

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA



**Determinação do Comportamento de Fases a Altas Pressões dos Sistemas
CO₂ + Solvente Orgânico + Curcumina**

Willyan Machado Giufrida

Orientador: Prof. Vladimir Ferreira Cabral, D. Sc.

Coorientador: Prof. Lúcio Cardozo Filho, D. Sc.

Dissertação de Mestrado submetida à Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Química, área de Desenvolvimento de Processos.

Maringá – PR, Brasil

Fevereiro de 2010

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

G537d Giufrida, Willyan Machado
Determinação do comportamento de fases a altas pressões dos sistemas CO₂ + Solvente Orgânico + Curcumina / Willyan Machado Giufrida. -- Maringá, 2010.
79 f. : figs., tabs.

Orientador : Prof. Dr. Vladimir Ferreira Cabral.
Coorientador : Prof. Dr. Lúcio Cardozo Filho.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Engenharia Química, Programa de Mestrado em Engenharia Química, 2010.

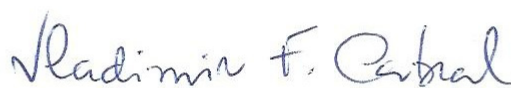
1. Curcumina - Medidas de transições - Líquido-Vapor. 2. Curcumina - Medidas de transições - Sólido-Fluido. 3. Fluido supercrítico. 4. Dióxido de Carbono supercrítico. 5. Solvente orgânico (Etanol e Acetato de etila). 6. Técnicas de medidas de transições de fases a altas pressões. 7. Micropartículas. 8. Nanopartículas. 9. Modelagem termodinâmica. I. Cabral, Vladimir Ferreira, orient. II. Cardozo Filho, Lúcio, coorient. III. Universidade Estadual de Maringá. Departamento de Engenharia Química. Programa de Mestrado em Engenharia Química. IV. Título.

CDD 21.ed. 660.2969

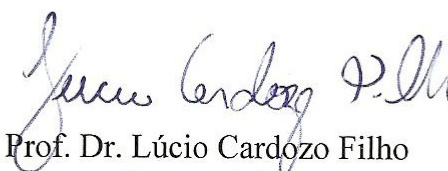
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Esta é a versão final da Dissertação de Mestrado apresentada por Willyan Machado Giufrida perante a Comissão Julgadora do Curso de Mestrado em Engenharia Química em 24 de fevereiro de 2010.

COMISSÃO JULGADORA



Prof. Dr. Vladimir Ferreira Cabral
Orientador



Prof. Dr. Lúcio Cardozo Filho
Coorientador



Prof. Dr. Fernando Luiz Pellegrini Pessoa
Membro



Prof. Dr. Edson Antonio da Silva
Membro

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Mario e Nancy, que são para mim
exemplos de vida, e que jamais mediram esforços
acreditando que eu poderia chegar até aqui;*

*As minhas irmãs Nilyan e Nilye, companheiras nas horas
certas e incertas, nos sonhos e nas conquistas, e que na
batalha da vida nunca me deixaram só;*

*A minha noiva Maria Aparecida, companheira e amiga
que Amo muito e está sempre ao meu lado.*

AGRADECIMENTOS

*A Deus, por estar sempre comigo, me guiando,
amparando e orientando nos momentos bons e ruins de
minha vida;*

*Aos professores Lúcio e Vladimir, a quem tenho extrema
admiração, e que com esforço e dedicação, souberam
partilhar suas capacidades e conhecimentos para que este
trabalho se realizasse;*

*Ao amigo Rogério Favareto, que foi de papel fundamental
nas práticas de laboratório, compartilhou de seu
conhecimento e ajudou muito para que este trabalho se
desenvolvesse;*

*Ao professor Marcos Corazza, que me ajudou muito com
seus conhecimentos de Termodinâmica e compartilhou de
suas idéias para desenvolvimento deste trabalho;*

*Aos amigos e companheiros de trabalho, Daniel,
Fernando, Helen, Guilherme, Marcio, Wilson e José Celso
por bons momentos de discussões de idéias e
descontração;*

RESUMO

GIUFRIDA, Willyan Machado. **Determinação do Comportamento de Fases a Altas Pressões dos Sistemas CO₂ + Solvente Orgânico + Curcumina**; Orientadores: Vladimir Ferreira Cabral e Lúcio Cardozo Filho. Maringá: UEM / Pós-Graduação em Engenharia Química, 2010. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento de Processos)

A *Curcuma longa* L. é uma planta herbácea perene com propriedades medicinais, que pertence à família das Zingiberácea. Essa planta é cultivada principalmente na Índia, China e em outros países com clima tropical como o Brasil. O rizoma (raiz da planta) é a parte do vegetal utilizada em aplicações médicas, tem uma cor amarelada e pode ser usada como corante em alimentos. A Curcumina ((E,E)-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) é o principal composto não-volátil ativo do rizoma. Este curcuminóide tem atividade anti-oxidante, anti-cancerígena, antimutagênica, antiinflamatória e antifúngica. A aplicação de fluidos supercríticos como antisolventes para a precipitação de micropartículas de curcumina pode ser uma técnica atrativa, devido à baixa solubilidade da substância no fluido supercrítico, em comparação com os solventes orgânicos utilizados nos métodos convencionais. O conhecimento do comportamento das fases de soluto + solvente + antisolvente é um aspecto crucial para o desenvolvimento e otimização desses processos de produção de micropartículas. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi determinar experimentalmente o comportamento de fases dos sistemas CO₂ + etanol + curcumina e CO₂ + acetato de etila + curcumina a alta pressão nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K. Para tal tarefa é utilizado um método sintético visual em um uma célula de equilíbrio de volume variável. Para ambos os sistemas foram obtidos dados de transições de fases do tipo Líquido-Vapor (LV) e Sólido-Fluído (SF). Os resultados obtidos nas transições SF mostraram que o CO₂ tem maior poder para agir como antisolvente no sistema CO₂ + acetato de etila + curcumina, já que, neste caso, a quantidade de CO₂ necessária para a precipitação da curcumina é bem inferior àquela quando o etanol é usado como solvente orgânico. Os dados obtidos nas transições de fases LV foram modelados usando-se a equação de estado de Peng-Robinson apenas com informações dos sistemas binários CO₂ + etanol e CO₂ + acetato de etila. Os dados experimentais tanto para transições do tipo LV como SF, constituem-se, portanto, de informações relevantes para a precipitação da curcumina utilizando CO₂ supercrítico como antisolvente.

ABSTRACT

GIUFRIDA, Willyan Machado. **Determinação do Comportamento de Fases a Altas Pressões dos Sistemas CO₂ + Solvente Orgânico + Curcumina**; Orientadores: Vladimir Ferreira Cabral e Lúcio Cardozo Filho. Maringá: UEM / Pós-Graduação em Engenharia Química, 2010. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento de Processos)

The *Curcuma longa* L. is a herbaceous perennial plant with medicinal properties, that belongs the family of Zingiberaceae. Such plant is cultivated in India, China and other countries with tropical climate. The rhizome is the part of the plant used in medical applications and it has a yellowish color and can be used as food colorants. Curcumin ((E,E)-1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadien-3,5-dione) is the principal non-volatile active compound of the rhizome. This curcuminoid has antioxidative, anti-carcinogenic, anti-mutagenic, anti-inflammatory and antifungal effects. The application of supercritical fluids as antisolvents for the precipitation of microparticles of curcumin can be an attractive technique due the low solubility of this substance in the supercritical fluid in comparison with the organic solvents used in conventional methods. The knowledge of the phase behavior of solute + solvent + antisolvent system is a crucial aspect for the development or optimization of production processes of microparticles. Thus, the objective of this work is to report phase equilibrium data for the system CO₂ + ethanol + curcumin and CO₂ + ethyl acetate + curcumin at high pressure and temperatures of 303, 313, 323 and 333 K. For this purpose a visual synthetic method in a equilibrium cell of variable-volume is used. For both systems were obtained data of Liquid-Vapor (LV) and Solid-Fluid (SF) transitions. The results obtained for the SF transitions show that CO₂ as better antisolvent in the CO₂ + ethyl acetate + curcumin system. In this case, the amount of CO₂ used for the precipitation of curcumin is lower than the amount of CO₂ employed in the CO₂ + ethanol + curcumin system. The data of LV transition were predicted using the Peng-Robinson equation of state with only information from the binary systems CO₂ + ethanol and CO₂ + ethyl acetate. Experimental data of phase equilibrium constitute relevant information for the precipitation of curcumin using the supercritical antisolvent process.

LISTA DE SÍMBOLOS

Gerais

m = massa (g)

ρ = densidade (g/cm³)

x_i = composição molar na fase líquida

y_i = composição molar na fase vapor

ELV – Equilíbrio Líquido-Vapor

ESLV – Equilíbrio Sólido-Líquido-Vapor

ELL – Equilíbrio Líquido-Líquido

P = pressão absoluta (MPa)

T = temperatura absoluta (K)

PB = ponto de bolha

PO = ponto de orvalho

$\hat{\phi}_i^\alpha$ = coeficiente de fugacidade

\hat{f}_i^α = fugacidade do componente “ i ” na fase α (MPa)

n_c = número de componentes do sistema

k_{ij} = parâmetro de interação binária

l_{ij} = parâmetro de interação binária

a_{ij} = parâmetro de atração entre as moléculas dos componentes “ i ” e “ j ”

b_{ij} = parâmetro de repulsão entre as moléculas dos componentes “ i ” e “ j ”

R = constante universal dos gases ideais (cm³.bar.mol⁻¹K⁻¹)

ω = fator acêntrico

\underline{V} = volume molar (cm³/mol)

Δh = entalpia (J/mol.K)

$$\sigma = \text{desvio padrão} = \sqrt{\frac{n \sum x^2 - (\sum x)^2}{n(n-1)}}, \text{ em que } n = \text{número de pontos experimentais}$$

e x = valor do ponto experimental.

Sobrescritos

V = fase vapor

L = fase líquida

α = fase

s = fase sólida

F = fase fluida

LSR = estado de líquido sub-resfriado

sat = saturação

fus = fusão

Subscritos

i = i -ésimo componente da mistura

c = propriedade crítica

w = mássico

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 – Fotos ilustrativas da <i>Curcuma longa L.</i> , mais conhecida como açafrão da Índia.	5
Figura 2.2 – Estrutura química da curcumina, com tautomerismo ceto-enólico (SHARMA <i>et al.</i> , 2005).	9
Figura 2.3 – Classificação dos métodos experimentais utilizados para a obtenção de dados de transição de fases a alta pressão. (DOHRN <i>et al.</i> , 2010)	11
Figura 2.4 – Esquema de uma unidade experimental do método sintético visual.	20
Figura 2.5 – Diagrama P-T para o sistema sólido-fluido supercrítico para componentes similares quimicamente. (MCHUGH e KRUKONIS, 1994)	24
Figura 2.6 – Diagrama P-T para o sistema metano(1)-dióxido de carbono(2). (MCHUGH e KRUKONIS, 1994)	24
Figura 2.7 – Diagramas para o sistema Sólido-Fluido descrito na Figura 2.7: (a) P-T-x, (b) P-T e (c, d, e) P-x. (MCHUGH e KRUKONIS, 1994)	25
Figura 2.8 – Diagrama P-T para o sistema sólido-fluido supercrítico para componentes não similares quimicamente. (MCHUGH e KRUKONIS, 1994)	27
Figura 2.9 – Diagrama de fases para o sistema sólido-fluido descrito na Figura 2.8 (a) P-T-x, b) P-T e (c, d, e, f) diagramas P-x.	28
Figura 3.1 - Etapas do processo de transição de fases a alta pressão tipo SF de uma solução contendo curcumina + solvente orgânico + CO ₂ (antisolvente).	32
Figura 3.2 – Esquema do aparato experimental utilizado para a determinação das transições sólido-fluido.	33
Figura 3.3 – Foto da vista frontal do aparato experimental utilizado para as medidas de transição de fases.	36

- Figura 3.4** – Vista do interior da célula de equilíbrio através da janela frontal (JF) em diversas etapas do procedimento experimental: (a) alimentação completa da CE despressurizada, (b) CE pressurizada com a formação de única fase e (c) transição líquido-vapor do tipo ponto de bolha. 40
- Figura 3.5** – Vista do interior da célula de equilíbrio em uma de transição de fase do tipo sólido-fluido..... 42
- Figura 4.1** – Comparação entre as pressões de transição de fases do tipo LV do sistema $\text{CO}_2(1)$ + Clorofórmio(2) medidas neste trabalho e dados disponíveis na literatura..... 48
- Figura 4.2** – Comparação entre os dados experimentais obtidos neste trabalho para o sistema ternário $\text{CO}_2(1)$ + etanol(2) + curcumina(3) e dados da literatura na temperatura de 313 K. 52
- Figura 4.3** – Comparação entre os dados experimentais obtidos neste trabalho para o sistema ternário $\text{CO}_2(1)$ + etanol(2) + curcumina(3) e dados da literatura para o sistema binário $\text{CO}_2(1)$ + etanol(2) na nas temperaturas de 303 e 333 K. 53
- Figura 4.4** – Diagrama P-x-y para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + etanol(2)+ curcumina(3) para a concentração de curcumina em etanol igual a $0,01 \text{ g.mL}^{-1}$ 54
- Figura 4.5** – Diagrama P-x-y para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + etanol(2)+ curcumina(3) para a concentração de curcumina em etanol igual a $0,005 \text{ g.mL}^{-1}$ 54
- Figura 4.6** – Comparação entre os dados experimentais obtidos neste trabalho para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + acetato de etila(2)+ curcumina(3) e dados da literatura nas temperaturas de 303 e 333 K..... 58
- Figura 4.7** – Diagrama P-x-y para o system $\text{CO}_2(1)$ + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para a concentração de curcumina em acetato de etila igual a $0,01 \text{ g.mL}^{-1}$ 59
- Figura 4.8** – Diagrama P-x-y para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + curcumina(2) + acetato de etila(3) para a concentração de curcumina em acetato de etila igual a $0,0025 \text{ g.mL}^{-1}$ 59

- Figura 4.9** – Diagrama de fases P-x para os dados de medidas de transição do tipo SF para o sistema CO₂(1) + etanol(2)+ curcumina(3) para uma concentração de 0,0025 g.mL⁻¹ de curcumina (em base isenta de CO₂)..... 62
- Figura 4.10** – Diagrama de fases P-x para os dados de medidas de transição do tipo SF para o sistema CO₂(1) + acetato de etila(2) + curcumina(3) para uma concentração de 0,0025 g.mL⁻¹ de curcumina em base isenta de CO₂..... 64
- Figura 4.11** – Diagrama de fases P-x comparativo para as medidas do tipo SF e LV para o sistema ternário CO₂(1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3)..... 65
- Figura 4.12** – Diagrama de fases P-x para os dados de medidas de transições do tipo SF para o sistema CO₂(1) + acetato de etila(2) + curcumina(3) para uma concentração de 0,005 g.mL⁻¹ curcumina em uma base isolada de CO₂. 67

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 – Fórmula molecular e propriedades da Curcumina.....	8
Tabela 3.1 - Compostos químicos utilizados.	31
Tabela 3.2 - Descrição de cada componente do aparato experimental.	34
Tabela 3.3 – Propriedades críticas e fator acêntrico dos componentes puros.	46
Tabela 4.1 – Dados experimentais para medidas de transições de fases do tipo LV para o sistema CO ₂ (1) + Clorofórmio(2).....	48
Tabela 4.2 – Dados experimentais de medidas de transição de fase do tipo LV para o sistema CO ₂ (1) + etanol(2)+ curcumina(3) + para uma concentração de curcumina igual a 0,01 g.mL ⁻¹ em uma base isenta de CO ₂	50
Tabela 4.3 – Dados experimentais de medidas de transição de fase do tipo LV para o sistema CO ₂ (1) + etanol(2) + curcumina(3) para uma concentração de curcumina igual a 0,005 g.mL ⁻¹ em uma base isenta de CO ₂	51
Tabela 4.4 – Dados experimentais de medidas de transição de fase do tipo LV para o sistema CO ₂ (1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para uma concentração de curcumina igual a 0,01 g.mL ⁻¹ em uma base isenta de CO ₂	56
Tabela 4.5 – Dados experimentais de medidas de transição de fase do tipo LV para o sistema CO ₂ (1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para uma concentração de curcumina igual a 0,0025 g.mL ⁻¹ em uma base isenta de CO ₂	57
Tabela 4.6 – Dados de transições de fases do tipo SF para o sistema CO ₂ (1) + etanol(2)+ curcumina(3) para uma concentração de 0,0025 g.mL ⁻¹ de curcumina em uma base isenta de CO ₂	61

Tabela 4.7 – Dados de transições de fases do tipo SF para sistema ternário CO₂(1) + acetato de etila(2) + curcumina(3) para uma concentração de 0,0025 g.mL⁻¹ de curcumina em base isenta de CO₂)..... 63

Tabela 4.8 – Dados de transição de fases do tipo SF para o sistema CO₂(1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para uma solução com concentração de 0,005 g.mL⁻¹ de curcumina em uma base isenta de CO₂. 66

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	4
2.1. Introdução	4
2.2. Curcumina	4
2.2.1. Propriedades Químicas da Curcumina	7
2.3. Metodos de medidas de transição de fases a Altas Pressões	10
2.3.1. Métodos Analíticos	11
2.3.2. Métodos Sintéticos	17
2.4. Diagramas de fases para sistemas Sólido-Fluido.....	23
2.5. Comentários Finais.....	28
3. MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1. Materiais	31
3.2. Aparato Experimental.....	31
3.3. Procedimento Experimental	36
3.3.1 - Procedimento Experimental para Medidas de Transição Líquido- Vapor.....	37
3.3.2 - Procedimento Experimental para Medidas de Transição Sólido- Fluido	41
3.4. Modelagem Termodinâmica.....	42
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	47
4.1. Validação do Aparato Experimental.....	47
4.2. Medidas de transições de fases do tipo Líquido – Vapor.	49
4.2.1. Sistema CO ₂ (1) + Etanol(2) + Curcumina(3).	49

4.2.2. Sistema CO ₂ (1) + Acetato de Etila(2) + Curcumina(3).....	55
4.2. Medidas de transições de fases do tipo Sólido - Fluido.	60
4.3.1. Sistema CO ₂ + Etanol + Curcumina.	60
4.3.2. Sistema CO ₂ + Acetato de Etila + Curcumina	62
CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

1. INTRODUÇÃO

O crescente interesse por medicamentos naturais vem se tornando cada vez mais importante perante o aumento e desenvolvimento de doenças como, câncer de pâncreas, melanoma maligno e outros tipos de câncer que são agressivos e muito resistentes a agentes quimioterápicos. Em virtude da baixa eficácia dos agentes empregados atualmente, torna-se primordial o desenvolvimento de novos agentes que não desencadeiem a quimiorresistência (CARNEIRO, M. L. B, 2007).

Dentre estes novos agentes naturais pode-se destacar a curcumina. Tal substância é obtida do rizoma da *Curcuma longa* L que é uma planta perene herbácea da família Zingiberácea. Esta planta é produzida principalmente na Índia, na China e em outros países de clima tropical. A curcumina já é utilizada há muito tempo pelas medicinas Chinesa e Ayurvedica. Entretanto, pesquisas recentes têm mostrado que a curcumina tem efeito terapêutico em várias doenças como o mal de Alzheimer, AIDS e câncer. As numerosas atividades terapêuticas da curcumina são descritas nos trabalhos do professor Aggarwal e de seus colaboradores (ANAND *et al.*, 2007).

Contudo, a aplicação clínica da curcumina é limitada devido a sua baixa solubilidade em meio aquoso e, conseqüentemente, a sua limitada biodisponibilidade. Estudos recentes de absorção “in vitro” mostram que nanopartículas de curcumina têm o potencial para vencer esta limitação de baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade (BISHT *et al.*, 2007). Uma alternativa para produção de nanopartículas de curcumina é a utilização da tecnologia supercrítica ao invés das técnicas tradicionais que utilizam solventes orgânicos (SHARIATI & PETERS, 2003).

A aplicação de CO₂ supercrítico como antisolvente para a precipitação da curcumina pode ser adequada devido às seguintes características deste princípio ativo: forte polaridade, alto peso molecular e dois grupos fenila e dois grupos carbonila presentes em sua estrutura. O conhecimento do comportamento de fases do sistema solvente +

antisolvente + soluto desempenha um importante papel para determinar a melhor condição operacional para conduzir a precipitação e também permitir entender melhor o mecanismo de nucleação e crescimento das partículas. Entretanto, a maioria dos trabalhos que utilizam a tecnologia supercrítica tratam da extração supercrítica e poucos abordam o tema do equilíbrio de fases.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivos:

- Utilizar um método sintético visual, em uma célula de equilíbrio de volume variável (FAVARETO, 2006), para obter dados de transições de fases do tipo líquido-vapor (LV) para os sistemas CO_2 (1) + etanol (2) + curcumina (3) e CO_2 (1) + acetato de etila (2) + curcumina (3) para diferentes concentrações de curcumina nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333K;
- Medir dados de transições de fases do tipo sólido-fluido (SF) para os sistemas CO_2 (1) + etanol (2) + curcumina (3) e CO_2 (1) + acetato de etila (2) + curcumina (3) nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333K. Para a determinação experimental destes dados é proposta uma modificação no método sintético visual usado nas medidas de transição LV. A inovação proposta utiliza duas bombas tipo seringa. A primeira bomba é empregada para manter a pressão do sistema constante, enquanto que a segunda bomba é usada na alimentação de CO_2 no interior da célula de equilíbrio durante as medidas experimentais. A adição de CO_2 é realizada até a ocorrência da transição sólido-fluido.
- Utilizar a equação de estado de Peng-Robinson (PR-EoS) com uma regra mistura quadrática para prever o comportamento de fases LV dos sistemas CO_2 (1) + etanol (2) + curcumina (3) e CO_2 (1) + acetato de etila (2) + curcumina (3) nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333K.

O restante do texto é composto por quatro capítulos. O Capítulo II traz uma revisão da literatura sobre a curcumina e suas principais propriedades seguida de uma revisão que descreve os principais métodos para medidas de transições de fases a altas pressões e

uma descrição dos diagramas a alta pressão para o equilíbrio SF. O Capítulo III apresenta uma descrição dos materiais e métodos utilizados para a realização dos experimentos de transição fases do tipo LV e do tipo SF. Este capítulo também apresenta o modelo termodinâmico empregado para a previsão do comportamento de fases LV dos sistemas CO_2 + solvente orgânico + curcumina. O Capítulo IV apresenta os resultados e as discussões sobre as medidas experimentais de transições LV e SF obtidas no desenvolvimento deste trabalho. Além disto, neste capítulo, são apresentados os resultados da modelagem termodinâmica efetuada para os dados de transição LV. Finalmente, o Capítulo V apresenta as conclusões juntamente com algumas sugestões para futuros trabalhos.

2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

2.1. Introdução

Este capítulo apresenta inicialmente uma revisão sobre a curcumina. Tal substância, nos últimos anos, tem recebido grande atenção devido as suas múltiplas propriedades biológicas. Na seqüência do Capítulo, apresenta-se uma breve revisão sobre os métodos utilizados para a obtenção de dados de transição de fases a altas pressões. Dados deste tipo, envolvendo um soluto + um solvente + um antisolvente, podem ser úteis para o desenvolvimento de processos de produção de micropartículas que utilizam fluidos supercríticos. Finalizando o capítulo são apresentados os principais diagramas tipos de diagramas SF a alta pressão.

2.2. Curcumina

Curcuma longa L. é uma planta herbácea perene pertencente à família Zingiberácea, popularmente conhecida como Açafrão da Índia, que possui uma série de propriedades medicinais. Esta planta é amplamente cultivada na Ásia, principalmente na Índia e China e em outros países de clima tropical como Brasil. O rizoma (raiz da planta) é a parte do vegetal que tem sido usada nas aplicações medicinais a mais de 2000 anos, possui cor amarela e pode ser usado como corante para alimentos. A curcumina ((E,E)-1,7-bis (4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) é o principal componente ativo não volátil do rizoma (MAHESHWARI *et al.*, 2006). Este curcuminóide apresenta propriedades antioxidativas, anticarcinogênicas, antimutagênicas, antiinflamatórias e antifúngicas.

Em publicação feita pela revista *British Journal of Cancer* em 2009 ficou comprovado o seu grande poder na cura do câncer de esôfago. Segundo O'SULLIVAN-COYNE *et al.*, (2009), a curcumina pode induzir a morte celular por um mecanismo que não é dependente de indução de apoptose, e representa, portanto, um agente antineoplásico promissor para a prevenção e tratamento do câncer do esôfago.

A Índia produz cerca de 80% do açafrão com uma produtividade média de 22 toneladas de rizoma por hectare. Na Índia, a lã, a seda e o algodão eram tingidos com o açafrão, mas com o aparecimento de corantes sintéticos, esta aplicação do produto foi muito reduzida.

Há muita confusão em torno da nomenclatura e diferenciação das espécies de açafrão *Curcuma*, tendo em vista a similaridade dos rizomas e das partes vegetativas e a grande variação de formas. Sua raiz é grossa e redonda com raízes laterais chamadas “dedos”. Apresenta a vantagem de não exigir tratos culturais, desenvolvendo-se bem em diversas condições tropicais. Seu ciclo vegetativo varia de sete a nove meses e sua propagação se dá pela divisão das raízes. A planta pode atingir até 1 metro de altura, sendo a colheita feita quando as folhas se tornam amarelas. Os rizomas são retirados da terra, lavados e secos para serem processados (GOVINDARAJAN, 1980). A Figura 2.1 apresenta fotos ilustrativas das características da *Curcuma longa* L.



Figura 2.1 – Fotos ilustrativas da *Curcuma longa* L, mais conhecida como açafrão da Índia.

Segundo PEREIRA & STRINGUETA (1998), dependendo da região de cultivo, a Curcuma pode apresentar variações de cor que vão do amarelo brilhante ao laranja escuro. A de cor amarelo brilhante é apreciada nos Estados Unidos em formulação de pickles e pastas de mostardas, já a de cor laranja escuro é preferida pelos indianos e asiáticos.

São três os tipos de Curcuma hoje disponíveis comercialmente: 1) o pó de Curcuma, componente indispensável ao *curry* indiano, também usado em pastas, mostardas e condimentos; 2) a óleo-resina, obtida por extração com solventes do pó de Curcuma, com cerca de 12 % de rendimento, cuja função predominante é colorir pickles, maionese, queijos e manteiga, bem como revestir produtos a base de carnes; 3) o extrato de curcumina purificado, corante sem aroma, utilizado em alimentos quando o aroma da Curcuma é indesejável.

A ação quimioterapêutica da curcumina foi avaliada pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (KELLOFF *et al.*, 1994). Atualmente, esta substância é reconhecida como um antioxidante natural com atividades antitumoral e antimutagênica, ainda é inibidora do metabolismo do ácido araquidônico, que é capaz de induzir apoptose e alterar a expressão gênica, inibe a atividade de importantes fatores de transcrição como NFκB e AP-1 e é um eficiente agente antiinflamatório. (MENDONÇA, 2008)

O trabalho de BALA *et al.*, (2006) mostrou que o tratamento com curcumina resultou na diminuição da peroxidação lipídica e diminuição do acúmulo de lipofuscina, e um aumento na atividade das enzimas superóxido dismutase, glutatona peroxidase e Na⁺/K⁺-ATPase, demonstrando seu potencial para agir como neuroprotetor.

PLUMMER *et al.*, (2001) realizaram um estudo sobre a farmacocinética da curcumina em pacientes com câncer colorretal, os quais receberam uma cápsula com o extrato, contendo doses de curcumina que variaram entre 36 -180 mg, por um período de quatro meses. Os autores concluíram que a curcumina tem baixa biodisponibilidade quando administrada pela via oral, mas foi bem tolerada não mostrando efeitos tóxicos e o mais

importante, apresentou benefícios clínicos para os pacientes com câncer coloretal avançado.

Vários estudos também mostraram que a curcumina previne câncer em muitos tecidos de camundongos e ratos, e também está associada com regressão de tumores sólidos em humanos (KUTTAN; *et al.*, 1987; PLUMMER *et al.*, 2001).

A administração da curcumina na dieta de ratos reduziu em 28% a incidência de tumores mamários induzidos por raios-gama, sugerindo que a curcumina teve uma potente atividade preventiva no desenvolvimento da tumorigênese das glândulas mamárias (INANO *et al.*, 1999). Estudos que analisavam os efeitos fitoquímicos da curcumina sobre câncer de cólon induzidos por azoximetano (AOM) e câncer mamário induzido por 7,12-dimetilbenz[a]antraceno em ratos concluíram que a curcumina foi altamente efetiva como um agente quimiopreventivo em modelos de cólon, e fracamente efetivo em modelos mamários (PEREIRA *et al.*, 1996).

CARNEIRO (2007) aplicou a curcumina sobre células com melanoma, o mais grave tipo de câncer de pele. Em poucas horas, um resultado impressionante demonstrou que a curcumina havia matado 90% de células de melanoma. Segundo CARNEIRO (2007), a curcumina pode agir de duas maneiras: (a) impedindo o crescimento das células cancerígenas e (b) provocando a morte celular das mesmas.

2.2.1. Propriedades Químicas da Curcumina

A curcumina é um fenolítico de baixo peso molecular, que foi isolado pela primeira vez por Vogel em 1842. Sua estrutura foi descrita por Lampe e Milobedeska em 1910 como mostra a Tabela 2.1. Além da curcumina, a Curcuma possui mais dois curcuminóides importantes: a demetoxicurcumina (DMC) e a bisdemetoxicurcumina (BDMC). Dos três curcuminóides, a curcumina é o mais abundante no açafrão, seguido pela DMC e BDMC. A

curcumina disponível comercialmente é na verdade uma mistura que contém 77% de curcumina, 17% de DMC e 3% de BDMC.

O curcuminóide menos conhecido da *Curcuma* é a ciclocurcumina, isolada e caracterizada pela primeira vez por KIUCHI *et al.*, (1993). Até o momento, poucos estudos têm sido realizados sobre as propriedades biológicas da ciclocurcumina.

A Tabela 2.1 descreve a fórmula molecular da curcumina e algumas de suas propriedades.

Tabela 2.1 – Fórmula molecular e propriedades da Curcumina.

Nome IUPAC	(E,E)-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona
Outros nomes	Curcumina, diferuloylmetano, C.I. 75300, Natural Yellow 3
Formula molecular	$C_{21}H_{20}O_6$
Massa Molar	368.38 g/mol
Ponto de fusão	183 °C (361 K)

A curcumina é um pó insolúvel em água e em éter, mas solúvel em etanol, DMSO e acetato de etila, constituído de 2 a 8% da maioria das preparações de *Curcuma*. A fórmula molecular contida na Tabela 2.1, mostra que a curcumina quimicamente é um diferoilmetano. Estruturalmente exibe um tautomerismo ceto-enólico com predominância da forma ceto em pH de 3 a 7, possuindo uma estrutura β -dicetona, atuando como potente doador de H, como mostra a Figura 2.2. Em pH acima de 8 a forma enólica da curcumina predomina, atuando como um doador de elétrons, assim como seria a maioria dos antioxidantes fenólicos sequestrantes (EIGNER & SCHOLZ, 1999; SHARMA *et al.*, 2005)

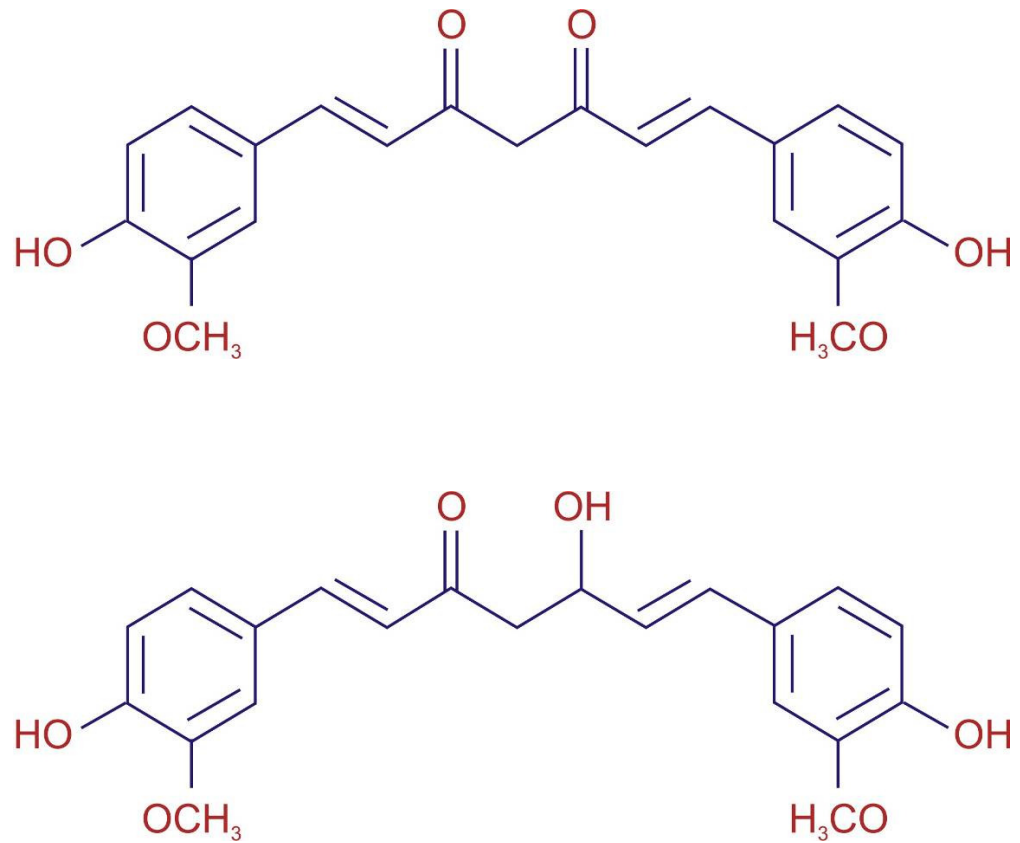


Figura 2.2 – Estrutura química da curcumina, com tautomerismo ceto-enólico (SHARMA *et al.*, 2005).

A aplicação de fluidos supercríticos como antisolventes para a precipitação de micropartículas de curcumina pode ser uma técnica atrativa devido à baixa solubilidade desta substância em CO₂ supercrítico em comparação com solventes orgânicos utilizados em métodos convencionais. O conhecimento do comportamento de fases dos sistemas envolvendo curcumina + solvente + antisolvente a altas pressões é crucial para o desenvolvimento ou otimização de tais processos de produção de micropartículas. Dessa maneira, são apresentados na seqüência uma revisão sobre as técnicas utilizadas para a obtenção de dados experimentais de transição de fases a altas pressões e os tipos de diagramas de fases para os sistemas sólido-fluido.

2.3. Metodos de medidas de transição de fases a Altas Pressões

Um dos trabalhos mais relevantes de revisão bibliográfica sobre medidas e métodos experimentais de transição de fases a alta pressão vem sendo realizado por DOHRN e colaboradores nos últimos anos. Pode-se citar, como exemplos destas contribuições, os trabalhos DOHRN *et al.* dos anos de 1995, 2002 e 2010.

Segundo DOHRN *et al.*, (2010), medidas de transições de fases são os métodos mais adequados para se determinar o comportamento de fases em altas pressões, que na maioria das vezes é mais complexo que em pressões baixas e moderadas. Devido ao comportamento não ideal destas misturas, a previsão de transições de fases a alta pressão usando metodologias teóricas, por exemplo, modelo termodinâmico, é menos precisa do que em pressões mais baixas. Outra dificuldade de utilizar métodos de previsão teóricos é o fato de que as moléculas de interesse podem possuir um grande peso molecular e conter diversos grupos funcionais, o que dificulta a estimacão acurada de suas propriedades termodinâmicas.

Dessa maneira, diferentes métodos experimentais são propostos para medir transições de fases a altas pressões. A grande diversidade de métodos propostos reside no fato que um único método não é adequado para determinar os diversos tipos de transições de fases possíveis.

Segundo a classificacão proposta por DOHRN *et al.* (2010), os métodos experimentais para medidas de transição de fases a alta pressão podem ser ordenados conforme a Figura 2.3. Há duas classes principais: métodos analíticos e métodos sintéticos. Na primeira classe de métodos, a composicão global do sistema não é conhecida precisamente, sendo necessário, portanto, a determinacão, a *posteriori*, das composições das fases em equilíbrio. Na segunda categoria de métodos, a mistura a ser investigada é

preparada (sintetizada) com uma composição exatamente conhecida. A seguir, as características de cada uma das metodologias são apresentadas em detalhes.

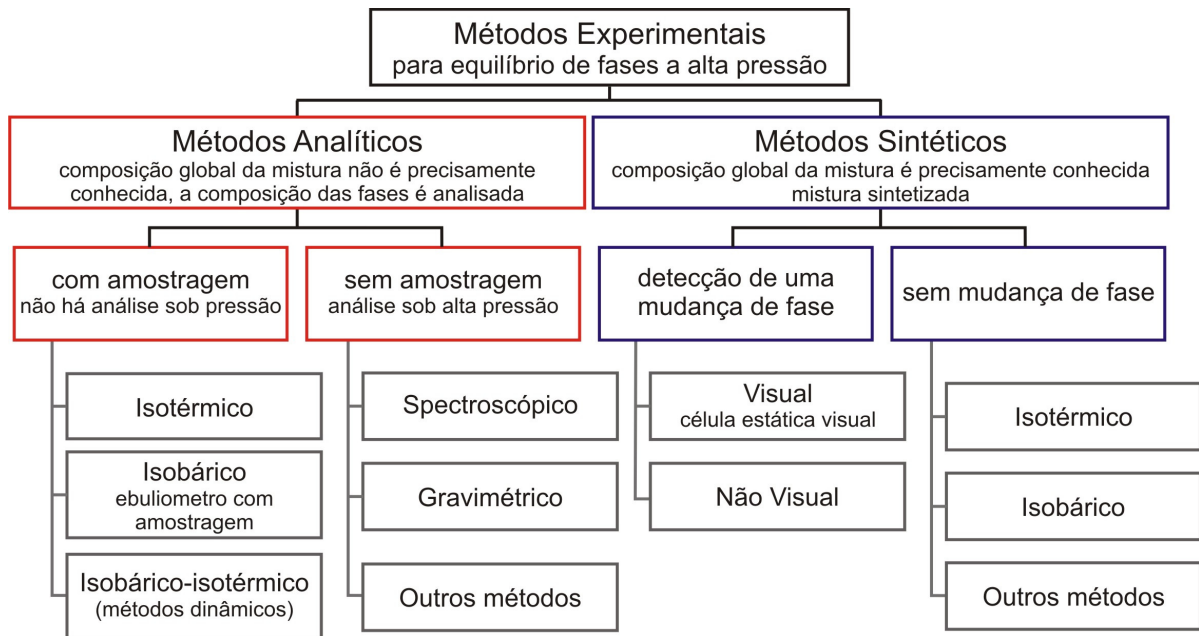


Figura 2.3 – Classificação dos métodos experimentais utilizados para a obtenção de dados de transição de fases a alta pressão. (DOHRN *et al.*, 2010)

2.3.1. Métodos Analíticos

Métodos analíticos envolvem a determinação analítica das composições das fases coexistentes. Quando a célula de equilíbrio é preenchida com os componentes no início do experimento, a composição global da mistura não é precisamente conhecida. As composições são determinadas somente quando a mistura alcança as condições desejadas de pressão e temperatura e ocorre a formação de mais de uma fase. Por exemplo, para o equilíbrio líquido-vapor, há a coexistência de uma fase líquida e uma fase de vapor. A composição das fases pode ser determinada por amostragens das fases ou por medidas indiretas que não requerem a retirada de amostras das fases. Neste último caso são

empregados métodos de análises físico-químicas que usam aparatos de medida dentro da célula de equilíbrio de alta pressão. Os métodos analíticos de amostragem podem ser classificados, dependendo do tipo de transição, em métodos isotérmicos, métodos isobárico-isotérmico e métodos isobáricos (DOHRN *et al.*, 2010). A principal desvantagem destas metodologias são os distúrbios causados na condição de equilíbrio devido as retiradas de amostras. Entretanto, tal fato é minimizado quando as densidades das fases são elevadas, e conseqüentemente, exige amostras relativamente pequenas.

A seguir, os métodos analíticos com amostragem das fases em equilíbrio (Isotérmico, Isobárico e Isotérmico-Isobárico) e sem amostragens das fases são apresentados. Maior destaque será dado para os métodos analíticos com amostragem das fases.

2.3.1.1. Métodos Analíticos Isotérmicos

A característica principal dos métodos analíticos isotérmicos é que a temperatura do sistema permanece constante durante o processo de medida de transição de fases. No início de cada experimento, a célula de equilíbrio é alimentada com as espécies químicas de interesse e a pressão é ajustada acima ou abaixo do valor de equilíbrio desejado. Depois de atingida a temperatura desejada, a mistura é mantida a uma temperatura constante. O tempo para se atingir o equilíbrio de fases é diminuído agitando-se a mistura com um agitador ou recirculando-se uma ou mais fases do sistema. Depois de algum tempo, a pressão do sistema atinge um valor estável. A pressão pode ser reajustada pelo acréscimo ou pela retirada de material ou pela alteração do volume da célula de equilíbrio. Normalmente, o equilíbrio entre as fases é mantido por pelo menos 30 minutos após o ponto estável de pressão ter sido alcançado. Antes de se obter as amostras das fases em equilíbrio, a mistura é mantida sem agitação por um tempo suficiente para a separação das

fases (SECUIANU *et al.*, 2003). Caso contrário, a amostra obtida pode não ser homogênea por conter material de outra fase, por exemplo, gotas, bolhas ou partículas sólidas.

Para a medição da transição de fases do tipo sólido-líquido, PAULY *et al.*, (2001) utilizaram uma etapa de filtração isobárica e isotérmica, para assim garantir que a fase líquida a ser recolhida estivesse livre de partículas sólidas. Este procedimento foi realizado utilizando-se uma célula de equilíbrio composta de duas câmaras de volume variável ligada por um sistema de filtração (um disco de aço sintetizado com 3 μm de porosidade).

Métodos isotérmicos que usam agitadores para diminuir o tempo necessário para as transições de fases, são freqüentemente chamados de métodos estáticos analíticos. Ao contrário dos métodos de recirculação, neste caso, a mistura não deixa a célula de equilíbrio durante o experimento. Entretanto, as expressões "célula estática" e "método estático" são usadas por alguns autores para nomear outros métodos experimentais (por exemplo, o método sintético que utiliza uma célula com janela de visualização ou para o método sintético que utiliza o balanço de material para determinar a solubilidade dos gases em líquidos). Dessa maneira, a classificação apresentada aqui, que segue a abordagem apresentada por DOHRN *et al.*, (2010), não utiliza a expressão "estática" em nenhuma das classificações.

A amostragem realizada por capilares pode levar a vaporização diferencial, o que acarreta em flutuações que impede que sejam obtidos resultados precisos. Tal fenômeno ocorre especialmente para as misturas contendo componentes leves e pesados, quando não tomadas as precauções para evitar uma queda de pressão ao longo do capilar (BRUNNER *et al.*, 1994). A Vaporização diferencial pode ser evitada com um projeto experimental que garanta que a maior parte da queda de pressão ocorra no final do capilar. Outra possibilidade para reduzir os problemas de amostragem é utilizar a recirculação de uma ou mais fases. Neste caso, a vantagem é que volume de amostragem é obtido isobaricamente utilizando-se, por exemplo, um "loop" de uma válvula de seis vias. As desvantagens da recirculação são as seguintes: necessidade de uma bomba com pouca

queda de pressão e a necessidade de um campo de temperatura uniforme em todo o aparato para evitar a condensação ou vaporização parcial na linha de recirculação. Assim, os métodos de recirculação não são adequados na região próxima ao ponto crítico, em que pequenas variações de temperatura e pressão têm uma forte influência sobre o comportamento da transição de fases (NAGAHAMA, 1996).

É evidente, portanto, que a maior dificuldade dos métodos analíticos é a retirada de amostras da célula, que podem perturbar a condição de equilíbrio do sistema, e o transporte das amostras até os instrumentos de análise sem provocar mudanças na composição e homogeneidade do sistema (FAVARETO, 2006).

2.3.1.2. Métodos Analíticos Isobáricos

Neste método, a temperatura de ebulição de uma mistura é medida em condições isobáricas, e as composições das fases em equilíbrio são determinadas após a amostragem e análise. Ao contrário do método sintético isobárico usado com mais frequência, as correntes de vapor e líquidos são separadas e coletadas para posterior análise. De forma geral, os experimentos isobáricos são realizados em equipamentos chamados de ebuliômetros que são na verdade são reverfedores de um único estágio que operam em refluxo total. As composições do líquido e do vapor variam com o tempo até atingirem um valor estacionário que deve diferir de forma insignificante do verdadeiro valor de equilíbrio. Normalmente, o método analítico isobárico é usado para medir dados de transições de fases a baixa pressão. Então, é muitas vezes chamado de "método ELV dinâmico" (DOHRN *et al.*, 2010).

2.3.1.3. Métodos Analíticos Isobáricos-Isotérmicos

Nos métodos analíticos isobáricos-isotérmicos, muitas vezes chamados de métodos dinâmicos, um ou mais fluxos de fluido são bombeados continuamente para uma célula de equilíbrio termostatizada. A pressão é mantida constante durante o experimento controlando-se o fluxo de efluente do aparato experimental, geralmente da fase de vapor.

Dentre os métodos analíticos Isobáricos-Isotérmicos, destacaremos o método de fluxo-contínuo e o método de semi-fluxo (DOHRN *et al.*, 2010)

2.3.1.3.1. Método de Fluxo-contínuo

Num esquema típico de um método de fluxo contínuo, bombas de alta pressão alimentam os componentes pré-aquecidos em um misturador, onde a temperatura desejada e a transição de fases são alcançadas. Muitas vezes são utilizados misturadores estáticos (FONSECA *et al.*, 2003, RUIVO & PAIVA, 2004). Uma corrente de alimentação da mistura proveniente do misturador é separada, então, em uma célula de equilíbrio, em uma fase vapor e em uma fase líquida. Efluentes de ambas as fases são retirados continuamente da célula de equilíbrio para posterior análise ao fim do experimento. A pressão é ajustada pelo controle do fluxo de efluentes da fase superior. O nível da interface entre as fases fluidas presentes na célula de equilíbrio pode ser ajustado utilizando-se uma válvula de expansão para a fase inferior, entretanto, geralmente, o nível da interface é determinado visualmente (BAMBERGER *et al.*, 2000).

Métodos de fluxo contínuo têm a vantagem de que a amostragem não perturba o equilíbrio de fases. Se amostras maiores são necessárias para as análises, o tempo de execução do experimento pode ser estendido para um maior acúmulo de material. Medidas em temperaturas mais altas são possíveis sem a decomposição térmica ou reações de

polimerização devido ao curto tempo de residência dos componentes no aparato experimental. Em condições próximas ao ponto crítico da água, HARUKI *et al.*, (2000) mediram transições de fases para os sistemas água + hidrocarboneto usando um método de fluxo contínuo.

A principal restrição para a utilização dos métodos de fluxo contínuo é que os mesmos só podem ser utilizados para sistemas onde o tempo necessário para atingir o equilíbrio de fases seja extremamente pequeno.

2.3.1.4.2. Método de Semi-fluxo

No método de semi-fluxo, apenas uma fase escoava enquanto a outra fase permanece estática em uma célula de equilíbrio. Às vezes, o método de semi-fluxo é chamado de método de fluxo de passagem única ou de método de saturação de gás ou ainda de método de circulação de gás puro. Nesta técnica, uma corrente de gás, proveniente de um cilindro de alta pressão, passa por dois vasos em série que contêm uma fase líquida. O primeiro vaso serve como um pré-saturador e o segundo serve como célula de equilíbrio. Após atingir o equilíbrio, o efluente da fase vapor é desviado para um condensador, no qual o líquido condensado é coletado. Na maioria das vezes, apenas a composição da fase vapor é analisada. Esta técnica pode ser aplicada quando se quer determinar a solubilidade de uma substância de baixo ponto de ebulição (sólido ou líquido) em um fluido supercrítico. A composição do efluente da fase vapor pode ser determinada de diferentes maneiras, por exemplo, usando-se um método espectroscópico (KORDIKOWSKI *et al.*, 2002), usando-se uma válvula “multi-port” de amostragem e análise HPLC subsequente ou, após uma expansão para pressão atmosférica, pode-se utilizar uma coluna de cromatografia preenchida com um adsorvente adequado para o soluto de interesse (ALESSI *et al.*, 2003). Para estes tipos de medições, não são tomadas amostras da fase líquida.

Quando o método de semi-fluxo é utilizado para a medição de transição de fases do tipo líquido-vapor, a composição da fase líquida precisa ser determinada. Portanto, uma amostra da fase líquida é retirada e posteriormente analisada (CHENG *et al.*, 2000). Métodos de semi-fluxo também podem ser usados para medir a solubilidade de um gás em um líquido (TAN *et al.*, 2001). Neste caso, o procedimento experimental do método de semi-fluxo é semelhante ao usado para medir o equilíbrio líquido-vapor, entretanto não há necessidade de determinar a composição do efluente da fase vapor.

2.3.1.5. Métodos Analíticos sem Amostragem das Fases

Os métodos analíticos sem amostragem das fases usam um método físico-químico de análise no interior da célula de equilíbrio pressurizada. Estas técnicas utilizam principalmente métodos gravimétricos e espectroscópicos. Os trabalhos de ANDERSEN *et al.*, (2001) e SATO *et al.*, (2000) são exemplos da utilização destas análises físico-químicas, respectivamente. A principal vantagem desta técnica é de evitar os problemas relacionados com a amostragem em uma célula de equilíbrio de alta pressão.

2.3.2. Métodos Sintéticos

Os métodos sintéticos consistem em se preparar uma mistura de composição precisamente conhecida e, posteriormente, observar o seu comportamento de fases em uma célula de equilíbrio medindo-se propriedades do estado de equilíbrio como pressão e temperatura. Estes métodos não necessitam da coleta de amostras. Métodos sintéticos podem ser aplicados a sistemas que apresentam ou não uma transição de fase. Em ambos os casos, primeiramente uma mistura de composição precisamente conhecida é preparada.

Nos métodos sintéticos com transições de fases, os valores de temperatura e pressão são ajustados de tal forma que o sistema apresente uma única fase. Em seguida, a temperatura ou a pressão é variada até o início da formação de uma segunda fase. A composição da primeira fase pode ser igualada a composição global que é conhecida *a priori*, enquanto a composição da segunda fase fica desconhecida. Nesta técnica, cada experimento determina um ponto do envelope de fase PTx.

Em vez de se variar a temperatura ou pressão para que ocorra uma transição de fase, a composição global do sistema pode ser alterada. WUBBOLTS *et al.*, (2004) empregaram esta abordagem, designada por "método do ponto de desaparecimento" ou "método do ponto-claro", para medidas de transições de fases sólido-fluido. Uma solução límpida com uma dada concentração de soluto é adicionada a uma quantidade conhecida de anti-solvente, até que o último cristal de soluto desapareça. A composição da mistura, neste ponto de desaparecimento é igual à solubilidade da mistura. Quando o procedimento é repetido com uma solução de concentração diferente, um novo ponto da curva de solubilidade é encontrado.

Os métodos sintéticos com transições de fases podem ser divididos em métodos sintéticos visuais e não-visuais, dependendo de como a transição de fases é detectada.

Nos métodos sintéticos, sem transição de fases, propriedades de equilíbrio como pressão, temperatura, volumes e densidades são medidas e as composições de fases são calculadas usando-se o balanço material. Os métodos sintéticos, sem transições de fases podem ser divididos em isotérmico, isobárico e em outros métodos sintéticos.

Métodos sintéticos podem ser utilizados quando ocorrem falhas nos métodos analíticos, ou seja, quando é difícil a ocorrência da separação de fases devido às densidades muito próximas das fases em equilíbrio, por exemplo, em condições próximas do ponto crítico e em sistemas barotrópicos, onde, em certas condições, as fases coexistentes possuem as mesmas densidades. Frequentemente, nestas técnicas, o procedimento experimental é fácil e rápido (SCHNEIDER *et al.*,1975), porque nenhuma

amostragem de fases é necessária e, dessa maneira, o aparato experimental é composto de poucos componentes e o volume da célula de equilíbrio pode ser pequeno. Portanto, neste caso, o aparato experimental tem o seu custo bastante reduzido. Por outro lado, o aparato deve ser projetado para suportar condições extremas de pressão e temperatura (MANARA *et al.*, 2002).

Na continuidade, os métodos sintéticos com transições de fases (visual e não-visual) são apresentados seguidos pelos métodos sintéticos sem a detecção de transição de fases (isotérmico e Isobárico).

2.3.2.1. Métodos sintéticos visuais

O surgimento de uma nova fase é geralmente detectado pela observação visual da turbidez ou do menisco resultante em uma célula de equilíbrio com uma janela para visualização. Para sistemas iso-ópticos, onde as fases coexistentes têm aproximadamente o mesmo índice de refração, a observação visual é impossível.

O método sintético visual não é usado apenas para a determinação do equilíbrio líquido-vapor, mas também para estudar o comportamento de fases mais complexos como, por exemplo, o equilíbrio de sistemas multifásicos (FRANCESCHI *et al.*, 2004), o equilíbrio sólido-líquido (YANG, 2002), as curvas críticas de misturas (DIEFENBACHER e TÜRK *et al.*, 2001), a formação de hidratos de gás (LINK *et al.*, 2003), a determinação do ponto de orvalho e o equilíbrio de fases em sistemas solvente-polímero (NAJDANOVIC-VISAK *et al.*, 2003).

A seguir, a Figura 2.4 mostra um esquema de uma unidade experimental do método sintético visual.

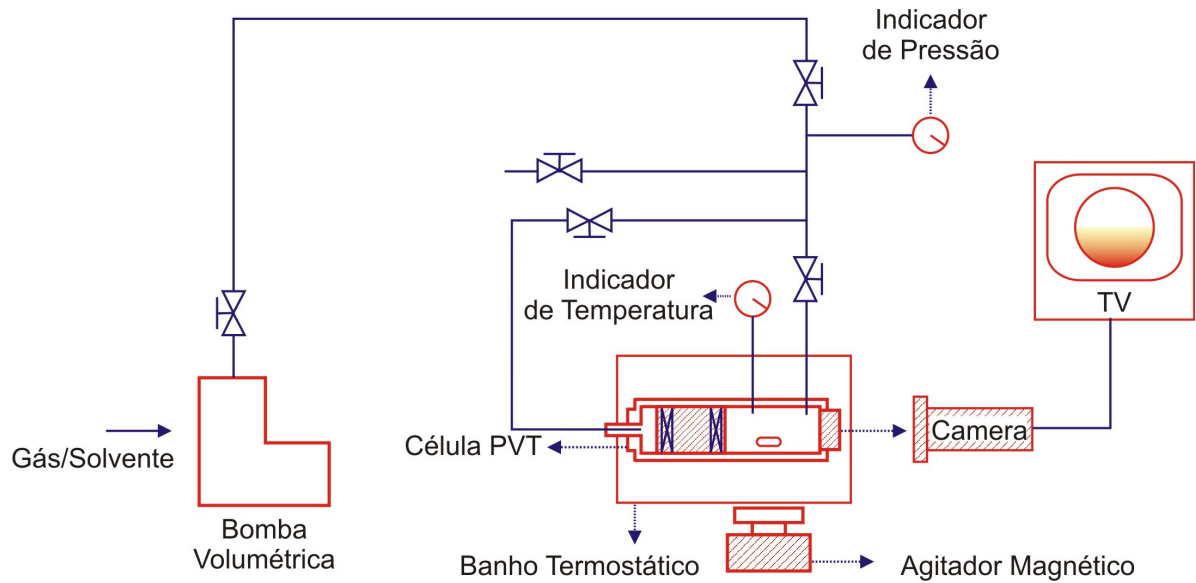


Figura 2.4 – Esquema de uma unidade experimental do método sintético visual.

2.3.2.2. Métodos sintéticos não-visuais

Como alternativa à observação visual, outras propriedades físicas podem ser monitoradas para a determinação das transições de fases. MINICUCCI *et al.*, (2002) fizeram uso de raios-X, em vez de luz visível, como base de detecção para a transição de fases, enquanto DROZD-RZOSKA *et al.*, (2004) usaram medições de permissividade dielétrica relativa para medições do equilíbrio líquido-líquido a altas e baixas pressões. Se o volume total de uma célula de volume variável pode ser medido com precisão, o surgimento de uma nova fase pode ser detectada a partir da mudança abrupta na inclinação do diagrama pressão-volume com mais precisão do que pela observação visual (DOMANSKA & MORAWSKI, 2002; KODAMA *et al.*, 2004).

MAY *et al.*, (2001) usaram o método sintético não-visual para medir a solubilidade de sólidos em dióxido de carbono. Primeiro, a célula era alimentada com o sólido. Então, a célula era pressurizada com gás carbônico e a agitação era mantida continuamente. A transição de fases da mistura era observada pela medição periódica de espectros de

absorvância UV da solução. A pressão era aumentada gradualmente até que nenhuma variação significativa no pico de absorção fosse observada. Isso significava que todos os sólidos haviam sido dissolvidos pela fase líquida.

2.3.2.3. Métodos sintéticos isotérmicos

Os métodos sintéticos isotérmicos são executados sem a detecção da transição de fases. Nesta metodologia, a pressão de uma mistura sintetizada é medida em condições isotérmicas e as composições das fases são calculadas usando-se o balanço material. No início de um experimento, a célula de equilíbrio é carregada com uma quantidade conhecida do primeiro componente a uma dada temperatura. Em seguida, uma quantidade conhecida do segundo componente é adicionada resultando num aumento da pressão do sistema. O segundo componente se dissolve na fase líquida, o que leva a uma diminuição da pressão na célula de equilíbrio. Portanto, este método é também chamado de método de decaimento de pressão, principalmente quando um polímero é utilizado como primeiro componente. Após atingir o equilíbrio, a pressão e temperatura são registradas. A composição da fase vapor é calculada usando-se um modelo para o cálculo do equilíbrio de fases, ou assumindo que a fase vapor é constituída por gás puro, o que é razoável quando consideramos a solubilidade em polímeros, por exemplo, ou em outros compostos com volatilidade insignificante. A composição da fase líquida é calculada usando-se o balanço material, a composição da fase vapor e as densidades e volumes das fases. Repetindo-se a adição do segundo componente no interior da célula, vários pontos ao longo da linha do ponto de bolha podem ser medidos.

Exemplos para o uso dos métodos sintéticos isotérmicos em alta pressão é a determinação da solubilidade de substâncias de baixo ponto de ebulição em polímeros

(PFOHL *et al.*, 2002), a determinação de solubilidade de gases em líquidos iônicos ou em soluções de eletrólitos (KIEPE *et al.*, 2002).

Quando usado para um componente puro, o método sintético isotérmico determina a pressão de vapor desta substância (FUNKE *et al.*, 2002). Dessa maneira, esta técnica é muitas vezes chamada de método "estático" de pressão de vapor.

2.3.2.3. Métodos sintéticos isobárico

Nesta metodologia, a temperatura de ebulição de uma mistura sintetizada é medida em condições isobáricas e as composições das fases são calculadas com o uso do balanço material. Ao contrário dos métodos analíticos isobáricos, nenhuma amostragem ou análise é realizada. Assim como os métodos sintéticos isotérmicos, métodos sintéticos isobáricos são executados sem a ocorrência de uma transição de fase. Quando usado para um componente puro, o método sintético isobárico determina a pressão de vapor. Então, esta técnica é muitas vezes chamada de método de pressão de vapor "dinâmico". Normalmente, os experimentos isobáricos são realizados em um ebulliômetro como descrito na seção 2.3.1.2.

A ebulliometria pode ser usada para determinar o coeficiente de atividade de uma substância em diluição infinita. A diferença de temperatura entre um ebulliômetro preenchido com o primeiro componente (puro), e um segundo ebulliômetro (sob a mesma pressão) preenchido com o primeiro componente e com uma pequena quantidade de um segundo componente (solução diluída) é medida. O coeficiente de atividade em diluição infinita pode ser calculado a partir da diferença das temperaturas de ebulição,. Normalmente, métodos sintéticos isobáricos são usados para medir dados de equilíbrio de fases de sistemas a baixa pressão.

2.4. Diagramas de fases para sistemas Sólido-Fluido

Misturas sólido-fluido constituem um subconjunto muito grande e importante de misturas binárias. Nesta seção são descritos os dois principais diagramas de fases sólido-fluido esquemáticos que descrevem o comportamento de fases para estes sistemas a altas pressões. A seguir, a discussão dos diagramas apresentados segue a abordagem proposta por (MCHUGH & KRUKONIS, 1994).

A Figura 2.5 apresenta o mais simples dos diagramas P-T de um sistema sólido-fluido. Na descrição dos diagramas de fases sólido-fluido, as designações de vapor (V) e gás (G) são usadas para designar a mesma fase. As Curvas CD e MH são as curvas de pressão de vapor do componente leve puro (fluido) e componente pesado (sólido), respectivamente. A Curva MN é a curva de fusão do componente puro pesado e a Curva EM é a curva de sublimação do componente puro pesado. Os pontos D e H representam os pontos críticos dos componentes puros. A linha tracejada ligando os pontos D e H representa a curva dos pontos críticos da mistura. Esta linha crítica contínua é a principal característica deste tipo de diagrama sólido-fluido. Este diagrama também apresenta uma linha contínua trifásica, que representa o equilíbrio sólido-líquido-vapor (SLV). Esta linha SLV começa normalmente no ponto de fusão do componente pesado, ocorrendo um aumento da pressão de transição em função da diminuição da temperatura, e finalmente termina em uma temperatura usualmente bem abaixo da temperatura crítica do componente mais leve. Normalmente, o aumento da pressão hidrostática aumenta o ponto de fusão do sólido puro. Mas quando o sólido é comprimido na presença de um fluido, o ponto de fusão do sólido diminui como aumento da pressão. Tal fenômeno de diminuição da temperatura do ponto de fusão é manifestada na forma da linha SLV exibida na Figura 2.5 (MCHUGH & KRUKONIS, 1994).

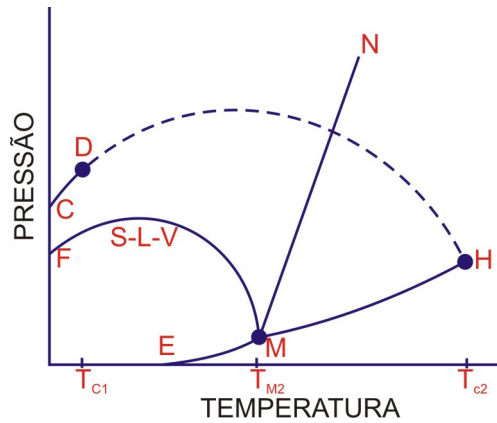


Figura 2.5 – Diagrama P-T para o sistema sólido-fluido supercrítico para componentes similares quimicamente. (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

O comportamento de fases representado pelo diagrama da Figura 2.5 é comum para misturas cujos componentes são quimicamente similares. A Figura 2.6 ilustra um exemplo desse tipo de comportamento para o sistema metano(1) + dióxido de carbono(2). (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

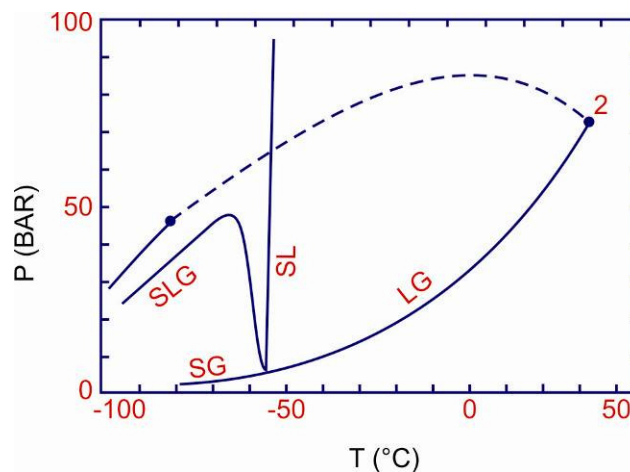


Figura 2.6 – Diagrama P-T para o sistema metano(1)-dióxido de carbono(2). (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

Na Figura 2.7 (a) é apresentado um diagrama P-T-x para este tipo de sistema. O comportamento de fase descrito na Figura 2.7(c) ilustra um diagrama P-x experimentalmente determinado em T_1 , uma temperatura abaixo da temperatura crítica do componente leve T_{c1} . A baixa pressão o equilíbrio sólido-vapor é observado até que a curva S-L-V seja interceptada. Três fases em equilíbrio existem nesta pressão: um sólido puro, um líquido e um gás. Se a fração de soluto na mistura é menor do que da fase líquida, observa-se um envelope líquido-vapor com o aumento da pressão. Este envelope eventualmente intercepta o eixo da pressão na pressão de vapor do componente leve puro. Se a composição global da mistura é maior do que da fase líquida, observa-se um equilíbrio líquido-sólido com o aumento da pressão. A isoterma P-x na temperatura T_1 também está ilustrada na Figura 2.7(a) (MCHUGH e KRUKONIS, 1994).

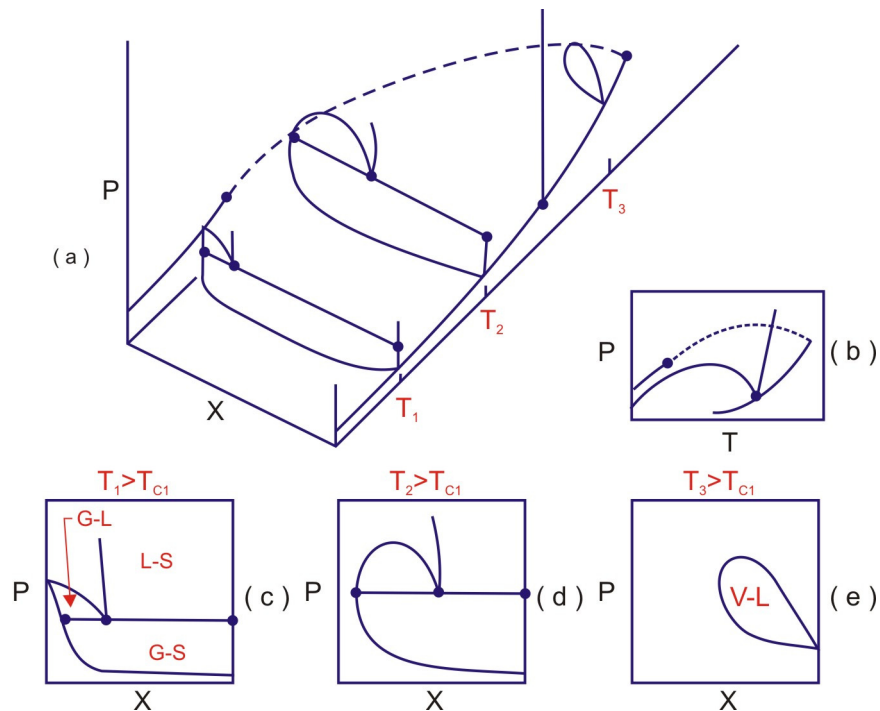


Figura 2.7 – Diagramas para o sistema Sólido-Fluido descrito na Figura 2.7: (a) P-T-x, (b) P-T e (c, d, e) P-x. (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

A Figura 2.7(d) apresenta o comportamento de fases quando a temperatura é aumentada para T_2 , temperatura maior do que a temperatura crítica do componente leve. Neste caso o envelope líquido-vapor não intercepta o eixo da pressão e o ponto crítico líquido-vapor da mistura ocorrem na pressão mais alta do envelope líquido-vapor. Devido ao acréscimo da temperatura o envelope em T_2 é maior do que em T_1 . Novamente há um equilíbrio líquido-sólido em pressões acima da linha de equilíbrio S-L-V para misturas ricas do componente pesado. Nota-se, também, que a concentração do componente pesado na fase líquida aumenta substancialmente em função do acréscimo da temperatura de operação. A isoterma P-x na temperatura T_2 também é ilustrada na Figura 2.7(a) (MCHUGH & KRUKONIS, 1994).

Se a temperatura do sistema é bem maior do que o ponto normal de fusão do componente pesado puro, o comportamento de fase é descrito pela Figura 2.7(e), onde há um envelope líquido-vapor a altas concentrações e o ponto crítico líquido-vapor da mistura ocorre na pressão mais alta do mesmo.

O segundo tipo de diagrama, mais complexo, é apresentado na Figura 2.8. Neste diagrama, tanto a linha SLV como a linha dos pontos críticos da mistura já não são curvas contínuas. Comportamento deste tipo normalmente ocorre quando os componentes diferem consideravelmente em tamanho molecular, em estrutura ou em interações intermoleculares. Nestes sistemas, o gás não é muito solúvel no líquido pesado, mesmo em altas pressões. Portanto, a depressão do ponto de fusão do sólido não é tão significativa se comparado ao caso mais simples. O ramo da linha trifásica SLV, que parte do ponto normal de fusão do sólido, não se curva em direção a temperaturas mais baixas com o aumento da pressão. Em vez disso, ela se estende até a curva dos pontos críticos, onde intercepta um UCEP (*Upper Critical End Point*). A uma menor temperatura a linha SLV intercepta a curva dos pontos críticos da mistura em um LCEP (*Lower Critical End Point*). Somente existe equilíbrio sólido-fluido entre estas duas linhas de equilíbrio SLV. (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

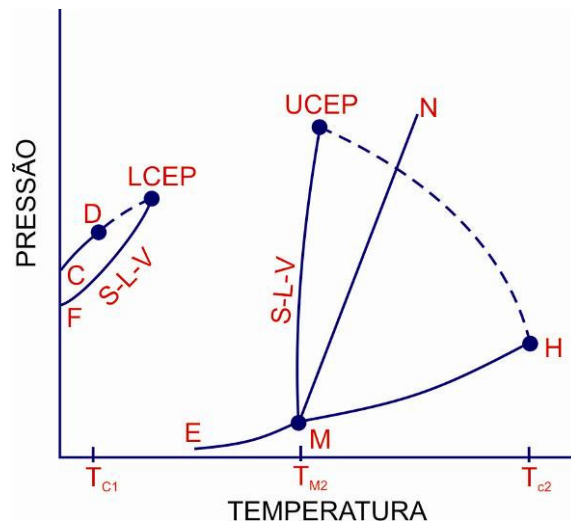


Figura 2.8 – Diagrama P-T para o sistema sólido-fluido supercrítico para componentes não similares quimicamente. (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

O comportamento de fase P-T-x para o segundo tipo de sistema sólido-fluido é mostrado na Figura 2.9(a). A Figura 2.9(c) apresenta o comportamento de fases P-x, em uma temperatura T_2 , que é ligeiramente maior do que a temperatura crítica do componente mais leve (T_{c1}). Nesta condição, o envelope líquido-vapor diminui consideravelmente e a pressão do ponto crítico da mistura líquido-vapor é ligeiramente superior à pressão do equilíbrio SLV. (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

Na temperatura T_3 , ocorre o comportamento de fases exibido na Figura 2.9(d). Neste caso, a pressão crítica do envelope líquido-vapor da mistura ocorre precisamente na mesma pressão em que a linha trifásica SLV é interceptada. Portanto, no ponto crítico da mistura líquido-vapor é observado a presença de excesso de sólidos, que é denominado de LCEP. Se a temperatura é aumentada acima da temperatura LCEP, apenas o comportamento da fase sólido-fluido é observado em todas as pressões, já que a linha trifásica SLV termina no ponto LCEP. (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

Uma representação do comportamento de fases sólido-fluido é mostrado na Figura 2.9(e). A curva mostrada nesta figura representa a solubilidade do sólido na fase fluida. Em

uma temperatura próxima a temperatura LCEP, a curva de solubilidade do sólido exibe uma inflexão em pressões próximas à pressão do LCEP. Em um ponto crítico líquido-vapor, a curva de vapor (ou ponto de bolha) deve apresentar uma inclinação zero em um diagrama P-x, ou seja, $(\partial P/\partial x)_T=0$. Para uma temperatura acima da temperatura do LCEP, o envelope líquido-vapor não existe mais, como mostrado na Figura 2.9(e). A isoterma de solubilidade do sólido ainda é influenciada pelo comportamento crítico líquido-vapor no LCEP. (MCHUGH & KRUKONIS, 1994)

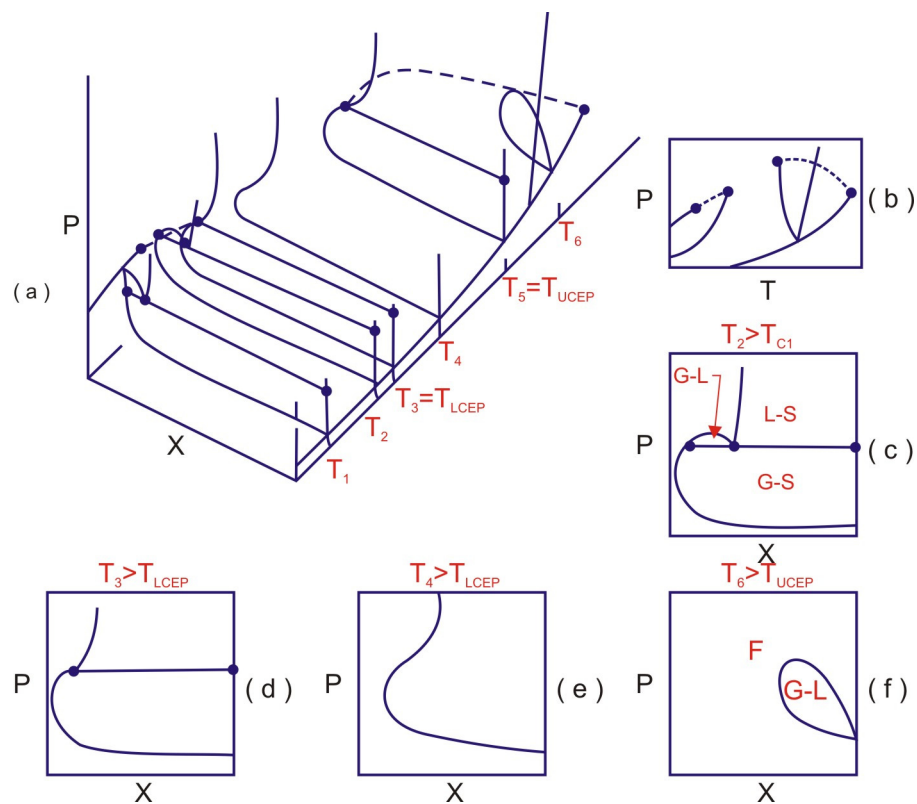


Figura 2.9 – Diagrama de fases para o sistema sólido-fluido descrito na Figura 2.8 (a) P-T-x, b) P-T e (c, d, e, f) diagramas P-x.

2.5. Comentários Finais

A pesquisa bibliográfica realizada neste trabalho verificou a existência de apenas um trabalho na literatura que aborda o estudo comportamento de fases da curcumina em

solventes pressurizados ou em estado supercrítico. Este trabalho é a dissertação de mestrado de BASKAYA (2005).

BASKAYA (2005) fez um estudo sobre a solubilidade da curcumina em CO₂ supercrítico para possíveis aplicações em técnicas de produção de micropartículas e uso medicinal. Os experimentos realizados no trabalho de BASKAYA (2005) mostraram que o CO₂ supercrítico por si só não era capaz de solubilizar a curcumina, e que a adição de um terceiro elemento como co-solvente seria necessário. Sendo assim, a solubilidade da curcumina foi testada em acetona com o objetivo de encontrar o co-solvente mais adequado ao sistema CO₂ + curcumina. A solubilidade da curcumina foi medida em acetona, sendo 67,49 mg.mL⁻¹ a 24 °C. Comparando com os dados do fornecedor da curcumina, Sigma-Aldrich Co, que indica que a solubilidade da curcumina é 10 mg.mL⁻¹ em etanol e 11 mg.mL⁻¹ em DMSO, BASKAYA (2005) concluiu que a acetona era o melhor co-solvente a ser usado entre os três aqui citados. BASKAYA (2005) fez um teste de precipitação com adição de CO₂ utilizando a solução de curcumina + acetona. Para esse fim, utilizando-se de um método sintético visual similar ao apresentado neste trabalho, o sistema foi alimentado inicialmente com curcumina + acetona e isolado. Posteriormente, foi adicionado CO₂ lentamente até a precipitação da curcumina. Após a precipitação foram variadas as condições de pressão e temperatura do sistema. Notou-se, então, que o sistema não era capaz de solubilizar novamente a curcumina. BASKAYA (2005) concluiu que o CO₂ tem grande potencial para agir como antisolvente em sistemas com curcumina + solvente orgânico e que a quantidade de CO₂ necessária para a precipitação da curcumina é na maioria das vezes relativamente pequena.

Dessa forma, a presente dissertação tem como principal objetivo apresentar dados inéditos do comportamento de fases de sistemas compostos por curcumina + solvente + antisolvente. Aqui, escolheram-se como solventes etanol e acetato de etila e elegeu-se o CO₂ supercrítico como antisolvente. Espera-se que os dados obtidos neste trabalho sejam

úteis para o desenvolvimento e otimização de processos de produção de micropartículas que utilizem a tecnologia supercrítica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais

Na Tabela 3.1., encontram-se as espécies químicas empregadas neste trabalho com suas respectivas procedências e purezas.

Tabela 3.1 - Compostos químicos utilizados.

Componente	Procedência	Pureza
Dióxido de Carbono	White Martins	99,0%
Curcumina	Sigma Aldrich	95,0%
Etanol	Vetec	99,5%
Acetato de Etila	Vetec	99,9%

Todas as substâncias utilizadas não sofreram nenhum pré-tratamento de purificação.

3.2. Aparato Experimental

Para as medidas de transição de fases a alta pressão tipo LV foi empregado um método sintético visual em uma célula de equilíbrio de volume variável. A metodologia empregada é descrita em detalhes nos trabalhos de CORAZZA (2004), GRINGS (2004), FAVARETO (2006) e MAZZER (2009). Assim, como o método sintético visual para transição tipo LV já é bem documentado nessas referências, optou-se por não apresentá-lo aqui novamente. No entanto, a seguir, será abordada, em detalhes, a inovação realizada ao método sintético visual para medidas de transição de fases a alta pressão tipo SF.

Uma das principais desvantagens do método sintético visual quando aplicado a medidas SF é a dificuldade de determinação do exato ponto de transição de fase. A inovação proposta aqui permite atenuar significativamente essa dificuldade. No método convencional, utiliza-se apenas uma bomba tipo seringa que é empregada tanto para a alimentação do antisolvente como para a pressurização da célula de equilíbrio. A inovação proposta utiliza duas bombas tipo seringa. Uma bomba para manter a pressão do sistema constante e outra para variar a composição da mistura no interior da célula de equilíbrio, de tal forma adicionando-se o antisolvente (a temperatura e pressão constantes) até a ocorrência da transição SF.

O princípio de operação do aparato é ilustrado pela Figura 3.1. Nesta figura é representado um sistema formado por um aparato (cilindro + pistão) a temperatura e pressão constantes. No interior do cilindro há inicialmente uma mistura de composição conhecida formada por um soluto e um solvente. Em seguida, adiciona-se lentamente o antisolvente (CO_2) no sistema mantendo-se a pressão constante pelo deslocamento do pistão. A adição de antisolvente é mantida até a formação das primeiras partículas sólidas do soluto, caracterizando-se, assim, uma transição tipo SF.

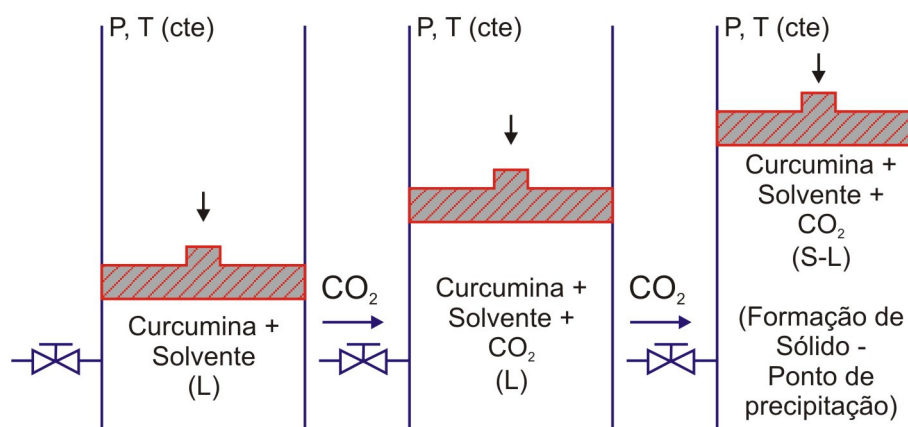


Figura 3.1- Etapas do processo de transição de fases a alta pressão tipo SF de uma solução contendo curcumina + solvente orgânico + CO_2 (antisolvente).

Na Figura 3.2 encontra-se um esquema do aparato experimental utilizado para as medidas de transição de fases do tipo SF e a Tabela 3.2 apresenta as descrições dos componentes que compõem o aparato experimental. Uma vista frontal da unidade experimental é também apresentada na Figura 3.3.

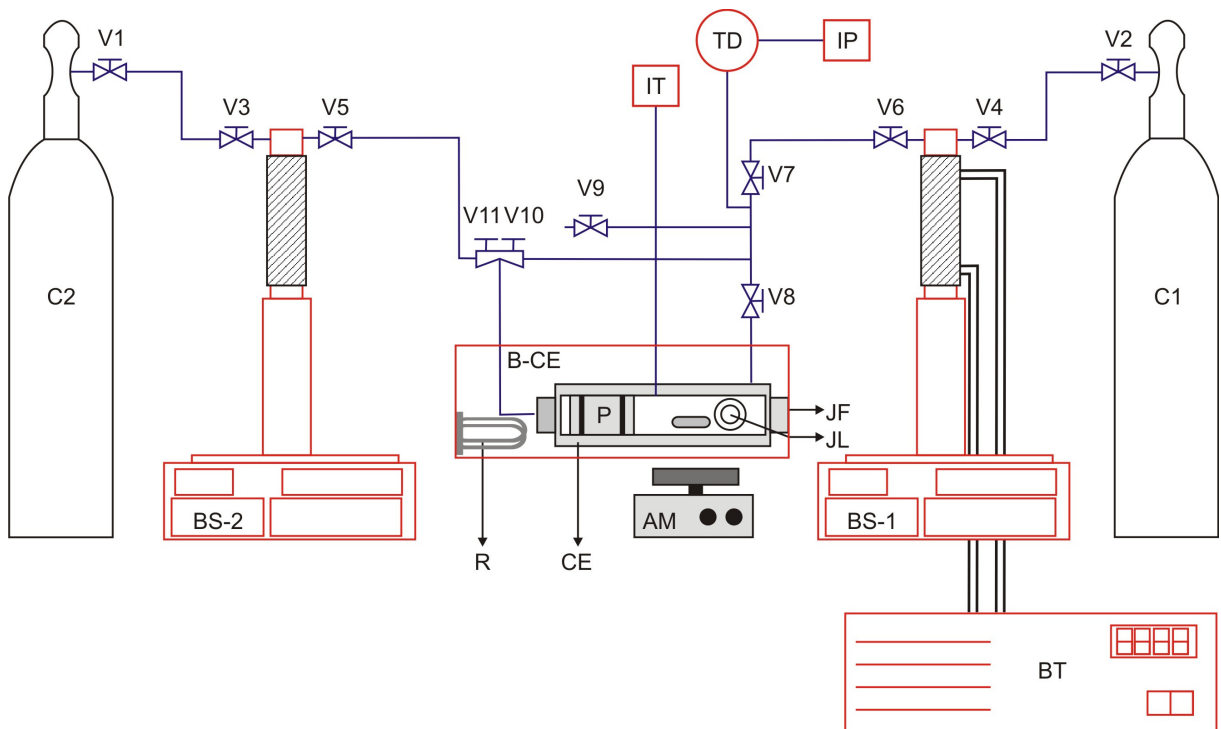


Figura 3.2 – Esquema do aparato experimental utilizado para a determinação das transições sólido-fluido.

Tabela 3.2 - Descrição de cada componente do aparato experimental.

C1	Cilindro de solvente – Armazena o solvente utilizado para alimentação do sistema (CO ₂).
C2	Cilindro de compressão – Armazena gás ou solvente utilizado para compressão do sistema.
V1 e V2	Válvula de abertura do cilindro – Quando aberta permite o fluxo do solvente do cilindro para a bomba.
V3 e V4	Válvula de retenção – Impede que o solvente retorne da bomba para o cilindro.
V5 e V6	Válvula de abertura da bomba – Quando aberta permite o fluxo do solvente da bomba para os demais componentes.
V7	Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF2) – Quando aberta permite o fluxo do solvente para o sistema.
V8	Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF2) – Quando aberta permite o fluxo do solvente para o interior da célula de equilíbrio. Utilizando-se esta válvula é possível fazer uma alimentação gradual do solvente para o interior da célula, o que permite a exata determinação do ponto de transição de fase.
V9	Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-11AF2) – Usada para a descarga da célula de equilíbrio. É usada também como válvula de emergência, em caso de necessidade a abertura da mesma despressuriza todo sistema.
V10	Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-15AF1) – Permite a compressão do fundo da CE através da bomba BS-1, utilizada para medir transição de fases do tipo L-V para método convencional. Quando esta é aberta mantém-se a válvula V8 fechada para equilíbrio do sistema.
V11	Válvula Agulha (Marca HIP, Modelo 15-15AF1) – Permite a compressão do fundo da CE através da bomba BS-2, utilizada para medir transição de fases do tipo sólido – fluido. Quando se usa esta válvula, mantém-se a válvula V10 fechada permitindo com que bomba BS-1 faça alimentação da célula paralelamente.
CE	Célula de Equilíbrio – Consiste de um cilindro de aço inox 360, com capacidade máxima de 25 mL – É composta por um pistão (P), janela lateral (JL), janela frontal (JF), entrada de alimentação (V8) e indicador de temperatura (IT).
BS-1	Bomba de alta pressão do tipo Seringa (Marca ISCO, Modelo 260D – capacidade máxima de 260 mL e pressão máxima de 500 bar – Utilizada para alimentação do solvente (CO ₂) na CE.
BS-2	Bomba de alta pressão do tipo Seringa (Marca ISCO, Modelo 260D –

	capacidade máxima de 260 mL e pressão máxima de 500 bar – Utilizada para compressão do fundo da CE, permitindo manter constante a pressão do sistema durante alimentação da CE, quando a bomba BS-1 é utilizada.
BT	Banho Termostático (Marca Tecnal, Modelo TE-184) – Utilizado para controlar a temperatura da Jaqueta da bomba BS-1. É componente fundamental para exatidão no cálculo da composição no interior da CE.
B-CE	Banho da célula de equilíbrio – mantém a temperatura da CE constante.
R	Resistência elétrica – converte energia elétrica em calor e mantém a temperatura do B-CE.
P	Pistão – Feito de aço inox 360, possui dois anéis de BUNA N90 localizadas nas extremidades. Localizado no interior da CE tem como finalidade controlar a pressão do interior da CE. Os anéis permitem o deslocamento do pistão e impedem a passagem dos gases de uma extremidade à outra do pistão.
IT	Indicador de Temperatura (Marca COEL, Modelo HW4200) – é um conjunto composto por um termopar do tipo T e um indicador de temperatura digital. O termopar é inserido no interior da CE e conectado ao indicador de temperatura, fornecendo a leitura da temperatura no interior da CE.
TD	Transdutor de Pressão (Marca Smar, Modelo LD 301) – é conectado a tubulação de gás que provém da bomba e permite medir a pressão do sistema.
IP	Indicador de Pressão (Marca Smar, Modelo HT2) – Recebe o sinal digital do TD e indica a pressão que esta na linha de tubulação.
AM	Agitador Magnético (Marca IKA) – Através de uma barra magnética revestida de teflon promove a agitação do sistema no interior da célula.
JL	Janela lateral – Janela feita com pedra de Safira. Permite a passagem de luz para o interior da CE.
JF	Janela frontal – Idem JL. Permite a visualização das transições de fase que ocorrem no interior da CE.



Figura 3.3 – Foto da vista frontal do aparato experimental utilizado para as medidas de transição de fases.

3.3. Procedimento Experimental

Antes de iniciar o procedimento experimental foi necessário realizar a calibragem do termopar utilizado nas medidas de transição de fases. O termopar foi calibrado utilizando-se um termômetro padrão primário em 8 temperaturas fixadas entre 283 e 353 K. Este procedimento permitiu um controle de temperatura com uma precisão de 1,0 K.

Para as medidas de transição de fases a alta pressão tipo LV foi empregado o método sintético visual como descrito nos trabalhos anteriores de Corazza (2004), Grings (2005) e Favareto (2006). Para as medidas de transição de fases a alta pressão tipo SF também foi empregado o método sintético visual, mas com a inovação de variação da composição do sistema mantendo a pressão e temperatura da célula de equilíbrio

constantes. Dessa maneira, esta seção de descrição dos procedimentos experimentais utilizados é dividida em duas partes. A primeira parte apresenta o procedimento utilizado para a determinação das transições LV, enquanto a segunda parte apresenta o procedimento empregado na determinação das transições SF.

3.3.1 - Procedimento Experimental para Medidas de Transição Líquido-Vapor

O procedimento experimental inicia-se com carregamento da bomba de alta pressão do tipo seringa (BS-1) com o solvente a ser utilizado, neste caso CO₂. A transferência do CO₂ que encontra-se no cilindro de estocagem do gás para o cilindro da bomba é realizada abrindo-se as válvulas V2 e V4 e utilizando-se da opção “refil” que a bomba oferece para o carregamento do seu cilindro. Como nas medidas de transição de fases do tipo LV usa-se a mesma bomba para compressão do sistema, é necessário que se faça o carregamento de uma boa quantidade de solvente. Para que isso ocorra é necessário deixar a temperatura da jaqueta da bomba, com o uso do banho termostático (BT), abaixo da temperatura ambiente. Dessa forma, a temperatura do cilindro da bomba era ajustado em torno de 283 K e o cilindro era deixado aberto por cerca de 30 min. Este tempo e temperatura são funções do solvente de trabalho. Para o CO₂, tais valores permitiam obter-se um volume de 260 mL de solvente no interior do cilindro da bomba e uma pressão mínima em torno de 7,0 MPa.

Após ser realizado o carregamento de solvente no cilindro da bomba, é necessário que se retire o ar que se encontra dentro da tubulação. Para que isto ocorra, abrem-se as válvulas V6 e V7 e posteriormente abrem-se as válvulas V8, V9 e V10 por apenas alguns segundos, por fim fecham-se as três últimas válvulas. A execução deste procedimento é importante para que se tenha apenas o solvente conhecido no interior do sistema.

A seguir, a célula de equilíbrio é preparada. Tal procedimento inicia-se com a introdução do pistão no fundo da célula de equilíbrio. Nas extremidades do pistão são

colocados dois anéis de Buna de forma que o pistão possa deslizar suavemente dentro da célula e se vede a passagem do solvente do interior da célula para o fundo e vice-versa. O pistão é inserido na CE de forma que o mesmo fique junto ao fundo. Antes de fechar a frente da célula, coloca-se a barra magnética revestida de teflon no interior da CE. Para fechar a frente são necessários cuidados especiais, pois nesta etapa é colocada a janela de safira (JF). Dessa maneira, é preciso encaixar e fechar com cuidado para que a mesma não se danifique. Tanto na frente como no fundo são colocados anéis de teflon para vedar a célula evitando, assim, vazamentos quando a CE é pressurizada.

Depois de montada, a CE é fixada na caixa do B-CE e conectada ao aparato através da linha de alimentação de solvente (CO₂), que se localiza após a válvula V8.

A alimentação da CE é feita em duas etapas. Na primeira etapa, a CE é alimentada com uma solução de curcumina e um solvente (etanol ou acetato de etila). A solução de composição conhecida é pesada em uma balança analítica (METTLER AE200) e injetada usando-se uma seringa com agulha através do orifício onde é conectado o sensor IT, que é introduzido após esta primeira etapa de alimentação finalizando, dessa maneira, o fechamento da CE. Na segunda etapa da alimentação é introduzido o solvente no interior da célula de equilíbrio. A quantidade de solvente adicionada é avaliada pela variação de volume registrada pela bomba, uma vez, que a temperatura e a pressão da bomba são conhecidas e mantidas constantes durante o carregamento do solvente, a massa adicionada é determinada através da equação abaixo

$$m = V \cdot \rho \quad 3.1$$

na qual V é o volume do solvente adicionado e registrado na bomba em cm³ (mL), ρ a densidade do solvente em g.cm⁻³ na T e P especificados e m é a massa do solvente adicionada dada em g.

Os valores de densidade do CO₂ foram obtidos usando-se a equação de ANGUS *et al.* (1976). Para as medidas de transição de fases do tipo LV utilizou apenas a condição de P = 100 bar e T = 293 K e valor de densidade (ρ) igual a 0,865 g.cm⁻³. Para as medidas de transição de fases do tipo sólido - líquido foram necessário diferentes condições de pressão. Dessa forma, foram utilizadas as seguintes condições: T = 303 K, sendo P = 90 bar e ρ = 0,7448 g.cm⁻³, P = 110 bar e ρ = 0,7926 g.cm⁻³, P = 130 bar e ρ = 0,8239 g.cm⁻³.

Depois de estabilizado o fluxo de CO₂ na bomba, a válvula V8 é aberta lentamente permitindo a entrada de solvente na célula, até que o volume da câmara da bomba atingisse o valor pré-estabelecido para fornecer a composição desejada no interior da célula de equilíbrio. Depois que a CE é alimentada com volume desejado a válvula V8 é fechada.

A alimentação da CE é feita sem qualquer pressão no fundo. Tal procedimento permite que a CE esteja em seu volume máximo quando é iniciada a pressurização do sistema (Figura 3.4.a). Após a alimentação e com a válvula V8 fechada, a pressão do sistema é reduzida através da bomba (BS-1) e a válvula V10 é aberta aos poucos para que o fundo da CE seja pressurizado com o próprio solvente. Neste momento, o banho pode ser desligado, pois não há necessidade de controle de temperatura na jaqueta. O agitador magnético (AM) é ligado e o controle de temperatura passa para o banho da CE (B-CE). A temperatura do B-CE é controlada usando-se a resistência elétrica (R). A montagem do sistema de aquecimento inicia-se com o enchimento da caixa onde a CE está fixada com água. Nesse momento, também é verificada a existência de vazamentos na CE pela observação da existência ou não de bolhas na água do B-CE. Para melhorar a troca térmica entre a CE e a água do banho é introduzido um agitador mecânico no B-CE próximo a resistência R. Em seguida, ajusta-se o controlador para a temperatura desejada.

Quando a temperatura desejada se estabiliza, inicia-se o procedimento para medir a pressão de transição de fases do tipo LV. O sistema é pressurizado com o auxílio da bomba seringa até a visualização de uma única fase (Figura 3.4.b). A seguir, diminui-se lentamente a pressão do sistema até o ponto de transição de fases. As transições verificadas foram do

tipo ponto de bolha e do tipo ponto de orvalho. No caso do ponto de bolha, pequenas bolhas surgem na parte superior da célula e, no caso ponto de orvalho, uma pequena névoa ou pequenas gotículas surgem no interior da célula. Ao menor sinal de transição de fases a despressurização é interrompida. Aguardavam-se alguns minutos para a estabilização do sistema e identificação do tipo de transição de fases e anota-se o valor da pressão neste ponto (Figura 3.4.c – ponto de bolha). A seguir, pressuriza-se novamente o sistema para a repetição do procedimento. Para as diferentes composições consideradas foram medidas triplicatas de cada ponto de transição de fases do tipo LV.

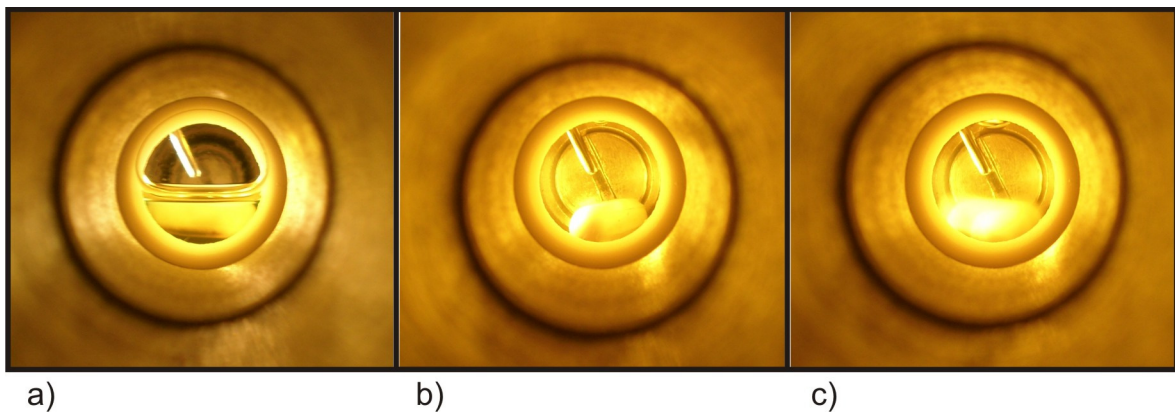


Figura 3.4 – Vista do interior da célula de equilíbrio através da janela frontal (JF) em diversas etapas do procedimento experimental: (a) alimentação completa da CE despressurizada, (b) CE pressurizada com a formação de única fase e (c) transição líquido-vapor do tipo ponto de bolha.

A Figura 3.4 mostra o interior da célula de equilíbrio em várias etapas do procedimento experimental. A Figura 3.4(a) mostra quando a mesma ainda está com o fundo despressurizado. A Figura 3.4(b) apresenta a CE pressurizada com a formação de única fase e a Figura 3.4(c) exhibe uma transição LV do tipo ponto de bolha.

3.3.2 - Procedimento Experimental para Medidas de Transição Sólido-Fluido

Os procedimentos iniciais para medir transições de fases do tipo SF são idênticos àqueles empregados nas medidas LV até a etapa de alimentação da CE com a solução de curcumina+solvente. Diferente do método anterior, a bomba BS-1 agora é utilizada somente para alimentar a CE com antisolvente e a bomba BS-2 é utilizada para pressurizar o fundo da CE. As duas bombas irão trabalhar ao mesmo tempo. Um ponto crítico deste procedimento é determinar a quantidade mínima de solução inicial de curcumina+solvente a ser inserida na célula. Um volume mínimo de 7 mL assegurava que o fundo da CE pudesse ser pressurizado sem que o pistão passasse o limite da janela lateral e atingisse o termopar e entrada de alimentação. Dessa maneira, com a válvula V10 fechada, a válvula V11 é aberta para pressurizar o sistema (Figura 3.5.a). A pressão da bomba BS-2 é ajustada aos poucos até que se atinja a pressão desejada do sistema. A bomba é mantida em modo “RUN” para que a pressão se mantenha constante. O procedimento de carregamento da bomba BS-2 é análogo aquele empregado no carregamento do cilindro da bomba BS-1 com CO₂.

O banho termostático para bomba BS-1 é ajustado para que a temperatura da jaqueta se estabeleça em 303 K. Tal valor de temperatura é arbitrário, o mesmo foi escolhido para facilitar a estabilização do fluxo da bomba. Então, a bomba BS-1 é ajustada para pressão de alimentação. Um detalhe importante a ser mencionado aqui é referente a diferença de pressão entre as bombas BS-1 e BS-2. A bomba BS-1 sempre esteve a uma pressão de 2,0 MPa acima da pressão da bomba BS-2. Uma diferença de pressão inferior, como 1,0 MPa, por exemplo, fazia com que a velocidade de alimentação da CE se tornasse muito lenta.

Os procedimentos utilizados para o controle da temperatura da célula de equilíbrio são os mesmos utilizados nas medidas de transições do tipo líquido-vapor.

Depois de estabilizada as temperaturas dos banhos e o fluxo de solvente da bomba BS-1, inicia-se a alimentação da CE através da válvula V8. O fluxo de solvente na válvula V8 foi controlado manualmente durante as medidas de transições de fases. Tentou-se manter uma vazão de alimentação em torno de 0,150 à 0,200 mL por min. Foi observado que vazões acima dessa faixa, dificultavam a identificação do ponto de transição de fases. A válvula V8 permaneceu aberta até o momento em que foi identificado o surgimento de partículas sólidas no sistema, ou seja, que ocorreu transição de fase do tipo SF (Figura 3.5.b). Identificada a transição de fase, a válvula V8 é imediatamente fechada e a quantidade de solvente adicionada é anotada para a determinação da composição global do sistema. O aparato é então desmontado e preparado novamente para a repetição do experimento com uma solução de curcumina+solvente com a mesma composição anterior.

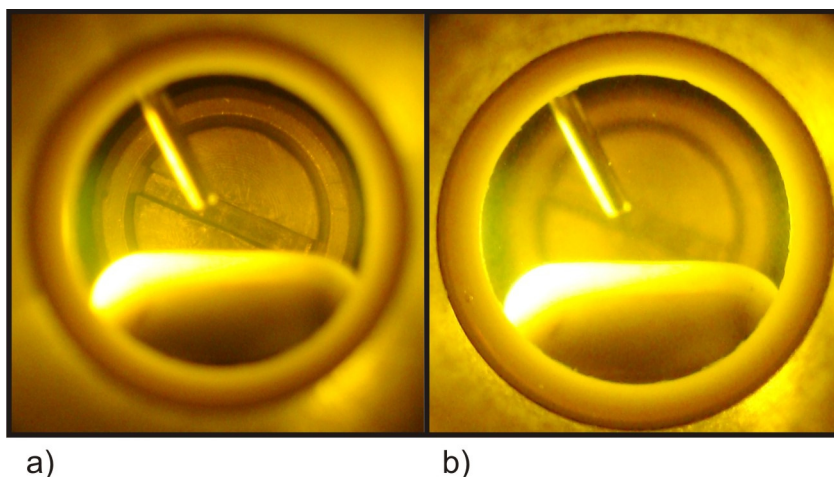


Figura 3.5 – Vista do interior da célula de equilíbrio em uma de transição de fase do tipo sólido-fluido.

3.4. Modelagem Termodinâmica

Neste trabalho, apenas os dados de transição líquido-vapor foram modelados. Dessa maneira, apresenta-se apenas a formulação termodinâmica para este caso.

Para modelagem dos dados experimentais das transições LV, foi utilizado o critério de isofugacidade das fases em equilíbrio. Assim, tem-se que

$$\hat{f}_i^V = \hat{f}_i^L \quad (i=1,\dots,nc) \quad 3.2$$

onde nc é o número de componentes e \hat{f}_i^L e \hat{f}_i^V são as fugacidades do componente “ i ” na fase líquida e na fase vapor, respectivamente. As fugacidades podem ser representadas pelas seguintes equações:

$$\hat{f}_i^\alpha = \hat{\phi}_i^\alpha x_i^\alpha P \quad (i=1,\dots,nc) \quad 3.3$$

em que, α pode representar tanto a fase líquida como a fase vapor, $\hat{\phi}_i^\alpha$ é o coeficiente de fugacidade do componente “ i ” na fase α , x_i^α é a fração molar do componente i na fase α e P a pressão.

Para o cálculo do $\hat{\phi}_i^\alpha$ foi empregada a equação de estado cúbica de Peng-Robinson (ECE-PR):

$$P = \frac{RT}{\underline{V} - b} - \frac{a}{\underline{V}^2 + 2b\underline{V} - b^2} \quad 3.4$$

na qual P é a pressão absoluta do sistema, T é a temperatura absoluta e \underline{V} é o volume molar. Para o cálculo dos coeficientes a e b da equação (3.4) foi empregada a regra de mistura quadrática de van der Waals a dois parâmetros, independentes da temperatura (vdW2):

$$a = \sum_{i=1}^{nc} \sum_{j=1}^{nc} x_i x_j a_{ij} \quad 3.5$$

$$b = \sum_{i=1}^{nc} \sum_{j=1}^{nc} x_i x_j b_{ij} \quad 3.6$$

em que os parâmetros a_{ij} e b_{ij} são expressos pelas seguintes regras de mistura:

$$a_{ij} = a_{ji} = \sqrt{a_{ii} a_{jj}} (1 - k_{ij}) \quad 3.7$$

$$b_{ij} = b_{ji} = \left(\frac{b_{ii} + b_{jj}}{2} \right) (1 - l_{ij}) \quad 3.8$$

nas quais k_{ij} e l_{ij} são parâmetros de interação binária entre os componentes de uma mistura.

Para a ECE-PR tem-se que:

$$b_{ii} = 0,07779R \frac{Tc_i}{Pc_i} \quad 3.9$$

$$a_{ii} = a(Tc) \alpha(T) \quad 3.10$$

na qual:

$$a(T_c) = \frac{0,4572R^2T_{c_i}^2}{P_{c_i}} \quad 3.11$$

$$\alpha(T) = \left[1 + f(\omega) \left(1 - \sqrt{\frac{T}{T_{c_i}}} \right) \right]^2 \quad 3.12$$

sendo,

$$f(\omega) = 0,37464 + 1,54226\omega - 0,26992\omega^2 \quad 3.13$$

Através das equações (3.12) e (3.13) estão incorporadas as dependências da temperatura e do fator acêntrico no parâmetro a .

Na modelagem foi utilizado o programa computacional desenvolvido por CORAZZA (2004), no qual estão incorporadas as equações apresentadas acima, sendo que, os sistemas de equilíbrio líquido-vapor são resolvidos com algoritmo do tipo ponto de bolha (dados T e x, determina-se P e y).

A Tabela 3.3 apresenta os valores das propriedades críticas e do fator acêntrico dos componentes puros utilizados na modelagem termodinâmica dos dados experimentais de transições do tipo LV. As propriedades críticas e os fatores acênticos do CO₂, etanol e acetato de etila foram retirados de REID *et al.*, (1987), enquanto as propriedades críticas e o fator acêntrico da curcumina foram obtidos dos trabalhos de KAEWNOPPARAT *et al.*, (2009) e BASKAYA (2005), respectivamente.

Tabela 3.3 – Propriedades críticas e fator acêntrico dos componentes puros.

Componentes	T_c [K]	P_c [MPa]	ω
CO ₂	304,10	7,38	0,2390
Etanol	516,20	6,30	0,6350
Acetato de Etila	523,20	3,83	0,3620
Curcumina	1013,60	1,838	1,608

Na previsão dos dados de equilíbrio LV dos sistemas CO₂ + solvente orgânico + curcumina foram utilizadas somente informações dos sistemas binários (parâmetros de interação binária k_{ij} e l_{ij}). Os parâmetros de interação binária para os sistemas CO₂ + etanol ($k_{12} = 0,0703$ e $l_{12} = -0,0262$) e CO₂ + acetato de etila ($k_{12} = -0,0373$ e $l_{12} = -0,0639$) foram determinados por (BORGES *et al*, 2007). Os parâmetros de interação binária para CO₂ + curcumina, etanol + curcumina e acetato de etila + curcumina foram considerados iguais a zero.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos para as transições de fases do tipo LV e do tipo SF para os sistemas $\text{CO}_2(1) + \text{etanol}(2) + \text{curcumina}(3)$ e $\text{CO}_2(1) + \text{acetato de etila}(2) + \text{curcumina}(3)$. Inicialmente, são apresentados testes preliminares para a validação do aparato experimental utilizado neste trabalho. Nesta validação, dados de transição de fases do tipo líquido-vapor para o sistema binário de $\text{CO}_2(1) + \text{clorofórmio}(2)$ foram medidos e comparados com os dados obtidos por FAVARETO (2006) e SCURTO *et al.* (2001). O restante do capítulo é dividido em duas partes. A primeira apresenta os dados e as discussões a respeito das transições LV, enquanto a segunda parte trata das transições SF.

4.1. Validação do Aparato Experimental

A Tabela 4.1 apresenta os resultados para as pressões de transição do tipo LV, medidas neste trabalho, para o sistema $\text{CO}_2(1) + \text{clorofórmio}(2)$ nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K. Nesta tabela, as pressões de transição LV são apresentadas em função da fração molar de CO_2 (x_1) e da temperatura do sistema.

A Figura 4.1 apresenta uma comparação entre os resultados apresentados na Tabela 4.1 com dados da literatura. Nesta figura, os resultados, em cada temperatura, são exibidos em um diagrama da Pressão de transição em função da fração molar de CO_2 .

Tabela 4.1 – Dados experimentais para medidas de transições de fases do tipo LV para o sistema CO₂(1) + Clorofórmio(2).

T (K)	303	313	323	333
x ₁ (CO ₂)	P (MPa)	P (MPa)	P (MPa)	P (MPa)
0,594	4,34	5,25	5,98	6,95
0,674	4,69	5,65	6,63	7,64
0,730	5,10	6,09	7,16	8,23
0,803	5,21	6,38	7,65	8,88
0,864	5,47	6,81	8,12	9,39
0,919	6,08	7,28	8,69	-

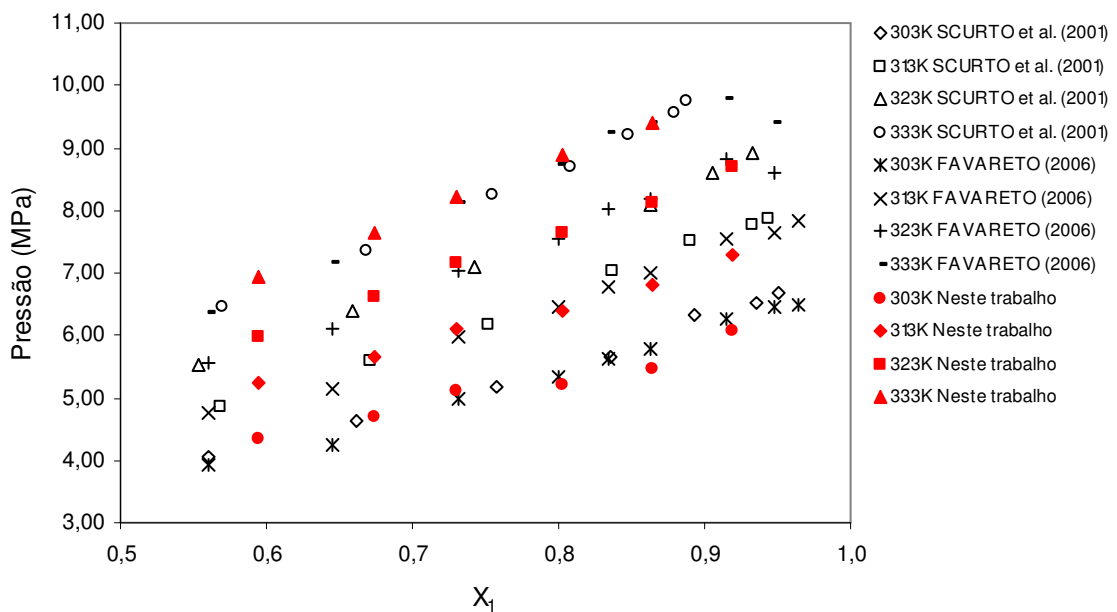


Figura 4.1 – Comparação entre as pressões de transição de fases do tipo LV do sistema CO₂(1) + Clorofórmio(2) medidas neste trabalho e dados disponíveis na literatura.

A Figura 4.1 mostra que os dados obtidos neste trabalho estão em ótima concordância com dados reportados na literatura. As pequenas variações dos valores obtidos entre os trabalhos são comuns por se tratar de medidas experimentais a alta pressão (DOHRN & BRUNNER, 1995). Desta forma, conclui-se que tanto o método como a

unidade experimental empregados aqui são válidos para a obtenção de dados de equilíbrio de fase a altas pressões.

4.2. Medidas de transições de fases do tipo Líquido – Vapor.

4.2.1. Sistema CO₂(1) + Etanol(2) + Curcumina(3).

Para a obtenção de dados deste sistema foram preparadas duas soluções de curcumina + etanol com concentrações de 0,01 e 0,005 g de curcumina por mL de etanol.

A Tabela 4.2 mostra os valores das pressões de transição obtidas para o sistema ternário CO₂(1) + etanol(2) + curcumina(3) para uma concentração de curcumina igual a 0,01 g.mL⁻¹ (em uma base isenta de CO₂). Neste sistema, após a adição do CO₂, as frações molares globais de CO₂ variaram entre 0,3094 e 0,9690. As medidas de transição de fases foram realizadas nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K. A maioria das transições verificadas foram do tipo ponto de bolha. Somente, para as frações molares de 0,9041 e 0,9690 e temperaturas de 323 e 333 K foram observados transições do tipo ponto de orvalho. Foi verificada a presença de sólidos em todos os sistemas medidos, ou seja, neste caso, todas as transições de fase LV ocorreram com a presença de curcumina precipitada. Aqui, é importante salientar, que a curcumina precipitava sempre no momento da alimentação de CO₂ na célula de equilíbrio.

Tabela 4.2 – Dados experimentais de medidas de transição de fase do tipo LV para o sistema CO₂(1) + etanol(2)+ curcumina(3) + para uma concentração de curcumina igual a 0,01 g.mL⁻¹ em uma base isenta de CO₂.

<u>T</u> K	<u>P</u> MPa	<u>σ</u> ^a MPa	Tipo de Transição	<u>T</u> K	<u>P</u> MPa	<u>σ</u> ^a MPa	Tipo de Transição
$x_1 = 0,3094$				$x_1 = 0,7622$			
303	4,52	0,01	PB-S	303	6,19	0,04	PB-S
313	5,29	0,02	PB-S	313	7,58	0,01	PB-S
323	6,05	0,02	PB-S	323	8,90	0,00	PB-S
333	6,82	0,04	PB-S	333	10,43	0,03	PB-S
$x_1 = 0,4117$				$x_1 = 0,8319$			
303	5,13	0,01	PB-S	303	6,21	0,01	PB-S
313	6,26	0,03	PB-S	313	7,58	0,01	PB-S
323	7,37	0,02	PB-S	323	9,05	0,01	PB-S
333	8,36	0,03	PB-S	333	10,48	0,01	PB-S
$x_1 = 0,5126$				$x_1 = 0,9041$			
303	5,83	0,01	PB-S	303	6,66	0,01	PB-S
313	6,94	0,02	PB-S	313	8,01	0,01	PB-S
323	8,12	0,02	PB-S	323	9,37	0,02	PB-S
333	9,25	0,01	PB-S	333	10,74	0,01	PO-S
$x_1 = 0,6999$				$x_1 = 0,9690$			
303	6,11	0,04	PB-S	303	6,47	0,02	BP-S
313	7,56	0,02	PB-S	313	7,87	0,01	BP-S
323	8,83	0,01	PB-S	323	9,11	0,02	PO-S
333	10,10	0,06	PB-S	333	10,02	0,02	PO-S

^a Desvio padrão dos dados experimentais de pressão.

PB-S – Transição tipo ponto de bolha com a presença de sólido.

PO-S – Transição tipo ponto de orvalho com a presença de sólido.

A Tabela 4.3 mostra os valores das pressões obtidas nas medidas de transições de fases para o sistema ternário CO₂(1) + etanol(2) + curcumina(3) para uma concentração de 0,005 g.mL⁻¹ de curcumina (em uma base isenta de CO₂). As frações molares globais de CO₂ nos sistemas medidos variaram, neste caso, entre 0,3099 e 0,9522. Os experimentos foram executados também nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K e, como no caso

anterior, a maioria das transições identificadas foram do tipo ponto de bolha. Somente para as frações molares de 0,9041 e 0,9522 e nas temperaturas de 323 e 333 K foi possível observar transições de fases do tipo ponto de orvalho. Neste sistema, a presença de sólidos começou a ser verificada apenas a partir da fração molar global de CO₂ igual a 0,6110.

Tabela 4.3 – Dados experimentais de medidas de transição de fase do tipo LV para o sistema CO₂(1) + etanol(2) + curcumina(3) para uma concentração de curcumina igual a 0,005 g.mL⁻¹ em uma base isenta de CO₂.

<u>I</u> K	<u>P</u> MPa	<u>σ</u> ^a MPa	Tipo de Transição	<u>I</u> K	<u>P</u> MPa	<u>σ</u> ^a MPa	Tipo de Transição
$x_1 = 0,3099$				$x_1 = 0,7097$			
303	4,54	0,01	PB	303	5,97	0,01	PB-S
313	5,37	0,01	PB	313	7,34	0,02	PB-S
323	6,15	0,01	PB	323	8,83	0,02	PB-S
333	6,83	0,01	PB	333	10,23	0,01	PB-S
$x_1 = 0,4113$				$x_1 = 0,8075$			
303	5,36	0,01	PB	303	6,11	0,01	PB-S
313	6,38	0,01	PB	313	7,55	0,02	PB-S
323	7,38	0,02	PB	323	9,07	0,01	PB-S
333	8,35	0,01	PB	333	10,51	0,01	PB-S
$x_1 = 0,5114$				$x_1 = 0,9041$			
303	5,86	0,01	PB	303	6,34	0,01	PB-S
313	7,03	0,02	PB	313	7,86	0,01	PB-S
323	8,25	0,01	PB	323	9,12	0,02	PO-S
333	9,41	0,01	PB	333	10,40	0,01	PO-S
$x_1 = 0,6110$				$x_1 = 0,9522$			
303	6,14	0,01	PB-S	303	6,39	0,02	PB-S
313	7,49	0,01	PB-S	313	7,68	0,01	PB-S
323	8,76	0,02	PB-S	323	8,86	0,02	PO-S
333	10,11	0,01	PB-S				

^a Desvio padrão dos dados experimentais de pressão.

PB – Transição tipo ponto de bolha sem a presença de sólido.

PB-S – Transição tipo ponto de bolha com a presença de sólido.

PO-S – Transição tipo ponto de orvalho com a presença de sólido.

A Figura 4.2 apresenta uma comparação, em um diagrama pressão versus fração molar de CO_2 , dos dados experimentais obtidos neste trabalho para o sistema composto por $\text{CO}_2(1) + \text{etanol}(2) + \text{curcumina}(3)$ nas duas concentrações ($0,010 \text{ g.mL}^{-1}$ e $0,005 \text{ g.mL}^{-1}$) com dados do sistema binário de $\text{CO}_2(1) + \text{etanol}(2)$ obtidos da literatura (CHANG *et al.*, 1997; JOUNG *et al.*, 2001, CHIU *et al.*, 2008)., na temperatura de 313 K. A Figura 4.3 apresenta a mesma comparação, entretanto para as temperaturas de 303 e 333 K.

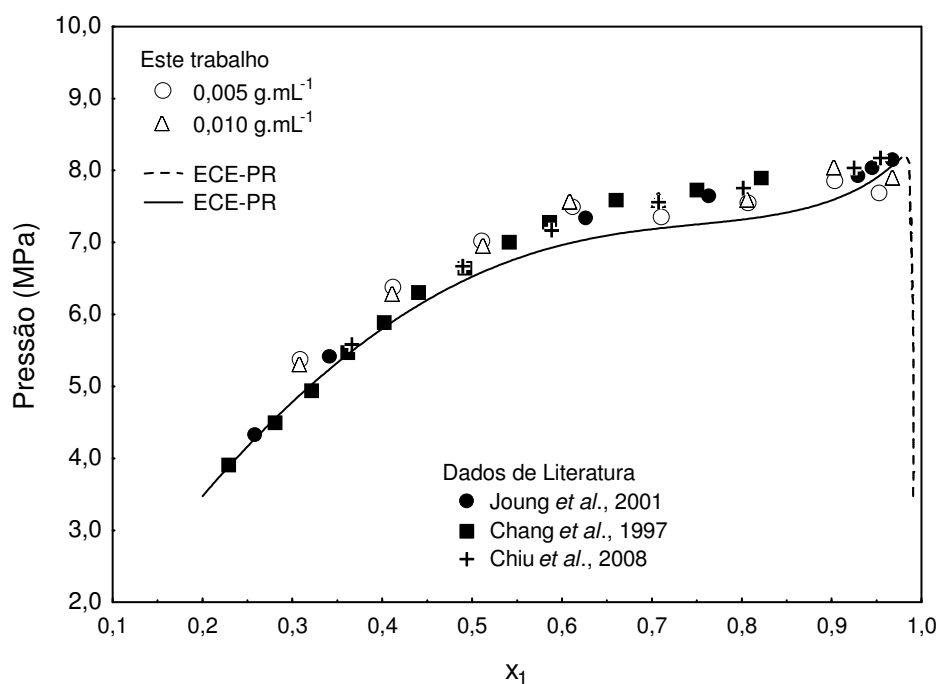


Figura 4.2 – Comparação entre os dados experimentais obtidos neste trabalho para o sistema ternário $\text{CO}_2(1) + \text{etanol}(2) + \text{curcumina}(3)$ e dados da literatura na temperatura de 313 K.

As Figuras 4.2 e 4.3 mostram que a presença do soluto (curcumina), nas duas concentrações investigadas, não levou a uma mudança significativa das pressões de

transição quando comparadas com os dados dos sistemas binários da literatura. Dessa forma, o envelope consequentemente LV não é modificado significativamente pela presença da curcumina nas concentrações estudadas.

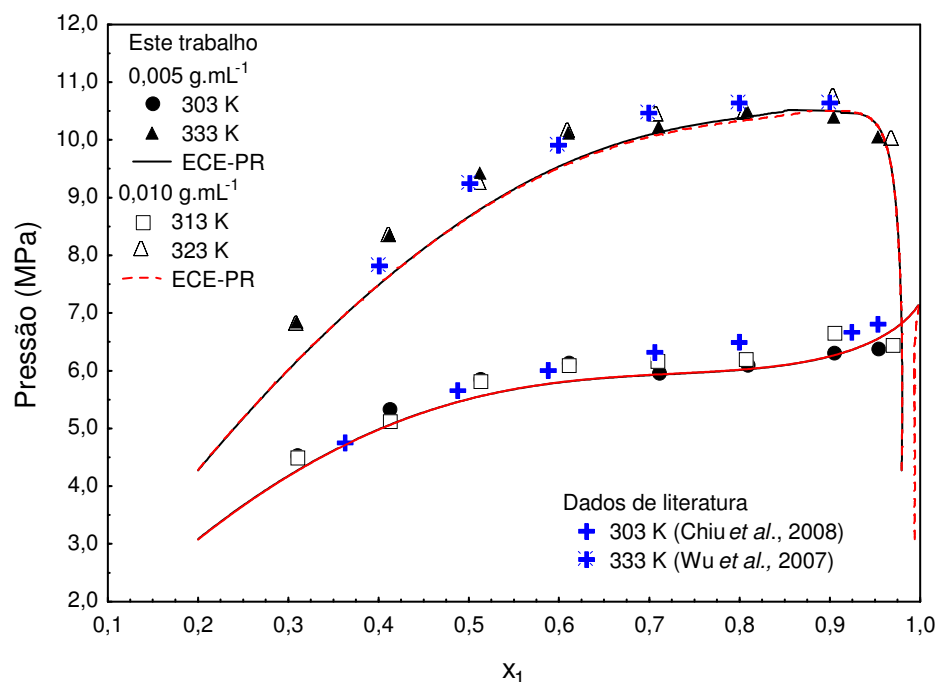


Figura 4.3 – Comparação entre os dados experimentais obtidos neste trabalho para o sistema ternário CO₂(1) + etanol(2) + curcumina(3) e dados da literatura para o sistema binário CO₂(1) + etanol(2) nas temperaturas de 303 e 333 K.

Como indicado nas Tabelas 4.2 e 4.3, as Figuras 4.4 e 4.5 exibem as regiões onde as transições líquido-vapor foram observadas com a presença de curcumina precipitada. Nestas figuras, as linhas pontilhadas verticais indicam de forma qualitativa as regiões onde há ou não a presença de curcumina precipitada. Tal comportamento evidencia o papel de anti-solvente que CO₂ desempenha na fase orgânica (etanol + curcumina). A quantidade de CO₂ necessária para precipitar a curcumina diminui com o incremento da concentração da curcumina no etanol. Este efeito anti-solvente do CO₂ foi observado em todas as temperaturas investigadas neste trabalho.

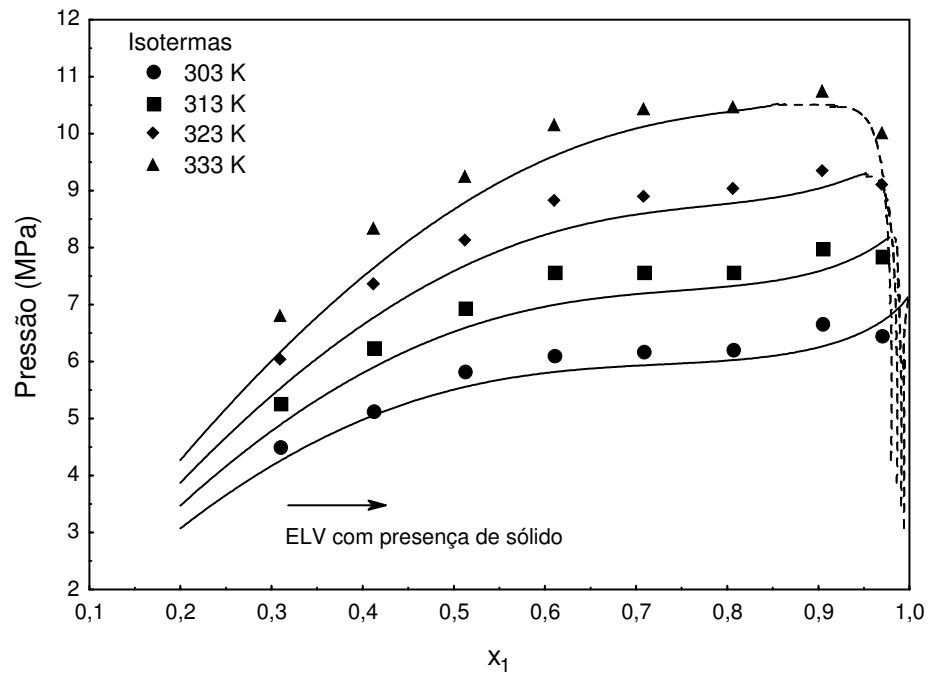


Figura 4.4 – Diagrama P-x-y para o sistema CO₂(1) + etanol(2) + curcumina(3) para a concentração de curcumina em etanol igual a 0,01 g.mL⁻¹.

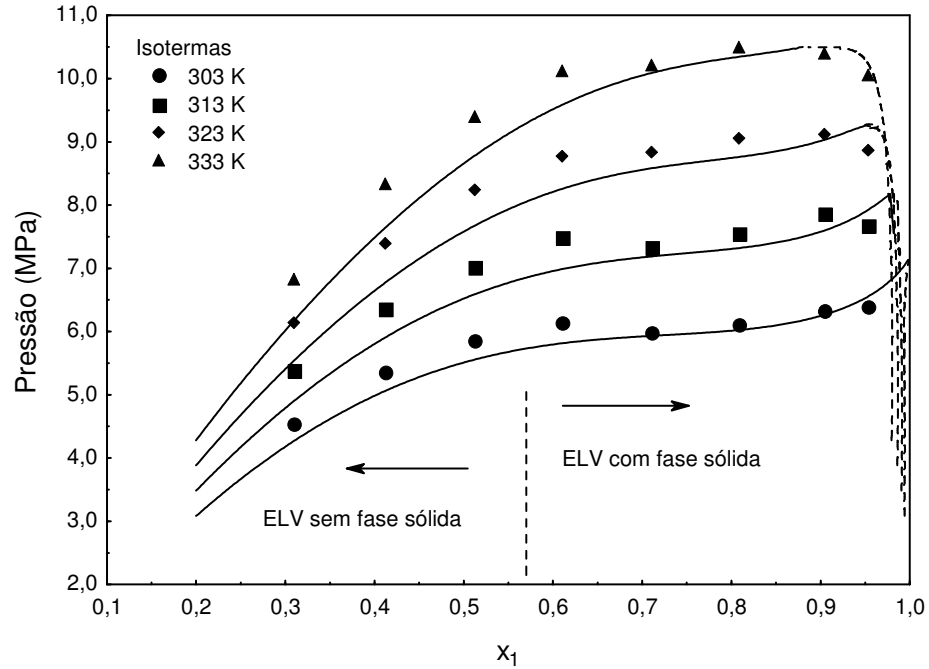


Figura 4.5 – Diagrama P-x-y para o sistema CO₂(1) + etanol(2) + curcumina(3) para a concentração de curcumina em etanol igual a 0,005 g.mL⁻¹.

Em todas as figuras anteriores, são exibidas as previsões da equação de estado de Peng-Robinson. Pela análise destas figuras, verifica-se que esta equação prevê bem o comportamento de fases deste sistema utilizando apenas as informações dos sistemas binários de CO₂ + etanol.

4.2.2. Sistema CO₂(1) + Acetato de Etila(2) + Curcumina(3).

Para este sistema foram utilizadas soluções de curcumina + acetato de etila com concentrações de 0,01 e 0,0025 g de curcumina por mL de acetato de etila

A Tabela 4.4 mostra os valores das pressões obtidas nas medidas de transições de fases para o sistema ternário de CO₂(1)+ acetato de etila(2) + curcumina(3) para uma concentração de 0,01 g.mL⁻¹ de curcumina em uma base isenta de CO₂. As frações molares globais de CO₂ para este sistema variaram entre 0,4622 à 0,9584. Os experimentos de transição de fases também foram realizados para este sistema nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K. Grande parte das transições de fases verificadas foi do tipo ponto de bolha. Apenas na fração molar de 0,9584 e nas temperaturas de 323 e 333 K foi possível observar transições de fases do tipo ponto de orvalho. A presença de sólidos no sistema foi observada em todas as transições de fases medidas. Notou-se, que em todas as medidas, após alimentar a célula de equilíbrio com a quantidade de CO₂ necessário, ocorria a imediata precipitação de partículas sólidas.

Tabela 4.4 – Dados experimentais de medidas de transição de fase do tipo LV para o sistema CO₂(1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para uma concentração de curcumina igual a 0,01 g.mL⁻¹ em uma base isenta de CO₂.

<u>T</u> K	<u>P</u> MPa	<u>σ</u> ^a MPa	Tipo de Transição	<u>T</u> K	<u>P</u> MPa	<u>σ</u> ^a MPa	Tipo de Transição
$x_1 = 0,4622$				$x_1 = 0,8371$			
303	2,54	0,02	PB-S	303	5,20	0,02	PB-S
313	3,01	0,02	PB-S	313	6,27	0,01	PB-S
323	3,48	0,02	PB-S	323	7,38	0,02	PB-S
333	4,16	0,01	PB-S	333	8,47	0,01	PB-S
$x_1 = 0,5718$				$x_1 = 0,9248$			
303	3,13	0,02	PB-S	303	5,88	0,01	PB-S
313	3,81	0,01	PB-S	313	7,19	0,01	PB-S
323	4,55	0,01	PB-S	323	8,55	0,03	PB-S
333	5,34	0,01	PB-S	333	9,56	0,02	PB-S
$x_1 = 0,7099$				$x_1 = 0,9584$			
303	4,17	0,01	PB-S	303	5,82	0,01	PB-S
313	5,01	0,01	PB-S	313	6,99	0,01	PB-S
323	5,97	0,01	PB-S	323	8,26	0,03	PO-S
333	6,92	0,01	PB-S	333	8,96	0,02	PO-S

^a Desvio padrão dos dados experimentais de pressão.

PB-S – Transição tipo ponto de bolha com a presença de sólido.

PO-S – Transição tipo ponto de orvalho com a presença de sólido.

A Tabela 4.5 exibe os valores das pressões obtidas nas medidas de transições de fases para o sistema ternário de CO₂(1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para uma concentração de 0,0025 g.mL⁻¹ de curcumina (em base livre de CO₂). Neste caso, as frações molares globais de CO₂ no sistema variaram entre 0,4611 e 0,9475. Novamente, as medidas de transição de fases foram realizadas nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K. De maneira similar aos casos anteriores, as transições de fases verificadas foram, na maioria,

do tipo ponto de bolha. As exceções verificadas ocorreram apenas na fração molar de 0,9475 e nas temperaturas de 323 e 333 K, onde foram verificadas transições do tipo ponto de orvalho. A presença de sólido foi verificada a partir da fração molar de 0,6839.

Tabela 4.5 – Dados experimentais de medidas de transição de fase do tipo LV para o sistema CO₂(1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para uma concentração de curcumina igual a 0,0025 g.mL⁻¹ em uma base isenta de CO₂.

<u>I</u>	<u>P</u>	<u>σ</u> ^a	Tipo de	<u>I</u>	<u>P</u>	<u>σ</u> ^a	Tipo de
K	MPa	MPa	Transição	K	MPa	MPa	Transição
$x_1 = 0,4611$				$x_1 = 0,8374$			
303	2,92	0,01	PB	303	5,40	0,01	PB-S
313	3,47	0,01	PB	313	6,57	0,01	PB-S
323	4,04	0,01	PB	323	7,85	0,03	PB-S
333	4,61	0,01	PB	333	9,05	0,01	PB-S
$x_1 = 0,5711$				$x_1 = 0,9194$			
303	3,49	0,00	PB	303	6,04	0,01	PB-S
313	4,20	0,01	PB	313	7,42	0,01	PB-S
323	4,94	0,01	PB	323	8,72	0,01	PB-S
333	5,63	0,01	PB	333	9,80	0,01	PB-S
$x_1 = 0,6839$				$x_1 = 0,9475$			
303	4,24	0,01	PB-S	303	6,53	0,01	PB-S
313	5,12	0,01	PB-S	313	7,86	0,02	PB-S
323	5,96	0,01	PB-S	323	8,98	0,01	PO-S
333	6,91	0,01	PB-S	333	9,78	0,01	PO-S

^a Desvio padrão dos dados experimentais de pressão.

PB– Transição tipo ponto de bolha sem a presença de sólido.

PB –S – Transição tipo ponto de bolha com a presença de sólido.

PO-S – Transição tipo ponto de orvalho com a presença de sólido.

A Figura 4.6 apresenta uma comparação entre os dados experimentais de medidas de transições de fases obtidos neste trabalho para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + acetato de etila(2) + curcumina(3), nas temperaturas de 303 e 333 K, com os dados obtidos por BORGES *et al.* (2007) que mediram transições de fases para o sistema CO_2 + acetato de etila. Como no caso do sistema $\text{CO}_2(1)$ + etanol(2) + curcumina(3), não há mudanças significativas nas pressões de transição de fases quando comparadas com os dados do sistema binário da literatura, ou seja, a presença da curcumina nas concentrações estudadas, não modifica de maneira significativa o envelope de fases LV do sistema.

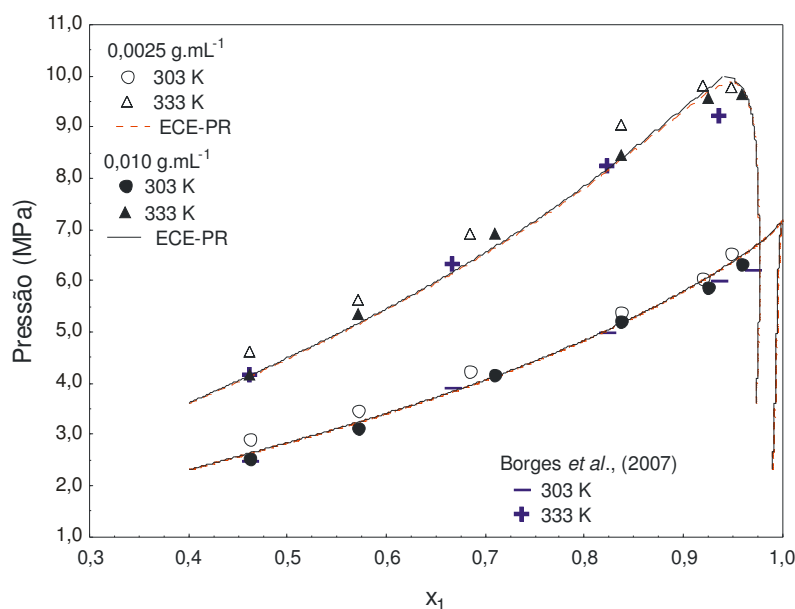


Figura 4.6 – Comparação entre os dados experimentais obtidos neste trabalho para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + acetato de etila(2)+ curcumina(3) e dados da literatura nas temperaturas de 303 e 333 K.

As Figuras 4.7 e 4.8 indicam as regiões onde o equilíbrio líquido-vapor foi observado com curcumina precipitada. Para os dados da solução com concentração de curcumina igual a $0,010 \text{ g.mL}^{-1}$ (Figura 4.7), todas as transições líquido-vapor ocorreram na presença de fase sólida (curcumina). No caso da solução com concentração de curcumina igual a $0,0025 \text{ g.mL}^{-1}$, a presença de fase sólida foi verificada a partir da concentração de $x_1 = 0,6839$, que é indicada, na Figura 4.8, pela linha tracejada vertical. O comportamento verificado é similar

ao encontrado para o sistema CO₂(1) + etanol(2)+ curcumina(3), ou seja, uma menor quantidade de CO₂ é necessária para precipitar a curcumina quanto maior for a quantidade da mesma presente na solução de acetato de etila + curcumina.

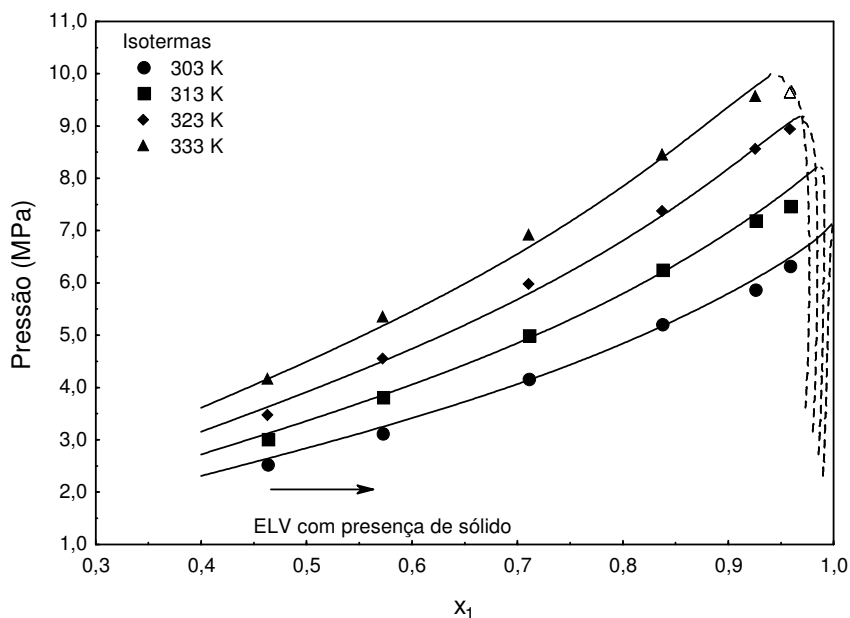


Figura 4.7 – Diagrama P-x-y para o sistema CO₂(1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para a concentração de curcumina em acetato de etila igual a 0,01 g.mL⁻¹.

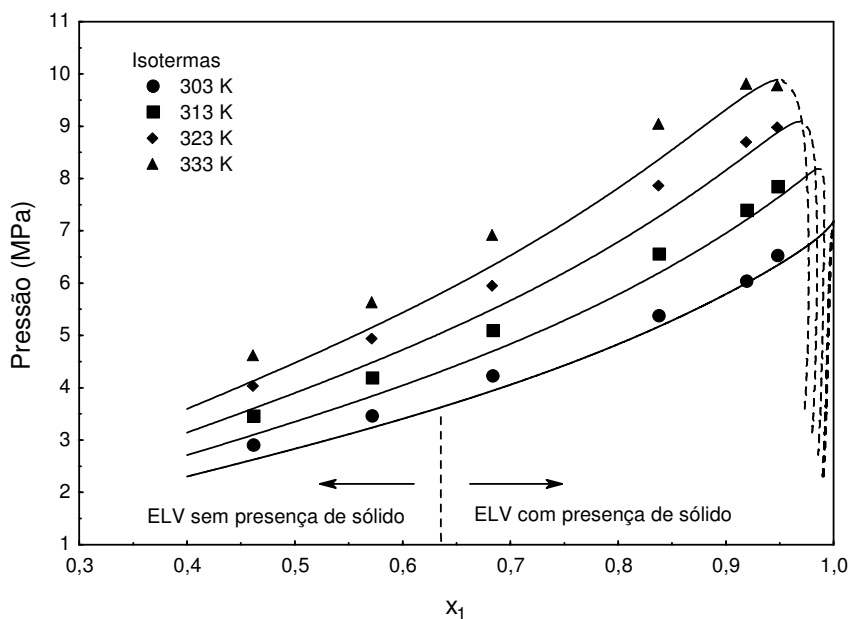


Figura 4.8 – Diagrama P-x-y para o sistema CO₂(1) + curcumina(2) + acetato de etila(3) para a concentração de curcumina em acetato de etila igual a 0,0025 g.mL⁻¹.

Como no sistema anterior, a equação de Peng-Robinson prevê bem o comportamento de fases deste sistema em todas as condições estudadas apenas com as informações dos sistemas binários CO₂+ acetato de etila.

4.2. Medidas de transições de fases do tipo Sólido - Fluido.

A técnica para medidas de transições de fases do tipo SF é uma das principais contribuições deste trabalho. O interesse em medir esse tipo de transição de fases, surgiu a partir das observações da presença de sólido nas medidas de transição de fase do tipo LV. Dessa forma, para uma melhor compreensão do comportamento de fases destes sistemas seria necessário determinar a condição exata do ponto de formação de sólido, ou seja, seria necessário medir as transições de fase do tipo SF destes sistemas.

Como na apresentação dos dados de transição LV, os resultados experimentais das transições SF são apresentadas em duas seções. Uma para as transições sólido-fluido dos sistemas CO₂(1) + etanol(2) + curcumina(3) e outra para os sistemas CO₂(1) + acetato de etila(2) + curcumina(3).

4.3.1. Sistema CO₂ + Etanol + Curcumina.

Os dados de transição de fases do tipo SF para o sistema CO₂ + etanol + curcumina foram determinados para uma solução de curcumina+etanol com concentração de curcumina igual a 0,0025 g.mL⁻¹.

As medidas de transição de fases do tipo SF foram obtidas sempre em pressões acima das pressões de transição tipo LV obtidas anteriormente nas mesmas condições de

temperaturas. Tal procedimento garantia que as transições SF ocorressem apenas em presença de uma única fase fluida.

A Tabela 4.6 exibe os valores das frações globais de CO₂ obtidas nas medidas de transições de fases SF para o sistema CO₂(1) + etanol(2) + curcumina(3) para uma concentração de 0,0025 g.mL⁻¹ de curcumina. Neste caso, as medidas foram realizadas nas pressões de 11,0 e 13,0 MPa e temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K.

Tabela 4.6 – Dados de transições de fases do tipo SF para o sistema CO₂(1) + etanol(2)+ curcumina(3) para uma concentração de 0,0025 g.mL⁻¹ de curcumina em uma base isenta de CO₂.

T (K)	P (MPa)	X₁
303	11,0	0,71
	13,0	0,74
313	11,0	0,73
	13,0	0,77
323	11,0	0,76
	13,0	0,79
333	11,0	0,79
	13,0	0,82

Os dados da Tabela 4.6 são também apresentados em um diagrama de fases P-x (Figura 4.9) para uma melhor visualização do comportamento das transições de fases SF em relação à variação de temperatura e pressão do sistema.

A Figura 4.9 mostra que as frações molares de CO₂ obtidas nas transições de fases SF aumentam proporcionalmente com o aumento da pressão e da temperatura do sistema,

considerando a faixa de pressão em que foram realizados os experimentos, 11,0 e 13,0 MPa.

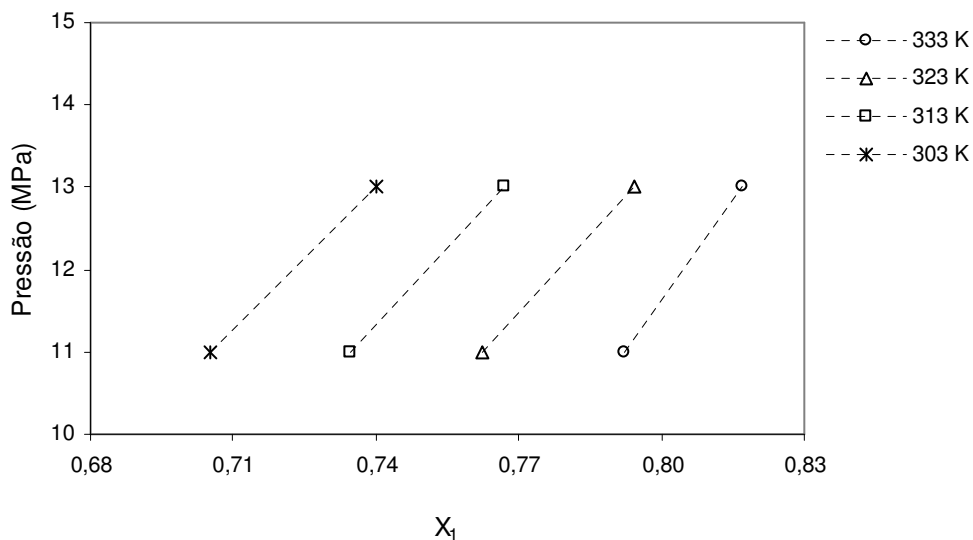


Figura 4.9 – Diagrama de fases P-x para os dados de medidas de transição do tipo SF para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + etanol(2) + curcumina(3) para uma concentração de $0,0025 \text{ g.mL}^{-1}$ de curcumina (em base isenta de CO_2).

4.3.2. Sistema CO_2 + Acetato de Etila + Curcumina

Para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + acetato de etila(2) + curcumina(3), foram feitas medidas de transição SF para duas concentrações diferentes ($0,0025 \text{ g.mL}^{-1}$ e $0,005 \text{ g.mL}^{-1}$) da solução curcumina+acetato de etila.

A Tabela 4.7 apresenta os resultados experimentais obtidos para as transições SF para a solução de concentração de $0,0025 \text{ g.mL}^{-1}$ de curcumina em acetato de etila. Neste sistema, as medidas de transições de fases foram feitas nas temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K e pressões de 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 7,0, 9,0 e 11,0 MPa.

Tabela 4.7 – Dados de transições de fases do tipo SF para sistema ternário CO₂(1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para uma concentração de 0,0025 g.mL⁻¹ de curcumina em base isenta de CO₂).

T (K)	P (MPa)	X₁
303	4,5	0,58
	5,0	0,53
	5,5	0,49
	6,0	0,47
	7,0	0,48
	9,0	0,54
	11,0	0,58
313	7,0	0,51
	9,0	0,56
	11,0	0,61
323	7,0	0,55
	9,0	0,60
	11,0	0,64
333	7,0	0,60
	9,0	0,65
	11,0	0,68

Os dados experimentais que constam na Tabela 4.7 também são apresentados em um diagrama de fases P-x na Figura 4.10.

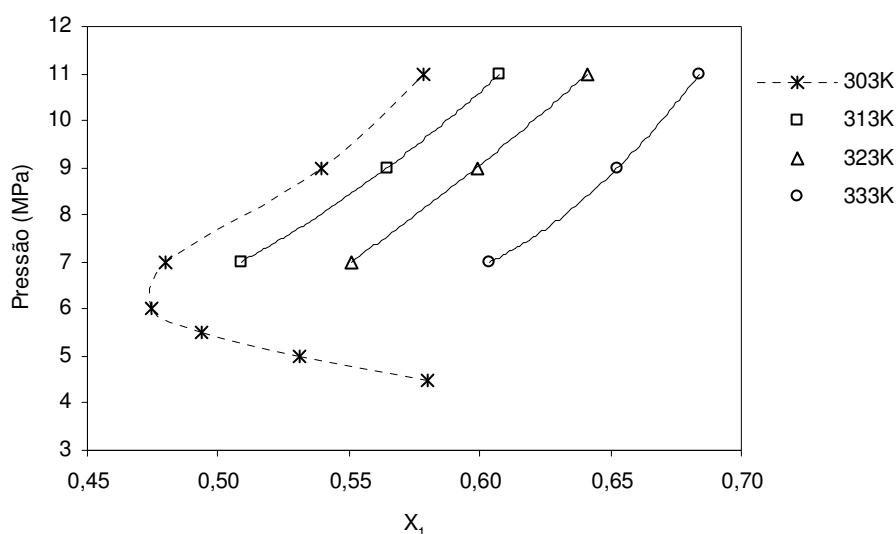


Figura 4.10 – Diagrama de fases P-x para os dados de medidas de transição do tipo SF para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + acetato de etila(2) + curcumina(3) para uma concentração de $0,0025 \text{ g.mL}^{-1}$ de curcumina em base isenta de CO_2 .

Na temperatura de 303 K foram obtidos mais dados de transição de fases SF em diferentes pressões do que nas demais temperaturas (313, 323 e 333 K). Estes dados foram obtidos com o intuito de determinar, em mais detalhes, a fronteira das transições SF na temperatura de 303 K. A determinação desta fronteira permitiu a validação dos dados de transição LV obtidos anteriormente na presença de curcumina precipitada. Na Figura 4.11 são apresentados os dados das transições LV juntamente com os dados das transições SF. Pela análise desta Figura, verifica-se, como comentado anteriormente, que as pressões de transição SF localizam-se acima da região LV e que para temperatura de 303 K foi possível identificar exatamente o ponto da transição SF, ou seja, as frações molares de CO_2 necessárias para o início da precipitação da curcumina. Nesta figura, a linha tracejada delimita tal fronteira, onde a esquerda está localizada a região de domínio de uma única fase fluido (menores valores de x_1), enquanto a região a direita é o domínio da região bifásica formada pela fase fluida e a curcumina precipitada. Nesta região, a direita da linha

tracejada, para valores menores de pressão o sistema torna-se trifásico com a existência do equilíbrio LV em presença de curcumina precipitada.

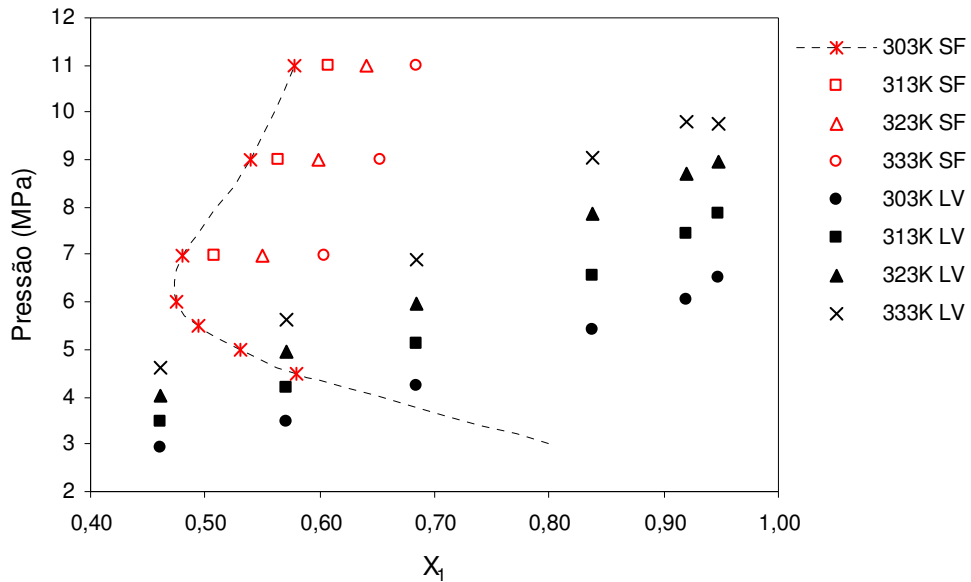


Figura 4.11 – Diagrama de fases P-x comparativo para as medidas do tipo SF e LV para o sistema ternário $\text{CO}_2(1) + \text{acetato de etila}(2) + \text{curcumina}(3)$.

A Tabela 4.8 apresenta os resultados para as transições SF para a solução de curcumina + acetato de etila com concentração de $0,005 \text{ g mL}^{-1}$ de curcumina. As transições SF foram obtidas nas pressões de 7,0, 9,0 e 11,0 MPa e temperaturas de 303, 313, 323 e 333 K.

Tabela 4.8 – Dados de transição de fases do tipo SF para o sistema CO₂(1) + acetato de etila(2)+ curcumina(3) para uma solução com concentração de 0,005 g.mL⁻¹ de curcumina em uma base isenta de CO₂.

T (K)	P (MPa)	X₁
303	7,0	0,39
	9,0	0,44
	11,0	0,48
313	7,0	0,42
	9,0	0,48
	11,0	0,53
323	7,0	0,45
	9,0	0,51
	11,0	0,57
333	7,0	0,47
	9,0	0,54
	11,0	0,59

A Figura 4.12 exibe em um diagrama P-x os dados apresentados na Tabela 4.8 para as transições SF. Como nos casos anteriores, as quantidades de CO₂ necessárias para a precipitação da curcumina aumentam proporcionalmente com o aumento da temperatura e pressão do sistema.

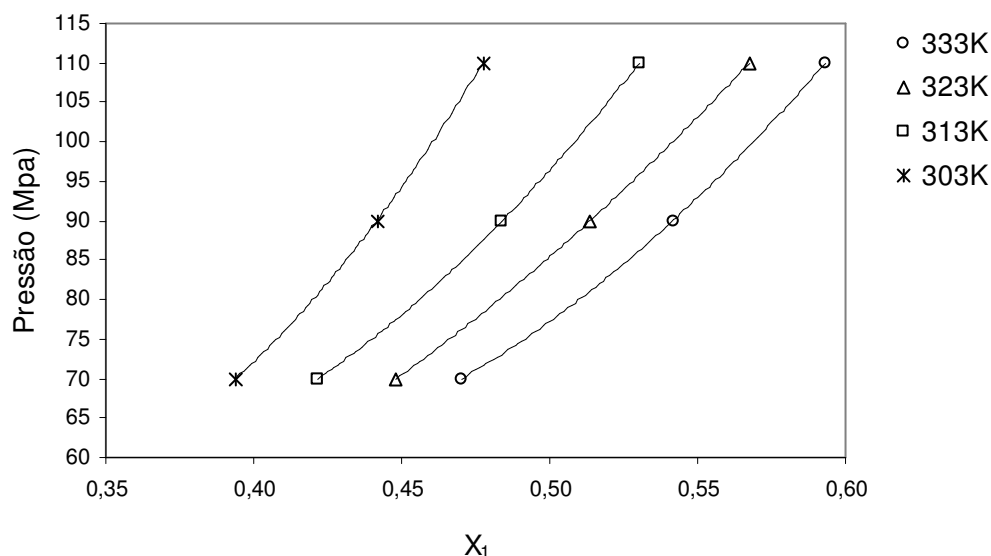


Figura 4.12 – Diagrama de fases P-x para os dados de medidas de transições do tipo SF para o sistema $\text{CO}_2(1)$ + acetato de etila(2) + curcumina(3) para uma concentração de $0,005 \text{ g.mL}^{-1}$ curcumina em uma base isolada de CO_2 .

Comparando os resultados dos dados de equilíbrio para os dois sistemas em estudo, $\text{CO}_2(1)$ + etanol(2) + curcumina(3) e $\text{CO}_2(1)$ + acetato de etila(2) + curcumina(3), verifica-se que o CO_2 apresenta menor poder para agir como antisolvente na presença do etanol como solvente do que junto ao acetato de etila, pois, no caso do etanol, é necessária uma maior quantidade de CO_2 para precipitar a curcumina nas condições de temperatura e pressão avaliadas neste trabalho. Portanto, o acetato de etila é o solvente mais indicado para ser utilizado para a precipitação da curcumina, pois requer menores quantidades de CO_2 para a formação de micropartículas de curcumina. Além disso, dentre todas as condições avaliadas para ambos os solventes orgânicos, o acetato de etila na temperatura de 303 K, em uma solução contendo uma concentração de $0,0025 \text{ g}$ de curcumina por mL de solvente, a pressão de aproximadamente $6,0 \text{ MPa}$ garante que um mínimo de CO_2 seja utilizado para a precipitação da curcumina.

Além disso, nesta temperatura e pressão, a formação de curcumina sólida ocorre na presença de apenas uma fase fluida.

CONCLUSÕES

No presente trabalho foram obtidos dados inéditos de transição LV e SF para os sistemas CO_2 + etanol + curcumina e CO_2 + acetato de etila + curcumina. Para tal fim foi utilizado um método sintético visual em uma célula de equilíbrio de volume variável. No caso das transições LV, o procedimento e o aparato experimental utilizados foram os mesmos empregados no trabalho de Favareto (2006). No caso das transições SF, foi proposta uma inovação no aparato experimental utilizado anteriormente. Tal inovação consistia na utilização de duas bombas tipo seringa. Uma bomba para manter a pressão do sistema constante e outra para alimentação de CO_2 (antisolvente) no interior da célula de equilíbrio durante a execução do experimento até a ocorrência da transição SF.

A maioria das medidas de transições de fases do tipo LV para os dois sistemas CO_2 + solvente orgânico + curcumina ocorreram na presença de curcumina precipitada. Estes dados mostraram-se em concordância com dados da literatura de sistemas binários CO_2 + solvente orgânico, demonstrando, dessa forma, a pouca influência da curcumina solubilizada em modificar o envelope de fases LV para as concentrações de curcumina estudadas. Assim, a equação de Peng-Robinson conseguiu prever bem o comportamento de fases LV para os sistemas estudados utilizando apenas os parâmetros de interação binária dos sistemas CO_2 + etanol e CO_2 + acetato de etila.

A inovação proposta na unidade experimental para as medidas de transições SF mostrou-se eficiente para a determinação (visualização) do exato ponto da transição SF. Dessa maneira, foi possível determinar com exatidão a fronteira das transições SF para o sistema CO_2 + acetato de etila + curcumina na temperatura de 303 K. Tais dados permitiram determinar as regiões no diagrama P-x onde há existência de fase sólida. Dessa maneira, os dados de transição LV determinados anteriormente na presença de curcumina precipitada foram validados.

Os dados das transições SF indicam que o CO_2 tem maior poder para agir como antisolvente no sistema CO_2 + acetato de etila + curcumina, pois neste caso as quantidades de CO_2 necessárias para precipitar a curcumina foram inferiores às necessárias quando o etanol é utilizado como solvente orgânico. Dessa maneira, sugeriu-se a escolha do acetato de etila como solvente orgânico para a precipitação da curcumina quando CO_2 supercrítico é utilizado como antisolvente. Espera-se, que neste caso, o consumo de CO_2 seja minimizado, resultando, assim, em menores custos de operação do processo de precipitação.

Como proposta para trabalhos futuros sugere-se:

- Determinação experimental das fronteiras de transições SF nas temperaturas de 313, 323 e 333 K para os sistemas estudados como determinado para o sistema CO_2 + acetato de etila + curcumina a 303 K. Tais dados permitiriam um melhor conhecimento do comportamento de fases dos sistemas analisados.
- A modelagem termodinâmica dos dados de transição SF obtidos aqui utilizando-se a equação de estado de Peng-Robinson ou outra equação de estado cúbica.
- Utilizar as informações do comportamento de fases a alta pressão obtidos neste trabalho para o desenvolvimento de processos para a precipitação de micro ou nanopartículas de curcumina utilizando-se CO_2 supercrítico como antisolvente e acetato de etila como solvente orgânico. A produção destas nanopartículas de curcumina tem grande importância para o desenvolvimento de fármacos que utilizem esta substância como princípio ativo. A micronização das partículas de curcumina tem a capacidade de superar a sua limitada solubilidade em meio aquoso e a sua baixa biodisponibilidade, principais empecilhos para a utilização da curcumina na produção de fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALESSI, P., KIKIC, I., CORTESI, A., FOGAR, A., MONEGHINI, M., *Polydimethylsiloxanes in supercritical solvent impregnation (SSI) of polymers*, Journal of Supercritical Fluids 27: 309–315, 2003.
- ANDERSEN, W.C., SIEVERS, R.E., LAGALANTE, A.F., AND BRUNO, T.J., *Solubility of Cerium(IV), Terbium(III), and Iron(III) β -Diketonates in Supercritical Carbon Dioxide*. J. Chem. Eng. 46(5), 1045-1049. 2001.
- ANGUS, S.; ARMSTRONG, B.; REUK, K.M. Eds. *International Thermodynamic Tables of the Fluid State. Carbon Dioxide*. Pergamon Press, New York (1976).
- ANAND, P., KUNNUMAKKARA, A.B., NEWMAN, R.A., AGGARWAL, B.B., *Bioavailability of curcumin: problems and promises*. Molecular Pharmaceutics, Washington. v. 4, n. 6, p. 807-818, 2007.
- BALA, K.; TRIPATHY, B. C.; SHARMA, D., *Neuroprotective and anti-ageing effects of curcumin in aged rat brain regions*. Biogerontology, Boston, v. 7, n. 2, p. 81-89, 2006.
- BAMBERGER, A., SIEDER, G., MAURER, G., *High-pressure (vapor+liquid) equilibrium in binary mixtures of (carbon dioxide+water or acetic acid) at temperatures from 313 to 353 K*, J. Supercrit. Fluids, 17: 97–110, 2000.
- BASKAYA, F. S., *Phase equilibrium at supercritical (sc) conditions: solubility analysis of curcumin in supercritical CO₂ and cosolvent mixtures, and phase equilibrium analysis of cis-1,4-(poly)isoprene in propane and co-solvent mixtures*, M.S. thesis, University of Akron, Akron, USA, 2005.

- BORGES, G. R., JUNGES, A., FRANCESCHI, E., CORAZZA, F. C., CORAZZA, M. L., OLIVEIRA, J. V., and DARIVA, C., *High-pressure vapor-liquid equilibrium data for system involving carbon dioxide + organic solvent + β -carotene*, J. Chem. Eng. vol. 52, pp. 1437-1441, 2007.
- BISHT, S., G. FELDMANN, S. SONI, R. RAVI, C. KARIKAR, A. MAITRA & A. MAITRA. J. *Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy*, Nanobiotechnology. v. 5:3. 2007.
- BRUNNER, G., TEICH, J., DOHRN, R., *Phase equilibria in systems containing hydrogen, carbon dioxide, water and hydrocarbons*, Fluid Phase Equilibria. 100: 253–268, 1994.
- CARNEIRO, M. L. B., *Alterações morfológicas e estruturais induzidas por um componente do açafrão, Curcuma longa L. (Zingiberácea), em células de melanoma humano em cultura*. Dissertação de Mestrado. PPGB/UFG, Goiânia, GO, 2007.
- CHANG, C.J., DAY, C.-Y., KO, C.-M., AND CHIU, K.-L.G., *Densities and P-x-y diagrams for carbon dioxide dissolution in methanol, ethanol, and acetone mixtures*, Fluid Phase Equilibria, vol. 131, pp. 243-258, 1997.
- CHENG, K.W., KUO, S.J., TANG, M., CHEN, Y.P., *Vapor-liquid equilibria at elevated pressures of binary mixtures of carbon dioxide with methyl salicylate, eugenol, and diethyl phthalate*, Journal of Supercritical Fluids 18: 87–99, 2000.
- CHIU, H.-Y., LEE, M.-J., and LIN, H.-M., *Vapor-Liquid phase boundaries of binary mixtures of carbon dioxide with ethanol and acetone*, J. Chem. Eng. Data, vol. 53, pp. 2393–2402, 2008.
- CORAZZA, M.L., *Um Estudo sobre Equilíbrio de Fases Sólido-Líquido-Vapor a Altas Pressões*. Tese de Doutorado, PEQ/UEM, Maringá, PR, 2004.

- DOHRN, R.; PEPPER, S.; FONSECA, J. M. S., *High Pressure Fluid Phase Equilibria: Experimental Methods and Systems Investigated (2000-2004)*. Fluid Phase Equilibria, v. 288, pp. 1-54, 2010.
- DIEFENBACHER, A., TÜRK, M., *Critical properties (p_c , T_c , and ρ_c) and phase equilibria of binary mixtures of CO_2 , CHF_3 , CH_2F_2 , and SF_6* , Fluid Phase Equilibria. v.182: 121–131. 2001.
- DROZD-RZOSKA, A., RZOSKA, S.J., IMRE, A.R., *Liquid–liquid phase equilibria in nitrobenzene–hexane critical mixture under negative pressure*, Phys. Chem. Chem. Phys. 6 (2004) 2291–2294.
- DOMANSKA, U., MORAWSKI, P., *High pressure investigations of (n-alkanes + ether) mixtures*, Phys. Chem. Chem. Phys. 4: 2264–2268. 2002
- EIGNER, D.; SCHOLZ, D., *Ferula asa-foetida and Curcuma longa in traditional medical treatment and diet in Nepal*. Journal of Ethnopharmacology, Lausanne, V. 67, p. 1-6, 1999.
- FAVARETO, R., *Equilíbrio de Fases de progesterona em Gases Comprimidos*. Dissertação de Mestrado. DEQ/UEM, Maringá, PR, 2006.
- FORNARI, R. E., ALESSI, P., KIKIC, I., *High pressure fluid phase equilibria: experimental methods and systems investigated (1978–1987)* Fluid Phase Equilibria. Vol. 57, pp. 1-33, 1990.
- FONSECA, J., SIMOES, P.C, NUNES DA PONTE, M.N., *VLE measurements at elevated pressures for process development* J. Supercritical Fluids, 25: 7–17, 2003.
- FUNKE, M., KLEINRAHM, R., WAGNER, W., *Measurement and correlation of the (p , ρ , T) relation of sulphur hexafluoride (SF_6). II. Saturated-liquid and saturated-vapour*

- densities and vapour pressures along the entire coexistence curve*, J. Chem. Thermodyn. v.34: 735–754. 2002.
- FRANCESCHI, E., GRINGS, M.B., FRIZZO, C.D., OLIVEIRA, J.V., DARIVA, C., *Phase behavior of lemon and bergamot peel oils in supercritical CO₂*, Fluid Phase Equilibria. v.226: 1–8, 2004.
- GRINGS, M. B., *Estudo do comportamento de fases dos óleos essenciais de limão Taiti e Bergamota em CO₂ supercrítico*, Dissertação de Mestrado, URI, Erechim, RS, 2004.
- GOVINDARAJAN, V. S., *Turmeric-Chemistry, Technology, and Quality*, Crit. Rev. Food Sci. Nutr., v.12, n.3, 199-301. 1980.
- HARUKI, M., IWAI, Y., NAGAO, S., YAHIRO, Y., ARAI, Y., *Measurement and Correlation of Phase Equilibria for Water + Hydrocarbon Systems near the Critical Temperature and Pressure of Water*, Ind. Eng. Chem. Res. 39: 4516–4520, 2000.
- INANO H., ONODA M., INAFUKU N., KUBOTAM., KAMADA Y., OSAWA T., KOBAYASHI H., AND WAKABAYASHI K., *Chemoprevention by curcumin during the promotion stage of tumorigenesis of mammary gland in rats irradiated with gamma-rays*. Carcinogenesis, v.20, p. 1011-8, 1999.
- JOUNG, S.N., YOO, C.W., SHIN, H.Y., KIM, S.Y., YOO, K-P, LEE, C.S., AND HUH, W.S., *Measurments and correlation of high-pressure VLE of binary CO₂-alcoholo systems (methanol, ethanol, -methoxyethanol and 2-ethoxyethanol)*, Fluid Phase Equilibria, vol. 185, pp. 219-230, 2001.
- KAEWNOPPARAT, N., KAEWNOPPARAT, S., JANGWANG, A., MANEENAUN, D., CHUCHOME, T., and PANICHAYUPAKARANANT, P., *Increased solubility, dissolution and physicochemical studies of curcumin-polyvinylpyrrolidone K-30 solid*

- dispersions*, World Academy of Science - Engineering and Technology, vol. 55, pp. 229-234, 2009.
- KELLOFF, G. J.; BOONE, C. W.; CROWELL, J. A.; STEELE, V. E.; LUBET, R.; SIGMAN, C. C. *Chemopreventive drug development - perspectives and progress*. Amer Assoc Cancer Research. V.3, p. 85-98. 1994.
- KIEPE, J., HORSTMANN, S., FISCHER, K., GMEHLING, J., *Experimental Determination and Prediction of Gas Solubility Data for CO₂ + H₂O Mixtures Containing NaCl or KCl at Temperatures between 313 and 393 K and Pressures up to 10 MPa*, Ind. Eng. Chem. Res. v.41: 4393–4398. 2002.
- KIRAN, E.; BRENNECKE, J. F., *Supercritical Fluid Engineering Science: Fundamentals and Applications*. Washington: ACS. 1993.
- KIUCHI F, GOTO Y, SUGIMOTO N, AKAO N, KONDO K, TSUDA Y., *Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids*. Chem Pharm Bull (Tokyo). v.41:1640–3. 1993.
- KORDIKOWSKI, A., SIDDIQI, M., PALAKODATY, S., *Phase equilibria for the CO₂ + methanol + sulfathiazole system at high pressure*, Fluid Phase Equilibria. 194–197: 905–917, 2002.
- KODAMA, D., MIYAZAKI, J., KATO, M., SAKO, T., *High pressure phase equilibrium for ethylene + 1-propanol system at 283.65K*, Fluid Phase Equilibria. v.219: 19–23. 2004.
- KUTTAN, R.; SUDHEERAN, P. C.; JOSPH, C. D. *Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy*. Tumori., v. 73, p. 29-31, 1987.
- LINK, D.D., LADNER, E.P. ELSEN, H.A., TAYLOR, C.E., *Formation and dissociation studies for optimizing the uptake of methane by methane hydrates*, Fluid Phase Equilibria. v211: 1–10. 2003.

- MANARA, D., RONCHI, C., SHEINDLIN, M., *Pressure Dependence of UO_2 Melting Measured by Double-Pulse Laser Heating*, International Journal Thermophysics, v. 23: 1147–1156, 2002.
- MAY, E.F., EDWARDS, T.J., MANN, A.G., EDWARDS, C., MILLER, R.C., *Development of an automated phase behaviour measurement system for lean hydrocarbon fluid mixtures, using re-entrant rf/microwave resonant cavities*, Fluid Phase Equilibria. v.185: 339–347. 2001.
- MAHESHWARI, R. K; SINGH, A. K; GADDIPATI, J.; SRIMAL, R. C. Multiple biological actives of curcumin: A short review. Life Sciences, Oxford, p. 1-7, 2006.
- MAZZER, H. R., Estudo do equilíbrio de fases para sistemas contendo líquido iônico + CO_2 + corante, Dissertação de Mestrado, DEQ/UEM, Maringá, PR, 2009.
- MINICUCCI, D., ZOU, X-Y, SHAW, J.M., *The Impact of Liquid-Liquid-Vapor Phase Behavior on Coke Formation from Coke Precursors*, Fluid Phase Equilibria, 194-197, 353-360. 2002.
- MENDONÇA, L. M., *Avaliação genotóxica e antígenotóxica da curcumina contra a toxicidade induzida pela cisplatina em culturas de células PC12*. Dissertação de Mestrado. FCFRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2008.
- McHUGH, M. A. & KRUKONIS, V. J., *Supercritical Fluid Extraction: Principles and Practice*. Butterworth-Heinemann, 2th Edition, 1994.
- NAJDANOVIC-VISAK, V., ESPERANCA, J.M.S.S., REBELO, L.P.N., NUNES DA PONTE, M.N., GUEDES, H.J.R., SEDDON, K.R., DE SOUSA, H.C., SZYDLOWSKI, J., *Pressure, Isotope, and Water Co-solvent Effects in Liquid-Liquid Equilibria of (Ionic Liquid + Alcohol) Systems*, J. Phys. Chem. B 107: 12797–12807. 2003.

- NAGAHAMA, K., *VLE measurements at elevated pressures for process development* Fluid Phase Equilibria. 116: 361–37, 1996.
- O'SULLIVAN-COYNE, G., O'SULLIVAN, G. C., O'DONOVAN, T. R., PIWOCKA K., and MCKENNA, S. L., *Curcumin induces apoptosis-independent death in oesophageal cancer cells* British Journal of Cancer 101, 1585–1595 (3 November 2009).
- PAULY, J., DARIDON, J.L., COUTINHO, J.A.P. *Measurement and Prediction of Temperature and Pressure Effect on Wax Content in a Partially Frozen Paraffinic System.* Fluid Phase Equilibria, 187-188: 71-82, 2001.
- PEREIRA, M. A. et al. *Effects of the phytochemicals, curcumin and quercetin, upon azoxymethane-induced colon cancer and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary cancer in rats.* Carcinogenesis, v. 17, p. 1305-11, 1996.
- PEREIRA, A. S. & STRINGUETA, P. C., *Considerações sobre a cultura e processamento de açafreão.* Horticultura Brasileira, 16(2):102-5. 1998.
- PFOHL, O., RIEBESELL, C., DOHRN, R., *Measurement and calculation of phase equilibria in the system n-pentane + poly(dimethylsiloxane) at 308.15-423.15 K,* Fluid Phase Equilibria. v.202: 289–306. L.A. 2002.
- PLUMMER, S. M.; HILL, .K. A; FESTING, M. F. W; STEWARD, W. P.; GESCHER, A. J.; SHARMA, R. A., *Clinical development of leukocyte cyclooxygenase 2 activity as a systemic biomarker for cancer chemopreventive agents.* Cancer Epidemiol. Biomark Prev., v. 10, p. 1295-99, 2001.
- RUIVO, R.M, PAIVA, A., SIMOES, P.C., *Phase equilibria of the ternary system methyl oleate/squalene/carbon dioxide at high pressure conditions* J. Supercrit. Fluids, 29: 77–85, 2004.

- REID, R.C., PRAUSNITZ, J.M, POLING, B.E., *The Properties of Gases and Liquids*, 4th Edition, McGraw-Hill, New York, 1987.
- SATO, Y, TAKIKAWA, T., SORAKUBO, A., TAKISHIMA, S., MASUOKA, H., IMAIZUMI, M., *Solubility and Diffusion Coefficient of Carbon Dioxide in Biodegradable Polymers*, Ind. Eng. Chem. Res. 39 4813–4819. 2000.
- SANAGI, M. M.; AHMAD, U. K.; SMITH, R. M., “*Application of Supercritical Fluid Extration and Chromatography to the Analisis of Turmeric*”, *Journal of Chromatography Science*, v.31, 20-25. 1993.
- SECUIANU, C., FEROIU, V., GEANA, D., *High-Pressure Vapor-Liquid Equilibria in the System Carbon Dioxide and 2-Propanol at Temperatures from 293. 25 K to 323. 15 K*. J. Chem. Eng., 48 (6), pp. 1384-1386, 2003
- SCHNEIDER, G.M., in: LENEINDRE, B., VODAR, B. (Eds.), *Experimental Thermodynamics*, vol. II, pp. 787–801. Butterworth, London, 1975
- SCURTO, A.M.; LUBBERS, C.M.; XU, G.; BRENNECKE, J.F. *Experimental measurement and modeling of the vapor–liquid equilibrium of carbon dioxide + chloroform*, *Fluid Phase Equilibria*, v. 190, pp. 135-147, 2001.
- SHARIATI, A., AND PETERS, C.J., *High-pressure phase behavior of systems with ionic liquids: I. Measurements and modeling of the binary system flouroform + 1-ethyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate*, *Journal of Supercritical Fluids*, 25 (2), 109-117. 2003.
- SHARMA, R. A.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W. P. *Curcumin: the story so far*. *European Journal of Cancer*. Oxford, v. 41, p. 1955-1968, 2005.
- TAN, Z.Q., GAO, G.H., YU, Y.X., GU, C., *Solubility of oxygen in aqueous sodium carbonate solution at pressures up to 10 MPa* ,*Fluid Phase Equilibria*. 180: 375–382, 2001.

- WUBBOLTS, F.E., BRUINSMA, O.S.L., VAN ROSMALEN, G.M., *Measurement and modelling of the solubility of solids in mixtures of common solvents and compressed gases*, Journal of Supercritical Fluids v.32: 79–87. 2004.
- YANG, M., TERAOKAWA, E., TANAKA, Y., SOTANI, T., MATSUO, S., *Solid–liquid phase equilibria in binary (1-octanol + n-alkane) mixtures under high pressure: Part 1. (1-Octanol + n-tetradecane or n-hexadecane) systems*, Fluid Phase Equilibria. v.194–197: 1119–1129. 2002.
- ZHANG, Z., WU, W., WANG, B., CHEN, J., SHEN, D., and HAN, B., *High-pressure phase behavior of CO₂/acetone/ionic liquid system*, J. of Supercritical Fluids, vol. 40, pp. 1-6, 2007.