



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

FACULDADE DE ENGENHARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE

# **DESENVOLVIMENTO E IMPLANTAÇÃO DE UNIDADE PILOTO DE PRECIPITAÇÃO DE PARTÍCULAS USANDO ANTISSOLVENTE SUPERCRÍTICO (SAS)**

**Guilherme Evaldt Rossa**

Engenheiro Químico

ORIENTADOR: PROF. DR. EDUARDO CASSEL

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. RUBEM MÁRIO FIGUEIRÓ VARGAS

Dissertação de Mestrado realizada no Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais (PGETEMA) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre/Doutor em Engenharia e Tecnologia de Materiais.

**Porto Alegre  
Março, 2015**



## DESENVOLVIMENTO E IMPLANTAÇÃO DE UNIDADE PILOTO DE PRECIPITAÇÃO DE PARTÍCULAS USANDO ANTISSLVENTE SUPERCRÍTICO (SAS)

**CANDIDATO: GUILHERME EVALDT ROSSA**

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

DR. EDUARDO CASSEL - ORIENTADOR

DR. RUBEM MÁRIO FIGUEIRÓ VARGAS - CO-ORIENTADOR

### BANCA EXAMINADORA

DRA. SANDRA REGINA SALVADOR FERREIRA - DO DEPARTAMENTO DE  
ENGENHARIA QUÍMICA E DE ALIMENTOS - UFSC

DRA. BERENICE A. DE DAVID - DO PGETEMA/FENG - PUCRS

*A mente que se abre a uma nova  
ideia, jamais voltará ao seu  
tamanho original.*

*(Albert Einstein)*

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha família e aos meus colegas do LOPE.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a elaboração deste trabalho:

Primeiramente à minha família, pelo encorajamento e força nas decisões ao longo da vida;

Ao meu orientador Dr. Eduardo Cassel por todos os ensinamentos, paciência e confiança, bem como ao meu co-orientador Prof. Dr. Rubem Mário Figueiró Vargas pela atenção diária e pela grande ajuda;

À Prof. Dr. Gerti Weber Brum e à Prof. Dr. Berenice Anina Dedavid pela receptividade e simpatia;

Aos meus colegas do Laboratório de Operações Unitárias pela grande amizade e companheirismo, em especial aos colegas Alexandre Timm do Espírito Santo, Pedro Secco Schein e Fernando Barros pela participação ativa no projeto;

À CAPES, pela oportunidade de bolsa de estudos.

## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA.....</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>4</b>
<b>SUMÁRIO .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE SIGLAS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>10</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1. Objetivos Específicos .....</b>	<b>14</b>
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. Micro e Nanopartículas.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1.1. Aplicações da Nanotecnologia.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. Técnicas de Produção de Micro e Nanopartículas .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.1. Obtenção de Micro/Nano Partículas Utilizando Fluidos Supercríticos</b>	<b>18</b>
<b>3.2.1.1 Fluido Supercrítico (FSC).....</b>	<b>18</b>
<b>3.2.1.2 Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.1.3 Supercritical Antisolvent (SAS) .....</b>	<b>22</b>
<b>3.3. Análise de Partículas por Microscopia Eletrônica de Varredura .....</b>	<b>25</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>28</b>
<b>4.1. Definição teórica do fluxograma de processo .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2. Seleção dos equipamentos e componentes .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.1. Sistema de Bombeamento.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.1.1. Bomba de CO<sub>2</sub>.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.1.2. Bomba da solução contendo solvente orgânico e o soluto de</b>	
<b>interesse.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.2. Sistema de Arrefecimento e Aquecimento do CO<sub>2</sub> .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.3. Recipiente da solução .....</b>	<b>32</b>

4.2.4. Capilar Injetor da Solução .....	32
4.2.5. Vaso de precipitação .....	34
4.2.6. Filtro .....	35
4.2.7. Válvula micrométrica.....	35
4.2.8. Vaso de separação .....	36
4.2.9. Demais componentes e válvulas .....	36
4.3. Elaboração do fluxograma e do projeto 3D do equipamento.....	37
4.4. Aquisição e montagem do equipamento .....	38
4.5. Ensaio de validação do equipamento .....	39
4.5.1. Análise da morfologia e da dimensão das partículas obtidas .....	39
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>41</b>
5.1. Fluxograma proposto para o processo SAS.....	41
5.2. Equipamentos da unidade de extração supercrítica utilizados no SAS .....	41
5.3. Fluxograma final e o projeto em 3D da unidade SAS.....	44
5.4. Implantação do processo SAS.....	46
5.5. Ensaio operacional e produção de partículas de cafeína.....	48
5.5.1. Análise da dimensão e da morfologia das partículas de cafeína .....	50
5.6. Considerações Finais .....	53
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>55</b>
<b>7. PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>56</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>57</b>
<b>9. ANEXO .....</b>	<b>65</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 - Diagrama de fase genérico contendo a região supercrítica .....	19
Figura 3.2 - Fluxograma do método RESS.....	22
Figura 3.3 - Exemplo de equipamento utilizado no processo SAS .....	24
Figura 3.4 - Interação do feixe de elétrons com a amostra .....	26
Figura 4.1 - Etapas do projeto.....	28
Figura 4.2 - Miscibilidade do dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> ) no diclorometano (DCM), etanol (EtOH) e acetato de etila (EtAc). .....	33
Figura 4.3 - Fluxograma da unidade de extração supercrítica .....	38
Figura 5.1 - Fluxograma do processo SAS.....	41
Figura 5.2 - Fluxograma da unidade SAS acoplado a unidade de extração supercrítica.....	44
Figura 5.3 - Projeto em 3D da unidade piloto SAS.....	45
Figura 5.4 - Projeto em 3D da unidade SAS com as dimensões em centímetros .....	46
Figura 5.5 - Unidade SAS acoplada à planta piloto de extração supercrítica .....	49
Figura 5.6 - Partículas de cafeína formadas no vaso de precipitação. ....	49
Figura 5.7 - Partículas de cafeína não processadas. ....	51
Figura 5.8 - Imagens por MEV das partículas de cafeína obtidas pelo processo SAS.....	52
Figura 5.9 - Imagens por MEV das partículas de cafeína obtidas com o novo bocal injetor. ....	53

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 3.1 - Temperatura crítica e pressão crítica de alguns solventes. ....20

Tabela 5.1 - Rendimento do processo de precipitação de partículas de cafeína .....50

## LISTA DE SIGLAS

ABDI	Agencia Brasileira de Desenvolvimento Industrial
ASES	<i>Aerosol Solvent Extraction System</i>
CTAR	<i>Concentric Tube Antisolvent Reactor</i>
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
FSC	Fluido supercrítico
GAS	<i>Gas Antisolvent</i>
MEV	Microscópio eletrônico de varredura
MO	Microscópio óptico
NMP	Pirrolidona
PEEK	Poliéter éter cetona
PID	Controlador proporcional integral derivativo
PTFE	Politetrafluoretileno
RESS	<i>Rapid Expansion of Supercritical Solutions</i>
SAS	<i>Supercritical Antisolvent</i>
SAS-EM	<i>Supercritical Antisolvent with Enhanced Mass transfer</i>
SEDS	<i>Solution Enhanced Dispersion with Supercritical Fluids</i>

## RESUMO

EVALDT ROSSA, Guilherme. **DESENVOLVIMENTO E IMPLANTAÇÃO DA UNIDADE PILOTO DE PRECIPITAÇÃO DE PARTÍCULAS USANDO ANTISSOLVENTE SUPERCRÍTICO (SAS)**. Porto Alegre. 2015. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

O interesse em micro e nanopartículas tem crescido nos últimos anos, uma vez que o avanço tecnológico ampliou as possibilidades de produção e manipulação dessas partículas. Por ter aplicações em diferentes setores, tais como os de pigmentos, explosivos, polímeros, fármacos e supercondutores, a nanotecnologia tem atraído cada vez mais o interesse de governos, pesquisadores acadêmicos e indústrias. Dentre as tecnologias para obtenção de micro e nanopartículas, destacam-se as que fazem uso de antissolvente supercrítico (SAS), visto que possibilitam a obtenção de partículas menores e com distribuição granulométrica mais homogênea do que os métodos tradicionais, além de muitas vezes eliminarem a presença de solvente residual nas partículas obtidas. Neste contexto, este trabalho tem por objetivo construir, implantar e realizar testes de validação de uma unidade piloto experimental do processo SAS, visando incorporação deste equipamento como instrumento de desenvolvimento tecnológico e inovação associado à produção de nanopartículas. A execução do projeto iniciou com a proposição do fluxograma de processo SAS; em seguida foram dimensionados e adquiridos vasos, tubulações, conexões, válvulas e outros acessórios necessários para a montagem do equipamento, tendo como base a unidade piloto de extração supercrítica instalada no LOPE/PUCRS. Para validação do equipamento, partículas de cafeína foram produzidas em diferentes condições experimentais. A condição mais favorável para o melhor rendimento no processo de precipitação foi a de 100 bar e 60 °C. A produção de partículas de cafeína no equipamento implementado reproduziu os resultados encontrados na literatura quanto à morfologia e dimensão das partículas obtidas, analisadas através de imagens obtidas por um microscópio eletrônico de varredura (MEV).

Palavras-Chave: nanopartículas; SAS; CO<sub>2</sub> supercrítico; cafeína

## ABSTRACT

EVALDT ROSSA, Guilherme. **DEPLOYMENT OF SUPERCRITICAL ANTISOLVENT (SAS) PILOT UNIT**. Porto Alegre. 2015. Master/PhD Thesis. Graduation Program in Materials Engineering and Technology, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL.

The interest in micro and nanoparticles has grown recently, since the technological advancement increased the possibilities for production and manipulation of these particles. The applications in different sectors, such as pigments, explosives, polymers, pharmaceuticals and superconductors, nanotechnology has increasingly attracted the interest of governments, academic researchers and industry. Among the technologies for obtaining micro- and nanoparticles, stand out those which make use of supercritical antisolvent (SAS). This method enables the obtainment of smaller particles with a more homogeneous size distribution than traditional ones, often eliminating the presence of residual solvent in the particles. In this context, this work aims to build, implant and perform validation test of a SAS process pilot unit, seeking the incorporation of this equipment as a technological tool for development and innovation associated with the production of nanoparticles. The implementation of this project started with the propose of SAS process flowchart; followed by sizing and acquisition of vessels, piping, valves and other necessary items for the equipment assembly, based on the supercritical extraction pilot plant installed at LOPE / PUCRS. In order to validate the equipment, caffeine particles were produced under different experimental conditions. The best performance of the precipitation process was achieved at 100 bar and 60 ° C. The caffeine particles obtained using the deployed equipment were analyzed for morphology and size using images taken by a scanning electron microscope (SEM) and the results were similar to those found in the literature.

Key-words: nanoparticles; SAS ; CO<sub>2</sub> supercritical; caffeine

## 1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia tem atraído interesses de governos, pesquisadores e indústrias devido a sua ampla área de aplicação, tais como pigmentos, polímeros, fármacos e supercondutores. Com o avanço da tecnologia, ampliou-se a possibilidade de produção e manipulação de micro e/ou nanopartículas, e segundo dados da Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI), as previsões para o mercado global nesta área, no que diz respeito à produção e à comercialização de produtos e equipamentos, não deve ser inferior a um trilhão de dólares em 2015 (ABDI, 2011).

Entre as técnicas de obtenção de micro e nanopartículas, como *spray drying*, *jet milling* e processos com antissolvente líquido, destacam-se as que fazem o uso de antissolvente no estado supercrítico, pois possibilita a produção de partículas menores e com uma maior homogeneidade na distribuição granulométrica. Além disso, modificando as condições de temperatura e pressão, e conseqüentemente alterando a solubilidade do antissolvente supercrítico, altera-se o rendimento do processo possibilitando a obtenção de diferentes morfologias das partículas formadas, fato este importante para o setor de fármacos, onde para cada estrutura cristalina existe uma propriedade singular, como por exemplo, biodisponibilidade e taxa de dissolução.

Neste contexto, esta dissertação teve como meta construir um equipamento de precipitação de nanopartículas utilizando antissolvente supercrítico em escala piloto, acoplado à unidade de extração supercrítico. O equipamento em questão foi projetado para gerar dados de processo, visando o desenvolvimento tecnológico, e realizar pesquisas na área de nanotecnologia, adaptando estudos sobre o tema de

produção de partículas de acordo com as demandas de produção regionais e nacionais.

Desta forma, o escopo deste trabalho foi dimensionar, projetar, adquirir e montar os equipamentos necessários para implantação da unidade de precipitação de partículas, utilizando alguns equipamentos da unidade piloto de extração supercrítica que também são empregados no processo SAS. Além disso, realizaram-se ensaios de validação do equipamento projetado, visando à verificação da estabilidade do mesmo frente a operação em diferentes condições de processo, além de analisar a sua capacidade de reprodutividade de resultados encontrados na literatura. As partículas resultantes dos ensaios de validação foram analisadas quanto à morfologia, aglomeração e dimensão através de imagens obtidas por um microscópio eletrônico de varredura (MEV).

## **2. OBJETIVOS**

Este estudo tem como objetivo principal construir a unidade de precipitação de partículas em meio supercrítico (*Supercritical Antisolvent*) acoplada à unidade piloto de extração supercrítica, percorrendo as etapas de projeto, implantação e ensaios de validação.

### **2.1. Objetivos Específicos**

- Dimensionar, projetar e selecionar os componentes e equipamentos necessários para a construção e implantação da unidade de precipitação de partículas que será acoplada à unidade piloto de extração supercrítica.
- Construir a unidade SAS acoplada à unidade piloto de extração supercrítica.
- Realizar ensaios de validação de maneira a contemplar a veracidade e estabilidade das variáveis do processo.
- Produzir partículas de cafeína em diferentes condições operacionais, modificando temperatura e pressão.
- Utilizar as imagens obtidas por microscopia eletrônica para classificar morfologicamente e dimensionar as partículas obtidas na unidade construída.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O processo de produção de micro/nanopartículas em meio supercrítico possibilita a obtenção de partículas com uma maior homogeneização na distribuição granulométrica e com menor tamanho de grão quando comparadas com outras técnicas tradicionais como *spray drying*, *jet milling* e processos que utilizam antissolventes líquidos. Dentre as tecnologias com fluido supercrítico atuando como antissolvente, a mais utilizada atualmente é o processo *supercritical antisolvent* (SAS), pois além das vantagens citadas anteriormente, possibilita a formação de diferentes morfologias das partículas, quando são alteradas as condições operacionais (Reverchon, 2011).

#### 3.1. Micro e Nanopartículas

Partículas de tamanho micro, na ordem de  $10^{-6}$  m, e tamanho nano, na ordem de  $10^{-9}$  m, podem apresentar comportamentos e/ou propriedades que divergem daqueles que geralmente apresentam em escala macroscópica. Devido a isto, a área de produção de micro/nano partículas tem atraído o interesse de diversos pesquisadores em todo mundo, gerando um enorme potencial de aplicações em diversos setores (Duran et al, 2006).

Segundo Reverchon e Adami (2006), através de estudos em nanotecnologia utilizando fluido supercrítico, o tamanho máximo de uma partícula para que a mesma seja considerada nano é de 200 nm, porém, esse valor referencial pode sofrer alterações de acordo com o desenvolvimento da tecnologia. Bochenkov e Sergeev (2008) afirmam que a dimensão nano é caracterizado pela dependência das propriedades fundamentais da substância com o tamanho e forma.

As divergências das propriedades entre as partículas em nanoescala comparadas com as partículas em macroescala se dá por dois fatores distintos: o efeito do tamanho e o efeito induzido pelo aumento de área superficial. Os efeitos quânticos no tamanho, onde, em macroescala, a estrutura eletrônica é dividida em subníveis eletrônicos, de acordo com o princípio de exclusão de Pauli, em nanoescala é substituída por uma série de níveis eletrônicos discretos, dando origem a novos fenômenos como o superparamagnetismo, mudanças em propriedades ópticas e outros. Além disso, efeitos induzidos pelo aumento da área superficial das partículas em nanoescala, provocam um aumento proporcional na sua reatividade, podendo afetar diretamente as propriedades termodinâmicas como pressão de vapor, calor específico, condutividade elétrica e outros (Duran et al, 2006).

### **3.1.1. Aplicações da Nanotecnologia**

O aumento na coloração e no brilho de pigmentos; a melhora das propriedades funcionais e estruturais de polímeros e biopolímeros; o aumento do potencial de explosivos e a formação de metais, óxidos metálicos ou materiais cerâmicos mais resistentes, são alguns exemplos de alterações das propriedades dos materiais em escala nano (Reverchon et al, 2007).

Em praticamente todo o setor produtivo mundial emprega-se a nanotecnologia no sistema de produção. Sistemas fotovoltaicos; células solares; baterias; pás para geradores elétricos são exemplos de produtos do setor de geração de energia que utilizam a nanotecnologia. No setor automobilístico, pinturas autolimpantes; catalisadores para gases de escapamento; componentes eletrônicos, também se enquadram como produtos oriundos da nanotecnologia, assim como o setor de tecidos e de embalagens, com tecidos resistentes a sujidades e bactericidas, e embalagens à base de nanocompositos (ABDI, 2011).

No setor farmacêutico, a nanotecnologia está sendo empregada na produção e no desenvolvimento de sistemas que possam auxiliar na biodisponibilidade de fármacos. O controle dos fármacos quanto tamanho, forma, superfície, estrutura do

cristal e morfologia estão entre os principais fatores para controlar propriedades tecnológicas e biofarmacêuticas de medicamentos. Como muitos fármacos são pouco solúveis em água, a absorção do medicamento pelo organismo humano fica limitada pela taxa de dissolução. Com o aumento da área superficial resultante da micro/nano produção, proporciona-se uma maior velocidade de dissolução e maior biodisponibilidade do fármaco, maximizando o potencial da ação do medicamento no organismo, bem como fica proporcionado um aumento considerável da solubilidade de compostos poucos solúveis em água, podendo assim diminuir a dosagem requerida do medicamento (Pasquali et al., 2006; Sui et al., 2012 ; Yim, 2013).

### **3.2. Técnicas de Produção de Micro e Nanopartículas**

A técnica ideal de produção de micro e nano partículas deve permitir o controle da morfologia, tamanho, forma e distribuição granulométrica das partículas, além de ser aplicável a uma ampla gama de materiais (Brun, 2012). O método deve produzir e adequar nanomateriais de maneira confiável, previsível e aplicável industrialmente, quanto a sua funcionalidade, formulação e produção (Nandiyanto e Okuyama, 2011).

Métodos para obtenção de micro/nanopartículas podem ser baseados na diminuição do tamanho original (*top-down*) ou na síntese de novas partículas (*bottom-up*). *Wet milling* e *jet milling*, são exemplos de técnicas *top-down* capazes de produzir partículas em tamanho nano, aplicável em escala industrial, partindo de partículas sólidas maiores divididas em nano/micropartículas mecanicamente. Entretanto, a quebra de partículas em tamanho inferior a 200 nm é extremamente difícil, tornando o processo demorado e com um grande gasto energético, podendo causar também o aumento de partículas amorfas e com contaminantes oriundos dos meios de moagem (Thorat e Dalvi, 2012).

Técnicas *bottom-up*, baseados na síntese ou produção de novas partículas partindo de níveis atômicos, possui um maior controle sobre algumas propriedades das partículas formadas, tais como morfologia, tamanho e cristalinidade, em comparação com as técnicas *top-down* (Thorat e Dalvi, 2012). Exemplos de métodos

*botton-up* são *spray-drying*, *spray-pyrolysis*, *flame-spray* e *electro-spray*, aplicados na fabricação de medicamentos, alimentos secos, fertilizantes, entre outros. O princípio funcional básico desse conjunto de técnicas é similar, possuindo três componentes principais: um atomizador ou nebulizador, que converte a solução em gotas; uma fonte de calor, que evapora o solvente, difunde o soluto e precipita o produto final; e um coletor de partículas. As vantagens principais dessas técnicas são o baixo custo, a condição de ser um processo contínuo e a aptidão de produzir nanopartículas esféricas, quimicamente homogêneas e de diversos tipos de materiais (Nandiyanto e Okuyama, 2011; Iskandar, 2009).

Os fluidos supercríticos têm crescente aplicação no processo de produção de micro e nanopartículas. Encontra-se na literatura um conjunto de técnicas similares, como *Supercritical Antisolvent (SAS)*, *Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)*, *Gas Antisolvent (GAS)* entre outros, onde o fluido supercrítico pode ser empregado como solvente, co-solvente ou antissolvente (Priamo et al., 2013).

### **3.2.1. Obtenção de Micro/Nano Partículas Utilizando Fluidos Supercríticos**

Métodos que utilizam fluidos supercríticos são alternativas para obtenção de micro/nano partículas devido às propriedades físico-químicas que os fluidos adquirem nesta condição. Em comparação com as técnicas tradicionais, o uso desta tecnologia pode proporcionar vantagens relacionadas ao produto final, como maior purificação e maior uniformidade quanto à distribuição granulométrica, assim como vantagens operacionais, eliminando etapas posteriores nos processos convencionais, como moagem e remoção de solventes (Brun et al., 2012; Montes et al., 2013a).

#### **3.2.1.1 Fluido Supercrítico (FSC)**

A condição supercrítica é atingida quando um fluido é submetido a condições acima da temperatura e da pressão críticas, Figura 3.1. Nesta condição, são mescladas algumas propriedades dos fluidos nas fases líquida e gasosa, como a

alta densidade características da fase líquida e a baixa viscosidade, compressibilidade e alta difusividade associada à fase gasosa (Pasquali et al., 2006).

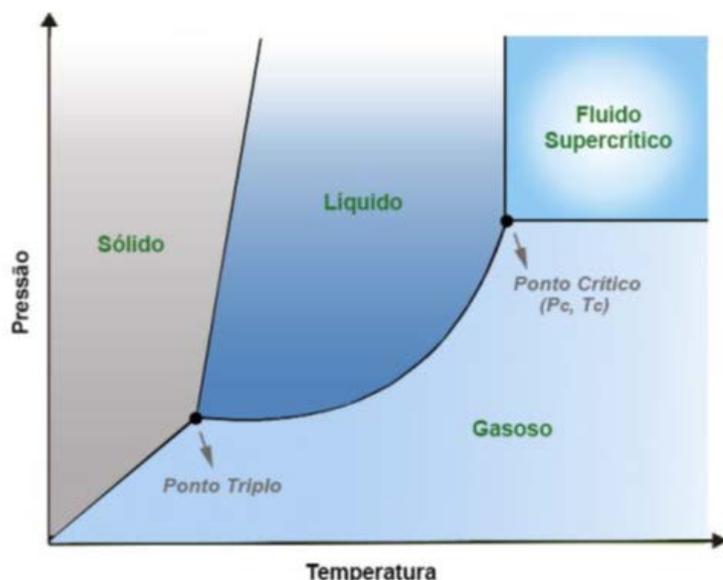


Figura 3.1 - Diagrama de fase genérico contendo a região supercrítica

A solubilidade é dependente das forças intermoleculares das moléculas envolvidas, onde a interação soluto/solvente é afetada pela proximidade entre as moléculas, ou seja, pela densidade do solvente. Alterando as condições de temperatura e pressão, o fluido em condição supercrítica modifica sua densidade, especialmente na proximidade do ponto crítico, onde para uma pequena variação de pressão ou temperatura promove uma grande alteração dessa propriedade, apresentando assim uma nova característica para o solvente. Além disso, propriedades dos fluidos supercríticos referentes ao transporte, no que diz respeito à alta difusividade, baixa viscosidade e tensão superficial, possibilitam uma mistura rápida com outras substâncias e facilitam a molhabilidade completa (Abbas et al., 2008; Brun, 2012).

Em processos de produção de micro/nanopartículas que empregam o fluido supercrítico, estes se utilizam da possibilidade de alteração das propriedades do FSC para obter uma condição mais favorável para uma supersaturação homogênea, controlando as variáveis de temperatura e pressão (Martin e Cocero, 2008).

Devido a estas características, o emprego de fluidos supercríticos como solventes em processos extrativos e para precipitação de nanopartículas tem despertado interesse de inúmeros pesquisadores, sendo assunto em diversos trabalhos. Produção de micropartículas esféricas de sílica (material de amplo interesse na área de liberação controlada de fármacos e utilizada para encapsulação de proteínas) e de micropartículas de naproxeno (fármaco anti-inflamatório utilizado em pós-operatório, em tratamentos de artrite e dores de cabeça) são exemplos de trabalhos recentes que obtiveram sucesso na precipitação de partículas utilizando a tecnologia supercrítica (Montes et. al, 2013a; Montes et al, 2013b).

O fluido supercrítico, utilizado preferencialmente, é o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), por ser um solvente não tóxico, não inflamável, inerte e que se encontra em abundância na natureza e em alta pureza, tornando-o atrativo economicamente. Por estar em estado gasoso em condição ambiente, é possível a separação completa do CO<sub>2</sub> do produto final, apenas por uma etapa de expansão, eliminando assim um processo posterior de separação entre solvente/produto. Além disso, o ponto crítico do dióxido de carbono é relativamente baixo comparado a outras substâncias, como é apresentado na Tabela 3.1, principalmente com referência à temperatura crítica baixa (31 °C), o que possibilita o processamento de materiais termolábeis (Taylor, 1996; Cassel et al, 2010; Cocero et al.,2009).

Tabela 3.1 - Temperatura crítica e pressão crítica de alguns solventes.

Solvente	Tc (°C)	Pc (bar)
Xenônio	16,6	57,6
Trifluormetano	25,9	46,9
Clorotrifluormetano	29,0	38,7
<b>Dióxido de Carbono</b>	<b>31,1</b>	<b>72,9</b>
Monóxido de Nitrogênio	36,5	71,7
Sulfeto de Hexafluor	45,5	37,1
Cloro Difluormetano	96,4	48,5
Propano	96,8	42,4

Amônia	132,4	111,3
Tricloro Flúor Metano	198,0	43,5
Água	374,0	217,7

Fonte: Taylor, 1996.

*Supercritical Antisolvent (SAS)* e *Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)* estão entre as técnicas mais empregadas para produção de micro/nanopartículas que utilizam fluido supercrítico (Priamo et al., 2013).

### 3.2.1.2 Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)

*Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)* é exemplo de um método de precipitação de nanopartículas que utiliza o fluido supercrítico como solvente. Esta técnica consiste basicamente num processo de extração supercrítica de um substrato de interesse, seguido de uma rápida despressurização através de um bocal. Com a queda da temperatura e pressão do sistema, altera-se a densidade do solvente supercrítico e conseqüentemente sua solubilidade, precipitando o soluto. O fluxograma do processo é apresentado na Figura 3.2. Atualmente, muitos grupos de pesquisadores utilizam essa técnica para produzir diferentes morfologias de partículas, modificando as condições de operação e geometria do bocal, com um controle quanto ao tamanho e distribuição granulométrica (Yim, 2013). No estudo realizado por Yim (2013), utilizando o método RESS para recristalização de partículas de adefovir dipivoxil, um medicamento com atividade antiviral, o pesquisador obteve como resultado do emprego do RESS diferentes tamanhos de partículas para diferentes condições operacionais investigadas, sem alterar a natureza química do fármaco.

Com o método RESS é possível produzir nanopartículas com uma distribuição de tamanho e morfologia homogênea. Porém, o método só é aplicável em substâncias que possuem uma alta solubilidade em CO<sub>2</sub> supercrítico, sendo este seu maior limitador (Shariati e Peters, 2002).

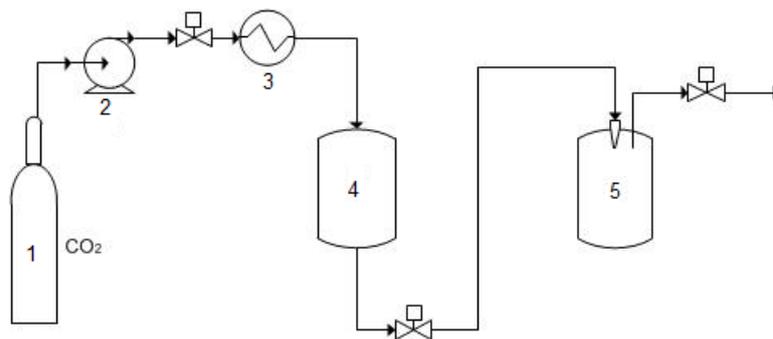


Figura 3.2:- Fluxograma do método RESS

Legenda: (1)- Cilindro de CO<sub>2</sub> ; (2) – Bomba de alta pressão; (3) – Trocador de calor (4) – Unidade de extração; (5) – Unidade de precipitação.

Fonte: Adaptado de Jung e Perrut (2001).

### 3.2.1.3 *Supercritical Antisolvent (SAS)*

*Supercritical Antisolvent (SAS)* consiste na injeção de uma solução orgânica contendo o soluto de interesse através de um tubo capilar juntamente com um fluxo contínuo de fluido supercrítico, em condições que favorece a precipitação do soluto e extração do solvente. Neste método, o fluido supercrítico funciona como antissolvente, solubilizando o solvente orgânico da solução, onde ocorre a difusão simultânea do solvente na fase supercrítica e do fluido supercrítico na solução, reduzindo o potencial do solvente e favorecendo a precipitação ou recristalização do soluto (Careno et al, 2012).

A força motriz para que ocorra a recristalização das partículas é a supersaturação, assim, o favorecimento dessa condição conduz a formação de um maior número de núcleos e menores partículas por unidade de tempo. A expansão causada pela difusão do fluido supercrítico na solução reduz a solubilidade do soluto devido à diminuição da densidade, enquanto a difusão do solvente em meio supercrítico proporciona a concentração do soluto. Esses dois processos difusivos ocorrem simultaneamente e são responsáveis pela formação da condição de supersaturação, ocorrendo assim a nucleação e a formação de partículas, mas para isso é necessário que o solvente orgânico seja muito solúvel no antissolvente (FSC)

e que o soluto seja insolúvel ou pouco solúvel no fluido supercrítico (Brun et al., 2012; Bristow et al., 2001; Tai e Cheng, 1998).

A nucleação é iniciada quando ocorre a aglomeração de moléculas do soluto presentes na solução até atingir uma determinada dimensão crítica e, ao atingir essa dimensão, a partícula cresce. O tamanho e a distribuição granulométrica das partículas são dependentes da concentração de soluto, da quantidade relativa de solvente e antissolvente, da taxa de adição de antissolvente e do grau de mistura (Shekunov e York, 2000; Sun et al., 2002).

Segundo Reverchon et al. (2003), a formação de uma única fase supercrítica no vaso de precipitação é fundamental para produção de nanopartículas, portanto, dados de equilíbrio líquido-vapor do sistema ternário soluto/solvente/antissolvente supercrítico apresentam relevância para estimação de um ponto ótimo de operação, visando à condição mais favorável para saturação do soluto e garantindo o sucesso no processo de precipitação. Entretanto, a presença do soluto no sistema líquido/FSC pode induzir modificação no ponto crítico da mistura, gerando um comportamento complexo de difícil previsão em sistemas com interações fortes entre soluto e fluido supercrítico.

O processo SAS, em comparação aos métodos tradicionais, tais como *spray drying* e *jet milling*, apresenta diversas vantagens, a começar pela mistura muito mais rápida entre a fase líquida e o antissolvente supercrítico, proporcionando uma maior supersaturação do soluto e por consequência a produção de partículas mais homogêneas quanto a sua distribuição granulométrica e com menores diâmetros. Além disso, alterando-se as condições operacionais, é possível controlar com maior facilidade a distribuição do tamanho das partículas e o polimorfismo, propriedades de elevado interesse no setor da indústria farmacêutica e cosmética (Reverchon, 1999; Miguel et al., 2006).

Através da escolha apropriada do antissolvente supercrítico é possível conduzir o processo de precipitação em atmosfera inerte e em temperaturas próximas ao ambiente, evitando uma possível degradação térmica ou oxidação do produto. Ainda, o fluido supercrítico pode ser facilmente separado no final do

processo por uma simples etapa de expansão, retornando assim para o estado gasoso e tornando-o insolúvel no solvente orgânico, podendo então ser reaproveitado (Mezzomo et al.,2012).

Um exemplo típico de equipamento que utiliza o processo SAS é apresentado na Figura 3.3, onde Lu et al. (2012) obtiveram partículas de lignina de tamanho  $0,144 \pm 0,03 \mu\text{m}$ . A metodologia utilizada inicia na alimentação com  $\text{CO}_2$  supercrítico numa vazão mássica de 8,0 kg/h no vaso de precipitação, até atingir as condições de 30 MPa e 35 °C. Acetona pura foi conduzida até o vaso de precipitação até a eliminação do ar presente na tubulação, e assim permitir uma recristalização uniforme de lignina. Após atingir uma condição estável de temperatura, pressão e vazão de  $\text{CO}_2$ , o fluxo de acetona pura foi interrompido e injetou-se no precipitador a uma vazão volumétrica de 6,5 mL/min uma solução lignina/acetona de 0,5 mg/mL por meio de um bocal de 150  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Após o término da injeção da solução, manteve-se o fluxo do antissolvente  $\text{CO}_2$  supercrítico por 30 minutos para assegurar a remoção do solvente orgânico residual do pó de lignina formado. Após, o fluxo de  $\text{CO}_2$  também foi desativado e o vaso de precipitação foi despressurizado e aberto, possibilitando a retirada das partículas recristalizadas de lignina retidas num filtro metálico. O solvente foi separado do antissolvente no vaso de separação, enquanto o  $\text{CO}_2$  foi liberado para a atmosfera.

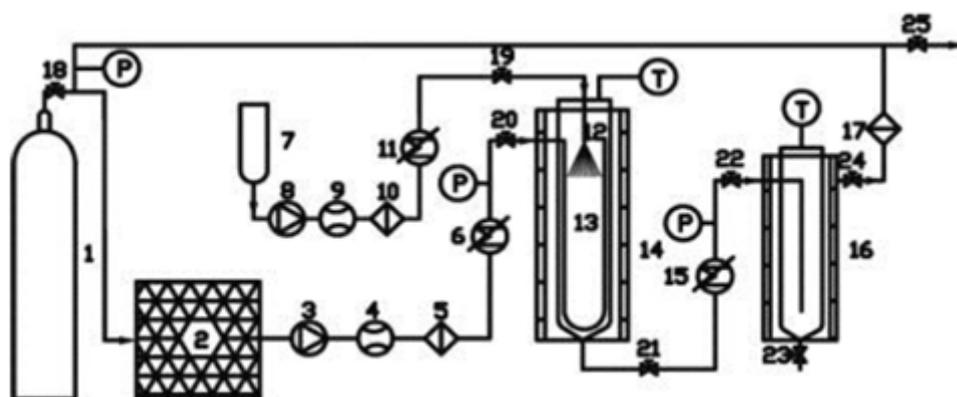


Figura 3.3 - Exemplo de equipamento utilizado no processo SAS

Fonte: LU et al. (2012).

Legenda: (1) - cilindro de  $\text{CO}_2$ ; (2) - cooler; (3) - bomba do  $\text{CO}_2$ ; (4) e (9) - medidores de vazão; (5), (10) e (17) - filtros; (7) - recipiente da solução; (8) - bomba da solução; (6), (11) e (15) - trocadores de

calor; (12) - bocal injetor da solução; (13) - filtro metálico; (14) - vaso de precipitação; (16) - vaso de separação; (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24) e (25) - válvulas.

*Gas Antisolvent (GAS), Concentric Tube Antisolvent Reactor (CTAR), Aerosol Solvent Extraction System (ASES), Solution Enhanced Dispersion with Supercritical Fluids (SEDS) e Supercritical Antisolvent with Enhanced Mass transfer (SAS-EM)* são derivações do processo SAS que em geral são muito similares, cabendo as principais particularidades ao dispositivo injetor da solução e ao vaso de precipitação. O processo GAS se dá em batelada – diferente do SAS, que é um processo semicontínuo – e o processo CTAR a precipitação acontece num reator tubular. No processo ASES, a solução é injetada através de um bocal atomizador, que provoca o aparecimento de pequenas gotículas na entrada do vaso precipitador e a instantânea recristalização do soluto, gerando partículas muito finas. No processo SEDS, um injetor coaxial especial é utilizado para promover a entrada simultânea do fluido supercrítico e da solução orgânica no vaso precipitador, visando melhorar o grau de mistura entre os dois fluidos. Por fim, o processo SAS-EM utiliza um defletor que vibra numa frequência ultrassônica como complemento ao processo SAS tradicional para atomizar a solução, promovendo uma maior mistura entre os fluidos e, conseqüentemente, aumentando sua transferência de massa, gerando partículas com menores dimensões (Careno et al., 2012; Brun, 2012, Reverchon et al., 2007).

### **3.3. Análise de Partículas por Microscopia Eletrônica de Varredura**

O Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV) é uma ferramenta de análise microscópica muito empregada na caracterização de materiais. Em comparação com o microscópio óptico (MO), o MEV fornece imagens com profundidade de foco e contraste superiores. O MO convencional possui uma profundidade de foco de 0,27  $\mu\text{m}$  para uma ampliação de  $10^3$  vezes, enquanto para um MEV típico pode-se obter profundidade de foco de 0,4  $\mu\text{m}$  para uma ampliação de  $10^5$  vezes. Estas propriedades viabilizam ao MEV a obtenção de imagens tridimensionais, facilitando assim a observação da morfologia de artefatos e partículas de tamanhos micrométricas ou nanométricas (Dedavid et al., 2007).

Na microscopia eletrônica de varredura, a imagem é formada a partir da interação de um feixe de elétrons com a amostra em análise, onde a incidência do feixe forma um campo de interação resultando em uma série de emissão de partículas e calor. Esta interação é ilustrada na Figura 3.4, onde os elétrons secundários e os elétrons retroespalhados são os responsáveis pela formação da imagem e os raios-X característicos para a microanálise. A profundidade de interação é dependente da voltagem de aceleração do feixe eletrônico e da composição da amostra, podendo atingir a profundidade de 1,5  $\mu\text{m}$  (Goldstein et al., 1992).

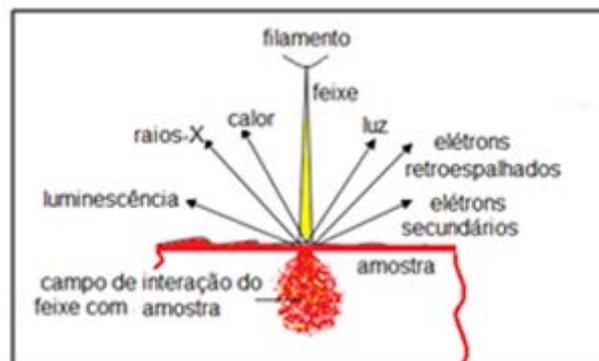


Figura 3.4 - Interação do feixe de elétrons com a amostra

Fonte: Adaptado de Goldstein (1992).

Em materiais não condutores, como polímeros, cerâmicos e materiais orgânicos, a metalização da superfície da amostra com ouro, platina ou ródio por *sputtering* ou a deposição física de carbono é necessária para aterrar a amostra e permitir o uso da técnica (Dedavid, 2012).

Diversos estudos na área de precipitação de partículas utilizando antissolvente supercrítico utilizam a microscopia eletrônica de varredura para analisar a morfologia, dimensão e aglomeração das partículas obtidas. Partículas de paracetamol obtidas pela metodologia SAS é um exemplo de um trabalho de pesquisa recente que emprega o MEV para obtenção de imagens das micro/nanopartículas (Rossmann et al., 2013).



## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

O desenvolvimento da unidade de precipitação de micro/nanopartículas utilizando a metodologia SAS foi efetuado em etapas, como ilustra o diagrama da Figura 4.1.

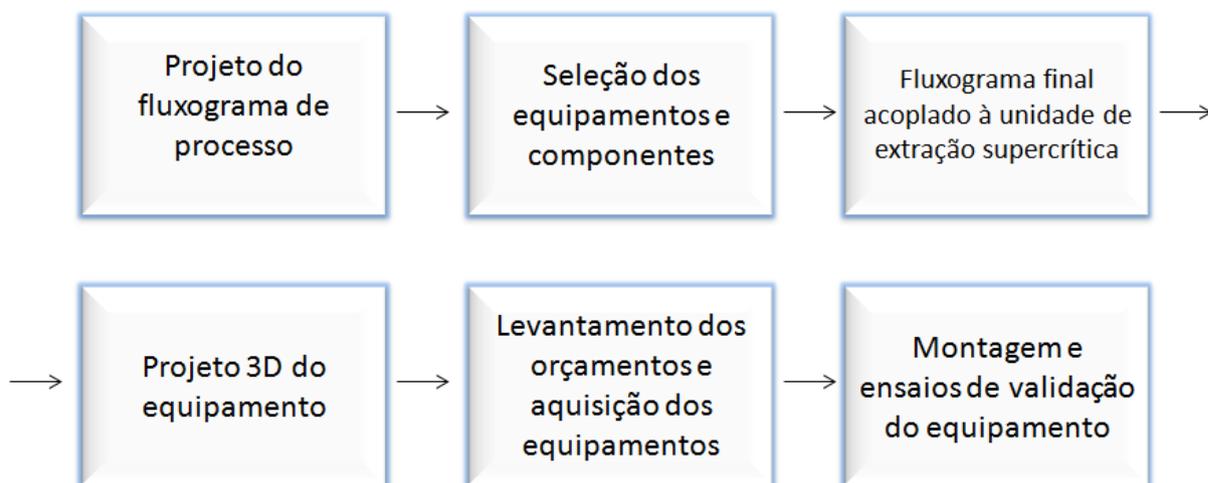


Figura 4.1 - Etapas do projeto

### 4.1. Definição teórica do fluxograma de processo

Para etapa inicial do projeto, foi desenvolvido um fluxograma de processo para metodologia SAS, tendo em vista contemplar os principais componentes e acoplar os equipamentos necessários à unidade piloto de extração supercrítica para implantação dessa tecnologia. O princípio básico do processo SAS se resume na recristalização do soluto de interesse pela supersaturação gerada no processo difusivo que ocorre quando o fluido supercrítico entra em contato com a solução orgânica, onde o fluido supercrítico atua como antissolvente, solubilizando o solvente orgânico, no qual o substrato está dissolvido, e reduzindo o seu poder de

solvatação. Desta forma, os componentes básicos para implantação da tecnologia devem ser capazes de levar o CO<sub>2</sub> à condição supercrítica, de promover o contato da solução orgânica com o antissolvente supercrítico num vaso de precipitação e de separar o solvente orgânico do CO<sub>2</sub> no final do processo.

Num processo SAS típico, CO<sub>2</sub> proveniente de um cilindro é liberado e deve passar por um trocador de calor para garantir que esteja em estado líquido antes de chegar até uma bomba de alta pressão, que é responsável em elevar a pressão do CO<sub>2</sub> a uma pressão superior à pressão crítica. Em seguida, o CO<sub>2</sub> é aquecido em um trocador de calor até atingir uma temperatura superior a sua temperatura crítica, atingindo assim a condição supercrítica. Já a solução orgânica contendo o soluto de interesse é succionada através de outra bomba, passando por um tubo capilar para potencializar sua dispersão no vaso de precipitação onde ocorre o contato do fluido supercrítico com a solução, gerando a supersaturação e recristalização do soluto a micro ou nanopartículas. As partículas são retidas no vaso de precipitação devido à presença de um filtro metálico no fundo do vaso, que permite a passagem apenas do CO<sub>2</sub> e do solvente orgânico. A mistura é então expandida através de uma válvula micrométrica, que também tem como funcionalidade regular a pressão do vaso de precipitação. Devido ao efeito Joule-Thomson do CO<sub>2</sub>, ocorre uma brusca queda de temperatura no processo expansivo, havendo a necessidade de ter um aquecimento na válvula micrométrica, para evitar o congelamento da mistura que contém o CO<sub>2</sub> e o solvente orgânico, e a consequente obstrução da linha. Com a expansão, o CO<sub>2</sub> retorna ao estado gasoso, tornando-se insolúvel no solvente orgânico, possibilitando assim uma fácil separação da mistura num vaso apropriado. Por fim, CO<sub>2</sub> é liberado para atmosfera enquanto o solvente orgânico é armazenado para reutilização. Vale mencionar que a recirculação do CO<sub>2</sub> é uma prática adotada em todos os equipamentos em escala industrial, porém, em escala laboratorial e piloto não se pratica a recirculação do antissolvente, pois envolveria a utilização de compressores e filtros de purificação, elevando o custo do projeto (Brun, 2012).

Dispositivos de segurança para aumentos excessivos de pressão tais como alarmes, discos de ruptura e válvulas de seguranças e alívio, são necessários para o processo SAS, tendo em vista a alta pressão empregada.

## **4.2. Seleção dos equipamentos e componentes**

Nesta etapa do projeto, foram definidos os equipamentos e componentes necessários para o emprego da metodologia, partindo do fluxograma proposto. É importante salientar que o equipamento em questão será destinado para fins de pesquisa, devendo então possuir uma flexibilidade quanto às condições operacionais e quanto aos tipos de solventes utilizados. Por isso, ao contrário das unidades industriais, o sistema desenvolvido não possui uma especificação ótima de projeto, pois não opera em condições padrões. Outro fator importante é quanto ao tipo de material utilizado, pois quase todos os equipamentos devem ser fabricados em aço inoxidável AISI 316, devido às altas pressões e aos solventes orgânicos utilizados no processo.

### **4.2.1. Sistema de Bombeamento**

O sistema de bombeamento para o processo SAS consiste em duas bombas, uma para o CO<sub>2</sub> e outra para solução que contem o composto de interesse e um solvente orgânico.

#### *4.2.1.1. Bomba de CO<sub>2</sub>*

A bomba responsável em comprimir e deslocar o CO<sub>2</sub>, de acordo com as condições necessárias para o emprego da metodologia SAS, deve ser capaz de descarregar o fluido a altas pressões; possuir uma ampla faixa de operação quanto a vazões; conferir um fluxo estável de descarga independente de flutuações de pressão e ser autoescorvante.

Bombas de deslocamento positivo se diferem das bombas centrífugas por deslocarem um volume independente da pressão de descarga, escoando uma quantidade definida de fluido em cada ciclo do impelidor e agregando uma maior estabilidade quanto à vazão, fato este importante para operações com fins de

pesquisa, onde priorizar a estabilidade das variáveis do processo é importante para obter uma maior reprodutibilidade dos resultados. Dentre as bombas de deslocamento positivo, os tipos que mais se adaptam às operações do processo SAS são as bombas alternativas (ou recíprocas), pois são capazes de deslocar volumes constantes em altas pressões, além de serem autoescorvantes, fato este importante devido à presença de ar na tubulação montante no início do bombeamento. A principal desvantagem deste tipo de bomba é que ela fornece uma vazão de descarga pulsante, resultante do movimento do pistão ou diafragma. No entanto, a pulsação do fluxo muitas vezes é insignificante, já que muitas bombas possuem tecnologia para redução do fluxo intermitente, como no caso do uso de dois pistões para o bombeamento.

No processo SAS utiliza-se para o bombeamento do CO<sub>2</sub> dois tipos de bomba: pistão (Rantakila et al, 2002; Tenorio et al, 2007) e diafragma (Reverchon et al, 2003; Adami, et al., 2007; Roy et al., 2007; Brun, 2012). Os experimentos geralmente são conduzidos a uma vazão de CO<sub>2</sub> na faixa de 1 a 5 kg/h.

#### *4.2.1.2. Bomba da solução contendo solvente orgânico e o soluto de interesse*

As características necessárias para a bomba da solução são semelhantes aos citados para a bomba de CO<sub>2</sub> quanto à estabilidade e reprodutibilidade da vazão. Além disso, esta bomba deve ser quimicamente inerte aos solventes comumente utilizados no processo SAS, como dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), etanol (EtOH), metanol (MeOH) e diclorometano (DCM) (Reverchon et al., 2008). As características necessárias para a bomba são semelhantes às utilizadas para cromatografia líquida de alta eficiência, e as vazões de solução praticadas na literatura são muito variadas, porém não são usuais, para unidades em escala piloto, vazões superiores a 10 mL/min.

#### **4.2.2. Sistema de Arrefecimento e Aquecimento do CO<sub>2</sub>**

É necessário, para a correta operação de bombeamento, um trocador de calor para arrefecimento do CO<sub>2</sub> com exclusiva função de garantir que o CO<sub>2</sub> esteja no estado líquido ao chegar à bomba de alta pressão. Em geral, é utilizado para esta função, um banho termostático com recirculação, onde o CO<sub>2</sub> passa por uma serpentina no interior do líquido resfriado (Reverchon et al., 2007; Roy et al., 2007). Após a bomba de alta pressão, um trocador de calor para aquecimento de CO<sub>2</sub> se faz necessário para elevar a temperatura acima da temperatura crítica ( $T > 31,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) antes de chegar ao vaso de precipitação. Para esta função, pode-se utilizar uma serpentina de aço inoxidável que recebe calor de um óleo aquecido por uma resistência. Um controlador do tipo PID é necessário para obter estabilidade na temperatura, importante para reprodutibilidade dos resultados.

#### **4.2.3. Recipiente da solução**

O recipiente utilizado para a solução orgânica deve ser quimicamente inerte aos solventes utilizados no processo SAS, não havendo a necessidade de possuir uma alta resistência mecânica, tendo em vista que a pressão no recipiente a montante da bomba da solução é atmosférica. Frascos de vidro semelhantes aos utilizados em experimentos de cromatografia atendem, perfeitamente, às necessidades para o processo SAS em escala laboratorial e piloto, não havendo a necessidade de uma grande capacidade volumétrica, pois o volume de solução comumente injetado nos experimentos nas escalas supracitadas é de 100 mL (Reverchon et al., 2003; Brun et al., 2012).

#### **4.2.4. Capilar Injetor da Solução**

O injetor da solução no vaso de precipitação tem a função de quebrar o jato em microgotículas e assim favorecer a transferência de massa na superfície entre o líquido e fase gasosa (Reverchon, 1999). Segundo Adami et al. (2007), o diâmetro do injetor afeta diretamente a dispersão e distribuição das gotícula formadas, influenciando no diâmetro das partículas precipitadas do soluto. Um estudo realizado Gokhale et al. (2007), relacionou o diâmetro do bocal do injetor com o diâmetro das partículas formadas concluiu que o diâmetro de partícula diminui à medida que a

velocidade do jato aumenta, porém essa relação só se mantém enquanto houver a formação do jato da solução, e não um fluxo em *spray* provocado por altas velocidades.

Acima do ponto crítico da mistura que contém  $\text{CO}_2$  e solvente orgânico, o  $\text{CO}_2$  é completamente miscível em muitos solventes, como ilustra a Figura 4.2, não verificando assim a formação de microgotículas de solução ao sair do injetor, pois em condições de miscibilidade a tensão superficial decresce a zero, gerando assim um fluxo em “pluma gasosa”. Segundo Reverchon et al. (2003), operando nesta condição, parâmetros que influenciam na mistura entre o  $\text{CO}_2$  e o solvente, como número de Reynolds no injetor e o *design* do precipitador e do injetor, não influenciam significativamente na recristalização do soluto, indicando que a mistura entre os dois fluxos se dá mais rapidamente do que a precipitação do soluto. Porém, abaixo do ponto crítico da mistura, esses parâmetros têm grande influência na precipitação, sendo fatores determinantes quanto à morfologia das partículas formadas.

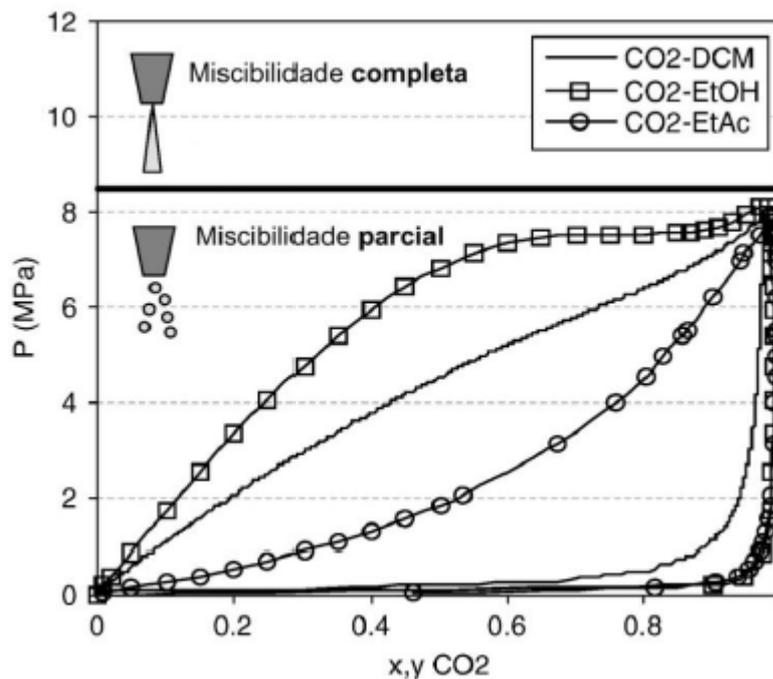


Figura 4.2 - Miscibilidade do dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) no diclorometano (DCM), etanol (EtOH) e acetato de etila (EtAc).

Fonte: Adaptado de Martín e Cocero (2008).

Na literatura, os diâmetros mais empregados para os capilares injetores estão entre 100 e 150  $\mu\text{m}$  (Rantakylä et al., 2002; Carretier et al., 2003; Miguel et al., 2006; Roy et al., 2007; Meng et al., 2008; Zhao et al., 2010; Brun et al., 2012; Sui et al., 2012).

#### **4.2.5. Vaso de precipitação**

O uso do aço inoxidável AISI 316 é exigido para todos os vasos de precipitação de uso da metodologia SAS, devido às altas pressões necessárias e à corrosão promovida pelos solventes empregados. Encontram-se estudos operando a pressões até 300 bar (Sui et al., 2012) e temperaturas que não ultrapassam os 70 °C (Miguel et al., 2006; Adami et al., 2007; Reverchon et al., 2007; Wu et al., 2009; Bettini et al., 2010).

O volume do vaso de precipitação depende basicamente da quantidade de partículas que se deseja produzir, porém, em volumes maiores, maior será o caminho para a mistura percorrer antes que ela se choque com as paredes, evitando assim possíveis problemas de aglomeração de partículas. Na literatura encontram-se volumes bastante variados para o vaso de precipitação, desde 0,032 L em escala laboratorial (Bettini et al., 2010) até 24 L em escala piloto (Reverchon et al., 2003).

O aquecimento do vaso de precipitação é normalmente realizado por resistências elétricas, com um controlador PID para garantir a estabilidade da temperatura, necessária para processos com fins de pesquisa.

A razão entre o comprimento e diâmetro do vaso, citado como ideal por grande parte dos pesquisadores, é de 5 unidades (Reverchon et al., 2008; Mezzomo et al., 2012). Porém, segundo Carretier et al., (2003), independentemente da escala SAS empregada, resultados praticamente idênticos são obtidos para mesma

condição operacional, desde que se mantenha a relação supracitada, pois a alta pressão empregada no processo garante uma mistura perfeita entre os dois fluxos.

#### **4.2.6. Filtro**

O filtro no processo SAS tem a função de reter as partículas no vaso de precipitação e necessita possuir resistência mecânica para suportar as pressões empregadas no processo, além de resistência à corrosão devido ao emprego de solventes orgânicos. Filtro de aço sinterizado contempla estas características, sendo o mais indicado para este fim.

Visando uma maior flexibilidade de experimentos, sugere-se o menor tamanho de poro possível para o filtro de aço sinterizado, porém, poros inferiores a 1  $\mu\text{m}$  são dificilmente encontrados. Uma alternativa para isto é a utilização do filtro de aço sinterizado como base para outro filtro com menor poro, como por exemplo, um filtro de membrana utilizado na cromatografia, dando a possibilidade de produção de partículas de menor tamanho. Na literatura, são comuns o uso de filtros com poros de 0,2  $\mu\text{m}$  (Rantakylä et al., 2002; Zhao et al., 2010; Sui et al., 2012) até 1  $\mu\text{m}$  (Mezzomo et al., 2012; Adami et al., 2012).

#### **4.2.7. Válvula micrométrica**

A válvula micrométrica tem a função, no processo SAS, de controlar a pressão no vaso de precipitação e expandir a mistura que contém o  $\text{CO}_2$  e o solvente orgânico, possibilitando assim a separação destes compostos. É necessário que essa válvula suporte pressões elevadas e que seus materiais tenham elevada resistência química devido ao uso do solvente orgânico, sendo indicado o uso de material de base aço inoxidável e de politetrafluoretileno (PTFE, conhecido comercialmente como teflon<sup>®</sup>), polieteretercetona (PEEK) ou kalrez<sup>®</sup> para componentes secundários da válvula que entram em contato direto com o fluido.

Devido à expansão proporcionada pela válvula, em razão do efeito Joule-Thompson do CO<sub>2</sub>, ocorre uma brusca queda na temperatura, havendo assim a necessidade de um aquecimento no corpo da válvula, a fim de evitar possíveis obstruções na linha devido ao congelamento da mistura. Este aquecimento pode ser suprido por um aquecedor tipo fita elétrica acompanhado de um controlador PID.

#### **4.2.8. Vaso de separação**

Para separar o solvente orgânico do CO<sub>2</sub>, o vaso de separação deve ser constituído de um material com elevada resistência química. Em equipamentos que utilizam a recirculação do CO<sub>2</sub> no processo, a pressão exercida no vaso de separação, normalmente, não deve superar 50 bar para garantir que o CO<sub>2</sub> esteja no estado gasoso (Sui et al., 2012; Zhao et al, 2010), havendo assim a necessidade de um separador com moderada resistência mecânica, onde o material indicado é aço inoxidável AISI 316. Para equipamentos que não utilizam a recirculação do CO<sub>2</sub> no processo, normalmente empregado em escala laboratorial e piloto, a pressão no vaso de separação é um pouco maior que a atmosférica, podendo assim utilizar um frasco de vidro para esta função, desde que este, por razão de segurança, possa resistir pressões de até 5 bar e possuir uma válvula de alívio, evitando assim sua quebra caso ocorra um aumento súbito de pressão.

De maneira geral, o volume necessário para o vaso de separação deve ser suficiente para conter todo o solvente utilizado no experimento sem que haja arraste do solvente pelo CO<sub>2</sub>. Na literatura, para um equipamento com um vaso de precipitação de 2 L, por exemplo, utiliza-se um vaso de separação de 0,5 L (Tenorio et al., 2007).

#### **4.2.9. Demais componentes e válvulas**

Além dos equipamentos anteriormente especificados, como para todos os equipamentos que envolvem o uso de condições de pressões superiores à atmosférica, é necessário para o sistema SAS válvulas de retenção e bloqueio para

restrição de fluxo, e válvulas de alívio em caso de um aumento súbito de pressão. Por medidas de segurança, é indicado que o vaso de precipitação seja dotado de uma válvula de segurança de alívio ou com um disco de ruptura numa derivação da tubulação de saída do vaso. Como na literatura não se encontram experimentos com pressões maiores que 300 bar, sugere-se esse valor como referência para configuração de pressão mínima de abertura da válvula de alívio ou ruptura do disco.

Vale salientar que um fator importante na escolha das válvulas para o processo SAS está no tipo de material, já que estas válvulas estão sujeitas a agentes altamente agressivos. Segundo Reverchon et al. (2008), os solventes mais utilizados no processo SAS são: dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), etanol (EtOH), metanol (MeOH) e diclorometano (DCM); portanto, as partes das válvulas que entram em contato direto com o fluido devem possuir alta resistência química, além da alta resistência mecânica devida às altas pressões utilizadas no processo. Indica-se como material base das válvulas o aço inoxidável 316, e para os componentes secundários das válvulas, que entram em contato direto com o fluido, politetrafluoretileno (PTFE), polieteretercetona (PEEK) ou kalrez<sup>®</sup>.

#### **4.3. Elaboração do fluxograma e do projeto 3D do equipamento**

Partindo do fluxograma da unidade piloto de extração supercrítica, apresentado na Figura 4.3, foi elaborado um novo fluxograma com as devidas modificações para implantação da metodologia SAS.

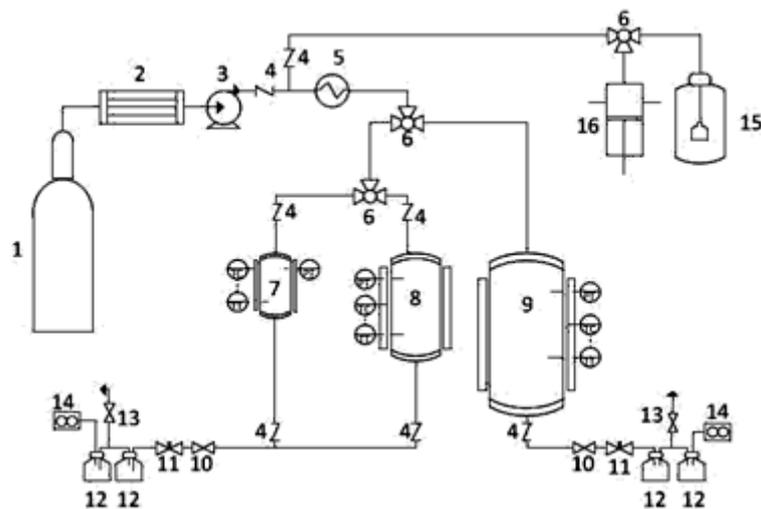


Figura 4.3 - Fluxograma da unidade de extração supercrítica

Legenda: (1) - cilindro de CO<sub>2</sub>; (2) e (5) - trocadores de calor; (3) - bomba do CO<sub>2</sub>; (4) - válvulas de retenção; (6) - válvulas de três vias; (7) - vaso de extração de 100 mL; (8) - vaso de extração de 500 mL; (9) - vaso de extração de 1 L; (10) - válvula de bloqueio; (11) - válvula micrométrica; (12) - vaso de separação; (13) - válvula de alívio; (14) - sensor de vazão; (15) - recipiente do cossolvente e (16) - bomba do cossolvente.

O *software Solidworks* foi utilizado para elaboração do projeto 3D da unidade de precipitação de partículas. A finalidade é estabelecer a melhor configuração dos equipamentos necessários para implantação do processo SAS no espaço físico disponível na unidade de extração supercrítica, além de possibilitar o dimensionamento das tubulações e a quantificação das conexões (joelhos, redutores e Tês).

#### 4.4. Aquisição e montagem do equipamento

Após definir as principais características associadas a todos os componentes, equipamentos e acessórios, necessários para implantação da unidade piloto SAS, foram orçados e adquiridos. Sua montagem foi realizada de maneira a contemplar alguns equipamentos e acessórios já utilizados pela unidade piloto de extração supercrítica, que também são necessários para tecnologia SAS, tornando-a uma unidade híbrida de extração supercrítica e de precipitação de partículas.

## **4.5. Ensaio de validação do equipamento**

Ensaio de validação foram realizados para verificar se o equipamento cumpre com o esperado quanto à estabilidade e veracidade das variáveis do processo, assim como quanto à reprodutividade e aquisição de resultados. Para isso, realizou-se a avaliação do funcionamento das bombas e a calibração dos sensores de temperatura, pressão e vazão. Ensaio operacionais também foram realizados para a verificação de um eventual vazamento nas conexões, garantindo a total segurança no processo de produção do equipamento projetado.

Cafeína com alto grau de pureza (< 99%) foi utilizada para obtenção de partículas através do processo SAS dissolvido em diclorometano, a uma concentração 0,054 g/mL. As condições de temperatura e pressão (100 bar e 40 °C; 100 bar e 60 °C; 120 bar e 40 °C e 120 bar e 60 °C) são semelhantes ao encontrado na literatura (Brun et al., 2012), visando reproduzir os resultados obtidos no novo equipamento projetado e obter a condição com maior rendimento na obtenção das partículas. Para facilitar a coleta das partículas de cafeína formadas, o vaso de precipitação foi envolvido no seu interior por papel alumínio. Os experimentos foram realizados em duplicata, a vazão da solução foi de 4 mL/min e do dióxido de carbono 1 kg/h.

Uma modificação no bocal do injetor da solução foi testada, reduzindo o diâmetro do tubo capilar de 500 µm para 100 µm, visando proporcionar uma maior dispersão da solução no vaso de precipitação, ocasionando uma possível redução no tamanho das partículas formadas. Os testes conduzidos com o novo bocal foram realizados em duplicata, na condição de 100 bar e 60 °C, mantendo as mesmas vazões utilizadas nos experimentos anteriores.

### **4.5.1. Análise da morfologia e da dimensão das partículas obtidas**

As partículas obtidas em cada condição operacional foram analisadas quanto à morfologia, aglomeração e dimensão através de imagens obtidas pelo microscópio

eletrônico de varredura (Philips, modelo XL30) a partir de amostras depositadas e um *stub* coberto por fita dupla face de carbono com superfície metalizada com ouro.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. Fluxograma proposto para o processo SAS

Visando atender à metodologia apresentada no item anterior para implantação da unidade SAS, um fluxograma do processo foi proposto e está apresentado na Figura 5.1. Salienta-se que para fins didáticos as dimensões dos componentes não estão respeitando as dimensões originais.

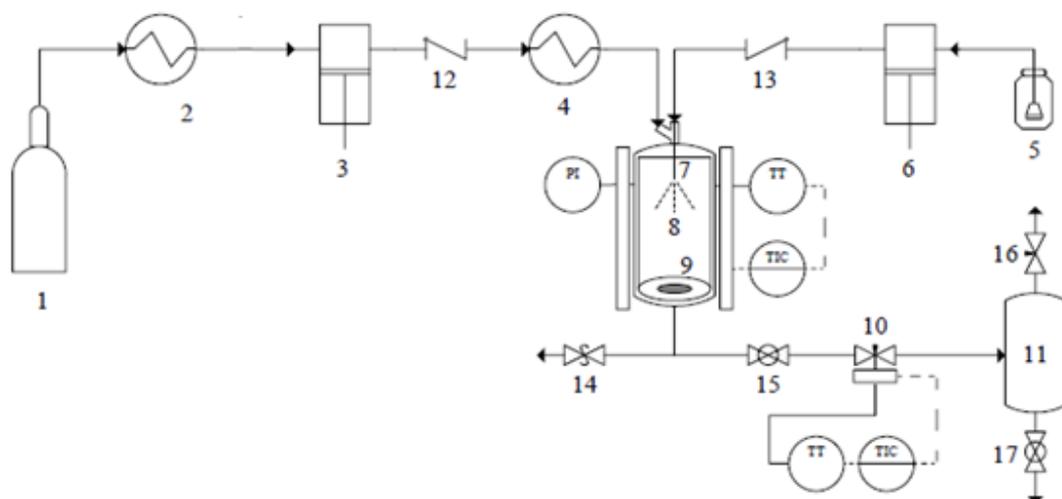


Figura 5.1 - Fluxograma do processo SAS

Legenda: (1) - cilindro de CO<sub>2</sub>; (2) e (4) - trocadores de calor; (3) - bomba do CO<sub>2</sub>; (5) - recipiente da solução; (6) - bomba da solução; (7) - capilar injetor da solução; (8) - vaso de precipitação; (9) - filtro de aço sinterizado; (10) - válvula micrométrica; (11) – vaso de separação; (12),(13),(14),(15),(16) e (17) – válvulas.

### 5.2. Equipamentos da unidade de extração supercrítica utilizados no SAS

Os equipamentos e componentes presentes na unidade piloto de extração supercrítica (CASSEL et al., 2011) que também foram utilizados no processo de precipitação de partículas, contendo as especificações discutidas na seção 4.2, estão apresentados a seguir:

- Trocador de calor de arrefecimento
  - Diâmetro nominal do casco: 8,0 cm
  - Altura: 20,0 cm
  - Material do casco: vidro
  - Diâmetro da serpentina: 1/4"
  - Fluido de arrefecimento: água e etanol
  - Fabricante do recirculador termostático: IMI Cornelius (UK)<sup>®</sup>
  - Modelo: Iceberg WR
  
- Bomba de CO<sub>2</sub>
  - Fabricante: Maximator<sup>®</sup>
  - Modelo: G35(L)
  - Tamanho da entrada e saída: 3/4" (BSP)
  - Razão de compressão: 1:40
  - Intervalo de operação com ar comprimido: 1,0 a 10,0 bar
  - Vazão volumétrica: 5,02 L/min (para ar comprimido a 6,0 bar)
  
- Trocador de calor de aquecimento
  - Diâmetro nominal do casco: 10,0 cm
  - Altura: 19,0 cm
  - Material do casco: aço inox 316
  - Diâmetro da serpentina: 1/4"
  - Fluido de aquecimento: óleo lubrificante (Capella ISO 68)
  - Tipo de resistência elétrica: coleira (2)
  - Potência da resistência elétrica: 100 W (por coleira)
  - Termopar: tipo J
  - Controlador: PID

- Bomba da solução
  - Fabricante: Isco<sup>®</sup>
  - Modelo: 260D
  - *Range* de vazão: 1,0 µL/min a 107,0 mL/min
  - *Range* de pressão: 0,6895 a 517,1 bar
  - Capacidade do cilindro: 266,05 mL
  - Tamanho da entrada e saída: 1/8" (NPT)
  - Material de vedação: PTFE
  
- Sensor de vazão
  - Fabricante: Siemens<sup>®</sup>
  - Modelo: SITRANS F C MASSFLO MASS 6000
  - Tamanho de conexão: 1/4" (NPT)
  - Leitura em: kg/s, lb/s, L/s, g/s, % (fração), °Brix, kg/m<sup>3</sup>, lb/ft<sup>3</sup>, °C, °F
  
- Recipiente da solução líquida (solvente orgânico + soluto):
  - Béquer de 400 mL (uso de um filtro de vidro sinterizado na sucção da mangueira)
  
- Controle de temperatura da válvula micrométrica
  - Tipo de aquecedor: fita de aquecimento
  - Fabricante: Fisatom<sup>®</sup>
  - Largura: 5,0 mm
  - Comprimento: 60,0 cm
  - Potência: 80 W
  - Sensor de temperatura: termopar tipo J
  - Controlador: PID
  
- Válvula de segurança e alívio
  - Fabricante: Mipel<sup>®</sup>
  - Modelo: DN-15
  - Tamanho de conexão: 6" (NPT)

- Pressão de abertura: 4,0 bar
- Tubulação:
  - Diâmetro da linha da solução: 1/8"
  - Diâmetro das demais tubulações: 1/4"
  - Material: aço inox 316
- Frasco de separação
  - Fabricante: Pró-Análise®
  - Conexão: GL45
  - Material: vidro de borosilicato

### 5.3. Fluxograma final e o projeto em 3D da unidade SAS

O fluxograma modificado da unidade piloto de extração supercrítica para implantação da metodologia de precipitação de partículas utilizando antissolvente supercrítico está apresentando na Figura 5.2, onde a parte modificada da unidade é apresentada na cor vermelha.

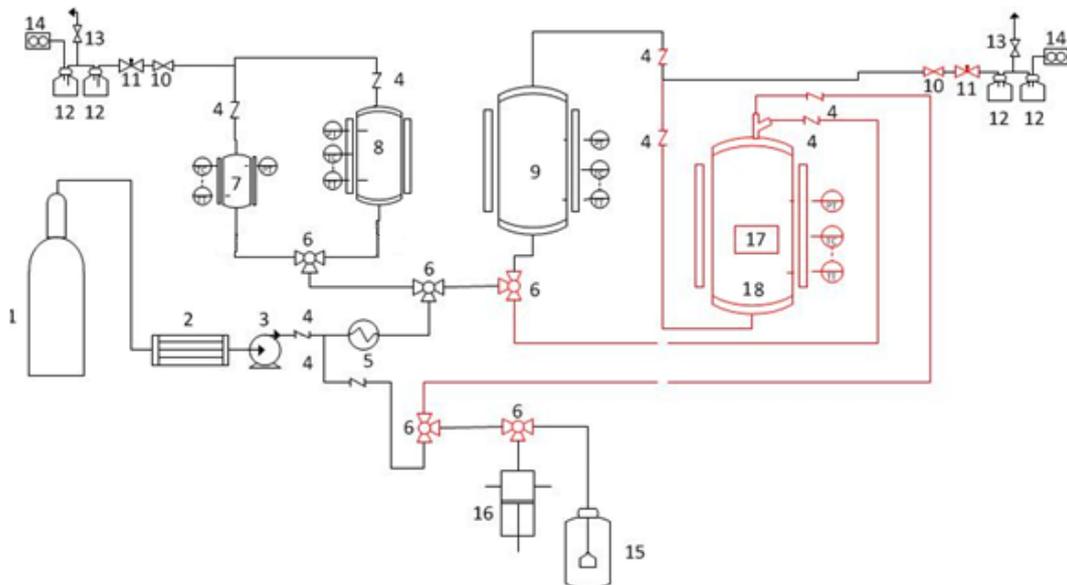


Figura 5.2 - Fluxograma da unidade SAS acoplado a unidade de extração supercrítica  
 Legenda: Modificação em vermelho da planta de extração por fluido supercrítico para precipitação de partículas pela metodologia SAS. [1] - Cilindro de CO<sub>2</sub> com tubo pescador, [2] - trocador de calor, [3] -

bomba de alta pressão, [4] - válvulas de retenção, [5] - trocador de calor (aquecimento), [6] - válvulas de 3 vias, [7] - vaso de extração 100 mL, [8] - vaso de extração de 500 mL, [9] - vaso de extração 1 L, [10] - válvulas de bloqueio, [11] - válvulas micrométricas, [12] - vasos de separação, [13] - válvulas de segurança, [14] - sensor de vazão, [15] - vaso de cossolvente, [16] - bomba de cossolvente, [17] - vaso de precipitação 2 L, [18] – filtro de aço sinterizado. PT - Transmissor de pressão, TT - Transmissor de temperatura, TC -Controlador de temperatura.

O projeto em 3D elaborado utilizando o software Solidworks é apresentado nas Figuras 5.3 e 5.4, especificando os equipamentos utilizados para implantação da unidade SAS e as dimensões exatas do equipamento, respectivamente.

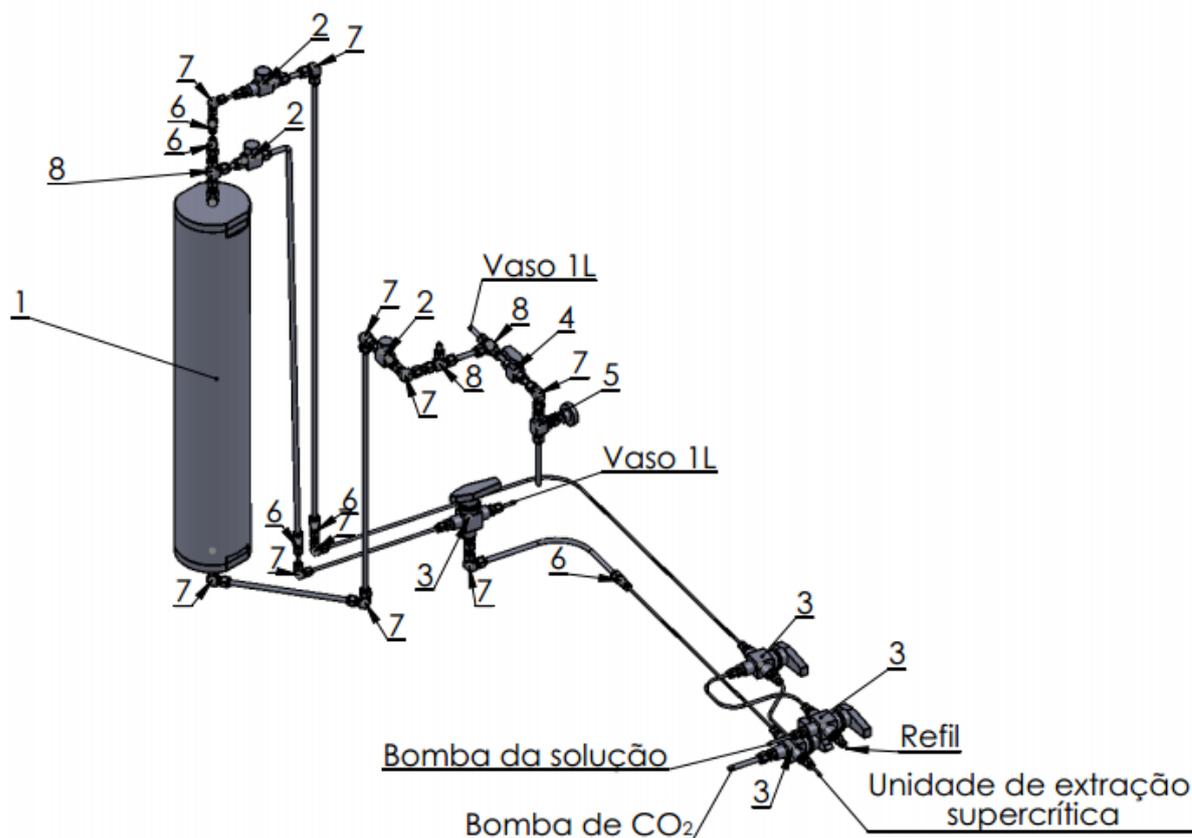


Figura 5.3 - Projeto em 3D da unidade piloto SAS

Legenda: [1] - Vaso de precipitação, [2] - Válvulas de retenção, [3] - Válvulas de 3 vias, [4] - Válvula de bloqueio, [5] - Válvula micrométrica, [6] - Redutores, [7] – Joelhos, [8] – Tês.

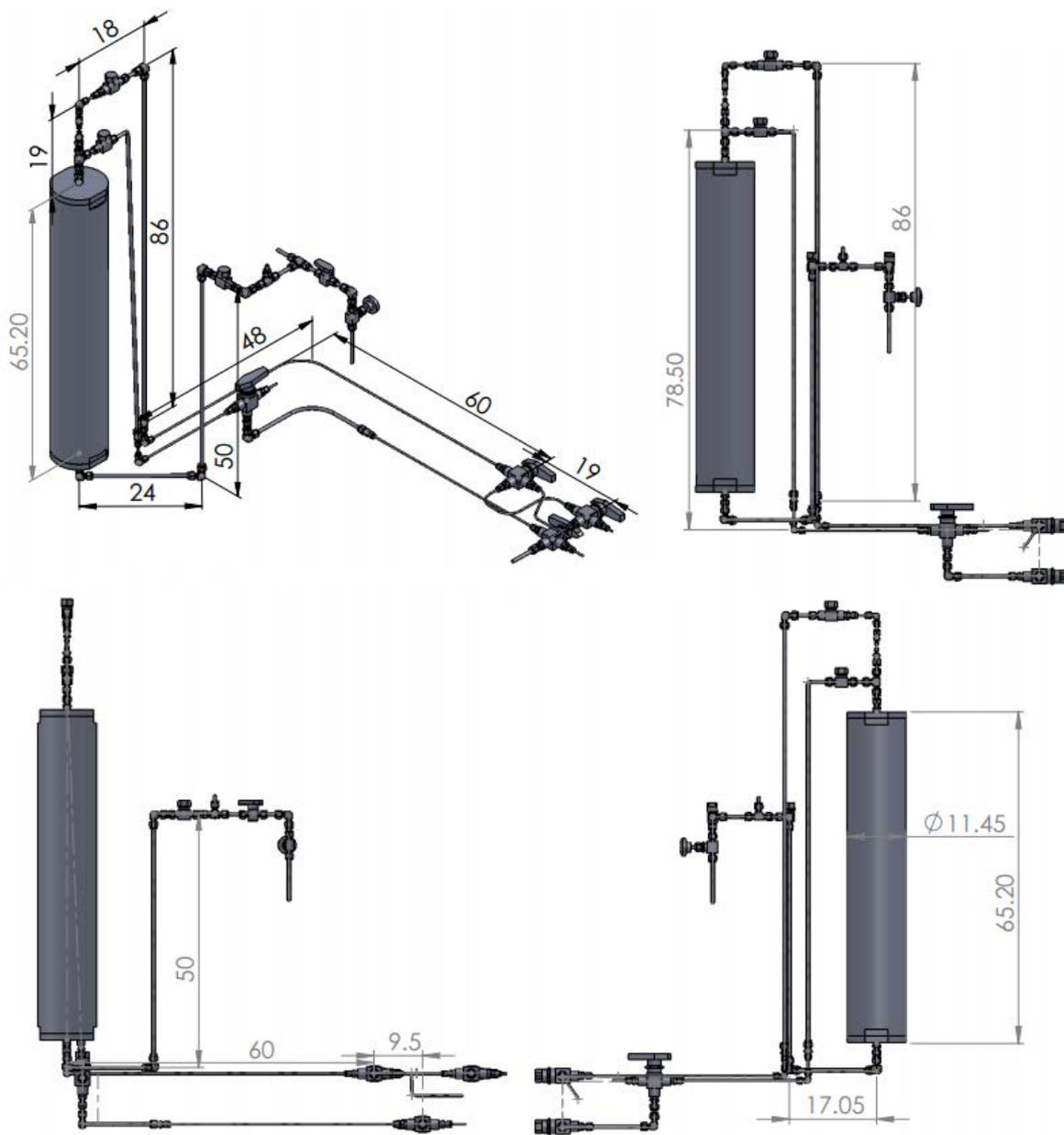


Figura 5.4 - Projeto em 3D da unidade SAS com escala em centímetros

#### 5.4. Implantação do processo SAS

A partir do fluxograma proposto, os equipamentos necessários para implantação do processo SAS foram adquiridos. A montagem do equipamento foi realizada a partir da configuração dos equipamentos estabelecida no projeto em 3D e a unidade SAS acoplada à planta piloto de extração supercrítica está apresentada na Figura 5.5. Três válvulas direcionais de três vias e quatro válvulas de retenção

foram instaladas de maneira a contemplar o direcionamento correto do fluxo de CO<sub>2</sub> e da solução, permitindo assim a operação de precipitação de partículas e extração supercrítica num único equipamento. Vale salientar que o material da válvula que entra em contato direto com o fluido deve possuir alta resistência química, por isso o uso do material de vedação em PEEK para as válvulas direcionais e uma vedação do tipo metal-metal para válvulas de retenção foram escolhidas, proporcionando, além de uma alta resistência mecânica necessária devida às altas pressões, compatibilidade com os solventes. Uma válvula de bloqueio foi instalada antes da válvula micrométrica, uma vez que esta não é indicada para restrição de fluxo. De maneira análoga, todos os componentes das demais válvulas devem possuir uma alta resistência química, portanto o material de vedação utilizado foi o PEEK para a válvula de retenção e PTFE para válvula micrométrica. O vaso de precipitação adquirido possui um volume nominal de 2 L, ideal para atender às quantidades estabelecidas de extratos que serão posteriormente processadas na unidade implantada.

Os equipamentos utilizados para construção da unidade piloto de precipitação de partículas estão especificados abaixo:

- Vaso de precipitação
  - Fabricante: Waters®
  - Volume nominal: 2 L
  - Material Base: aço inox 316
  - Limite de operação: 150 °C e 689 bar
  - Espessura de parede: 20 mm
  
- Filtro
  - Tipo: aço sinterizado
  - Fabricante: Waters®
  - Diâmetro nominal do poro: 1 µm
  
- Válvulas direcionais de 3 vias
  - Fabricante: Swagelok®

- Modelo: SS-H83XPS4
- Material base: aço inox 316
- Limite de operação: 232 °C e 689 bar
  
- Válvulas de retenção
  - Fabricante: Swagelok®
  - Modelo: SS-53F2
  - Material base: aço inox 316
  - Limite de operação: 482 °C e 416 bar
  
- Válvula de bloqueio
  - Fabricante: Swagelok®
  - Modelo: SS-4SKPS4
  - Material base: aço inox 316
  - Limite de operação: 120 °C e 413 bar
  
- Válvula micrométrica
  - Fabricante: Swagelok®
  - Modelo: SS-31RS4
  - Material base: aço inox 316
  - Limite de operação: 120 °C e 344 bar

A unidade piloto SAS acoplada à unidade de extração supercrítica está apresentada na Figura 5.5, destacando o vaso de precipitação de partículas à esquerda da imagem. O manual de operação da unidade construída se encontra em anexo.

## **5.5. Ensaios operacionais e produção de partículas de cafeína**

Para validação do equipamento construído, experimentos de produção de partículas de cafeína foram realizados variando pressão e temperatura. Os objetivos foram avaliar o efeito da condição operacional no rendimento do processo de precipitação. O rendimento foi calculado pela razão da massa de partículas de

cafeína coletada no final do processo pela massa de cafeína injetada no vaso de precipitação. A Figura 5.6 apresenta as partículas de cafeína formadas no interior do vaso de precipitação. Os resultados dos experimentos quanto ao rendimento do processo estão apresentados na Tabela 5.1.



Figura 5.5 - Unidade SAS acoplada à planta piloto de extração supercrítica

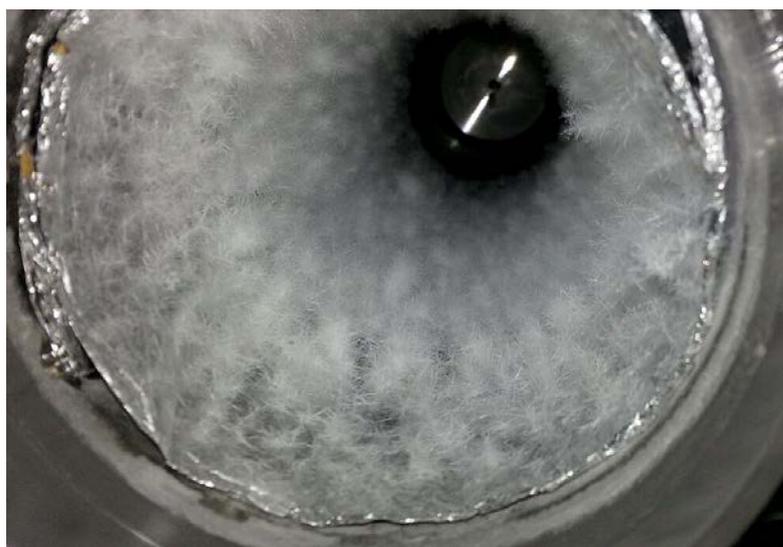


Figura 5.6 - Partículas de cafeína formadas no vaso de precipitação.

Tabela 5.1 - Rendimento do processo de precipitação de partículas de cafeína

Condição Operacional	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) Experimento 1	Rendimento (%) Experimento 2
1	100	40	19,60	16,87
2	100	60	67,17	73,73
3	120	40	3,70	6,70
4	120	60	27,80	39,30

Com os resultados dos experimentos pode-se observar maior rendimento na obtenção de partículas de cafeína na condição de menor pressão e maior temperatura, dentro das condições investigadas. O aumento da solubilidade da cafeína em diclorometano com o aumento da pressão (Li et al., 1991; Brun et al., 2012) e o aumento da solubilidade da cafeína em CO<sub>2</sub> com a diminuição da temperatura (Li et al., 1991; Saldanã et al., 1999; Kopcak e Mohamed, 2005; Brun et al., 2012) são justificativas possíveis para este resultado, pois ambos os fenômenos não favorecem a supersaturação do soluto, proporcionando assim uma menor eficiência no processo de precipitação. Pode-se observar que os resultados apresentados na Tabela 5.1 estão de acordo com estudo prévio publicado na literatura, o qual utiliza condições operacionais similares: Brun (2012) realizou o processo de produção de partículas de cafeína utilizando a metodologia SAS e obteve melhores rendimentos nas condições de menor pressão e maior temperatura. A diferença entre os rendimentos dos experimentos na mesma condição, apresentado na Tabela 5.1, pode ser justificada pela fácil dispersão das partículas no ar, dificultando a coleta da cafeína precipitada.

### 5.5.1. Análise da dimensão e da morfologia das partículas de cafeína

A obtenção de imagens das partículas precipitadas foi realizada por microscopia eletrônica de varredura, para assim avaliar sua morfologia bem como sua dimensão, e assim comparar com a encontrada na literatura científica (Brun et

al., 2012). A Figura 5.7 apresenta a cafeína antes do processamento de precipitação pela metodologia SAS, a uma magnificação de 800x e uma distância de trabalho de 13 mm. As partículas não possuem um formato definido, podendo formar grandes aglomerações de partículas.

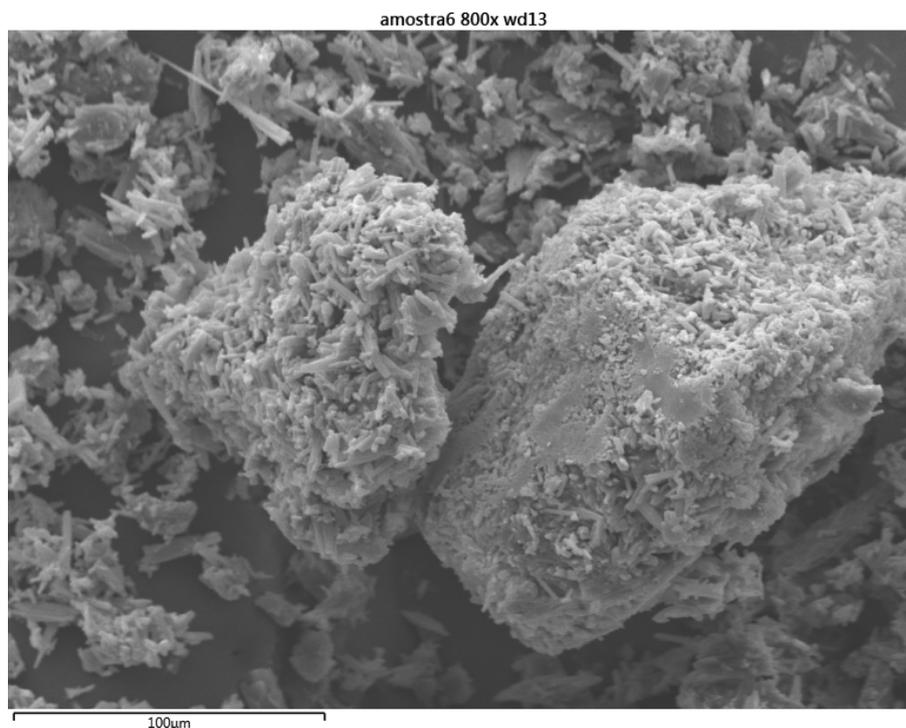


Figura 5.7 - Partículas de cafeína não processadas.

As partículas de cafeína obtidas pelo processo SAS estão apresentadas na Figura 5.8, onde o número da amostra é relacionado com a condição operacional apresentado na Tabela 5.1. As imagens obtidas em um MEV (magnificação de 2000x e distância de trabalho de 13 mm) apresentam partículas em formato de agulha, modificando o formato das partículas de cafeína em relação às não processadas. A morfologia e a dimensão das partículas obtidas são semelhantes ao encontrado na literatura (Brun et al., 2012), indicando que o equipamento construindo cumpre com o esperado para produção de partículas utilizando antissolvente supercrítico.

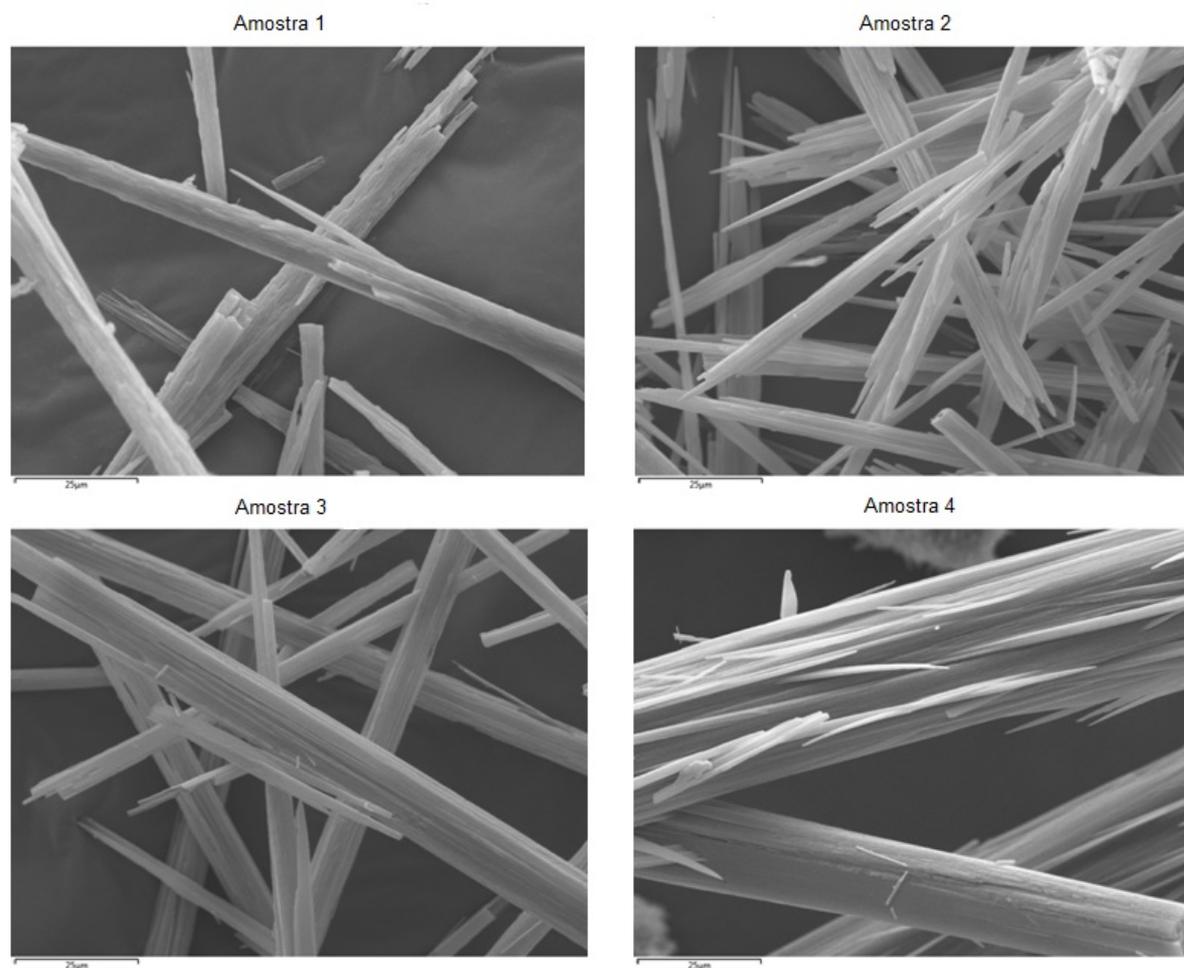


Figura 5.8 - Imagens por MEV das partículas de cafeína obtidas pelo processo SAS.

Uma modificação no tubo capilar injetor da solução foi realizada, reduzindo o seu diâmetro de 500 µm para 100 µm, e partículas de cafeína foram produzidas na condição de 100 bar e 60 °C, previamente estabelecida como a condição mais favorável para o processo de precipitação de cafeína diluída em diclorometano em meio antissolvente supercrítico. O novo bocal foi adquirido junto a Waters<sup>®</sup>, possui como material base aço inox 316 e capilar de safira. O rendimento médio dos experimentos com o novo injetor foi de 65,32%, não havendo alteração significativa em relação aos experimentos anteriores. Entretanto, imagens obtidas por MEV (magnificação de 2000x e distância de trabalho de 13 mm), revelaram uma diminuição significativa no diâmetro das partículas formadas, em comparação com aquelas obtidas anteriormente, como é apresentado na Figura 5.9. Este resultado indica que o diâmetro do injetor afeta diretamente o tamanho das partículas

formadas na condição investigada, justificando o emprego do novo bocal para obtenção de partículas menores e mais uniformes.

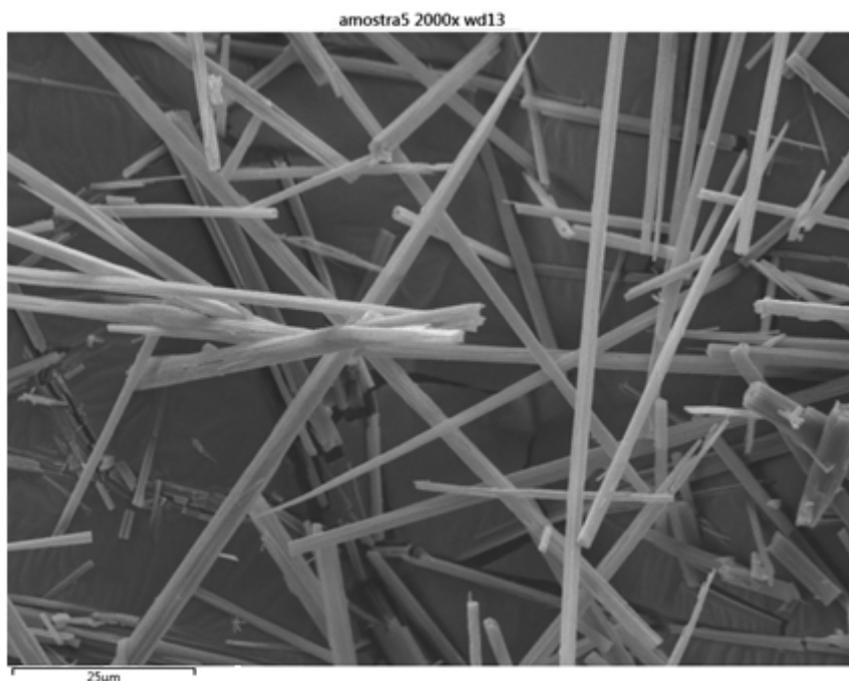


Figura 5.9 - Imagens por MEV das partículas de cafeína obtidas com o novo bocal injetor.

A diminuição do tamanho das partículas formadas pode ser justificada pelo aumento da transferência de massa na superfície entre os líquidos, promovido pela maior quebra do jato da solução em microgotículas, devido à diminuição do diâmetro do capilar injetor. Adami et al. (2007) afirma que o diâmetro do capilar injetor influencia diretamente na dispersão das gotículas formadas da solução e consequentemente na dimensão do soluto precipitado.

## 5.6. Considerações Finais

O equipamento desenvolvido cumpriu com o esperado quanto a sua funcionalidade na obtenção de partículas, reproduzindo os resultados encontrados na literatura. As variáveis do processo se mostraram estáveis, sendo possível operar em diferentes condições operacionais, sem afetar a confiabilidade e veracidade das mesmas, fato este importante para um equipamento com fins de pesquisa. A utilização de componentes em comum com a unidade de extração supercrítica gerou, em uma única infraestrutura, uma unidade híbrida de extração e precipitação

de partículas em meio supercrítico, proporcionando assim agilidade e economia ao projeto.

## 6. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, é possível concluir que o equipamento desenvolvido, implementado e testado se mostrou apto para a sua utilização na produção de partículas, apresentando estabilidade, segurança e veracidade nas variáveis do processo.

A incorporação da unidade SAS à unidade piloto de extração supercrítica proporcionou ao projeto um custo menor caso a mesma fosse construída especificamente com este propósito, criando uma unidade mista que atende a uma nova tecnologia vinculada aos fluidos supercríticos.

A produção de partículas de cafeína no equipamento implementado reproduziu os resultados encontrados na literatura quanto à morfologia e dimensão das partículas obtidas. A condição mais favorável para o melhor rendimento no processo de precipitação foi a de 100 bar e 60 °C, estando de acordo com resultados encontrados na literatura, em condições operacionais similares.

A modificação no tubo capilar injetor da solução resultou na produção de partículas menores e mais uniformes, justificando o emprego do novo bocal e comprovando a influência do diâmetro do bocal na dispersão das gotículas formadas da solução e conseqüentemente na dimensão das partículas formadas.

A unidade piloto de precipitação de partículas utilizando antissolvente supercrítico (SAS), apresenta flexibilidade nas variáveis do processo, sendo apta a operar com estabilidade em diferentes condições operacionais, fato este importante para um equipamento para fins de pesquisa.

## **7. PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS**

Como possibilidade de trabalhos futuros, cita-se o emprego de técnicas de planejamento experimental para definir estatisticamente as condições ótimas do processo SAS, objetivando o máximo rendimento na obtenção de partículas.

Também propõe-se a utilização das partículas de cafeína obtidas no processo SAS na formulação de fármacos ou cosméticos, levando em consideração suas características hidrofílicas e hidrofóbicas, podendo ser solubilizada em água e sendo capaz de atravessar membranas biológicas.

Na área de nanoencapsulação, sugere-se a utilização do equipamento implantado para encapsular constituintes presentes em plantas aromáticas, atuando no setor de produtos naturais. A aplicabilidade nesta área possui um enorme potencial, proporcionando, por exemplo, a proteção e modulação da liberação de constituintes ativos, transformando produtos líquidos e voláteis em forma sólida e possibilitando uma melhor absorção de constituintes hidrofílicos e lipofílicos.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, K.A.; MOHAMED, A. ABDULAMIR, A.S., et al. A review on supercritical fluid extraction as new analytical method. American Journal of Biochemistry and Biotechnology. v. 4, p. 345-535, 2008.

ADAMI, R.; ÓSSEO, L.; HUOPALAHTI, R. et al. Supercritical antisolvent micronization of PVA by semi-continuous and batch processing. The Journal of Supercritical Fluids, v. 42, p. 288-298, Sept. 2007.

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL (ABDI). Cartilha sobre nanotecnologia. [Campinas], 2011. 60 p. Disponível em: <http://www.abdi.com.br/Estudo/Cartilha%20nanotecnologia.pdf>. Acesso em 10 setembro. 2013.

BETTINI, R.; MENABENI, R.; TOZZIL, R. et al. Didanosine polymorphism in a supercritical antisolvent process. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 99, n. 4, p. 1855-1870, Apr. 2010.

BOCHENKOV, V. E.; SERGEEV, G.B. Adsorption, catalysis, and reactions on the surfaces of metal nano-oxides. Catalysis and nanotechnologies, v. 2, n. , p 1-10, 2008.

BRISTOW, S.; SHEKUNOV, T.; SHEKUNOV, B. et al. Analysis of the supersaturation and precipitation process with supercritical CO<sub>2</sub>. The Journal of Supercritical Fluids, v. 21, n. 3, p. 257-271, Nov. 2001.

BRUN, G.W.; MARTÍN, A.; CASSEL, E. et al. Crystallization of Caffeine by Supercritical Antisolvent (SAS) Process: Analysis of Process Parameters and Control of Polymorphism. *Crystal Growth & Design*. V. 12, p.1943–1951, 2012.

BRUN, Gerti Weber. Processo de produção de erva-mate descafeinada e de micro/nanopartículas de cafeína usando dióxido de carbono supercrítico. 2012. 118 f. Tese (Doutorado em Engenharia e Tecnologia de Materiais)-Faculdade de Engenharia, PUCRS, Porto Alegre, 2012.

CARENO, S.; BOUTIN, O.; BADENS, E. Drug recrystallization using supercritical anti-solvent (SAS) process with impinging jets: Effect of process parameters. *Journal of Crystal Growth*, v. 342, n. 1, p. 34-41, Mar. 2012.

CARRETIER, E.; BADENS, E.; GUICHARDON, P. et al. Hydrodynamics of supercritical antisolvent precipitation: Characterization and influence on particle morphology. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 42, n. 2, p. 331-338, 2003.

CASSEL, E.; BEDINOT, C.; VARGAS, R.M.F. Unidade piloto de extração supercrítica. BR n. PROV020110081175, 2011.

CASSEL, E.; Vargas, R. M. F.; BRUN, G.W. et al. Supercritical Fluid Extraction of Alkaloids from *Ilex paraguariensis* St. Hill. *Journal of Food Engineering*, v. 100, p. 656-661, 2010.

COCERO, M. J.; MARTÍN, Á.; MATTEA, F.; VARONA, S. Encapsulation and co-precipitation processes with supercritical fluids: Fundamentals and applications. *Journal of Supercritical Fluids*, v. 47, n. 3, p. 546-555, 2009.

DEDAVID, B.A Metalografia e Microscopia Eletrônica: parte 2. *Industrial Heating*. Abril- Junho, p.42-44, 2012.

DEDAVID, B.A.; MACHADO, G. GOMES, C.I. Microscopia Eletrônica de Varredura: aplicações e preparação de amostras, EDIPUCRS, 2007. Disponível em: <http://www.pucrs.br/edpucrs/online/microscopia.pdf>.

DURÁN, N.; MATTOSO, L.; MORAIS, P. Nanotecnologia: Introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. 1. ed. São Paulo: Artliber Editora Ltda, 2006.

GOKHALE, A.; KHUSID, B.; RAJESH, N. et al. Effect of solvent strength and operating pressure on the formation of submicrometer polymer particles in supercritical microjets. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 43, n. 2, p. 341-356, Dec. 2007.

GOLDSTEIN, J. I. et al. *Scanning Electron Microscopy and X-ray microanalysis*, Plenum Press, N.York, 1992.

ISKANDAR, F. Nanoparticle processing for optical applications – a review. *Advanced Powder Technology*. v. 20, p. 283–292, 2009.

JUNG, J.; PERRUT, M. Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey (Review). *Journal of Supercritical Fluids*, v. 20, n. 3, p. 179-219, 2001.

LI, S.; VARADARAJAN, G.S.; HARTLAND, S. Solubilities of theobromine and caffeine in supercritical carbon dioxide: correlation with density-based models. *Fluid Phase Equilibria*, v. 68, p. 263-280, 1991.

LU, Q.; ZHU, M.; ZU, Y. et al. Comparative antioxidant activity of nanoscale lignin prepared by a supercritical antisolvent (SAS) process with non-nanoscale lignin. *Food Chemistry*, v. 135, n. 1, p. 63-67, Nov. 2012.

KOPCAK, U. J.; MOHAMED, R. S. Caffeine solubility in supercritical carbon dioxide/co-solvent mixtures. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 34, p. 209-214, 2005.

MARTÍN, A.; COCERO, M. Micronization processes with supercritical fluids: Fundamentals and mechanisms. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 60, n. 3, p. 339-350, Feb. 2008.

MENG, D.; FALCONER, J.; KRAUEL-GOELLNER, K. et al. Self-built supercritical CO<sub>2</sub> anti-solvent unit design, construction and operation using carbamazepine. *AAPS PharmSciTech*, v. 9, n. 3, p. 944-952, Aug. 2008.

MEZZOMO, N.; PAZ, E.; MARASCHIN, M. et al. Supercritical anti-solvent precipitation of carotenoid fraction from pink shrimp residue: Effect of operational conditions on encapsulation efficiency. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 66, p. 342-349, Jun. 2012.

MIGUEL, F.; MARTÍN, A.; GAMSE, M. et al. Supercritical anti solvent precipitation of lycopene: Effect of the operating parameters. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 36, n. 3, p. 225-235, Jan. 2006.

MONTES, A.; BENDEL, A.; KÜRTI, R. et al. Processing naproxen with supercritical CO<sub>2</sub>. *The Journal of Supercritical Fluids*. v. 75, p. 21-29, 2013a.

MONTES, A.; GORDILLOA, M.D.; PEREYRAA, C.; et al. Silica microparticles precipitation by two processes using supercritical fluids. *The Journal of Supercritical Fluids*. v. 73, p. 88-93, 2013b.

NANDIYANTO, A.B.D.; OKUYAMA, K. Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: From the nanometer to submicrometer size ranges. *Advanced Powder Technology*. v. 22, p. 1-19, 2011.

PASQUALI, I.; BETTINI, R.; GIORDANO, F. Solid-state chemistry and particle engineering with supercritical fluids in pharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 27, n. 4, p. 299-310, Mar. 2006.

PRIAMO, W.L.; DALMOLIN, I; BOSCHETTO, D.L. et al. Micronization processes by supercritical fluid technologies: a short review on process design. *Acta Scientiarum. Technology*. v. 35, n. 4, p. 695-709, Oct.-Dec., 2013.

RANTAKYLÄ, M.; JÄNTTI, M.; AALTONEN, O. et al. The effect of initial drop size on particle size in the supercritical antisolvent precipitation (SAS) technique. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 24, n. 3, p. 251-263, Dec. 2002.

REVERCHON, E. Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nanoparticles. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 15, n. 1, p. 1-21, May 1999.

REVERCHON, E.; ADAMI, R. Nanomaterials and supercritical fluids. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 37, n. 1, p. 1-22, Feb. 2006.

REVERCHON, E.; ADAMI, R.; CAPUTO, G. et al. Spherical microparticles production by supercritical antisolvent precipitation: Interpretation of results. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 47, n. 1, p. 70-84, Nov. 2008.

REVERCHON, E.; Caputo, G.; De Marco, I. Role of phase behavior and atomization in the supercritical antisolvent precipitation. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, v. 42, p. 6406, 2003.

REVERCHON, E.; MARCO, I. Mechanisms controlling supercritical antisolvent precipitate morphology. *Chemical Engineering Journal*, v. 169, n. 1–3, p. 358-370, May 2011.

REVERCHON, E.; MARCO, I.; CAPUTO, G. et al. Pilot scale micronization of amoxicillin by supercritical antisolvent precipitation. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 26, n. 1, p. 1-7, May 2003.

REVERCHON, E.; MARCO, I.; TORINO, E. Nanoparticles production by supercritical antisolvent precipitation: A general interpretation. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 43, n. 1, p. 126-138, Nov. 2007.

ROSSMANN, M.; BRAEUER, A.; LEIPERTZ, A.; et al. Manipulating the size, the morphology and the polymorphism of acetaminophen using supercritical antisolvent (SAS) precipitation. *The Journal of Supercritical Fluids*. v. 82, p. 230-237, oct 2013.

ROY, C.; ARLETTE, V-G.; PASCALE, S-P. Theophylline formulation by supercritical antisolvents. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 343, n. 1–2, p. 79-89, Oct. 2007.

SALDAÑA, M.D.A.; MOHAMED, R.S.; BAER, M.G.; MAZZAFERA, P. Extraction of purine alkaloids from mate (*Ilex paraguariensis*) using supercritical CO<sub>2</sub>. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 47, p. 3804-3808, 1999.

SHARIATI, A.; PETERS, C. J. Measurements and modeling of the phase behavior of ternary systems of interest for the GAS process: I. The system carbon dioxide + 1-propanol + salicylic. *Journal of Supercritical Fluids*, v. 23, n. 3, p. 195-208, 2002.

SHEKUNOV, B. Y.; York, P. Crystallization processes in pharmaceutical Technology and drug design. *Journal of Crystal Growth*, v. 211, p. 122–136, 2000.

SUI, X.; WEI, W.; YANG, L. Preparation, characterization and *in vivo* assessment of the bioavailability of glycyrrhizic acid microparticles by supercritical anti-solvent process. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 423, n. 2, p. 471-479, Feb. 2012.

SUN, Y.; Rollins, H.W.; Bandara, J.; Meziari, J. M.; Bunker, C.E. Preparation and processing of Nanoscale materials by Supercritical Fluid Technology. In: Supercritical Fluid Technology in Materials Science and Engineering, Marcel Dekker Inc., 2002. p. 491-576.

TAI, C.; CHENG, C-S. Supersaturation and crystal growth in gas anti-solvent crystallization. Journal of Crystal Growth, v. 183, p. 622 -632, Feb. 1998.

TAYLOR, L. T. Supercritical Fluid Extraction. New York : John Wiley & Sons, 1996.

TENORIO, A.; GORDILLO, M.; PEREYRA, M. et al. Relative importance of the operating conditions involved in the formation of nanoparticles of ampicillin by supercritical antisolvent precipitation. Industrial & Engineering Chemistry Research, v. 46, n. 1, p. 114-123, 2007.

THORAT, A. A.; DALVI, S. V. Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective. Chemical Engineering Journal. v. 181-182, p. 1-34, 2012.

WU, J-J.; SHEN, C-T.; JONG, T-T. et al. Supercritical carbon dioxide anti-solvent process for purification of micronized propolis particulates and associated anti-cancer activity. Separation and Purification Technology, v. 70, n. 2, p. 190-198, Dec. 2009.

YIM, J.; KIMB, W.; LIMA, J.S. Recrystallization of adefovir dipivoxil particles using the rapid expansion of supercritical solutions (RESS) process. Chemical Engineering Journal, v. 82, p. 168 -176, 2013.

ZHAO, X.; ZU, Y.; LI, Q. et al. Preparation and characterization of camptothecin powder micronized by a supercritical antisolvent (SAS) process. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 51, n. 3, p. 412-419, Jan. 2010.

## 9. ANEXO

### MANUAL DE OPERAÇÃO DA UNIDADE DE PRECIPITAÇÃO DE PARTÍCULAS UTILIZANDO ANTISOLVENTE SUPERCRÍTICO

#### Seção 1 – Ligar a unidade de extração e precipitação em meio supercrítico

Para ligar a unidade devem ser seguidos os passos a seguir:

**Passo 1:** Conectar o cabo de alimentação da unidade à rede 220V.

**Passo 2:** Ligar a chave geral do equipamento conforme mostrado na imagem a seguir:



Chave geral do equipamento ligada.

**Passo 3:** Desabilitar, caso esteja pressionado o botão de emergência.

**Passo 4:** Ligar o computador correspondente ao equipamento SAS e efetuar o *login*.

**Passo 5:** Abrir o software supervisor *supercritico.ap*. Neste momento, o Hardkey deste software deve estar conectado ao computador conforme mostra a imagem a seguir. Caso o Hardkey não esteja conectado o software poderá rodar em modo demo por um período de duas horas, desligando o equipamento após este

tempo. Portanto, para programar o equipamento para ligar o aquecimento em uma determinada hora, o Hardkey deve, necessariamente, estar conectado ao computador.



Hardkey conectado ao computador.

**Passo 6:** Definir a temperatura de operação no equipamento. A partir deste momento a unidade SAS estará em funcionamento, porém com o sistema de controle de temperaturas ainda em estado transitório, devendo-se respeitar um tempo de duas a três horas para que o sistema atinja as condições ideais de operação antes de começar um novo experimento.

## **Seção 2 – Preparo da solução**

Deve-se preparar uma solução contendo o sólido de interesse e o solvente orgânico. Prepara-se a solução na concentração do estudo. Recomenda-se preparar a solução em um Erlenmeyer e diluir utilizando ultrassom. Para evitar exposição ao solvente orgânico, recomenda-se tampar o frasco enquanto não estiver sendo usado. A imagem a seguir, representa uma solução já preparada.



Solução de sólido de interesse e o solvente orgânico em um Erlenmeyer tampado.

### Seção 3 – Ajustar a posição das válvulas de três vias

Por se tratar de um equipamento acoplado à unidade de extração supercrítica, é necessário o uso de válvulas de três vias para direcionar o fluxo de  $\text{CO}_2$  e da solução. Para tal, deve-se posicionar as válvulas de três vias para as posições “SAS”, “1000mL/SAS” e “RUN”, conforme figura a seguir:



Válvulas de três vias.

### Seção 4 – Pressurizar o sistema

Ajustar o sistema à pressão desejada conforme os passos a seguir:

**Passo 1** – Definir a pressão na qual será feito o experimento e inseri-la ao software controlador do equipamento.

**Passo 2** – Abrir o cilindro de  $\text{CO}_2$ .

**Passo 3** – Pressurizar o sistema através da bomba de deslocamento positivo, que direciona o fluxo de  $\text{CO}_2$  para o interior do vaso. O ajuste deve ser feito manualmente através da válvula em destaque na imagem a seguir:



Bomba de deslocamento positivo; em destaque, válvula de entrada de ar comprimido.

### **Seção 5 – Ambientação do equipamento**

O equipamento (tubulações e conexões) deve ser ambientado com solvente orgânico para evitar a contaminação com possíveis resíduos de experimentos anteriores. Para tal, injeta-se um solvente adequado na bomba que solubilize as impurezas do equipamento. Este solvente é recolhido no frasco de coleta. O procedimento tem os seguintes passos:

**Passo 1** – Conectar o frasco de solvente à bomba, conforme imagem a seguir:



Frasco de solvente conectado na bomba.

**Passo 2** – Posicionar a válvula de três vias “RUN/REFIL” na posição “REFIL”, conforme imagem a seguir:



Válvula de três vias “RUN/REFIL” na posição “REFIL”

**Passo 3** – Ligar a bomba conforme ilustrado nas imagens abaixo:



Ligar a bomba no botão vermelho e em seguida pressionar REFIL, para encher o pistão com a solução.



Ao término do refil, retornar à posição “RUN” na válvula “RUN/REFIL”.



Pressionar “Const Flow” seguido de “A” e definir no teclado numérico o fluxo pretendido, em seguida “ENTER”.



Pressionar “RUN”.



Para cessar o fluxo, pressionar “STOP”.

## Seção 6 – Injetar a solução no equipamento

Deve-se injetar a solução no equipamento através da bomba de solução, controlando a vazão. O controle é feito na própria bomba (vide seção 5).

## Seção 7 – Despressurizar o sistema

Após o término do experimento o sistema é despressurizado conforme os passos a seguir:

**Passo 1** – Abrir a válvula micrométrica e válvula de bloqueio.

**Passo 2** – Controlar a vazão (através da válvula micrométrica) de forma que a pressão no vaso de separação não exceda o valor de segurança (cinco bar), conforme indicado na figura a seguir:



Válvula micrométrica e de bloqueio.

### **Seção 8 – Recolhimento das partículas**

Depois de despressurizado, abre-se o vaso e coletam-se as partículas.

### **Seção 9 – Limpeza do equipamento**

Para evitar que partículas fiquem nas tubulações, passa-se novamente o solvente pelo sistema, do mesmo modo que foi feito a adequação. (vide seção 5).