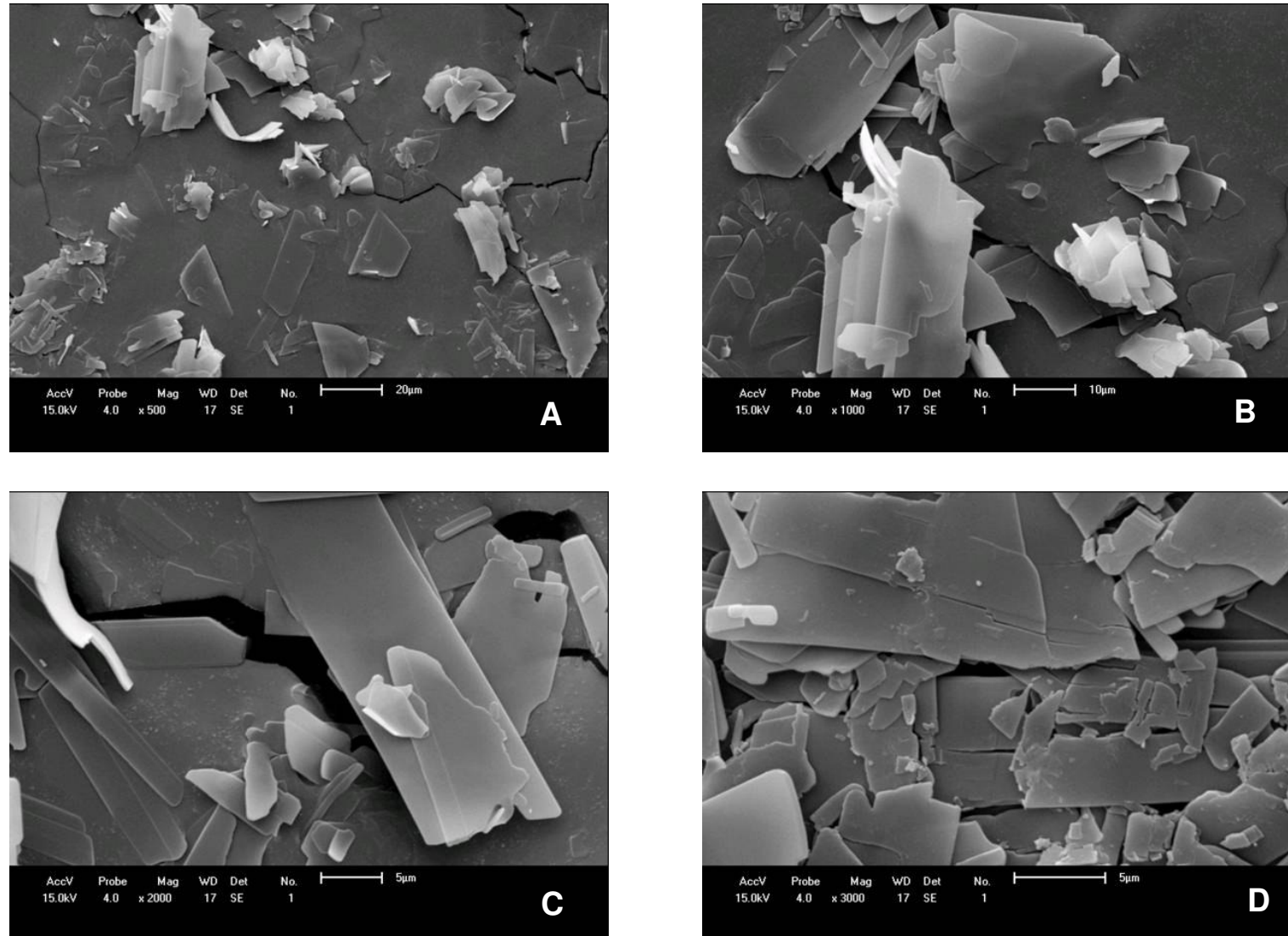


Figura D13 – Condição experimental 14. (A) ampliação de 500 vezes; (B) ampliação de 1000 vezes; (C) ampliação de 2000 vezes e (D) ampliação de 3000 vezes.



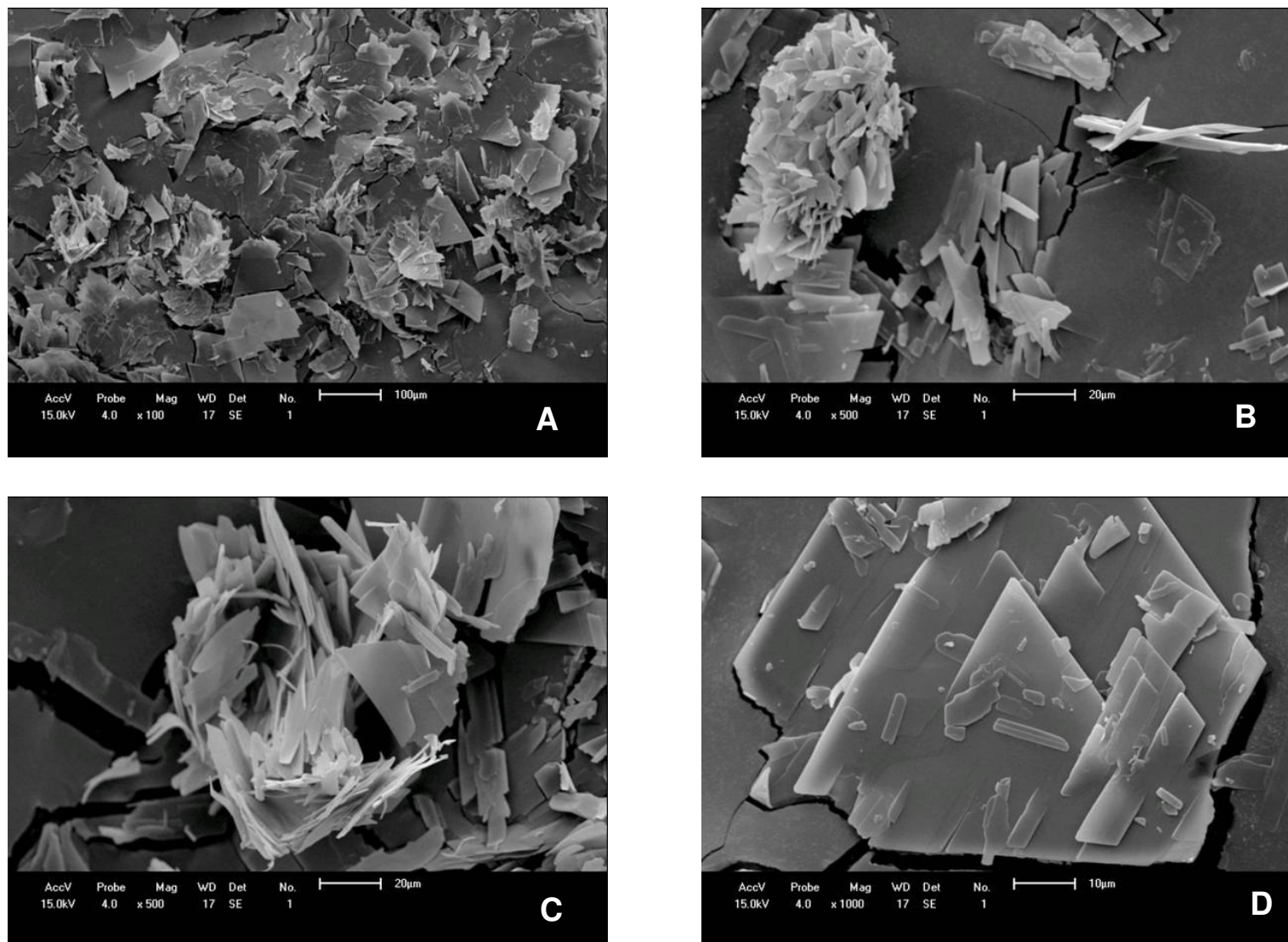


Figura D14 – Condição experimental 15. (A) ampliação de 100 vezes; (B) e (C) ampliação de 500 vezes e (D) ampliação de 1000 vezes.

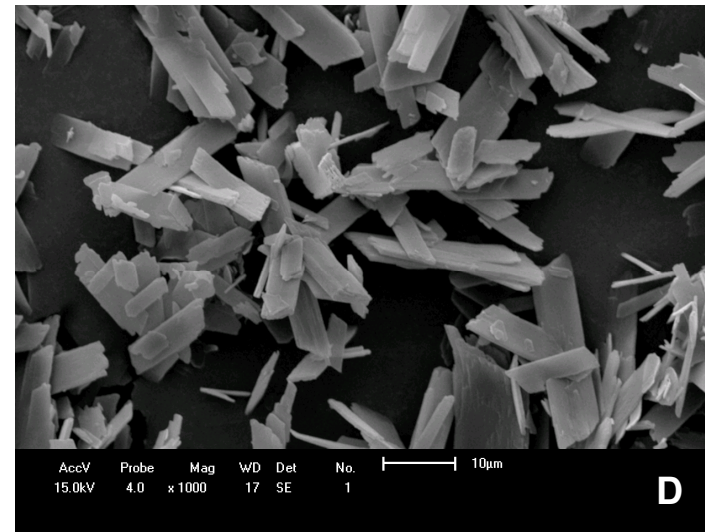
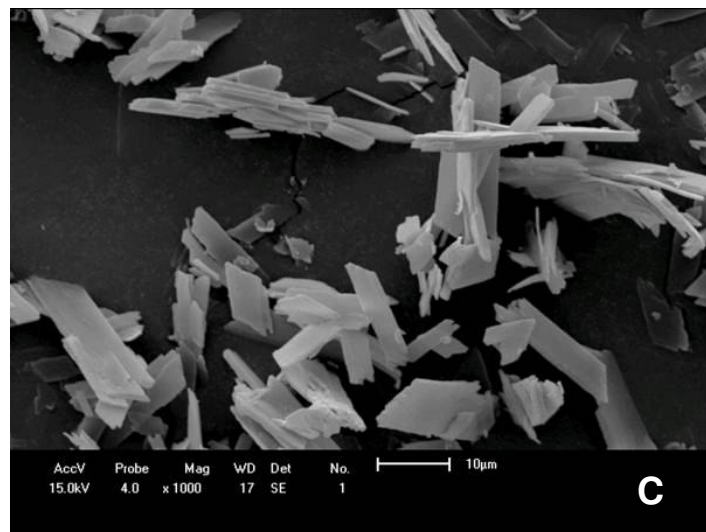
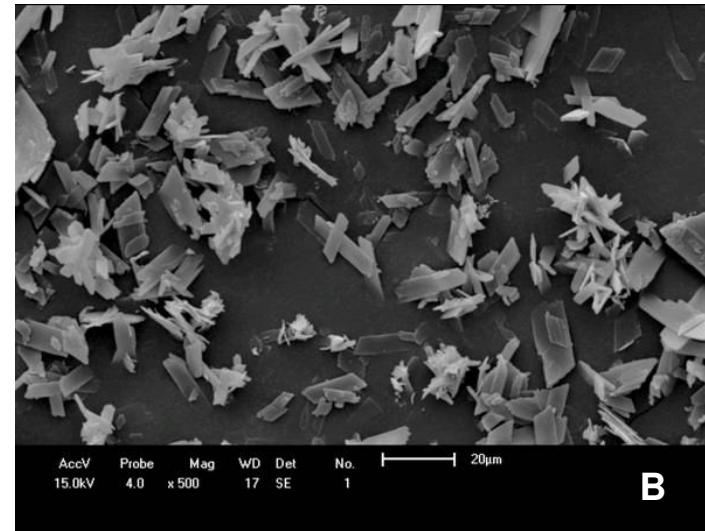
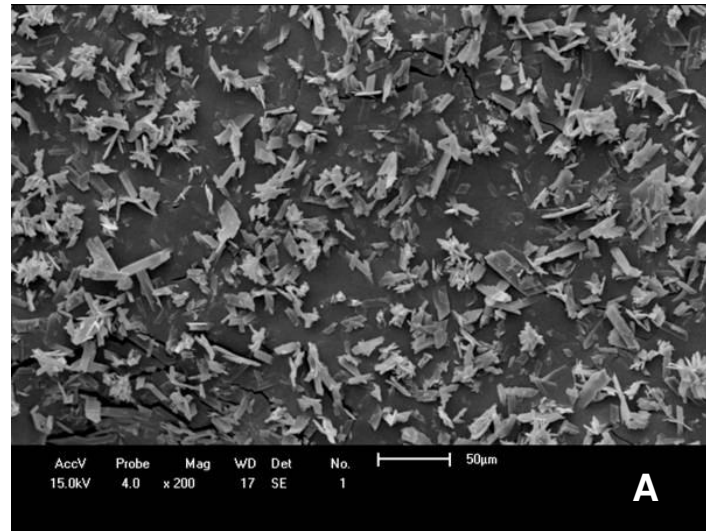


Figura D15. Condição experimental 16. (A) ampliação de 200 vezes; (B) ampliação de 500 vezes e (C) e (D) ampliação de 1000 vezes.

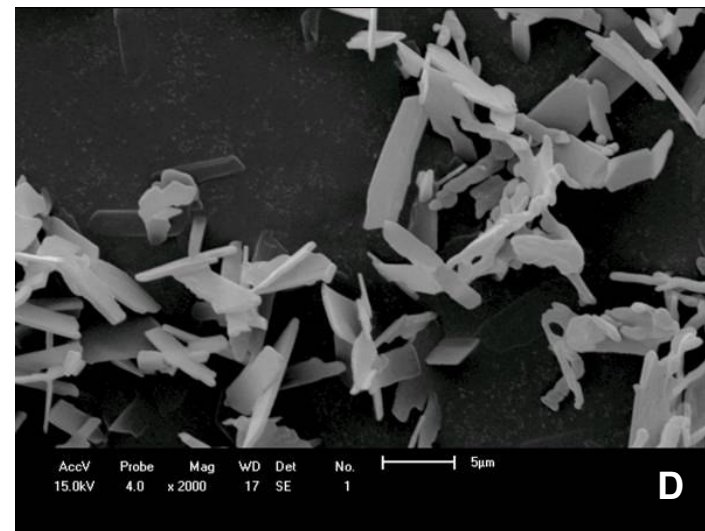
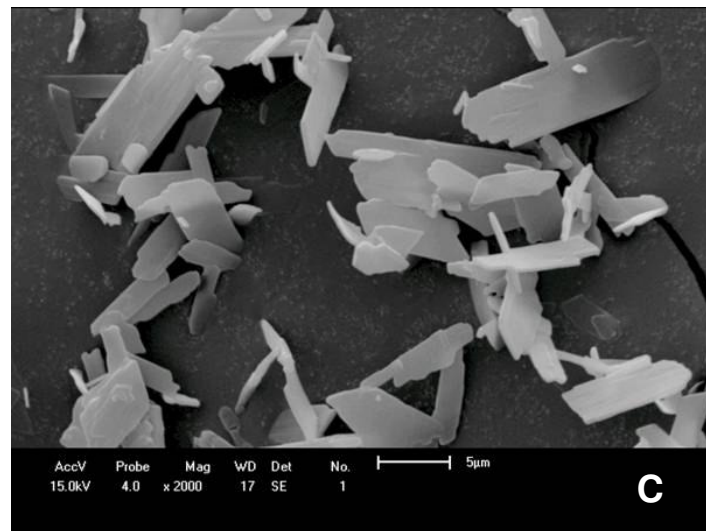
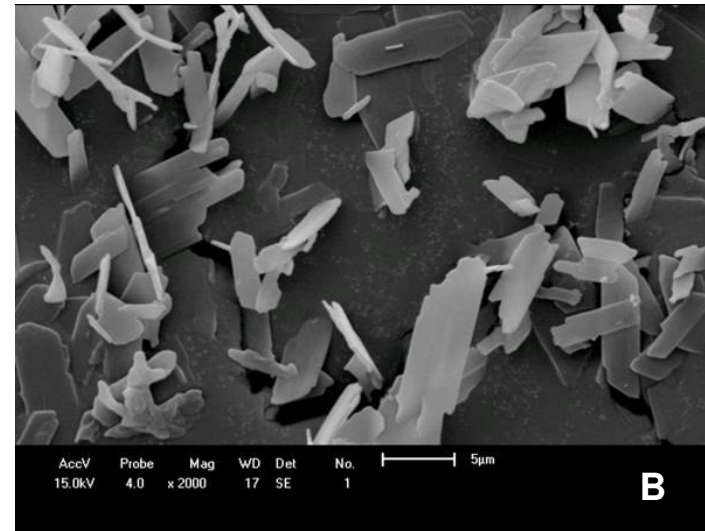
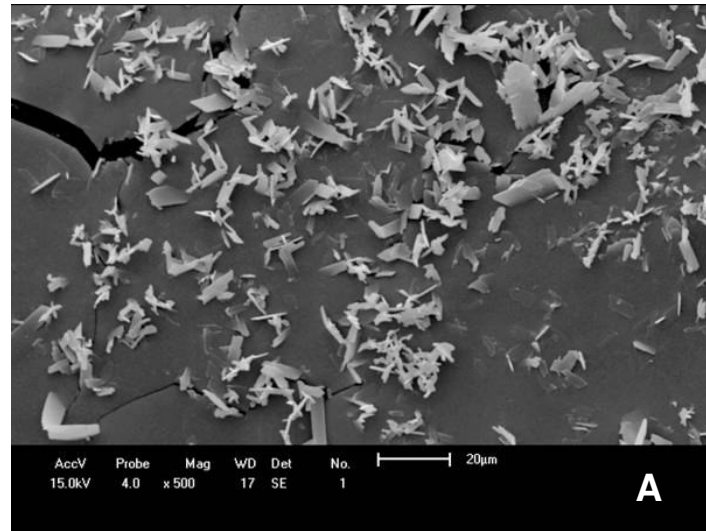


Figura D16. Condição experimental 17. (A) ampliação de 500 vezes e (B), (C) e (D) ampliação de 2000 vezes.



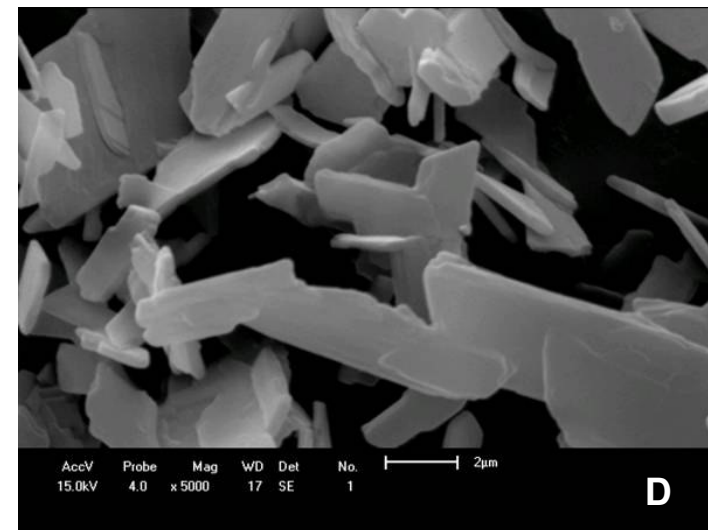
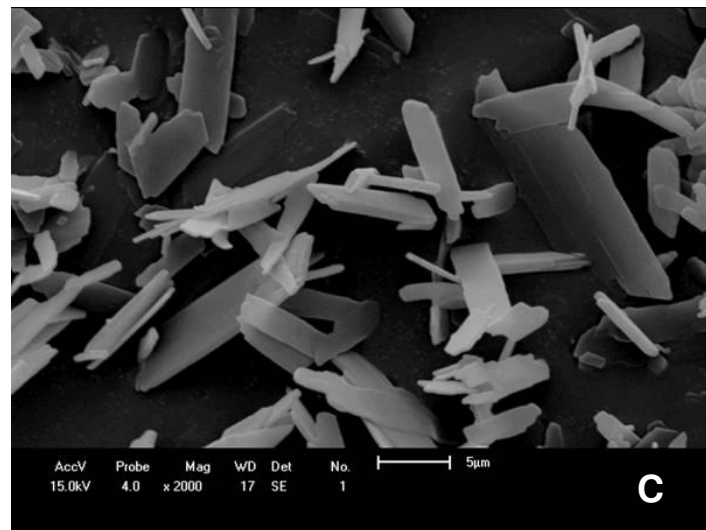
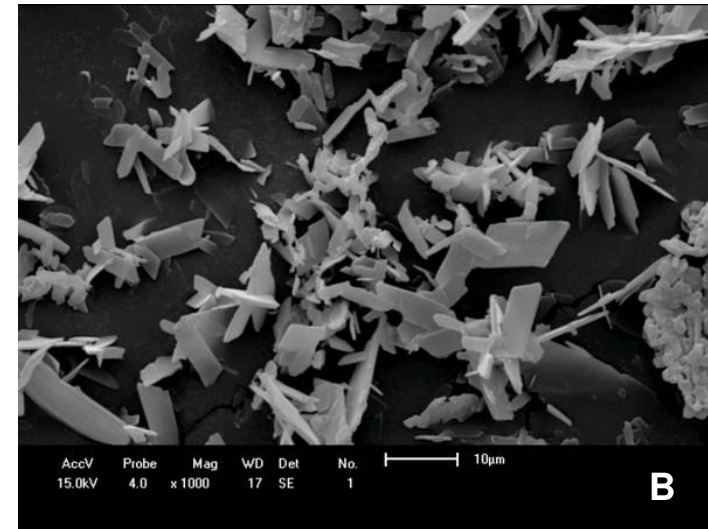
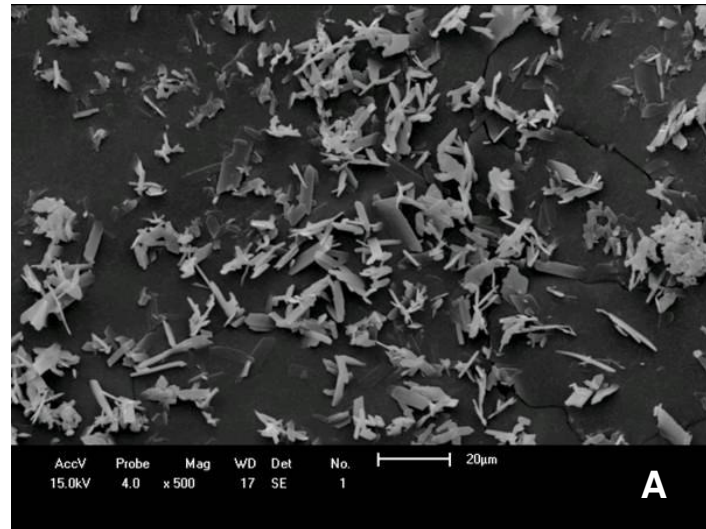


Figura D17. Condição experimental 18. (A) ampliação de 500 vezes; (B) ampliação de 1000 vezes; (C) ampliação de 2000 vezes e (D) ampliação de 5000 vezes.

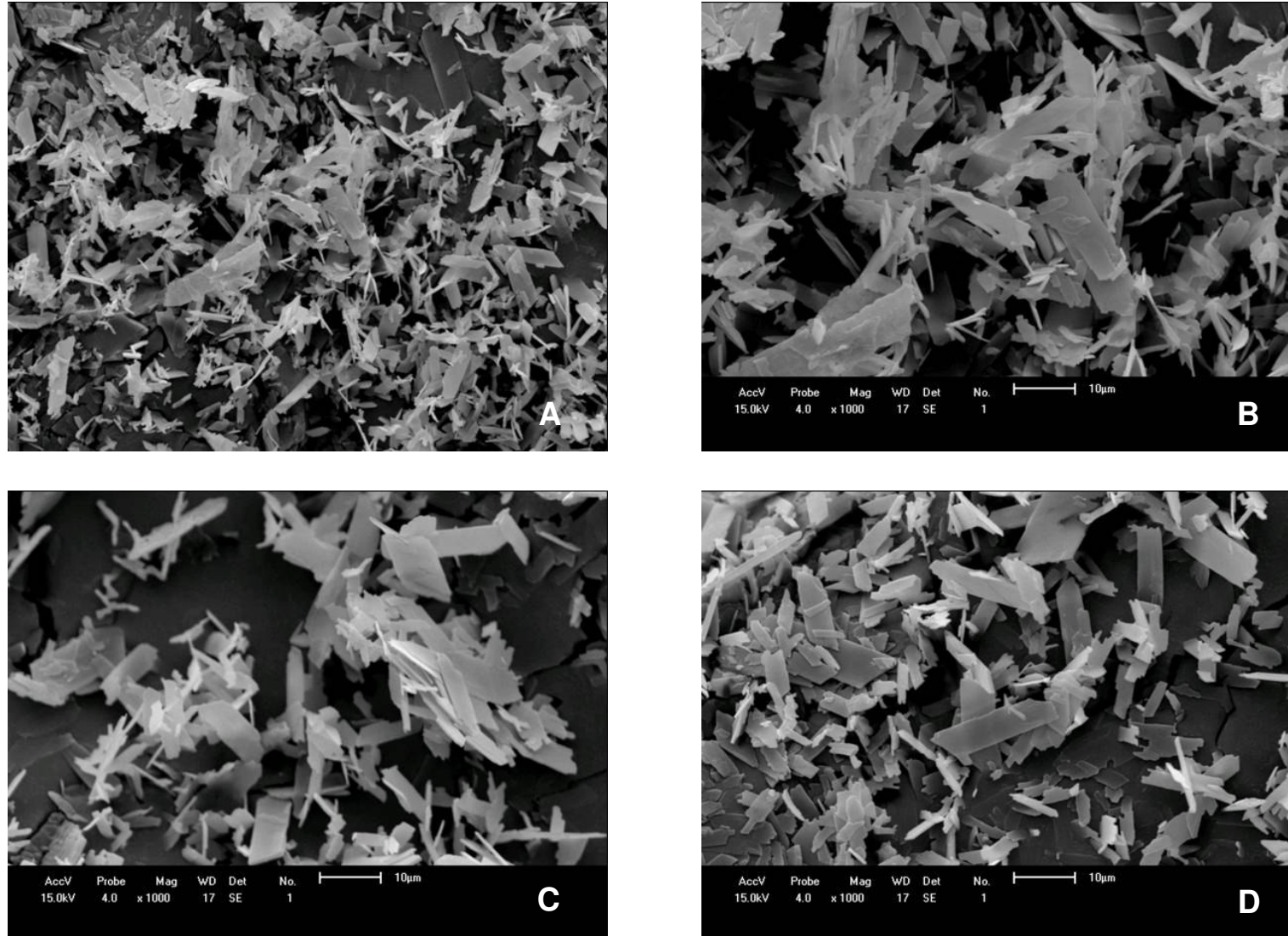


Figura D18. Condição experimental 19. (A) ampliação de 500 vezes e (B), (C) e (D) ampliação de 1000 vezes.



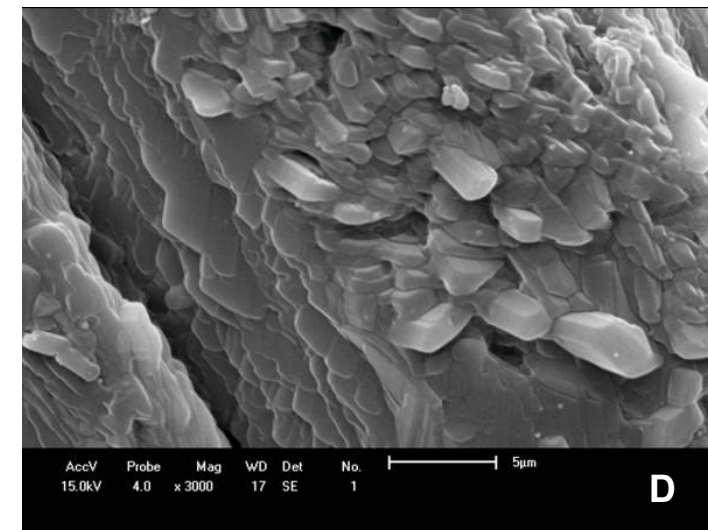
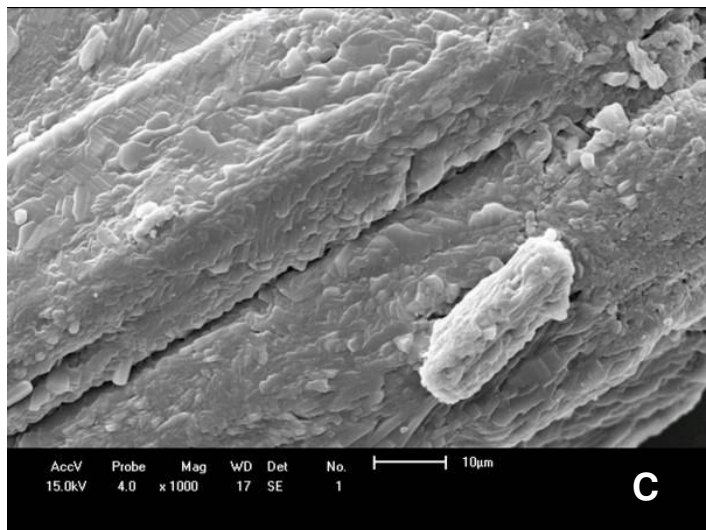
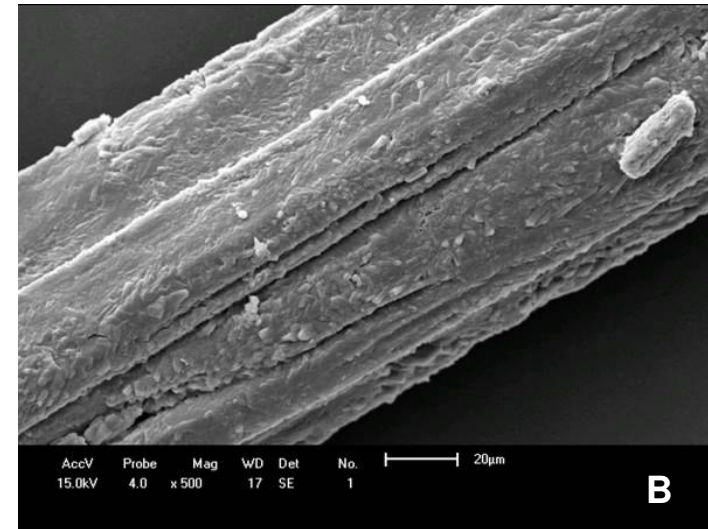
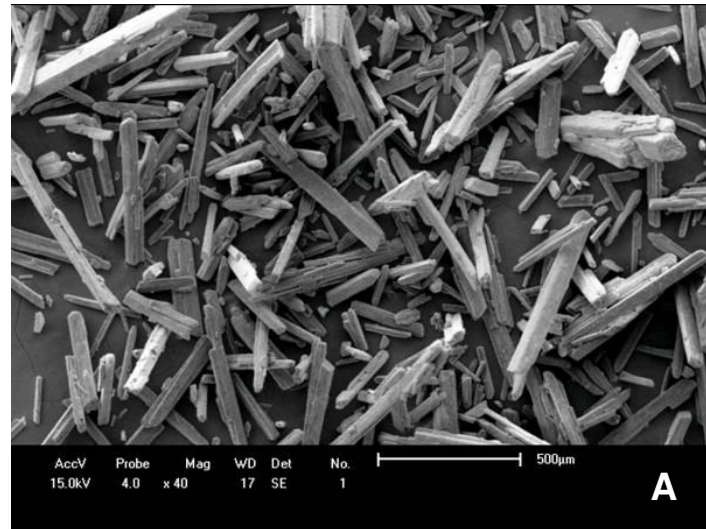


Figura D19 – Teofilina não processada. (A) ampliação de 40 vezes; (B) aumento de 500 vezes; (C) aumento de 1000 vezes e (D) aumento de 3000 vezes.



# 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](#)