

UNIVERSIDADE TIRADENTES – UNIT  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PROCESSOS – PEP

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DE FASES DE SISTEMAS  
POLIETILENO GLICOL+ 1,1,2,2,TETRAFLUORETANO EM MEIO  
PRESSURIZADO

Autor: Marcela Oliveira Meneses

Orientadores: Prof. Cláudio Dariva , D. Sc.

Prof. Montserrat Fortuny Heredia, D. Sc.

ARACAJU, SE-BRASIL.

2014

Marcela Oliveira Meneses

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DE FASES DE SISTEMAS  
POLIETILENO GLICOL+ 1,1,2,2,TETRAFLUORETANO EM MEIO  
PRESSURIZADO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de mestre. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos – PEP.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Dariva  
Prof. Dr. Montserrat Fortuny Heredia

ARACAJU, SE-BRASIL.  
2014

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DE FASES DE SISTEMAS  
POLIETILENO GLICOL+ 1,1,2,2,TETRAFLUORETANO EM MEIO  
PRESSURIZADO

Marcela Oliveira Meneses

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS –  
GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PROCESSOS DA  
UNIVERSIDADE TIRADENTES COMO PARTE DOS REQUISITOS  
NECESSARIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM  
ENGENHARIA DE PROCESSOS.

Aprovado por:

---

Cláudio Dariva, D.Sc.

---

Montserrat Fortuny Heredia, D.Sc.

---

Elton Franceschi, D.Sc.

---

João Inácio Soletti, D.Sc.

## FICHA CATALOGRÁFICA

M543e Meneses, Marcela Oliveira  
Estudo do comportamento de fases de sistemas  
peolietileno glicol+1,1,2,2, tetrafluoretano em meio  
pressurizado / Marcela Oliveira Meneses. – Aracaju :  
UNIT, 2014.

57 il.: 23cm

Meneses,Marcela Oliveira.

1.Polímeros. 2. PEG. 3. HFA – 134<sup>a</sup>. 4. Solubilidade.  
5. Alta pressão. I. Universidade Tiradentes. II. Título.

CDU: 66.095.26

*Dedico este trabalho:  
A meus pais, Luciano Augusto Dias Meneses e Denise Oliveira Menees*

## RESUMO

O interesse pelo desenvolvimento de sistemas poliméricos para a liberação de fármacos tem sido crescente visando à produção de novos sistemas de terapêutica medicamentosa. Dentre estes sistemas, destacam-se aqueles que empregam fluidos comprimidos sub ou supercríticos na formulação. O adequado desenvolvimento de tais processos passa necessariamente pelo conhecimento do comportamento de fases das misturas sob investigação. O dióxido de carbono é ainda o fluido pressurizado mais largamente utilizado no desenvolvimento de processos a alta pressão, porém a baixa solubilidade de polímeros é uma limitação do emprego de tal gás. O HFA é um gás refrigerante da classe dos hidrofluoralcenos que apresenta biocompatibilidade. Este trabalho teve como objetivo determinar o comportamento de fases do gás refrigerante HFA-134a e o polímero biocompatível polietilenoglicol, onde foram mensuradas transições de fase do tipo equilíbrio líquido-líquido ELL, equilíbrio líquido-líquido-vapor, ELLV, e em alguns casos equilíbrio sólido-líquido, ESL. Os dados foram obtidos em temperaturas de 20, 40 e 60°C, em pressões de até 300 bar e em distintas composições em massa do polímero (1,5 a 7,5%), para os PEGS de massas molares 1000 e 2000. Nos experimentos foi empregada uma unidade experimental baseada no método estático sintético. Os resultados indicam que pressão e temperatura têm efeitos positivo e negativo, respectivamente, sobre a solubilidade do do PEG em HFA – 134a.

Palavras-chave: Polímeros, PEG, HFA – 134a, solubilidade, alta pressão.

## ABSTRACT

The Interest in the development of polymeric systems for drug delivery has been increasingly aimed at producing new systems of drug therapy . Among these systems , we highlight those employing compressed sub or supercritical fluids in the formulation . The proper development of such processes necessarily involves knowledge of the phase behavior of mixtures under investigation . The carbon dioxide is pressurized fluid still the most widely used processes in the development of high pressure, but low solubility polymer is a limitation in the use of such gas. HFA is a refrigerant gas from the class of hydrofluoroalkanes which has biocompatibility. This study aimed to determine the phase behavior of HFA - 134a refrigerant and biocompatible polymer polyethylene glycol , where phase transitions of type LLE liquid -liquid equilibrium, liquid-liquid-vapor equilibrium ,VLLE were measured , and in some cases solid-liquid equilibrium, SLE . The data were obtained at temperatures of 20, 40 and 60 ° C, at pressures up to 300 bar and at various compositions mass of the polymer (1.5 to 7.5%). Employed in the experiments was an experimental unit based on static synthetic method . The results indicate that temperature and pressure have positive and negative effects, respectively , on the solubility of the PEG in HFA - 134a .

Keywords : Polymers , PEG , HFA - 134a , solubility , high pressure .

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 HFA-134a .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 PEG .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Equilíbrio de fases a altas pressões .....</b>	<b>11</b>
2.3.1 Métodos de medidas de equilíbrio de fases .....	11
2.3.2 Comportamento UCST e LCST .....	13
2.3.3 Comportamento de fases a alta pressão envolvendo HFA e PEG .....	19
Medidas de equilíbrio com PEG.....	19
Medidas de equilíbrio com HFA-134a.....	21
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Materiais.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Aparato Experimental e Metodologia .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3 Procedimento Experimental .....</b>	<b>25</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1 .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2 .....</b>	<b>34</b>
<b>4,3, .....</b>	<b>37</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>42</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas dos CFCs e HFA-134a.....	9
Figura 2 Projeções P-T de diagramas de fase genéricos P-T-x em misturas binárias. As linhas tracejadas representam o local crítico da mistura. ....	14
Figura 3 ampliada de uma projeção P-T de um diagrama de fases comumente encontrado em sistemas poliméricos. ....	15
Figura 4 Diagrama de fases P-T-x para uma mistura polímero (monodisperso e amorfo) / solvente que apresenta local crítico U-LCST. ....	16
<b>Figura 5</b> Diagrama P-T para sistema binário de primeiro grupo. (McHUGH; KRUKONIS, 1994). ....	17
Figura 6 Diagrama P-T para sistemas binários do segundo grupo. (McHUGH; KRUKONIS, 1994). ....	18
Figura 7 Diagrama esquemático do aparato experimental utilizado, onde (C1) cilindro de HFC-134a; (BR1) e (BR2) banhos de recirculação; (BS) bomba seringa; (CE) célula de equilíbrio; (JS) janelas de safira lateral e frontal; (IT) indicador de temperatura; (TP) transdutor de pressão. ....	24
Figura 8 Tipos de equilíbrios encontrados para o sistema PEG/HFA nas condições investigadas neste trabalho. 1- Sistema homogêneo, 2- Líquido-líquido, ELL; 3- líquido-líquido-vapor, ELLV; 4- sólido-líquido ESL. ....	28
Figura 9 Dados de equilíbrio para o sistema HFA 134a / PEG 1000 a com %p/p de PEG de 2.49. (□)=ELLV e (■)=ELL. ....	31
Figura 10 Dados de equilíbrio de fases do sistema HFA 134a + PEG 1000 a diferentes composições de PEG: (■) ELL and (□) ELLV: wPEG = 1.40%; (▲) ELL and (△) ELLV: wPEG = 2.49%; (●) ELL and (○) ELLV: wPEG = 4.74%; (◆) ELL and (◇) ELLV: wPEG=6.95%. ....	32
<b>Figura 11.</b> Diagrama pressão versus composição para o sistema PEG 1000/HFA (a) 20 (b) 40 e (c) 60°C ELLV (■) /ELL (◆).....	33
<b>Figura 12</b> Dados experimentais do equilíbrio de fases para o sistema HFA 134a + PEG 2000 (wPEG = 1.39%): (▲) ESL; (●) EVLL; (■) ELL. ....	36
Figura 13 Dados do equilíbrio de fases (ESL e ELL) para o sistema HFA 134a + PEG 2000 a diferentes temperaturas, pressões e composição: PEG: (□) ELL e (■) ESL: wPEG = 1.39%; (△) ELL e (▲) ESL: wPEG = 2.80% (○) ELL e (●) ESL: wPEG = 3.89%; (◇) LL e (◆) SL: wPEG = 7.04%. ....	37
<b>Figura 14</b> Influência do peso molecular do PEG nos diagramas de fase de misturas PEG/HFA.s PT para os distintos PEG 1000 ELLV (□) /ELL (■) e 2000 ELLV (○)/ ELL (●) (a) w%PEG 1000 = 1.40 e wPE G 2000=1.39, (b) w%PEG 1000= 4.74 e w%PEG 2000= 3.89 e (c) w%PEG1000 = 6.95 e w%PEG2000 = 7.04. ....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabla 1 Dados de equilíbrio LL e LLV para o PEG 1000 a variadas composições.....	29
Tabela 2 Dados dos equilíbrios LL, LLV e SL para o PEG 2000 a variadas composições. ....	34
Tabela 3 Pontos terminais para os sistemas PEG 1000/HFA e PEG2000/HFA. ....	40

## 1. INTRODUÇÃO

O interesse pelo desenvolvimento de sistemas poliméricos para a liberação de fármacos tem sido crescente. Nos últimos anos, ancorados pela engenharia genética e biotecnologia, muitos trabalhos vêm sendo realizados visando à produção de novos sistemas como alternativa aos convencionais de terapêutica medicamentosa (JIAO *et al.*, 2002; LEE *et al.*, 2007; SELVAM *et al.*, 2012; CONTI *et al.*, 2012).

São diversas as técnicas de microencapsulação, que podem ser classificadas em físicas, físico-químicas e químicas. Apesar das técnicas apresentarem metodologias distintas, em todos os casos o conhecimento do grau de solubilidade entre solventes e material encapsulante (polímeros) é fundamental. (ALBINI, 2012)

A produção de partículas com tamanho e distribuição de tamanhos controlados, com aplicações nas áreas farmacêutica, biomédica, alimentícia e eletrônica, tem sido alvo de várias pesquisas para o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas biodegradáveis e/ou biocompatíveis. Tais investigações estão relacionadas às aplicações de compostos em formulações para a liberação controlada de princípios ativos ou para permitir o uso de uma rota de administração mais apropriada. Nestes casos, as técnicas tradicionais possuem limitações que incluem uso excessivo de solvente, acarretando grandes concentrações residuais destes no produto final, degradação química e térmica do soluto e dificuldades no controle do tamanho e distribuição de tamanhos das partículas durante o processamento (JARMER *et al.*, 2003; ELVASSORE *et al.*, 2003; PATHAK *et al.*, 2007; SHETH *et al.*, 2012; GIROTRA *et al.*, 2013).

BERGEOT *et al.* 2004, a tecnologia de fluidos pressurizados tem se apresentado como promessa de alternativa economicamente viável e ecologicamente correta em muitos processos industriais. Um avanço importante da utilização de fluidos comprimidos, do ponto de vista da engenharia, é a possibilidade de combinar etapas de reação e de separação dentro de um processo integrado (XU *et al.*, 2003). Estes fluidos estão sendo utilizados em diversas áreas como alternativa de solventes em processos de separação, tais como extração, fracionamento, adsorção, cromatografia e cristalização, como meios de reação, na polimerização e despolimerização e até na produção de partículas, fibras e espumas. Uma variedade de polímeros tem sido estudada em meio

supercrítico, a exemplo de poliolefinas, fluoropolímeros, poliamidas, e os biopolímeros. Em meio supercrítico, partículas de vários polímeros biodegradáveis estão sendo produzidas para aplicações de liberação controlada de drogas, ou para uso em aplicações agrícolas e biológica. Um objetivo importante da formação de partículas com biopolímeros é encapsular um ingrediente biologicamente ativo no matriz do polímero que será utilizada para liberação controlada do composto para um local alvo (YEO e KIRAN , 2005; DUARTE e DUARTE, 2013).

A maioria das nano partículas poliméricas à alta pressão investigadas que se encontram disponíveis na literatura, possuem o dióxido de carbono como solvente (SHETH *et al*, 2012; GIROTRA *et al*, 2013). Polímeros em geral exibem baixa solubilidade em CO<sub>2</sub> o que dificulta um eficiente encapsulamento nestes sistemas (YUE *et al.*, 2004 e BYUN *et al.*, 2006). Por conta dessa baixa solubilidade, o uso de sistemas poliméricos em CO<sub>2</sub> geralmente está associado à utilização de co-solventes, fazendo com que algumas características dos fluidos supercríticos fiquem menos atraentes. Por outro lado, outros gases biocompatíveis como os hidrofluoroalcanos também podem ser explorado nesta área.

Os HFA's são gases de refrigeração que contém hidrogênio, flúor e carbono na sua estrutura, também chamado de HFC-134a e R-134a. São utilizados em vários setores com aplicações como fluidos refrigerantes em equipamentos de refrigeração, ar condicionado ou bombas de calor, como agentes de expansão na fabricação de espumas, como agentes de extintores de incêndio e como gases propulsores de aerossóis e solventes. Foram introduzidos também em substituição os CFC's na indústria farmacêutica, uma vez que este foram banidos em medicamentos a partir do ano de 2005 por afetarem a camada de ozônio (CRUZ, 2004).

O polietileno glicol (PEG) HO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-H é um poliéter produzido pela polimerização do óxido de etileno e que apresenta baixa massa molar. São substâncias estáveis e se apresentam higroscópicos, num grau comparável ao do glicerol. A higroscopicidade aumenta com a diminuição da massa molar do polímero e isto se deve principalmente ao aumento relativo do número de hidroxilas terminais. Devido a isto, tem ocorrido uma expansão em seu uso em aplicações químicas e em pesquisas biomédicas, com grande aplicação na indústria farmacêutica, tendo em vista o seu baixo

custo e por ser considerado um polímero atóxico e biocompatível, o PEG vem sendo amplamente estudado.(CRUZ, 2004)

O entendimento do comportamento de fases em sistemas pressurizados é ponto chave para o desenvolvimento de qualquer processo a alta pressão. O equilíbrio de fases de polímeros para usos farmacêuticos com solventes a alta pressão tem um papel crucial para a o desenvolvimento de sistemas eficientes de liberação controlada (DUARTE e DUARTE, 2013; YEO e KIRAN, 2005). Neste trabalho, o comportamento de fase do polímero biocompatível e biodegradável, polietileno glicol, no gás refrigerante HFA - 134a foi investigado experimentalmente, Curvas de transição de fases foram determinadas em função da temperatura, pressão e concentração de polímero. Pontos de equilíbrio líquido-líquido, ELL, líquido-líquido-vapor, ELLV, e, em alguns casos sólido-líquido, ESL foram observados na faixa experimental investigada.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

O objetivo geral deste trabalho consistiu em determinar o comportamento de fases de sistemas PEG e HFA em meio pressurizado. Para tal os seguintes objetivos específicos estão traçados para o trabalho:

### **Objetivos Específicos**

- Adaptação/validação de unidade experimental para a medida do equilíbrio de fases em sistemas pressurizados empregando o método estático sintético;
- Avaliação do efeito da temperatura, pressão e composição de PEG sobre o equilíbrio de fases de sistemas PEG/ HFA-134
- Determinação da influência do peso molecular do PEG sobre o comportamento de fases dos sistemas PEG/HFA.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo tem como objetivo apresentar uma breve revisão bibliográfica, sobre o solvente, o polímero e técnicas de medidas de equilíbrio que serão utilizadas neste trabalho.

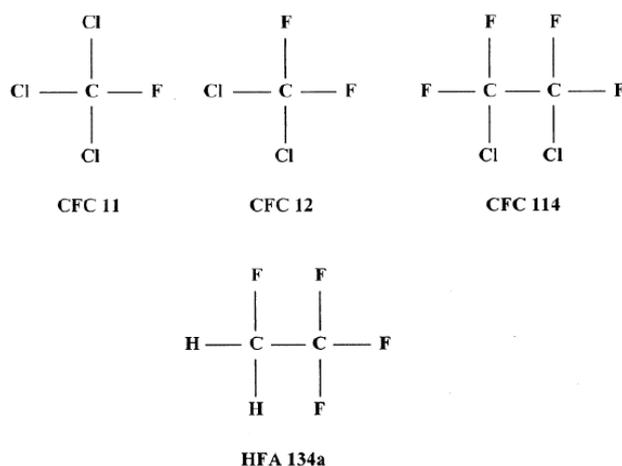
### 2.1 HFA-134a

Inaladores pressurizados contém em seu interior um gás cuja função é agir como propelente. Tradicionalmente, os clorofluorcarbonos (CFCs) eram utilizados para esta função, mas nos últimos anos uma série de novos componentes tem sido estudados (ANDERSON *et. al.* 2001 e BORGSTROM *et.al.* 1999). No início dos anos 70, foram registrados os primeiros indícios de que o clorofluorcarbono (CFC) e outras substâncias contendo cloro causavam efeitos prejudiciais à camada de ozônio (TERZANO, 2001). O acordo internacional de entidades ambientais, o chamado Protocolo de Montreal, visou combater a produção de substâncias que interferem na camada de ozônio, sendo assinado em setembro de 1987 e estabeleceu uma diminuição da produção de CFC em 50% ao ano, até 1998. Em 1992, com a constatação da aceleração da degradação na camada de ozônio, a produção do CFC foi banida até o final de 1995, sendo permitida apenas em medicamentos até o ano de 2005 (MONTREAL PROTOCOL, 1990).

Em 1995, um propelente seguro e eficaz, o hidrofluoralcano 134a (HFA-134a) foi reconhecido pela União Européia (FORTE, *et. al.* 1999). Em 1996, a agência americana Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de HFA-134a em inaladores (MEYER, 1999). A pressão de vapor e densidade são duas características físico-químicas importantes que possuem bastante influencia nas características do aerossol e em suas características gerais de formulações (LEWIS *el al.* 2008).

As propriedades físicas do HFA-134a podem ser relacionadas com a estrutura química e com o comportamento físico-químico do mesmo. Estas propriedades não só afetam as propriedades químicas do gás, como também, a sua solubilidade (VERVAET

e BYRON, 1999). A estrutura química do HFA-134a pode ser encontrada na figura 1, juntamente com a estrutura dos CFCs.



**Figura 1.** Estruturas químicas dos CFCs e HFA-134a.

Podem ser encontrados na literatura diversos trabalhos, incluindo patentes, que fazem uso do HFA-134a como propelente em sistemas de inaladores. (JU *et al.* 2010, CONTI *et al.* 2011)

Dados de equilíbrio líquido-vapor (ELV) são uma das informações mais necessárias na avaliação o desempenho deste gás para ser utilizado como propelente em farmacos. No tópico 2.3.2 do presente trabalho serão reportadas algumas investigações envolvendo sistemas contendo o HFA-134a em sistemas binários com algum outro componente.

## 2.2 PEG

O polietilenoglicol é um material polimérico produzido em grande quantidade devido à sua ampla aplicabilidade. O composto tem fórmula geral  $H(OCH_2,CH_2)_n OH$ , é um polímero sintético hidrofílico, não iônico e juntamente com outros polímeros sintéticos, constitui a base para as indústrias de plásticos, embalagens, fibras, adesivos, tintas e esmaltes (MURREL e JENKINS, 1994). Devido ao seu carácter não tóxico, este

polímero pode ser encontrada em cosméticos, alimentos e produtos farmacêuticos (ANNUZIATA *et al.*, 2002).

A designação PEG (Polietilenoglicol) é usada para compostos de baixa massa molar (abaixo  $20.000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) e a designação PEO, poli (óxido de etileno) é restrita a compostos de altas massas molares (maiores que  $20.000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) (RIBEIRO, 2001). Os PEG's com massas molares menores que  $1.000 \text{ g/mol}$  são fornecidos na forma de soluções incolores estáveis ou pastas. Os de massas molares acima de  $1.000 \text{ g.mol}^{-1}$  são encontrados na forma de pó ou flocos brancos. Podem ser estocados à temperatura ambiente, embora a  $4^{\circ}\text{C}$  a ocorrência de oxidação em soluções seja enormemente retardada (RIBEIRO, 2001).

Por serem compostos biodegradáveis e atóxicos, a descarga de PEG não é problemática para o meio ambiente. O PEG apresenta uma rara combinação de propriedades como solubilidade em água, capacidade lubrificante, baixa toxidez, estabilidade, solvência e pequena volatilidade, entre outras. Tais propriedades conferem ampla utilização (agente emulsificante, umectante, lubrificante, plastificante e detergente) em diversos setores (alimentício, farmacêutico, médico, odontológico, cosmético, têxtil, industrial, entre outros), em virtude de suas atraentes propriedades químicas. Por tal razão, é denominada uma molécula bioativa e teve o seu consumo interno aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA). (LI, 2001).

Na área farmacêutica e de cosméticos o PEG vem sendo utilizado em uma grande variedade de aplicações. Isto se deve a sua solubilidade em água, baixa toxidez, baixa irritabilidade da pele, elevada capacidade lubrificante e grande estabilidade. O PEG vem sendo usado com frequência na formulação de cápsulas e supositórios para controlar a liberação de drogas no organismo, em pomadas, colírios, cosméticos, loções, xampus, desodorantes, etc. (LOH, 1999)

Vários materiais têm sido empregados no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. Entretanto, além da biodegradabilidade e biocompatibilidade serem requisitos desejáveis, aspectos de segurança como: baixa toxicidade do polímero e seus produtos de degradação devem ser considerados (WHATELEY, 1993). O material encapsulante é selecionado em função das propriedades físicas e químicas do agente ativo, da aplicação pretendida e do método utilizado para formar as

microestruturas (SUAVE *et al.*, 2006). Entre os materiais poliméricos, o PEG têm se apresentado como uma alternativa potencial para aplicação em sistemas de liberação, uma vez que oferecem uma alternativa de baixo custo.

## **2.3 Equilíbrio de fases a altas pressões**

No tocante a determinação experimental do comportamento de fases a alta pressão, existem diversas técnicas que podem ser adotadas para este fim. A seleção da técnica mais adequada para as medidas de equilíbrio depende basicamente de três fatores: custos, propriedades físico-químicas dos componentes e condições de operação dos componente. No próximo tópico serão apresentadas a classificação e as metodologias experimentais utilizadas para a obtenção de dados experimentais de equilíbrio de fases a altas pressões.

### **2.3.1 Métodos de medidas de equilíbrio de fases**

Na literatura são apresentados diversos métodos para a determinação do equilíbrio de fases em alta pressão (FORNARI *et al.*, 1990; DOHRN e BRUNNER, 1995; NAGAHAMA, 1997; VIEIRA DE MELO, 1997; CASSEL, 1998; CHRISTOV E DOHRN, 2002; DOHRN *et al.*, 2010; FONSECA *et al.*, 2011; OLIVEIRA, 2011).

Esta classificação pode basear-se na maneira pela qual as fases são analisadas (FORNARI *et al.*,1990) ou na maneira com que uma fase se desloca em relação a outra (DOHRN E BRUNNER, 1995). Em geral os métodos são divididos em Dinâmicos (Extrativo/Saturação e Contínuo) e Estáticos (Sintético e Analítico).

Os métodos dinâmicos são aqueles em que pelo menos uma das fases do sistema está sujeita a um deslocamento em relação à outra. Os dois tipos de métodos dinâmicos apresentados distinguem-se quanto ao modo pelo qual o contato entre as fases envolvidas no sistema em equilíbrio é estabelecido. Os métodos estáticos apresentam como característica fundamental o fato do sistema ser fechado. Neste caso, a análise de

composição pode ser feita diretamente, com a retirada de amostras das fases em equilíbrio para posterior análise (analítico), ou indiretamente (sintético), com técnicas não intrusivas. Alguns autores classificam os métodos que recirculam uma ou mais fases como dinâmico (já que ocorre um fluxo de uma fase em relação à outra), enquanto outros o consideram como estático, devido às semelhanças na etapa de retirada das amostras das fases em equilíbrio.

O método estático sintético foi o escolhido para a medição dos dados equilíbrio de fases deste trabalho. Os métodos estáticos caracterizam-se pelo fato do sistema ser fechado. Inicialmente, são introduzidas quantidades pré-determinadas na célula, de tal forma que a composição global da mistura no início do experimento seja conhecida. As condições de pressão e temperatura são previamente ajustadas, fazendo com que uma solução homogênea se forme. A célula de equilíbrio deve ser provida de visualização e de um sistema para permitir a variação gradual das condições de pressão.

A ideia básica do método estático sintético é obter o ponto onde ocorre o surgimento de uma nova fase no sistema, detectada visualmente através da formação de bolhas ou turvamento. Assim, é possível traçar as curvas de bolha e orvalho para sistemas líquido-vapor, líquido-líquido e sólido-fluido.

A principal vantagem do método sintético é dispensar a retirada de amostras das fases em equilíbrio para análise, além de preservar o estado de equilíbrio de distúrbios na pressão, fazendo com que o procedimento experimental seja mais simplificado. Outra vantagem importante é que quantidades mínimas de solvente e soluto possam ser utilizadas em cada experimento, o que permite reduzir os custos de investigação experimental. Porém, dependendo do número de fases e de componentes presentes, não é possível fixar a composição de uma das fases antes da transição, o que sugere uma dificuldade do método para a determinação de transições multifásicas.

### 2.3.2 Comportamento UCST e LCST

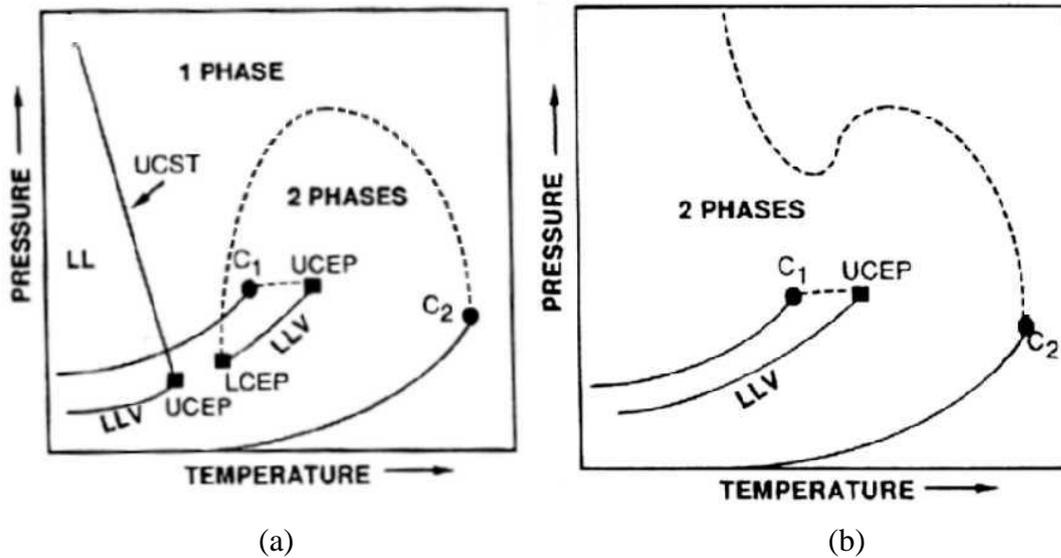
O comportamento de fases em polímeros caracteriza-se por apresentar diagramas de fases do tipo LCST “lower critical solution temperature” e UCST “Upper Critical Temperature”

A transição do tipo UCST, ocorre quando um sistema líquido bifásico torna-se monofásico com o aumento da temperatura a pressão constante, ou seja, a região imiscibilidade líquido - líquido diminui como aumento da temperatura. A transição do tipo LCST, ocorre quando uma mistura monofásica líquida se separa em duas fases líquidas com o incremento da temperatura a pressão constante. Neste caso, um aumento de temperatura provoca um aumento da região de imiscibilidade líquido - líquido. As transições do tipo UCST e LCST são delimitadas por pontos críticos terminais, os “upper critical and point” e “lower critical and point” (UCEP e LCEP).

A existência de transições de fases do tipo UCST e do tipo LCST pode ser diretamente interpretada pela assimetria molecular (FOLIE e RADOZ, 1995). Em baixas temperaturas e altas pressões, as interações entre moléculas semelhantes (solvente - solvente e soluto - soluto) são mais fortes que as interações soluto - solvente (FOLIE e RADOSZ, 1995). Como resultado, o sistema se divide em duas fases líquidas distintas. À medida que aumenta a temperatura, as interações solvente - soluto ficam mais fortes e a temperatura limite em que as duas fases líquidas podem coexistir é chamada de Ponto Crítico Terminal Superior mais conhecido como *Upper Critical End Point* (UCEP). Em temperaturas próximas a temperatura Crítica do Solvente, existe o efeito do volume livre do solvente. Este efeito tem como consequência uma movimentação mais rápida das moléculas de solvente que tendem a se separar da solução e constituir uma segunda fase líquida. A menor temperatura que corresponde ao surgimento desta segunda fase é chamada de Ponto Crítico Terminal Inferior (LCEP).

Apesar de misturas polímero-solvente serem sistemas multicomponentes, em função da polidispersão do polímero, o comportamento de fases destes sistemas pode ser relacionado a aqueles de verdadeiras misturas binárias, onde os componentes diferem em tamanho, estrutura e polaridade. Projeções P-T (pressão x temperatura) de diagramas de fases genéricos P-T-x (pressão x temperatura x composição) para misturas

binárias contendo polímero podem ser visualizados na Figura 2 (extraído de Folie e Radosz, 1995).

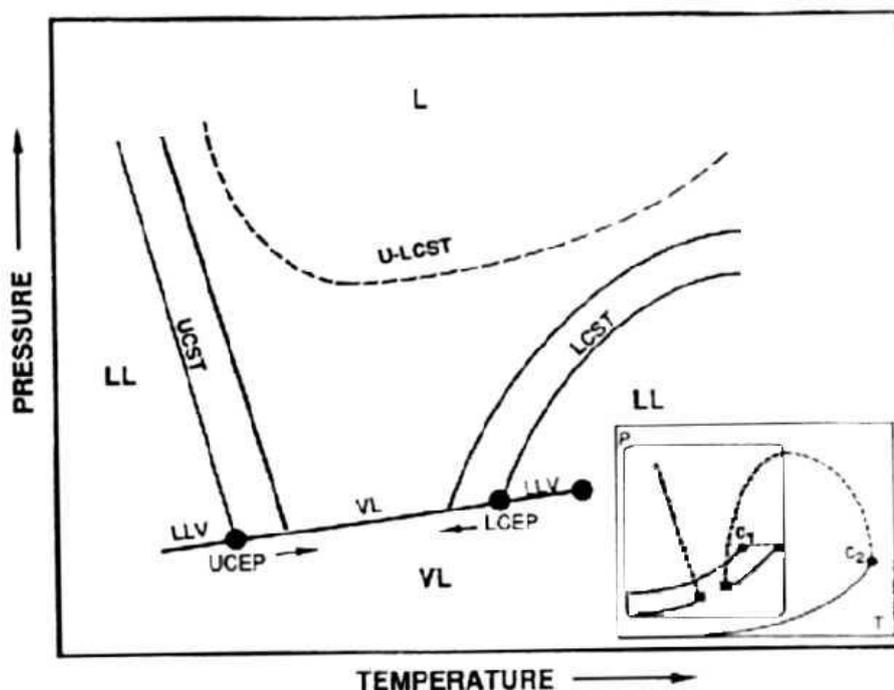


**Figura 2** Projeções P-T de diagramas de fase genéricos P-T-x em misturas binárias. As linhas tracejadas representam o local crítico da mistura.

Em geral, sistemas poliméricos apresentam diagramas similares aos apresentados na Figura 2a, com exceção de que a curva de pressão de vapor do polímero é usualmente não conhecida, em função da pressão de vapor dos polímeros serem extremamente baixas e do mesmo se decompor antes de alcançar sua temperatura crítica. Desta forma, o ponto  $C_2$  apresentado na Figura 2 não existe para sistemas poliméricos. Na Figura 2, o local crítico é descontínuo e representado por duas curvas separadas: uma conecta o *lower critical end point* (LCEP) ao ponto crítico do componente pesado ( $C_2$ ), enquanto a outra conecta o *upper critical end point* (UCEP) ao ponto crítico do componente mais leve ( $C_1$ ). A Figura 2a corresponde ao tipo IV ou tipo V (sem a curva UCST) na classificação de van Konynenburg e Scott (Schneider, 1994).

A Figura 2b, correspondente ao tipo III na classificação de van Konynenburg e Scott, é típica de misturas binárias com altíssimo grau de assimetria. Neste caso a linha LLV intersecta o local crítico somente no UCEP. A outra parte do local crítico começa em  $C_2$  e aumenta com a pressão sem nunca encontrar a linha LLV ou  $C_1$ . Um exemplo qualitativo de uma projeção P-T (composição de polímero constante) de um diagrama

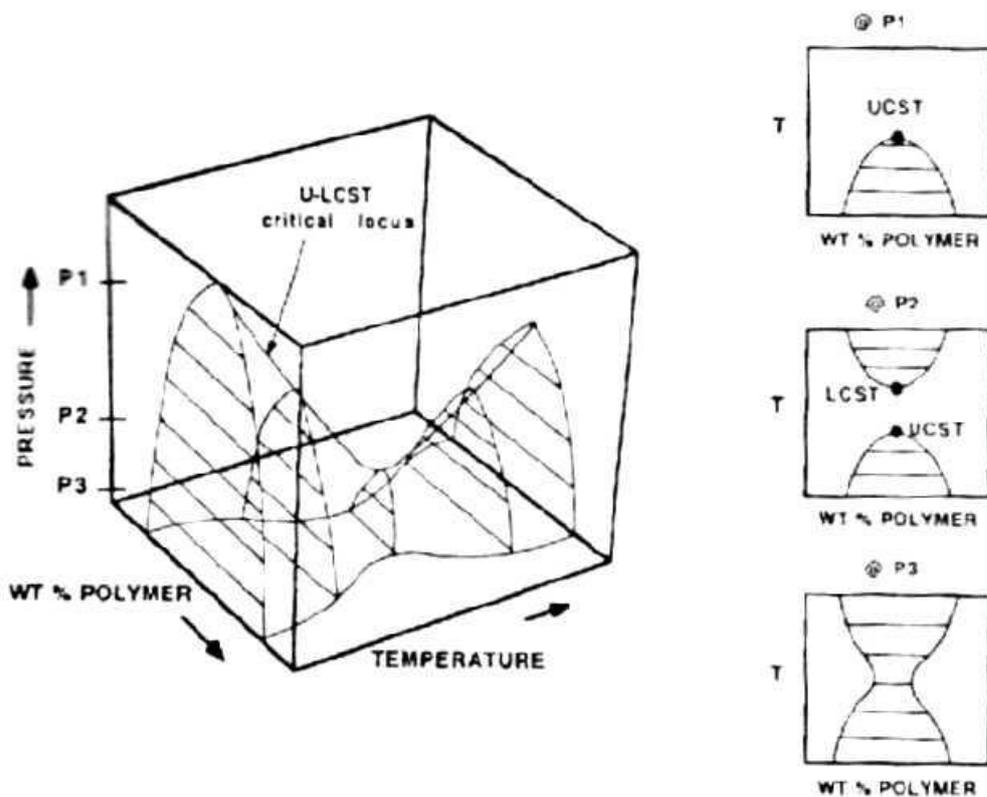
de fases típico de uma mistura polímero (monodisperso e amorfo)/solvente é apresentado na Figura 3. Esta Figura é um “zoom” da Figura 2a



**Figura 3** Ampliação de uma projeção P-T de um diagrama de fases comumente encontrado em sistemas poliméricos.

As curvas de imiscibilidade líquido-líquido apresentadas na Figura 3 não são pontos críticos, mas são denominadas LCST e UCST porque elas correspondem aos limites LCST e UCST numa projeção T-x. Na projeção P-T, estes limites intersectam a curva de líquido-vapor, respectivamente no LCEP e UCEP. Na Figura 3 está também demonstrado duas regiões de trifásico (LLV): uma em temperaturas abaixo do UCEP e outra em temperaturas acima do LCEP. Geralmente, a curva LV é muito próxima, mas não idêntica, à curva de pressão de vapor do solvente. Para misturas que contenham polímeros polidispersos, a curva LLV é uma banda e não uma linha. À medida que o grau de assimetria molecular entre o polímero e o solvente é aumentado, as curvas LCST e UCST aproximam-se uma da outra e eventualmente formam uma única curva com um ponto de mínimo. Esta curva é denominada U-LCST e, neste caso, existe somente uma curva de LLV que se estende até próximo ao ponto crítico do solvente. Algumas vezes, a curva UCST pode estar localizada em temperaturas tão baixas que a solução intersecta o limite de solidificação ou cristalização do polímero antes da separação de fases acontecer (Seckner *et al.*, 1988)

A Figura 4 apresenta um diagrama de fases P-T-x para uma mistura de polímero (monodisperso e amorfo) / solvente que apresenta um local crítico U-LCST.

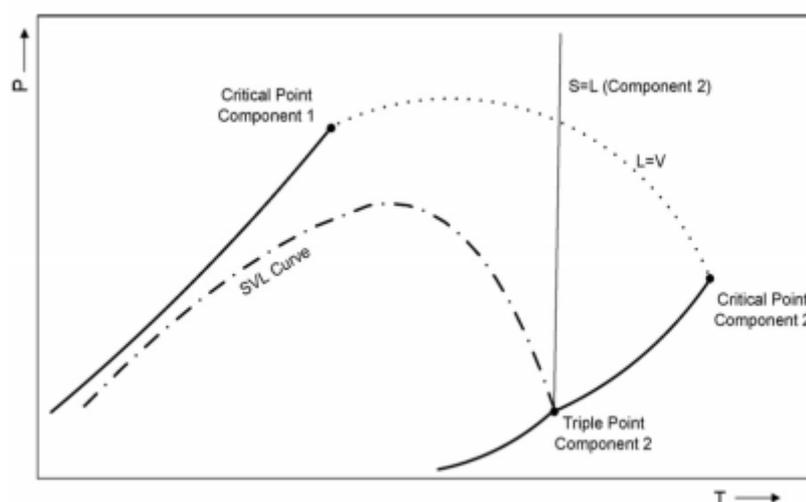


**Figura 4** Diagrama de fases P-T-x para uma mistura polímero (monodisperso e amorfo) / solvente que apresenta local crítico U-LCST.

Apresentando isotermas P-x, onde o máximo em cada isoterma é um ponto crítico, denominado *upper critical solution pressure* (UCSP) e estas isotermas tem forma similar para todas as temperaturas. As isobáricas T-x apresentadas como cortes qualitativos da Figura 4, por outro lado, mudam seu formato dependendo da pressão. Para pressões maiores (P1), a janela de imiscibilidade é contínua com um máximo no UCST; em pressões intermediárias (P2), a imiscibilidade torna-se descontínua, com um máximo em UCST e um mínimo em LCST; já para pressões menores que a mínima pressão crítica (P3), não existe mais um ponto crítico no diagrama T-x. No último caso, existe uma faixa de composição onde o sistema é imiscível em todas as temperaturas.

O comportamento de fases de sistemas com compostos sólidos e fluidos supercríticos ou gases pressurizados pode ser classificado em dois grupos. No primeiro estão os sistemas de compostos quimicamente similares ou sistemas em que a

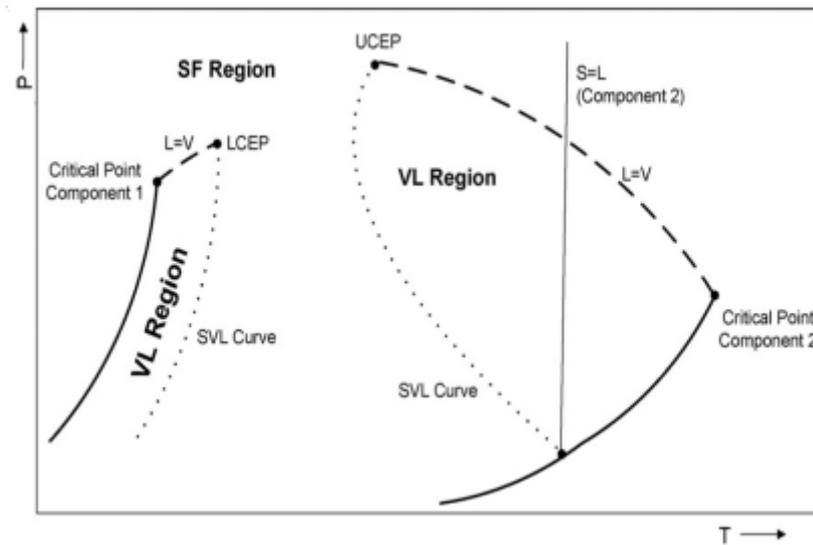
temperatura de fusão do sólido é menor do que a temperatura crítica do solvente gasoso. (McHUGH; KRUKONIS, 1994)



**Figura 5** Diagrama P-T para sistema binário de primeiro grupo. (McHUGH; KRUKONIS, 1994).

Como principal característica do comportamento desses sistemas tem-se que a curva de pontos críticos de equilíbrio L-V é contínua desde o ponto crítico do componente leve (componente 1 ou gasoso) até o ponto crítico do componente pesado (componente 2 ou sólido). A curva P-T de equilíbrio S-L-V inicia no ponto triplo (*triple point*) (Figura 5) do componente pesado (componente 2) ocorrendo um aumento na pressão de transição em função da diminuição da temperatura até aproximadamente a pressão crítica do componente leve (componente 1). Em seguida, ocorre diminuição da pressão de transição S-L-V em função da diminuição da temperatura do sistema de forma praticamente linear. Normalmente, aumentando-se a pressão hidrostática, ocorre um aumento na temperatura do ponto de fusão (*melting point*) do sólido puro. No entanto, quando o sólido está comprimido na presença de um fluido supercrítico, o ponto de fusão do sólido decresce com o aumento da pressão. Segundo McHugh e Krukoni (1994), conforme a pressão aumenta, uma quantidade maior de gás dissolve-se no componente líquido pesado e então a temperatura necessária para solidificar o componente pesado decresce substancialmente. Esta depressão no ponto de fusão do sólido é manifestada como uma curva S-L-V

Já no segundo grupo, enquadram-se sistemas binários formados por compostos altamente assimétricos, ou seja, compostos que apresentam grande diferença no tamanho molecular, na estrutura e nas interações intermoleculares. O comportamento de fases destes sistemas pode ser descrito como esquematizado na Figura 6.



**Figura 6** Diagrama P-T para sistemas binários do segundo grupo. (McHUGH; KRUKONIS, 1994).

Duas das principais características termodinâmicas de sistemas que apresentam este tipo de comportamento são: a temperatura do ponto triplo do componente pesado ser maior do que o do componente leve e a solubilidade do componente leve ser bastante limitada no componente pesado. Estes fatos levam a um ponto de pressão de congelamento relativamente pequeno para o componente pesado. Conseqüentemente, o equilíbrio S-L-V aparece também a elevadas pressões. Neste caso, a curva S-L-V intercepta a curva dos pontos críticos líquido-vapor (L-V) em dois lugares: no *lower critical end point* (LCEP) (ponto de menor pressão e temperatura interceptado pela curva SLV), e no *upper critical end point* (UCEP) (ponto de maior pressão e temperatura interceptado pela curva SLV). Nestes dois pontos, as fases líquida e vapor constituem uma única fase fluida na presença de sólido em excesso. Para temperaturas entre  $T_{UCEP}$  e  $T_{LCEP}$  somente equilíbrio S-V (ou S-F) é observado.

### 2.3.3 Comportamento de fases a alta pressão envolvendo HFA e PEG

Uma busca na literatura revelou a inexistência de trabalhos que reportem diretamente medidas de equilíbrio entre o polietileno glicol e HFA-134a. Neste capítulo serão reportados trabalhos de equilíbrio de fases que envolvem o Polietileno glicol e o HFA-134a, isoladamente.

#### Medidas de equilíbrio com PEG

Um dos primeiros trabalhos encontrados na literatura acerca do equilíbrio fase de alta pressão em sistemas com PEG + CO<sub>2</sub> foi o de GULARI *et al.* (1990), em que diferentes pesos moleculares de PEG foram estudadas a diferentes composições. Os dados experimentais abrangeram pressões que variaram de 1,13 até 29 MPa e temperaturas de 313 e 323 K, empregando o método de circulação de ambas as fases em contracorrente. Foi encontrado que a solubilidade do PEG em CO<sub>2</sub> é bastante dependente da massa molécula, onde mantendo a temperatura e a pressão fixas, a solubilidade do PEG no CO<sub>2</sub> diminui com o peso molecular do polímero. A solubilidade de CO<sub>2</sub> em PEG diminui com o aumento da temperatura e aumenta com um aumento na pressão.

WEIDNER *et al.* (1997) realizaram medidas de equilíbrio de fases utilizando PEG com massas molares de 1.500, 4.000, 8.000 e 35.000 g.mol<sup>-1</sup> em CO<sub>2</sub>. Como resultados obtiveram que a solubilidade do CO<sub>2</sub> em PEG é dependente da temperatura e pressão e praticamente independente da massa molar do mesmo. Para baixas temperaturas, encontram-se transições do tipo sólido/líquido, SL. Na curva sólido-líquido-vapor (SLV), os autores observaram que o sistema possui um máximo e um mínimo de temperatura, fato este pela primeira vez reportado num sistema contendo um componente pesado e um fluido supercrítico.

LOPEZ *et al.* (1999), estudaram o equilíbrio de fases do PEG de massas molares médias de 200, 400 e 600 g.mol<sup>-1</sup> com o CO<sub>2</sub> supercrítico, medidos a 20 MPa e 313 K.

Porém a solubilidade encontrada de CO<sub>2</sub> no PEG sob as mesmas condições, foi significativamente mais baixa do que aquela relatado GULARI *et al.* (1990).

GOURGOUILLON *et al.* (1999), também realizaram medidas de equilíbrio em sistemas contendo PEG + CO<sub>2</sub>. Os dados de equilíbrio de fases para três sistemas PEG200-CO<sub>2</sub>, PEG400-CO<sub>2</sub> e PEG600-CO<sub>2</sub> foram medidos em temperaturas de 313, 333 e 348,15 K em uma faixa de pressão de 3,87 a 24,87 MPa. A tendência mostrada pelos sistemas contendo PEG400/CO<sub>2</sub> e PEG600/CO<sub>2</sub> foi de que a uma temperatura constante, as respectivas solubilidades aumentam com a pressão, e a uma pressão constante, as respectivas solubilidades diminuem com a temperatura.

WIESMET *et al.* (2000), mediram e modelaram equilíbrios em alta pressão em sistemas contendo PEG-Propano, PEG-Nitrogênio e PEG-CO<sub>2</sub>. Os experimentos foram realizados com pesos moleculares de PEG 200, 1500, 4000 e 8000 g.mol<sup>-1</sup> em temperaturas de 50 a 120 °C e pressões de 5 a 300 bar, utilizando o método analítico estático. Verificou-se que o CO<sub>2</sub> se dissolve melhor no PEG em comparação ao propano ou nitrogênio, pois as interações específicas entre CO<sub>2</sub> e os grupos funcionais dos polímeros, favorecem a solubilidade do CO<sub>2</sub>. A influência do peso molecular do polímero sobre a solubilidade do gás foi similar para os PEGS de 1500 MW a 8000 MW, já para o PEG 200, a diferença foi significativa devido a influência do “end group” (grupos terminais).

BYUN (2006), estudou o comportamento de fases do polietileno glycol (Mw = 200 ~ 4000) em CO<sub>2</sub> supercrítico, propileno, e 1-buteno,. O comportamento de fases para o sistema PEG – CO<sub>2</sub>, todas as curvas mostraram um incremento na curva de UCST, O sistema PEG-propileno exibiu uma região de UCST com inclinação negativa, esta inclinação deve-se as interações entre o entálpicas entre os dois componentes, para o PEG-1-buteno o sistema exibiu a curva UCST com declives negativos, que rapidamente aumentaram na faixa de temperatura de 125 a 140°C. MARTÍN e colaboradores (2009) mediram o equilíbrio de fases do CO<sub>2</sub>+ PEG MW = 6000 g/mol + pelo método estático a pressão do 10MPa a 30 MPa, a temperatura de 353K a 393 K. Ao combinarem a equação de estado com um modelo simples para fugacidade da fase sólida, foi possível para descrever certas regiões equilíbrios líquido-sólido de CO<sub>2</sub> + misturas de PEG, sob pressões moderadas (P <10MPa).

Ivanis *et al.*(2010) estudaram os equilíbrios líquido-líquido e líquido-sólido das soluções de polietilenoglicol e diversos solventes orgânicos polares e apolares a pressão atmosférica. O estudo sugeriu que o PEG possui a capacidade de ajustar a sua polaridade com a do solvente, apresentando uma boa solubilidade, tanto com compostos polares e apolares.

### **Medidas de equilíbrio com HFA-134a.**

KORDIKOWSKI *et al.* (1996), utilizaram o método acústico para estudar o comportamento líquido-vapor dos sistemas  $\text{CO}_2 + \text{HFA 134a}$  e  $\text{C}_2\text{H}_6 + \text{HFA 134a}$ . Os sistemas binários  $\text{CO}_2 + \text{HFA 134a}$  e  $\text{C}_2\text{H}_6 + \text{HFA 134a}$  exibiram um comportamento semelhante na faixa de temperatura em que os autores realizaram o estudo. Não foi observada transição líquido-líquido no sistema, então concluíram que ambos os sistemas pertencem ao diagrama de fases do tipo I, conforme classificado por VAN KONYNENBURG E SCOTT (1980). De acordo com o trabalho, o método acústico simples pode ser usado com eficácia para determinar curvas de equilíbrio líquido-vapor para sistemas binários, bem como sistemas onde encontram-se componentes puros.

DURAN-VALENCIA *et al.* (2001) obtiveram dados de equilíbrio líquido-vapor da mistura binária de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ )-1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a), a temperaturas entre 252,95 K e 292,95 K e pressões de até 2 MPa. Para obter dados experimentais, utilizou-se o método estático-analítico com a amostragem da fase líquida e vapor. Os dados foram correlacionados com a equação de estado de Peng-Robinson (PR) e as regras de mistura clássicas.

KUK *et al.* (2002) realizaram o estudo de equilíbrio de fases utilizando o sistema de gás HFA-134a + Polímero. Eles coletaram dados de comportamento de fase em temperaturas de 303,15 K a 373,15 K e a pressão de 3 MPa e 85 Mpa, em uma célula de volume variável, onde estudaram variáveis como temperatura, pressão, concentração de polímero, peso molecular do polímero para o sistema de poli (D, L-lactido) em clorodifluorometano, difluorometano, trifluorometano, e 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Os resultados indicaram que o clorodifluorometano foi o solvente com maior poder de solubiliade enquanto o trifluorometano o de menor poder de solubilidade. O poder de

solubilidade para o poli (ácido d, l-lactido) aumentou na ordem trifluorometano, difluorometano e 1,1,1,2-tetrafluoroetano, proporcionalmente ao seu momento de dipolo.

LIM *et al.* (2008), também obtiveram medidas de dados de equilíbrio líquido-vapor para o sistema binário de dióxido de carbono + 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) tais dados foram medidos na faixa de temperatura de 323 a 343,15K, por meio de um sistema de equilíbrio que fazia a circulação em que ambas as fases líquida e vapor, o CO<sub>2</sub> apresentou uma boa solubilidade no HFA-134a na faixa experimental estudada.

A solubilidade de vários gases dentre os CFC's e os HFC's, incluindo o HFA 134a em poliestireno foram investigadas por ARCE E AZNAR (2008) e modeladas em um intervalo de temperaturas de 293 à 553,15K e pressões de até 35MPa. A solubilidade de todos os gases, aumentam quase linearmente com pressão, exceto os CFC's em que a solubilidade aumenta em relação exponencialmente em relação a pressão, enquanto que a solubilidade de todos os gases em PS decresce com o aumento da temperatura..

LI *et al.* (2008) também estudaram a solubilidade de HFA-134a e HFA-152a em poliestireno, a temperaturas de 130, 150 e 190 °C, concluíram que a solubilidade de ambos os gases em PS aumenta com o aumento da pressão do sistema em todas as temperaturas, além disso a medida que a temperatura aumenta, a solubilidade diminui significativamente, de maneira similar ao que foi encontrado no trabalho realizado por ARCE e AZNAR (2008).

Na literatura podem ser encontrados diversos trabalhos utilizando diversos sistemas contendo o HFA-134a, como pode ser encontrado em alguns reviews (CHRISTOV E DOHRN, 2002; DOHRN *et al.*, 2010; FONSECA *et al.*, 2011).

## • *Capítulo 3*

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

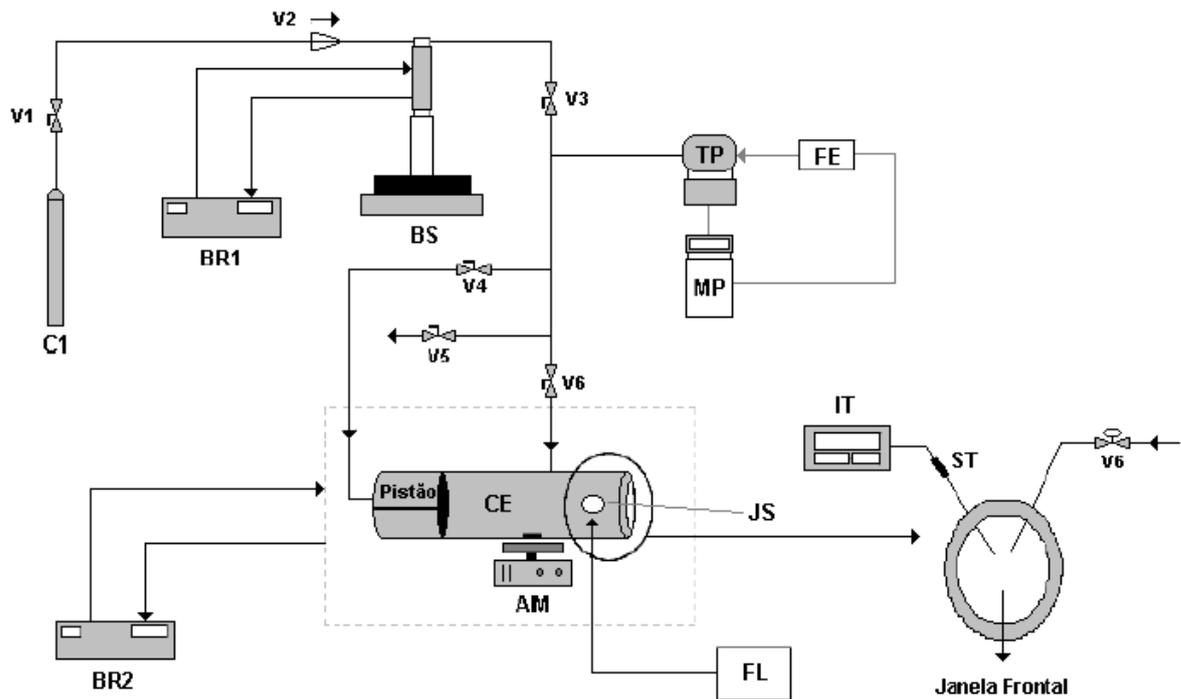
Neste capítulo são apresentados os materiais utilizados na realização dos experimentos e uma descrição detalhada do aparato experimental e do procedimento adotado para a obtenção dos dados de equilíbrio de fases a alta pressão.

#### **3.1 Materiais**

O gás, HFA-134a, utilizado sem tratamento prévio, contendo pureza de 99,9% . O PEG 1000 da Fluka , Mw 1000 e densidade de  $1.2 \text{ g.cm}^{-3}$  (20 °C) e PEG 2000, Mw 2000 e densidade de  $1.21 \text{ g.cm}^{-3}$  (20 °C) da Sigma, ambos com pressão de vapor  $< 0.01$  hPa a 20 °C, e utilizados sem purificação prévia.

#### **3.2 Aparato Experimental e Metodologia**

As medidas experimentais realizadas neste trabalho foram conduzidas em uma célula de volume variável com visualização, baseada no método estático sintético. A montagem e operação do aparato experimental foram baseadas no trabalho de LUCAS (2013). Todas as válvulas, conexões e tubos da unidade experimental foram utilizados seguindo as instruções dos manuais das marcas Hip e Swagelok. Na Figura 7 é apresentado um diagrama esquemático do aparato experimental utilizado neste trabalho.



**Figura 7** Diagrama esquemático do aparato experimental utilizado, onde (C1) cilindro de HFC-134a; (BR1) e (BR2) banhos de recirculação; (BS) bomba seringa; (CE) célula de equilíbrio; (JS) janelas de safira lateral e frontal; (IT) indicador de temperatura; (TP) transdutor de pressão.

A descrição do aparato experimental pode ser encontrada em trabalhos como os de OLIVEIRA *et al.*, 2000; NDIAYE *et al.*, 2001; DARIVA *et al.*, 2001; CORAZZA *et al.*, 2003; LANZA *et al.*, 2005; FERREIRA, 2010; PINTO, 2011; LUCAS, 2013, ROCHA *et al.*, 2013. Para o sistema de aquecimento da unidade deste trabalho, foi projetado um suporte de alumínio com canais no seu interior para a passagem de água para que o aquecimento/ resfriamento da célula, a qual se encaixa no orifício deste suporte.

### 3.3 Procedimento Experimental

O procedimento experimental adotado neste trabalho é o método estático sintético, cujo uso está documentado na literatura (OLIVEIRA *et al.*, 2000; NDIAYE *et al.*, 2001; DARIVA *et al.*, 2001; CORAZZA *et al.*, 2003; LANZA *et al.*, 2005; FERREIRA, 2010; PINTO, 2011; LUCAS, 2013). O procedimento consiste em:

- i) carregamento da célula de equilíbrio com quantidades conhecidas de soluto e solvente;
- ii) ajuste da temperatura quando o equilíbrio era do tipo LL e LLV e ajuste da pressão quando o equilíbrio era do tipo SL;
- iii) pressurização do sistema até a obtenção de um sistema monofásico quando o equilíbrio era do tipo LL ou LLV, ou ajuste da temperatura até o sistema ficar monofásico quando o equilíbrio era do tipo SL;
- iv) redução gradativa da pressão até o surgimento de uma nova fase quando o equilíbrio era do tipo LL ou LLV, ou redução gradativa da temperatura quando o equilíbrio era do tipo SL.

A redução gradativa da pressão e observação da transição de fases era realizada três vezes para uma mesma temperatura, de forma a serem obtidas três leituras distintas do mesmo ponto (triplicatas). Para análise das pressões de transição em outras composições a célula era descarregada e limpa, para ser então carregada com uma nova composição global conhecida. Portanto, cada composição analisada corresponde a um experimento diferente. Para os experimentos que apareciam transições do tipo SL, a pressão era fixada, e gradativamente abaixava-se a temperatura, até o surgimento do primeiro indicativo de fase sólida no sistema. A seguir é apresentada uma descrição detalhada do procedimento experimental adotado para as medidas de transição de fases.

O procedimento experimental iniciava-se com o carregamento do cilindro da bomba com o solvente (HFA-134a) proveniente do cilindro de armazenamento (C1). A quantidade de solvente no interior da bomba deveria ser grande o suficiente para alimentar o interior da célula e ainda servir como fluido de pressurização. Para a carga da bomba, usualmente, a válvula V1 do cilindro era aberta durante 5 horas, nesse

processo a temperatura da camisa que reveste o cilindro da bomba era mantida a 283,15K, através do ajuste da temperatura no banho de recirculação (BR1).

Depois de completado o procedimento de carga do cilindro da bomba, a pressão da linha era ajustada em cerca de 82,3 bar. Para tal, abria-se a válvula V3 mantendo-se as outras válvulas, V4, V5 e V6 fechadas e ajustava-se essa pressão na bomba. Essas condições de pressão e temperatura eram usadas uma vez que o volume de HFA-134a a ser adicionado ao sistema era calculado a partir de sua densidade nestas condições. A estabilização do sistema levava cerca de 30 minutos e se dava no momento em que o fluxo de escoamento indicado pela bomba era nulo.

Enquanto a pressão e a temperatura na bomba estabilizavam, procedia-se a montagem pistão e do fundo da célula de equilíbrio. Todas as conexões da célula eram envoltas em fita veda-rosca para evitar o desgaste das peças pelo contato metal-metal. Após a montagem inicial, era então pesada a massa de PEG desejada, juntamente com a barra magnética usada para agitar a mistura durante o experimento e, em seguida, era então montada a parte da frente da célula. Logo após, a célula era colocada dentro do suporte de alumínio utilizado como camisa da célula.

Na seqüência célula de equilíbrio era conectado à linha de processo, iniciava-se pela conexão do termopar e, em seguida, a linha de alimentação era conectada à célula. Por medida de segurança, a linha proveniente da válvula V4 (linha que pressuriza a célula) não era conectada antes que o processo de alimentação de solvente fosse terminado. Isso porque, com o interior da célula vazio, uma abertura equivocada de V4 poderia trazer o pistão pra frente, danificando o termopar e/ou a janela frontal.

Após a conexão do termopar e da linha de alimentação de solvente e com a linha já estabilizada, iniciava-se o procedimento de alimentação do HFA-134a. Para isso, anotava-se o volume inicial de solvente contido na bomba e alimentava-se o fluido por meio do manuseio vagaroso da válvula micrométrica V6 até atingir um volume final na bomba, previamente calculado para fornecer a composição global desejada. As quantidades de soluto e solvente eram calculadas de tal forma que se tivesse para a composição global desejada um volume de mistura no interior da célula de aproximadamente 9,5 mL. Durante a alimentação do solvente as conexões entre a célula e a linha eram averiguadas para detecção de possíveis vazamentos, utilizavam-se

algumas gotas de detergente nestas conexões para ajudar na visualização da formação de bolhas.

Na sequência, a linha de pressurização da célula era conectada. No suporte de alumínio conectavam-se as mangueiras que permitiam a circulação da água de aquecimento vinda do banho de recirculação BR2. A temperatura do banho era então ajustada no valor desejado.

Antes de abrir a válvula V4, válvula que pressuriza o fundo do pistão, toda a linha era despressurizada até aproximadamente 20 bar, para evitar a alta diferença de pressão entre o interior da célula e a linha de processo. Após a redução da pressão a válvula V4 era aberta vagarosamente para permitir o livre deslocamento do pistão no interior da célula.

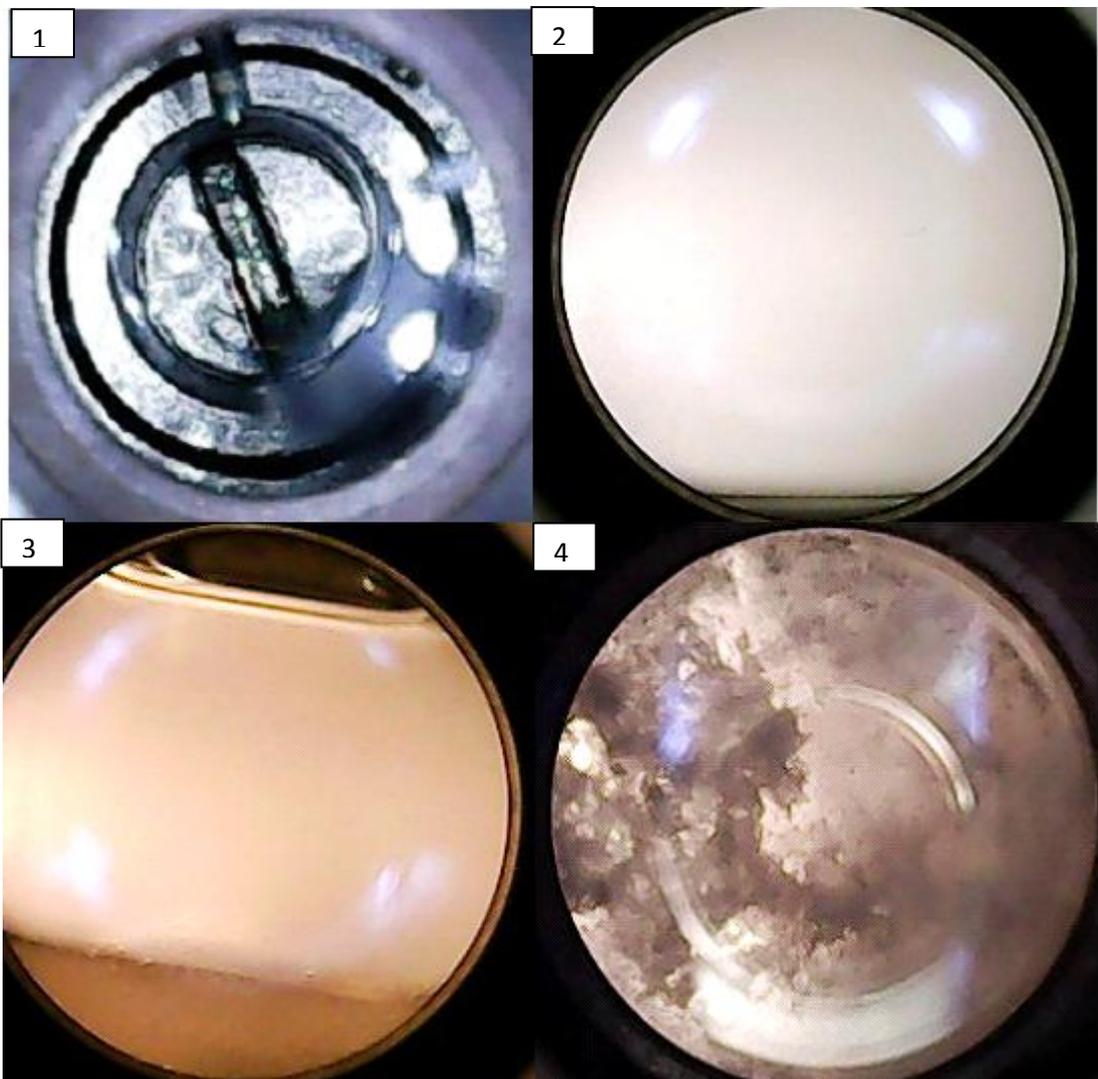
Iniciava-se então o procedimento para deixar o sistema monofásico. Com a temperatura do sistema já estabilizada no valor desejado e o agitador magnético ligado, a célula era pressurizada gradativamente de 10 em 10 bar até a visualização de uma única fase. Nesse momento era iniciada a medição do equilíbrio de fases através da redução da pressão da bomba, até que o surgimento de uma segunda fase fosse visualmente detectado (turbamento ou bolhas). A taxa de redução de pressão colocada na bomba foi de 4 bar/min.

No momento em que ocorria o surgimento de uma nova fase, anotava-se a pressão e a temperatura observadas. Essa condição de temperatura e de pressão em que ocorre o início da transição de fases, juntamente com a composição global, constituem um ponto no diagrama de fases. Na sequência, a temperatura era levada a outro valor e todo o processo de medição era repetido.

Após o término das medições, algumas medidas de segurança eram tomadas durante a desmontagem da célula. Primeiramente, a bomba era totalmente despressurizada até atingir a pressão de vapor do HFA-134a . A válvula V3 era então fechada, para isolar o sistema da bomba. Na sequência, a válvula V5 era aberta para aliviar a pressão existente na linha, com isso o fundo do pistão ficava em pressão atmosférica. A linha traseira era desconectada primeiramente, depois desconectava-se a linha de alimentação do solvente vagarosamente, já que o interior da célula ainda

encontrava-se numa pressão maior que a ambiente. O termopar era então desconectado, a célula era retirada do suporte de alumínio, desmontada e lavada.

Para a obtenção dos dados de transição sólido-fluido utilizou-se uma metodologia similar a apresentada por MCHUGH E YOGAN (1984) e FAVARETO *et al.* (2008). O procedimento adotado é análogo ao apresentado para as transições entre fases fluidas, a diferença fundamental está no fato de que a temperatura é variada enquanto a pressão permanece constante. Na figura 8 são mostradas imagens dos tipos de equilíbrio encontrados neste trabalho.



**Figura 8** Tipos de equilíbrios encontrados para o sistema PEG/HFA nas condições investigadas neste trabalho. 1- Sistema homogêneo, 2- Líquido-líquido, ELL; 3- líquido-líquido-vapor, ELLV; 4- sólido-líquido ESL.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta sessão serão mostrados os resultados obtidos a para o comportamento de fases do PEG 1000 e PEG 2000 com o HFA-134a. Sabendo-se que as transições de fase dos tipos LL e SL são transições bastante sensíveis às variações de pressão e temperatura, foi feito antes do início dos experimentos a calibração do termopar e do transdutor de pressão para a obtenção de dados experimentais mais confiáveis.

### 4.1 PEG 1000

A Tabela 1 apresenta os dados de equilíbrio de fases para o sistema HFA 134a + PEG 1000, foram realizadas medidas a 1,40%, 2,49%, 4,74% e 6,95% em massa de PEG, pois em concentrações mais altas do mesmo não foi possível obter a homogeneidade do sistema, levando se em consideração que a bomba de seringa utilizada possui um limite de 300 bar, e nas temperaturas de 20, 40 e 60° C aproximadamente Os valores de pressão de transição apresentados nesta tabela são de fato valores médios de pelo menos duplicatas dos experimentos e são apresentados juntamente com o desvio padrão de cada medida. Para este sistema, ELL e ELLV foram observados.

**Tabela 1** Dados de equilíbrio LL e LLV para o PEG 1000 a variadas composições

---

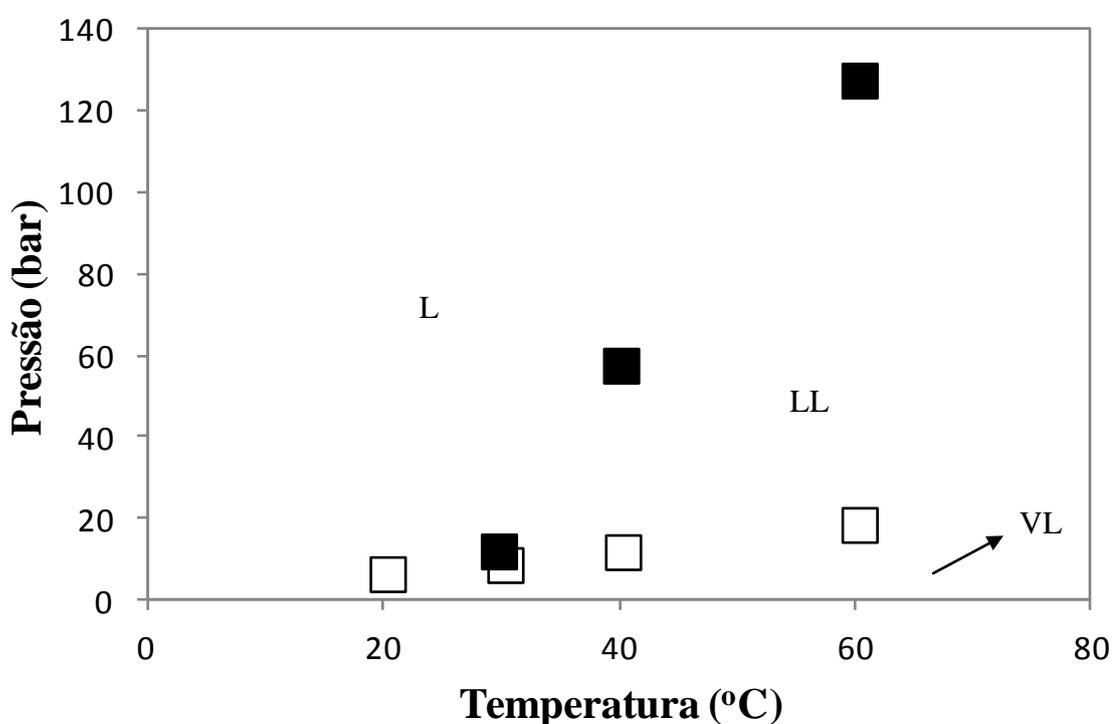
wt% PEG: 1,40	
ELL	EVLL

---

T (°C)	P (bar)	T (°C)	P (bar)
61,15	82,4 ± 0,8	20,0	10,3±0,3
		40,0	15,6±0,1
		60,3	21,3±0,3
wt% PEG: 2,49			
ELL		EVLL	
T (°C)	P (bar)	T (°C)	P (bar)
29,7	12,0±0,4	20,2	6,4±0,3
40,0	57,6±0,6	30,2	8,7±0,4
60,3	127,6±0,4	40,2	11,8±0,1
		60,3	18,5±0,2
wt% PEG: 4,74			
ELL		EVLL	
T (°C)	P (bar)	T (°C)	P (bar)
20,8	26,3±0,3	20,8	6,7±0,2
40,2	129,1±0,4	40,2	14,5±0,3
60,1	213,2±0,6	59,8	19,7±0,2
wt% PEG: 6,95			
ELL		EVLL	
T (°C)	P (bar)	T (°C)	P (bar)
20,1	42,9±0,3	20,1	4,8±0,2
40,1	153,0±0,3	40,2	9,7±0,4
59,9	217,8±0,3	60,2	17,1±0,3

A Figura 9 apresenta uma projeção no plano P-T das medidas experimentais obtidas para o sistema PEG + HFA-134 a  $w_{\text{PEG}} = 2,49\%$ . Pode ser observado que a solubilidade do gás em PEG diminui com o aumento da temperatura e aumenta com o aumento da pressão. Em geral, os sistemas compostos por polímeros apresentam regiões

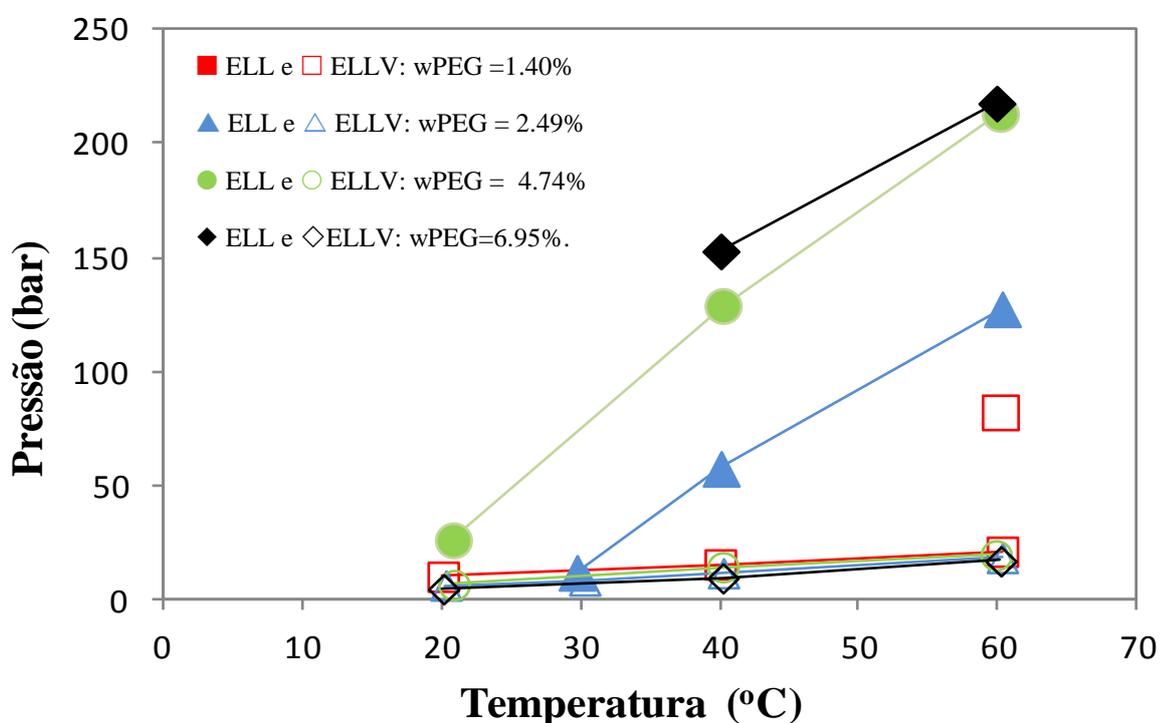
de equilíbrio líquido-líquido denominadas *lower critical solution temperature* (curvas LCST). Nestas, um aumento de temperatura do sistema diminui a solubilidade do polímero (SCHMALJOHANN, 2006). Para a solubilidade do polímero em HFA-134a, ocorre a diminuição da solubilidade em função da temperatura devido à alteração da polaridade e consequente predominância das interações hidrofóbicas. Ademais, o aumento da temperatura induz uma diminuição da densidade do solvente, fazendo com que sejam necessárias maiores pressões para manter um mesmo nível de solubilidade. Já o aumento da pressão favorece a solubilização do polímero pelo incremento da densidade do solvente..



**Figura 9** Dados de equilíbrio para o sistema HFA 134a / PEG 1000 com %p/p de PEG de 2.49. (□)=ELLV e (■)=ELL.

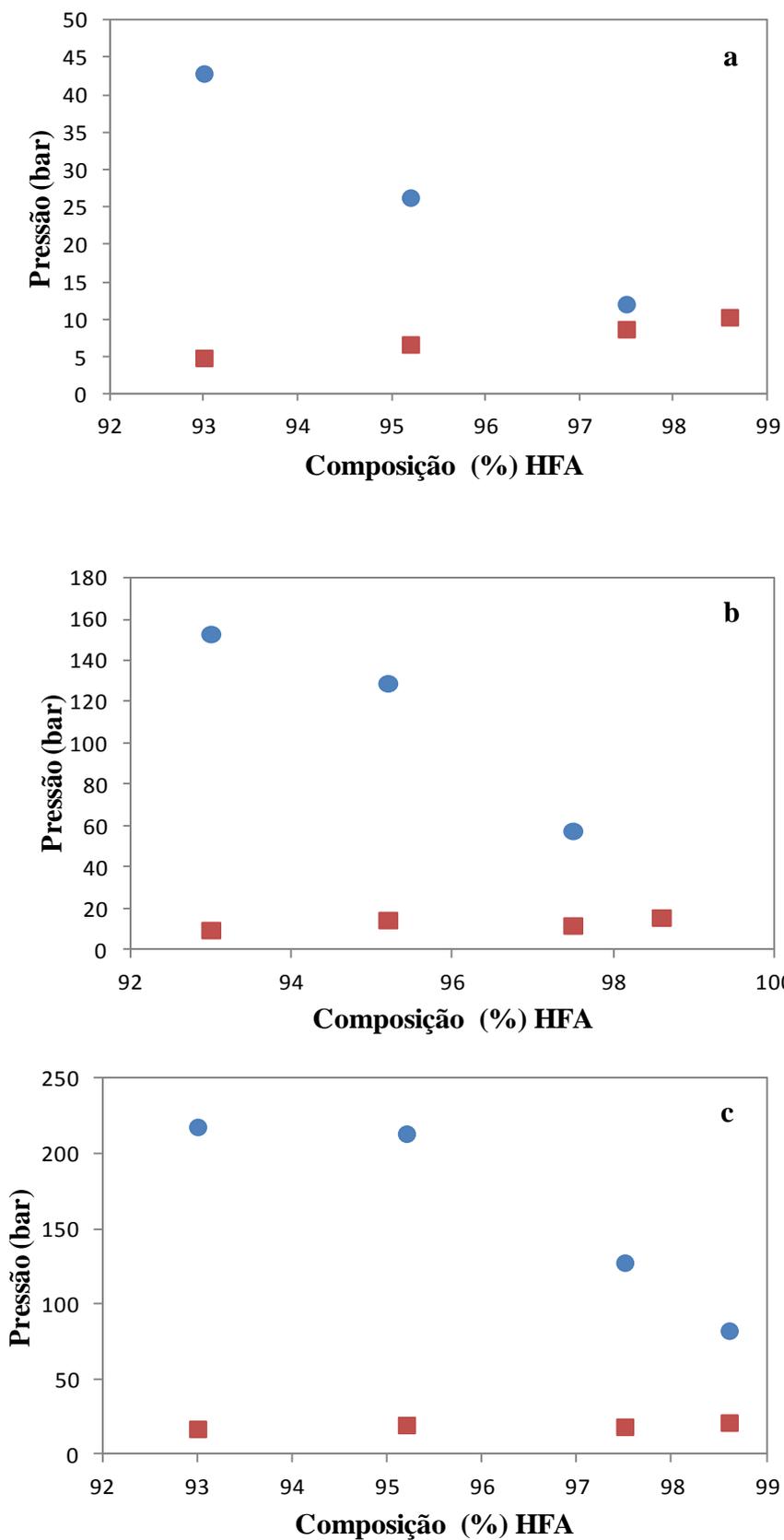
Podem ser observadas regiões na figura que representam tanto os equilíbrios LL quanto o LLV, a variadas composições. A região abaixo da linha LV é constituída por duas fases, uma líquida e outra vapor. A região que se estende entre a linha de LV e a curva LL é a região de imiscibilidade líquido-líquido, na qual existem duas fases líquidas distintas. Acima das curvas LLV e LL há a ocorrência de uma única fase.

A figura 10 apresenta o plano P x T com as curvas de LL e LLV para varias composições medidas em isotermas de 20°C, 40°C e 60°C.



**Figura 10** Dados de equilíbrio de fases do sistema HFA 134a + PEG 1000 a diferentes composições de PEG.

Na figura 11 estão plotados os dados experimentais de P-xy para o PEG 1000 em HFA. Nos resultados obtidos para a menor concentração mássica de PEG 1000 estudada wPEG= 1,39%, a temperaturas de 20 e 40°C, somente foi observado um tipo de transição de fases, o ELLV ao passo que na temperatura mais alta estudada, 60°C, o equilíbrio do tipo ELL foi também obtido. Percebe-se que com o aumento da temperatura, o LCEP (ponto onde as curvas de ELLV e ELL se interceptam) é deslocado para a direita ou para maiores frações mássicas de solvente, causando assim o aparecimento do LLV somente na temperatura mais alta.



**Figura 11.** Diagrama pressão versus composição para o sistema PEG 1000/HFA (a) 20 (b) 40 e (c) 60°C ELLV (■) /ELL (◆)

## 4.2 PEG 2000

As medidas experimentais para o sistema HFA 134a + PEG 2000 foram realizadas em composições de 1,39%, 2,80%, 3,89% e 7,04% em massa de PEG pois em concentrações mais altas do mesmo não foi possível obter a homogeneidade do sistema, levando-se em consideração que a bomba de seringa utilizada possui um limite de 300 bar, e nas temperaturas de 30°C, 40°C e 60°C. A Tabela 3 apresenta os resultados das transições de fases para tal sistema. Para este sistema, foram também observadas o aparecimento de uma fase sólida em temperaturas menores do que 25°C. Para estas condições, os dados foram mensurados obtendo-se a temperatura de transição de fases mantendo a pressão constante, ao passo que para os outros tipos de equilíbrio, a temperatura foi mantida constante monitorando-se a pressão de transição de fases.

**Tabela 2** Dados dos equilíbrios LL, LLV e SL para o PEG 2000 a variadas composições.

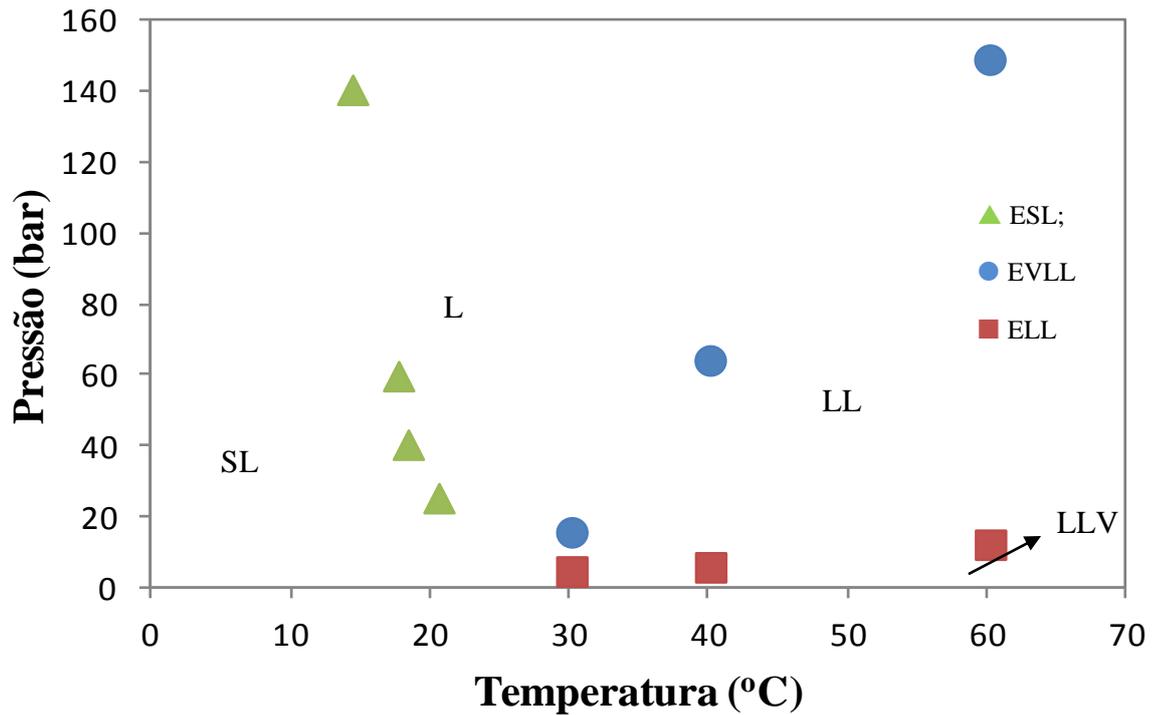
wt% PEG: 1,39					
ELL		EVLL		ESL	
T (°C)	P (bar)	T (°C)	P (bar)	P (bar)	T (°C)
30,1	15,6±0,6	30,1	4,6±0,2	18,8	40,4±0,2
40,1	64,2± 0,3	40,1	5,8±0,2	17,7	59,8±0,3
60,2	149,1± 0,3	60,2	12,1±0,1	20,6	25,3±0,3
				14,4	140,6±0,1
wt% PEG: 2,80					
ELL		EVLL		ESL	
T (°C)	P (bar)	T (°C)	P (bar)	P (bar)	T (°C)
30,1	82,5±0,5	30,4	6,1±0,1	80,5	23,65±0,4
40,1	136,8±0,4	40,1	9,4±0,2	100,8	22,7±0,2
60,3	249,3±0,5	60,2	14,7±0,2	140,4	21,7±0,2
				230,7	20,8±0,3

wt% PEG: 3,89					
ELL		EVLL		ESL	
T (°C)	P (bar)	T (°C)	P (bar)	P (bar)	T (°C)
29,8	118,3±0,1	30,2	7,7±0,3	130,4	26,6±0,1
40,2	186,7±0,5	40,2	10,7±0,2	150,4	23,9±0,1
60,2	298,1±0,3	60,3	19,6±0,3	170,2	22,3±0,2
				220,6	22,4±0,3
				271,6	22,5±0,4

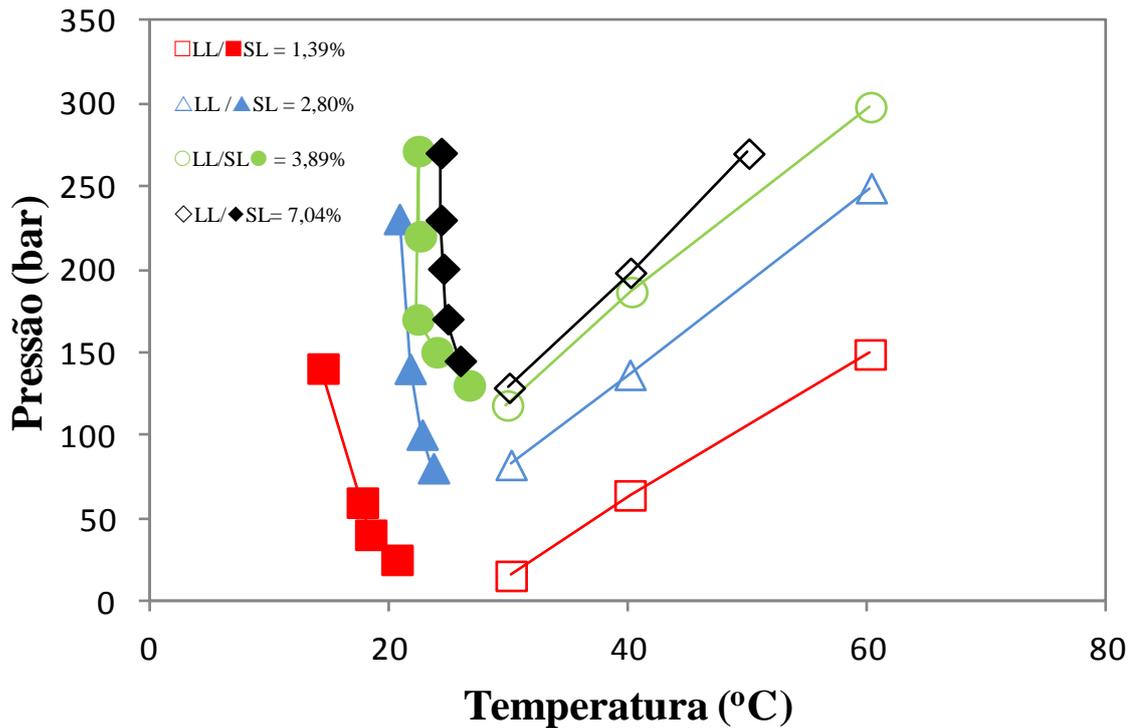
wt% PEG: 7,04					
ELL		EVLL		ESL	
T (°C)	P (bar)	T (°C)	P (bar)	P (bar)	T (°C)
30,0	128,9±0,5	29,7	4,5±0,2	145,2	25,9±0,3
40,1	198,3±0,2	40,1	6,9±0,4	170,4	24,8±0,4
50,0	270,1±0,4	50,0	10,6±0,4	200,7	24,5±0,3
				230,1	24,3±0,2
				270,5	24,3±0,2

A Figura 12 apresenta as medidas de equilíbrio LL, LLV e SL, para o sistema HFA 134a + PEG 2000 na composições 1,39% de PEG, A região abaixo da linha LV é constituída por duas fases, uma líquida e outra vapor, A região que se estende entre a linha de LLV e a curva LL é a região de imiscibilidade líquido-líquido na qual existem duas fases líquidas distintas, Acima das curvas LLV e LL há a ocorrência de uma única fase, líquida ou vapor, dependendo da região, A esquerda da curva SL, o sistema se encontra em fase líquida e sólida, Pode-se observar que na região trifásica as pressões se encontram muito baixas (próximo à pressão de vapor do solvente), enquanto que os equilíbrios LL e SL ocorre a pressões mais elevadas O ponto de intersecção de ESL e curvas ELL denota o end point da curva SL,



**Figura 12** Dados experimentais do equilíbrio de fases para o sistema HFA 134a + PEG 2000 ( $w_{\text{PEG}} = 1,39\%$ ).

A Figura 13 mostra o comportamento das composições no equilíbrio de fase para diferentes composições de PEG 2000 em HFA 1,39 %, 2,80 %, 3,89% e 7,04% em massa de PEG, Percebe-se que com o aumento da composição do polímero, o ESL é deslocado para temperaturas mais elevadas, A composição também induz um incremento na pressão de miscibilidade do sistema, aumentando também as curvas de transição ELL,

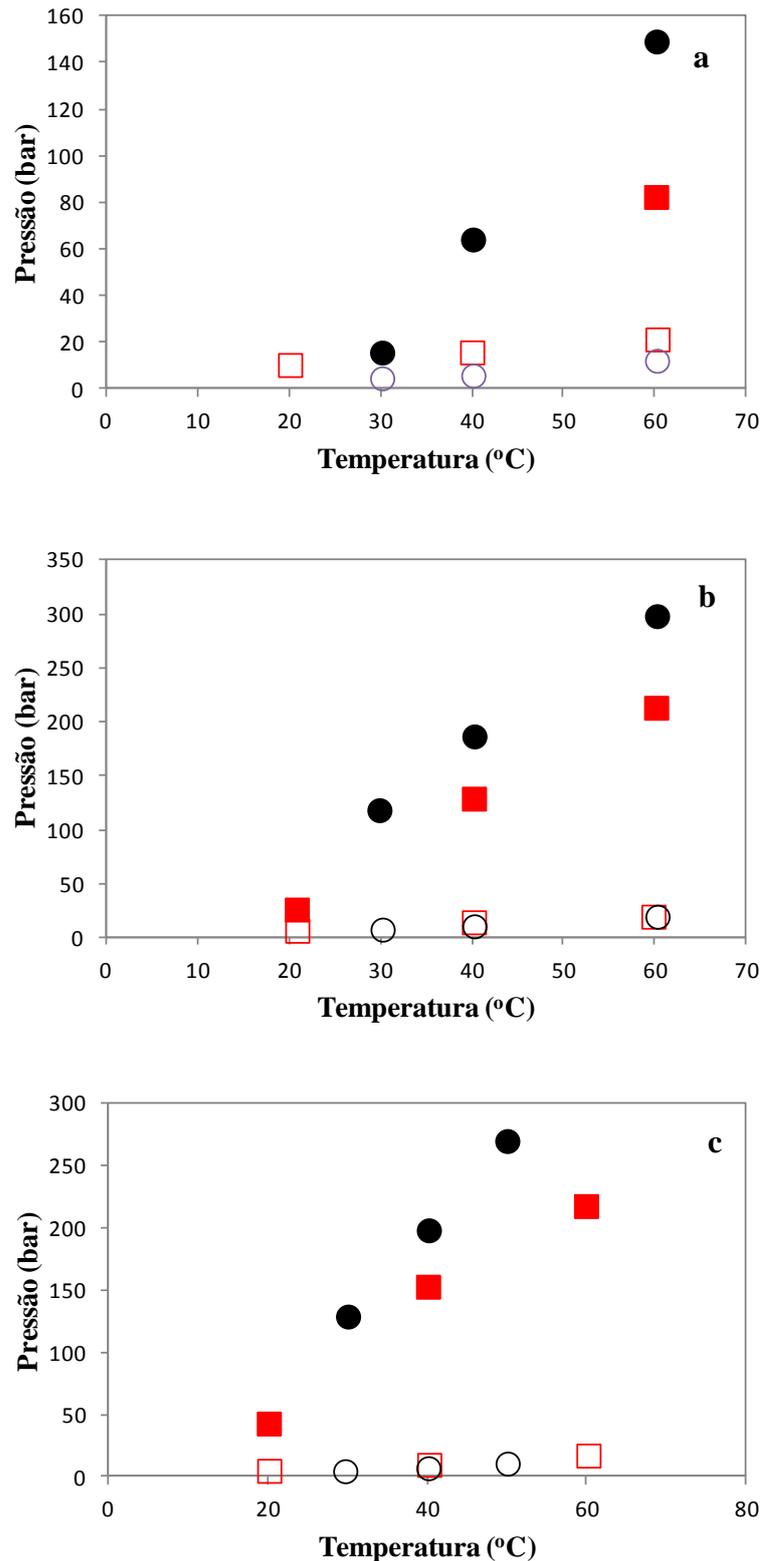


**Figura 13** Dados do equilíbrio de fases (ESL e ELL) para o sistema HFA 134a + PEG 2000 a diferentes temperaturas, pressões e composição.

#### 4,3, PEG 1000 e PEG 2000

A comparação das Tabelas 1 e 2 indica que a fase sólida não foi observada para o sistema do PEG1000 dentro da faixa experimental investigada, Estes resultados sugerem que o peso molecular do PEG é influência na temperatura de solidificação do polímero na solução,

A Figura 14 apresenta uma comparação das curvas de ELLV e ELL para ambos os PEGs em HFA, Os resultados encontrados neste trabalho evidenciam claramente uma pronunciada influência do peso molecular do PEG sobre o comportamento de fases dos sistemas PEG / HFA,



**Figura 14** Influencia do peso molecular do PEG nos diagramas de fase de misturas PEG/HFA,s PT para os distintos PEG 1000 ELLV (□) /ELL (■) e 2000 ELLV (○)/ ELL (●) (a) w%PEG 1000 = 1,40 e wPE G 2000=1,39, (b) w%PEG 1000= 4,74 e w%PEG 2000= 3,89 e (c) w%PEG1000 = 6,95 e w%PEG2000 = 7,04

WEIDNER *et al*, (1997) realizaram medidas de equilíbrio de fases utilizando PEG com massas molares de 1,500, 4,000, 8,000 e 35,000 g.mol<sup>-1</sup> em CO<sub>2</sub> e verificaram que a solubilidade do CO<sub>2</sub> em PEG é dependente da temperatura e pressão e praticamente independente da massa molar do mesmo, Resultados similares foram obtidos por Wiesmet *et al*, 2000 que também sugerem que a influência da massa molar do polímero é pouco significativa em sistemas contendo PEG em Propano, PEG em Nitrogênio e PEG em CO<sub>2</sub>,

Por outro lado, GULARI *et al*, (1990) encontraram que a solubilidade do PEG em CO<sub>2</sub> é bastante dependente da massa molecular, onde mantendo a temperatura e a pressão fixas, quanto maior o peso molecular do PEG, maiores pressões foram necessárias para solubilizar o polímero,

Os pontos terminais das curvas de ELL e ESL e para cada uma das composições são apresentadas na Tabela 3, Pode ser observado que a composição do PEG tem um efeito pronunciado sobre estes end points, e, conseqüentemente, sobre todo o comportamento de fase do sistema PEG2000/HFA,

**Tabela 3** Pontos terminais para os sistemas PEG 1000/HFA e PEG2000/HFA,  
VLL end point para o sistema PEG 1000/HFA

PEG Wt %	T	P
1,40		
2,49	27,58	6,89
4,74	15,63	5,36
SVL end point para o sistema PEG 2000/HFA		
PEG Wt%	T	P
2,80	23,97	47,98
3,89	27,28	106,20
7,04	26,38	102,82

## **5 CONCLUSÃO**

Foi investigado o comportamento de fase do refrigerante HFA-134a em massas molares de PEG de 1000 e 2000, a diferentes temperaturas (20, 40 e 60 ° C), com concentrações de massa diferentes de PEG ( $w_{\text{PEG}} = 1,5$  até 7,5%) e pressões de até 300 bar, Os resultados indicaram que o aumento da pressão e da temperatura tem efeitos positivos e negativos, respectivamente, sobre a solubilidade do PEG em HFA-134a, em ambos os pesos moleculares, pois o aumento da temperatura provoca uma redução na densidade do solvente, fazendo-se com que sejam necessárias pressões mais elevadas para manter o mesmo grau de solubilidade, Nas experiências de PEG 2000 aconteceu o equilíbrio de tipo SL, o que não aconteceu para o PEG 1000 por causa do tamanho da cadeia de polímero,

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBINI L. T., Solubilidade do Biopolímero PCL em solventes para aplicação no processo de microencapsulação, **Universidade Federal do Paraná, UFPR, 2012.**

ANNUNZIATA, O.; LOMAKIN, A.; PANDE, J.; OGUN, O.; BENEDEK, G, B, Effect of Polyethylene Glycol on The Liquid–Liquid Phase Transition in Aqueous Protein Solutions, *Biophysics*, 99(22), p, 14165–14170, 2002,

ARCE-CASTILLO, P, F., **Modelagem do equilíbrio multifásico e de fenômenos críticos em sistemas ternários contendo dióxido de carbono + polímero + cosolvente usando equações de estado**, Tese de Doutorado, Unicamp-SP, (2005),

ARCE, P.; AZNAR, M, Modeling of Phase Equilibrium of Binary Mixtures Composed by Polystyrene and Chlorofluorocarbons, Hydrochlorofluorocarbons, Hydrofluorocarbons and Supercritical Fluids Using Cubic and Non-Cubic Equations of State, *Journal of Supercritical Fluids*, 45, p, 134–145, 2008,

BAILEY, F, E.; KOLESKE, J, V, **Poly (ethylene oxide)**, 2<sup>a</sup> ed, New York: Academic Press, 1976,

BERGEOT, V.; TASSAING, T.; BESNARD, M.; CANSELL, F.; MINGOTAUD, A, F, Anionic Ring-Opening Polymerization of E-Caprolactone in Supercritical Carbon Dioxide: Parameters Influencing the Reactivity, *Journal of Supercritical Fluids*, 28, p, 249–261, 2004,

BORGES, G, ; JUNGS, A, ; FRANCESCHI, E ; CORAZZA, F,C, ; CORAZZA, M, L, ; OLIVEIRA, J, V, ; DARIVA, C, High-Pressure Vapor-Liquid Equilibrium Data for Systems Involving Carbon Dioxide + Organic Solvent + beta-Carotene, *Journal of Chemical and Engineering Data*, v, 52, p, 1437-1441, 2007,

BYUN, H,S,, Phase Behavior of Poly(ethylene glycol) in Supercritical CO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>, and C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>, *Industrial & Engineering Chemistry Research* v, 12, n, 6, (2006) 893-899

CASSEL, E, **Equilíbrio de Fases a Altas Pressões de Sistemas Contendo Hidrocarbonetos e Dióxido De Carbono**, Tese de Doutorado, DEP/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 1998,

CHRISTOV M., DOHRN R., High-Pressure Fluid Phase Equilibria Experimental Methods and Systems Investigated, (1994–1999), *Fluid Phase Equilibria*, 202, p, 153–218, 2002.

CRUZ M. C. P., **Influencia do poli(etileno glicol) (PEG) no processo de microencapsulação da oxitetraciclina no sistema alginato/quitosana : modelamento 'in vitro' da liberação oral**, Faculdade de Engenharia Química – FEQ, 2004

CONTI, D.; BHARATWAJ, B; BREWER, D AND DA ROCHA, S,R,P, "Propellant-based Inhalers for the Non-invasive Delivery of genes to the Lungs", *Journal of Controlled Release*, 2012, 157, 406-417

CORAZZA, M, L.; CARDOZO FILHO, L, C.; ANTUNES, O, A, C.; DARIVA, C, Phase Behavior of the Reaction Medium of Limonene Oxidation in Supercritical Carbon Dioxide, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 42, p, 3150–3155, 2003,

DARIVA, C., **Equilíbrio de Fases a Altas Pressões em Sistemas com Prolipropilenos, Dados Experimentais e Modelagem SAFT**, Tese de Doutorado, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2000,

DEFAY, R., PRIGOGINE, I., **Surfacial Tension and Adsorption**, 1<sup>a</sup> ed., London: Longmans, 1966 ,

DOHRN, R.; BRUNNER, G, High-Pressure Fluid-Phase Equilibria: Experimental Methods and Systems Investigated (1988-1993), *Fluid Phase Equilibria*, 106, p, 213–282, 1995,

DOHRN R., PEPPER S., FONSECA J, M, S., High-Pressure Fluid-Phase Equilibria: Experimental Methods and Systems Investigated (2000–2004), *Fluid Phase Equilibria*, 288, p, 1–54, 2010,

DONALDSON, M, E.; DRAUCKER, L, C.; BLASUCCI, V, Liquid–Liquid Equilibria of Polyethylene Glycol (PEG) 400 and CO<sub>2</sub> with Common Organic Solvents, *Fluid Phase Equilibria*, 277(2), p, 81–86, 2009,

DUARTE, A,R,C.; DUARTE, C,M,R, *Current Trends of the Supercritical Fluid Technology in the Pharmaceutical, Nutraceutical and Food Processing*, Bentham Science Publishers, 2013,

DURAN-VALENCIA, C.; POINTURIER, G.; VALTZ, A.; GUILBOT, P.; RICHON, D, Vapor-Liquid Equilibrium (VLE) Data for the Carbon Dioxide (CO<sub>2</sub>)+ 1,1,1,2-Tetrafluoroethane (R134a) System at Temperatures from 252,95 K to 292,95 K and Pressures up to 2 MPa, *Journal of Chemical Engineering Data*, 47(1), p, 59–61, 2001,

ELVASSORE, N.; FLAIBANI, M.; BERTUCCO, A, Thermodynamic Analysis of Micronization Processes From Gás-Saturated Solution, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 42, p, 5924–5930, 2003,

FAVARETO, R.; CABRAL, V, F.; CORAZZA, M, L.; CARDOSO FILHO, L, Vapor-Liquid and Solid-Fluid Equilibrium for Progesterone Plus CO<sub>2</sub>, Progesterone Plus Propane, and Progesterone Plus N-Butane Systems at Elevated Pressures, *The Journal of Supercritical Fluids*, 45, p, 161–170, 2008,

FERREIRA, F, M, **Equilíbrio de Fases a Altas Pressões do Ácido Láurico e Metanol em CO<sub>2</sub>**, Dissertação de mestrado, PPGEQ/UFPR, Curitiba, PR, Brasil, 2010,

FOLIE, B.; RADOSZ, M, Phase equilibria in high-pressure polyethylene technology, *Industrial & Engineering Chemistry Research* v, 34, p, 1501-1516, 1995,

FONSECA, J, M, S.; DOHRN, R.; PEPPER, S, High-Pressure Fluid-Phase Equilibria: Experimental Methods and Systems Investigated (2005–2008), *Fluid Phase Equilibria*, 300, p, 1–69, 2011,

FORNARI, R, E.; ALESSI, P.; KIKIC, I, High Pressure Fluid Phase Equilibria: Experimental Methods and Systems Investigated (1978–1987), *Fluid Phase Equilibria*, 57, p, 1–33, 1990,

FORTE, R.; DIBBLE, C, The Role of International Environmental Agreements in Metered-Dose Inhaler Technology Changes, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 20, p, 104–217, 1999,

GIROTRA P, SINGH SK, NAGPAL K, Supercritical fluid technology: a promising approach in pharmaceutical research, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2013, 18(1):22-38,

GOURGOUILLON, D.; NUNES DA PONT, M, High Pressure Phase Equilibria for Poly(Ethylene Glycol)s + CO<sub>2</sub>: Experimental Results and Modelling, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 1(23), p, 5369–5375, 1999,

GULARI, E.; DANESHVAR, M.; KIM, S, High-Pressure Phase Equilibria of Poly(ethylene glycol) –Carbon Dioxide Systems, *The Journal of Physical Chemistry*, 94, p, 2124–2128, 1990,

IVANIS G,R,, VUKSANOVIC J,M,, CALADO M,S,, KIJEVCANIN M,LJ,, SERBANOVIC S,P,, VISAK Z,P,; Liquid–liquid and solid–liquid equilibria in the solutions of poly(ethylene glycol) with several organic solvents, *Fluid Phase Equilibria* 316 (2012) 74– 84,

JARMER, D, J.; LENGSELD, C, S.; RANDOLPH, T, W, Manipulation of Particle Size Distribution of Poly(L-Lactic Acid) Nanoparticles with a Jet-Swirl Nozzle During Precipitation with a Compressed Antisolvent, *Journal of Supercritical Fluids*, 27, p, 317–336, 2003,

JIAO, Y.; UBRICH, N.; MARCHAND-AVIER, M.; VIGNERON, C.; HOFFMAN, M.; LECOMPTE, T. & MAINCENT, P, In Vitro and in Vivo Evaluation of Oral Heparin-Loaded Polymeric Nanoparticles in Rabbits, *Circulation*, 105, p, 230–235, 2002,

JU D., SHRIMPTON J., HEARN A., The effect of reduction of propellant mass fraction on the injection profile of metered dose inhalers, *International Journal of Pharmaceutics*, 391 (2010) 221–229,

KORDIKOWSKI, A.; ROBERTSON, D, G.; AGUIAR, A, I, R.; POPOV, V, K.; HOWDLE, S, M.; POLIAKOFF, M, Probing Vapor/Liquid Equilibria of Near-Critical Binary Gas Mixtures by Acoustic Measurements, *Journal of Physical Chemistry*, 100, p, 9522–9526, 1996,

KUK, Y, M.; CHUL LEE, B.; LEE, Y, W.; LIM, J, S, High-Pressure Phase Behavior of Poly(D,L-lactide) in Chlorodifluoromethane, Difluoromethane, Trifluoromethane, and 1,1,1,2-Tetrafluoroethane, *Journal of Chemical Engineering Data*, 47, 575–581, 2002,

LANZA, M.; NDIAYE, P, M.; TAVARES, F, W.; OLIVEIRA, D.; DARIVA, C.; OLIVEIRA, J, V, Phase Behavior of Castor Oil in Compressed Propane and n-Butane, *The Journal of Supercritical Fluids*, 34, 215–221, 2005,

LEE, G, R.; BITHELL, T, C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J, W, & LUKENS, J, N, **Wintrobe'S Clinical Hematology**, Philadelphia: Lee & Febiger, 1993,

LI, G.; LEUNG, S, N.; HASAN, M, M.; WANGA, J.; PARK, C, B.; SIMHA, R, A Thermodynamic Model for Ternary Mixture Systems—Gas Blends in a Polymer Melt, *Fluid Phase Equilibria*, 266, p, 129–142, 2008,

LI, J, Synthesis of Polyethyleneglycols (PEGs): Derivatives and Applications in Biomaterials, *BME*, 430, 2001,

LIM, S, J.; JIN, J, M.; YOO, K, P, VLE Measurement for Binary Systems of CO<sub>2</sub> + 1,1,1,2-Tetrafluoroethane (HFC-134a) at High Pressures, *Journal of Supercritical Fluids*, 44, p, 279–283, 2008,

LOPES, J, A, GOURGOUILLO, D.; PEREIRA, P, J, On the Effect of Polymer Fractionation on Phase Equilibrium in CO<sub>2</sub> + Poly(Ethylene Glycol)s Systems, *Journal of Supercritical Fluids*, 16(3), p, 261–267, 2000,

LOH, W, Formulação de creme de barbear e propriedades do polietilenoglicol, American Chemical Society, 1999,

LUCAS M, A., **Desenvolvimento de ferramentas para estudo do Comportamento de fases em sistemas a alta pressão contendo Petróleo e CO<sub>2</sub>: fracionamento e espectroscopia NIR** Dissertação de Mestrado, UNIT – PEP, 2013,

MARTÍN, A.; PHAM, H, M.; KILZER, A.; KARETH, S.; WEIDNER, E, Phase Equilibria of Carbon Dioxide + Poly Ethylene Glycol + Water Mixtures at High Pressure: Measurements and Modelling, *Fluid Phase Equilibria*, 286, p, 162–169, 2009,

MCHUGH, M, A., YOGAN, T, J, 3-Phase Solid Liquid Gas Equilibria for 3 Carbon-Dioxide Hydrocarbon Solid Systems, 2 Ethane Hydrocarbon Solid Systems, and 2 Ethylene Hydrocarbon Solid Systems, *Journal of Chemical Engineering Data*, 29, p, 112–115, 1994,

McHUGH, M, A., KRUKONIS, V, J, **Supercritical Fluid Extraction, Principles and Practice**, 2<sup>a</sup> ed., Boston: Butterworth-Heinemann, 1994,

MEYER, R, J, A, United States regulators perspective on the ongoing chlorofluorocarbon transition, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 8, p, 104–236, 1999,

MOATTAR M, T, Z., NASIRI S., (Liquid + liquid) and (liquid + solid) equilibrium of aqueous two-phase systems containing poly ethylene glycol di-methyl ether 2000 and di-sodium hydrogen phosphate, *Journal of Chemical Thermodynamics*, 42 (2010) 1071–1078,

Montreal Protocol, Substances that deplete the ozone layer, Command Paper n, 977, Treaty Series; 1990,

MURRELL, J, N.; JENKINS, A, D, **Properties of Liquids and Solutions**, 2<sup>a</sup> ed, New York: J, Wiley, 1994,

NDIAYE, P, M.; DARIVA, C.; TAVARES, F, W.; OLIVEIRA, J, V, Phase Behavior of Isotactic Polypropylene/C4-Solvents at High Pressure, Experimental Data and SAFT Modeling, *The Journal of Supercritical Fluids*, 21, p, 93–10, 2001,

NAGAHAMA, K, VLE Measurements at Elevated Pressures for Process Development, *Fluid Phase Equilibria*, 116, p, 361–372, 1996,

OLIVEIRA, J, V.; DARIVA, C.; PINTO, J, C, High-Pressure Phase Equilibria for Polypropylene Hydrocarbon Systems, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 39, p, 4627–4633, 2000,

OLIVEIRA V, J., CHARIN R, M., CORAZZA M,L, , NDIAYE P, M., RIGO A, A., MAZUTTI M, A., Phase equilibrium data and thermodynamic modelling of the system (propane + DMF + methanol) at high pressures, *Journal of Chemical Thermodynamics* 43, 413–419, 2011,

PATHAK P, MEZIANI MJ, DESAI T, FOSTER C, DIAZ JA, SUN YP, J Supercritical fluid processing of drug nanoparticles in stable suspension, *Nanosci Nanotechnol*, 2007 7:2542-2545,

PAUL, D, R.; NEWMAN S., **Polymers Blends**, *New York: Academic Press Inc*, v,1, (1989),

PINTO, L, F, **Medidas Experimentais de Equilíbrio de Fases dos Sistemas Biodiesel (Glicerol) + Metanol em CO<sub>2</sub> Supercrítico**, Dissertação de mestrado, PPGEQ/UFPR, Curitiba, PR, Brasil, 2011,

POWELL III, G, M., **Handbook of water – Soluble Gums and Resins Polyethylene Glycol**, New York: Mc-Graw Hill Book Co., 1980,

PRAUSNITZ, J, M.; LICHTENTALER, R, N.; AZEVEDO, E, G., *Molecular Thermodynamics of Fluid-phase Equilibria*, 2<sup>a</sup> ed, New Jersey: Prentice-Hall PTR, 1986,

RIBEIRO M, Z, **Extração de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase em Sistemas de Duas Fases Aquosas**, Dissertação de Mestrado, USP, São Paulo, SP, Brasil, 2001,

ROCHA, I,C, ; FIALHO, R, L, ; MARQUES, J,J, ; DARIVA, C, ; PESSOA, F, L,P, , Effect of water content on the equilibrium pressure of (carbon dioxide+decane and+decalin) from T=(313,15 to 333,15)K, *Journal of Chemical Thermodynamics*, v, 65, p, 11-17, 2013,

SARAIVA A., BOGDANIC G., FREDENSLUND A., Revision of the Group Contribution-Flory Equation of State for Phase Equilibria Calculations in Mixtures with Polymers, 2, Prediction of Liquid-Liquid Equilibria for Polymer Solutions, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 1996,34, 1835-1841

SCHMALJOHANN, D., Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006, 58 (15), 1655-1670,

Seckner, A,J., McClellan, A,K, e McHugh, M,A, High-pressure solution behavior of the polystyrene – toluene – ethane system, *AIChE J.*, v, 34, p, 9-16, 1988

SELVAM, P.; BHARATWAJ, B.; PORCAL, L.; DA ROCHA, S,R,P, "Reverse Aqueous Microemulsions in Hydrofluoroalkane Propellants and their Aerosol Characteristics" *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 422, 428-453, DOI:10.1016/j.ijpharm.10.038.2012

SHETH P., SANDHU H., SINGHAL D., MALICK W., SHAH N., KISLALIOGLU M,S, Nanoparticles in the pharmaceutical industry and the use of supercritical fluid technologies for nanoparticle production, *Curr Drug Deliv*, 2012, 9(3):269-84,

SMITH, J, M.; VAN NESS, H, C.; ABOU, M, M, *Introdução à Termodinâmica da Engenharia Química*, 5 ed, Rio de Janeiro: LTC-Livros Técnicos e Científicos, 2000,

SUAVE, J,.; DALLAGNOL, E,C,.; PEZZIN, A,P,T,.; SILVA, D,A,K,.; MEIER, M,M,.; SOLDI V, Microencapsulação: inovação em diferentes áreas, *Revista Saúde e Ambiente*, v, 7, p, 12-20, 2006,

TERZANO, C, Pressurized Metered Dose Inhalers and Add-on Devices, *Pulmonary Pharmacology Therapeutics*, 14, p, 351-366, 2009,

VERVAET C., BYRON R, P., Drug–surfactant–propellant interactions in HFA formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, v,186, 1999, p, 13–30,

VAN KONYNENBURG, P, H.; SCOTT, R, L., Phil, Trans, of the Royal Society (London), 298, p, 495, 1980,

VIEIRA DE MELO, S, A, B, **Desterpenação do Óleo Essencial de Laranja usando CO<sub>2</sub> Supercrítico**, Tese de Doutorado, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 1997,

WEIDNER, E,.; WIESMET, V,.; KNEZ, Z,.; SKERGET, M, Phase Equilibrium (Solid-Liquid-Gas) in Polyethyleneglycolcarbon Dioxide Systems, *Journal of Supercritical Fluids*, 10, p, 139-147, 1996,

WHATELEY, T,L, Biodegradable microspheres for controlled drug delivery, *In:Karsa, DR, Stephenson, RA, Encapsulation and Controlled Release, The Royal Society of Chemistry*, p, 52-65, 1993,

WIESMET, V.; WEIDNER, E.; BEHME, S.; SADOWSKI, G.; Arlt, W, Measurement and modelling of high-pressure phase equilibria in the systems polyethyleneglycol (PEG )–propane, PEG–nitrogen and PEG–carbon dioxide, *Journal of Supercritical Fluids*, 17, p, 1–12, 2000,

XU, Q.; WAGNER, K,-D.; DAHMEN, N, Vapor-Liquid Equilibria of Different Lactones in Supercritical Carbon Dioxide, *Journal of Supercritical Fluids*, 26, p, 83–93, 2003,

YEO, SANG-D.; KIRAN, E, Formation of Polymer Particles with Supercritical Fluids: A review, *Journal of Supercritical Fluids*, 34, p, 287–308, 2005,

ZHANG W., HU Y., WANG Y., HAN J., NI L., WU Y., Liquid–liquid equilibrium of aqueous two-phase systems containing poly(ethylene glycol) of different molecular weights and several ammonium salts at 298,15 K, *Thermochimica Acta* 560 (2013) 47–54,