

## **ESTUDO DO COMPORTAMENTO DE FASES DE SISTEMAS PEOLIETILENO GLICOL+ 1,1,2,2,TETRAFLUORETANO EM MEIO PRESSURIZADO.**

M. O. MENESES<sup>1</sup>, C. GONÇALVES<sup>1</sup>, C. DARIVA<sup>1</sup>, M. F. HEREDIA<sup>1</sup>, E. FRANCESCHI<sup>1</sup>, A. F. SANTOS<sup>1</sup>, S. DA ROCHA.

<sup>1</sup> Universidade Tiradentes, Núcleo de Estudos em Sistemas Coloidais

<sup>2</sup> Wayne State University, Departamento de Engenharia Química e dos Materiais

E-mail para contato: marcela\_mns@yahoo.com.br

**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-134a 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.

### **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. (LEE *et. al.* 2007 e JIAO *et. al.* 2002).

Em meio supercrítico, partículas de vários polímeros biodegradáveis estão sendo produzidas para aplicações de liberação 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 na matriz de polímero a ser utilizada para liberação controlada do composto para um local alvo (YEO E KIRAN, 2005).

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).

No presente trabalho, fez-se uso do polímero biodegradável e biocompatível polietilenoglicol e o gás Refrigerante HFA-134a, tendo em vista que polímeros em geral exibem baixa solubilidade em CO<sub>2</sub>, dificultando a homogeneidade do sistema e eficiência do encapsulamento nestes sistemas (YUE *et al.*, 2004 e BYUN *et al.*, 2006).

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. Materiais

Para a realização de todas as medidas experimentais foram empregados como solvente o gás HFA-134a, com grau de pureza mínimo de 99,99% e como solutos os polímeros PEG 1000 (Fluka) e PEG 2000 (Sigma), ambos foram utilizados sem purificação prévia.

### 2.2. Procedimento e Aparato Experimental

A Figura 1 mostra um diagrama esquemático do aparato experimental utilizado neste trabalho. A unidade dispõe de um cilindro de HFA -134a (C1), (V1; V2; V3; V4; V5; V6) Válvulas, banhos de recirculação (BR1 e BR2), bomba de seringa (BS), célula de equilíbrio (CE), janelas laterais e frontais de safira (JS), (FL) Fonte de Luz, indicador de temperatura (IT) e transdutor de pressão de circulação (TP), (AM) Agitador Magnético, (FE) Fonte de Alimentação de Energia, (MP) Indicador de Pressão, (ST) Sonda da temperatura. Procedimento experimental e aparato extensivamente utilizado para a determinação do equilíbrio de fases ( Dariva et al , 2000; Corazza et al , 2003; Lanza et al , 2005; Borges et al , 2007; . Franceschi et al , 2008; . Ernandes et al , 2013; Rocha et al , 2013).

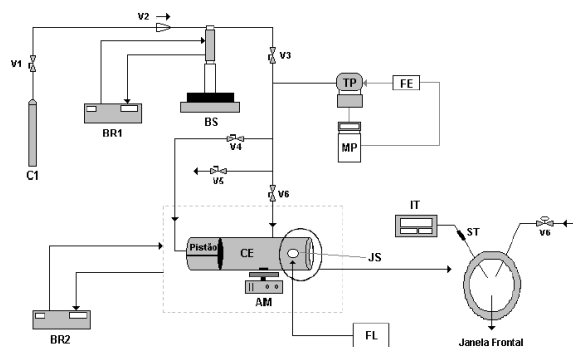


Figura 1 - Diagrama esquemático do aparato experimental

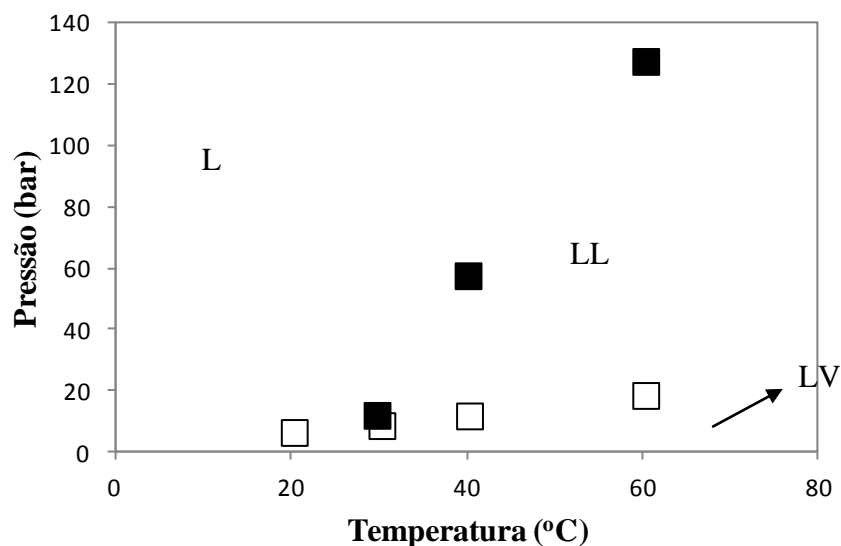
O procedimento experimental foi iniciado pelo carregamento de uma quantidade de PEG puro na célula de equilíbrio. A célula foi conectada à unidade experimental e um fluxo de HFA - 134a foi injetado dentro da célula para retirar o ar residual. Uma quantidade determinada de HFA - 134a foi adicionada à célula pela bomba de seringa (ISCO, modelo 260D). O sistema foi então mantido sob agitação contínua, com a ajuda de um agitador magnético e com uma barra revestida de teflon inserido na célula de equilíbrio. A temperatura e pressão do sistema foram ajustados até a presença de uma única fase na célula de equilíbrio. O sistema foi mantido desta forma durante cerca de 30 minutos para estabilização, e então foi iniciada a despressurização lentamente a uma taxa de decaimento em torno de 3-4 bar/min, até o surgimento de uma nova fase. O valor da pressão foi registrado, e o procedimento foi repetido pelo menos três vezes para cada temperatura e composição global. A medição da pressão incerteza com este aparelho é estimada para ser menor do que 5 bar .

Para obter os dados de transição sólido-líquido, foi utilizada uma metodologia semelhante à de McHugh e Yogan (1984) e Favareto *et al.* (2008). O procedimento seguido é análogo ao que é mostrado para as transições entre as fases de fluido, mas a diferença fundamental é que a temperatura é variada, enquanto que a pressão permanece constante.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### *Sistema HFA 134a + PEG 1000*

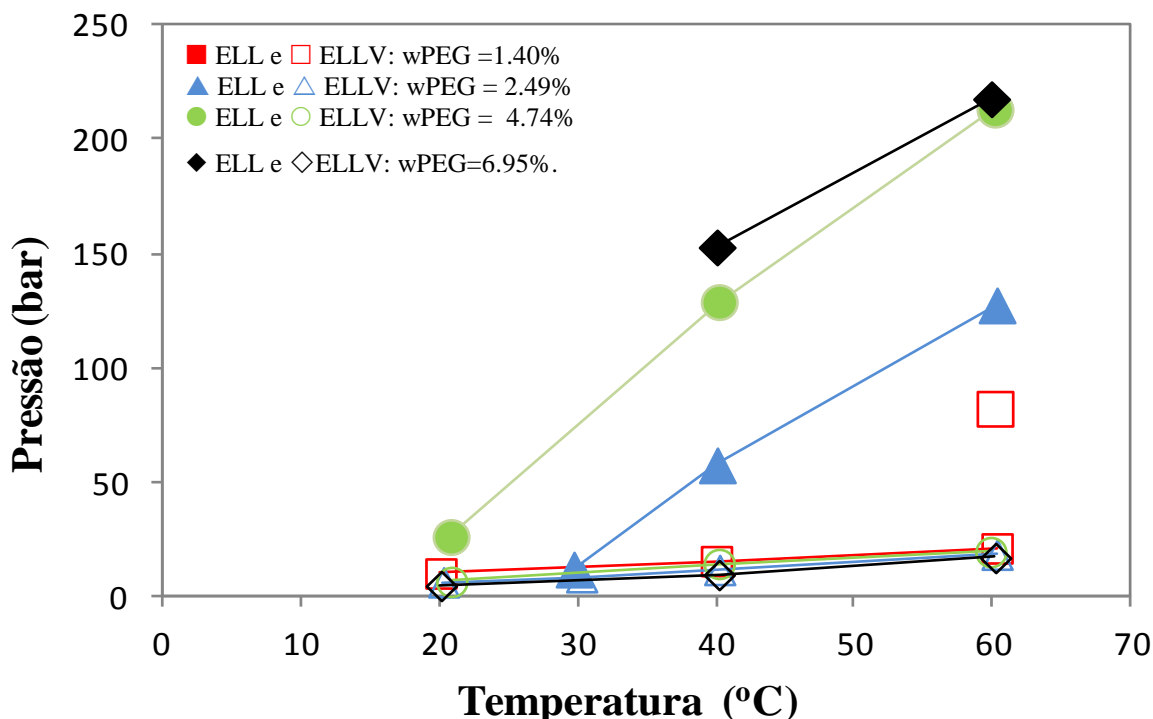
A Figura 2 apresenta uma projeção no plano P-x-y das medidas experimentais, obtidas para o sistema HFA 134a + PEG 1000, em diferentes composições em massa de  $w_{\text{PEG}} = 2,49\%$ , pressões (de até 250 bar) e temperaturas (20, 40 e 60 °C). Pode ser observado que a solubilidade do gás em PEG diminui 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 2** Dados de equilíbrio para o sistema HFA 134a / PEG 1000 com %p/p de PEG de 2,49. (□)=ELLV e (■)=ELL.

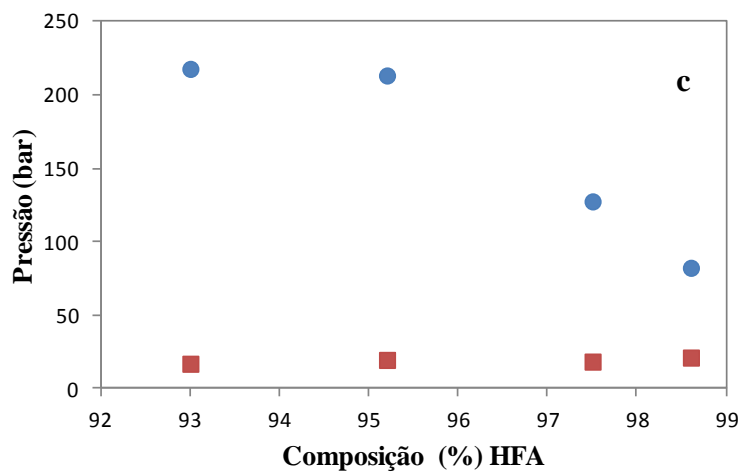
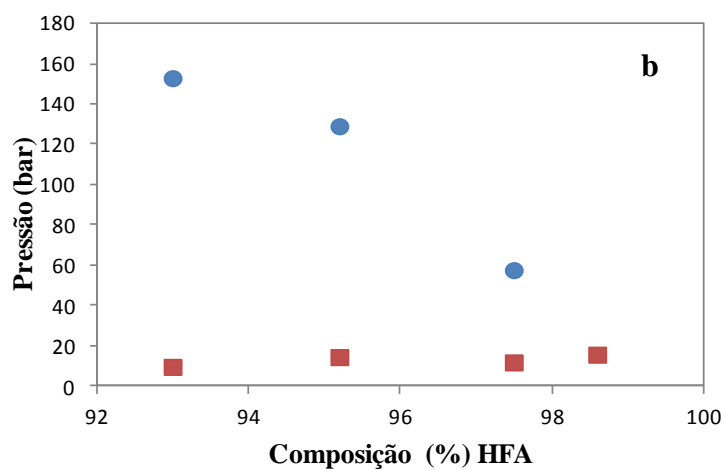
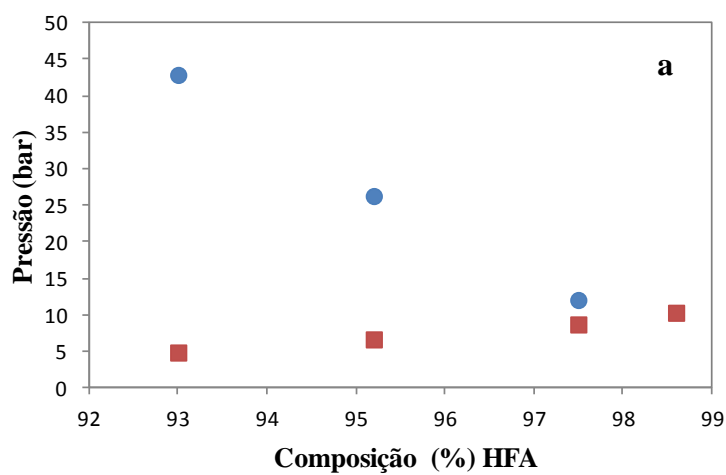
Podem ser observadas regiões na figura 2 que representam tanto os equilíbrios LL quanto o LLV, a variadas composições. A região abaixo da linha LV é constituída por duas fases, uma líquida e outra vapor, a região que se estende entre a linha de LV e a curva LL é a região de imiscibilidade líquido-líquido, na qual existem duas fases líquidas distintas, acima das curvas LLV e LL há a ocorrência de uma única fase.

A figura 3 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 3** Dados de equilíbrio de fases do sistema HFA 134a + PEG 1000 a diferentes composições de PEG.

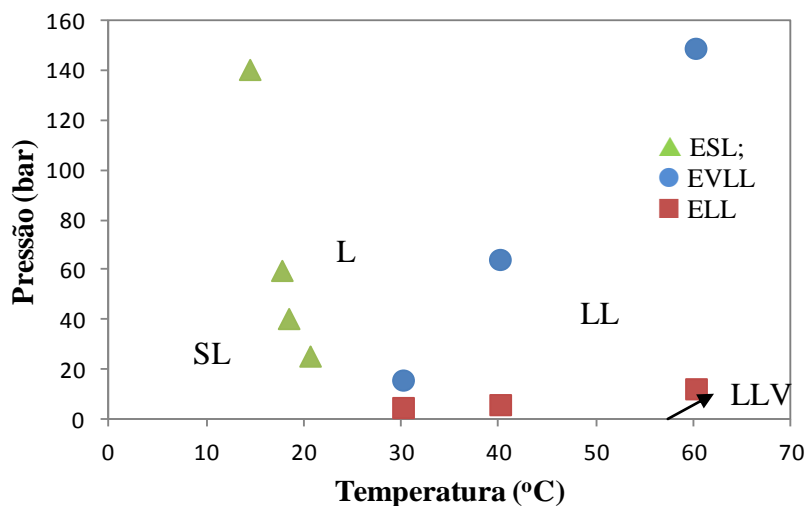
Na figura 4 estão plotados os dados experimentais de P-xy para o PEG 1000 em HFA. Nos resultados obtidos para a menor concentração mássica de PEG 1000 estudada wPEG= 1,39%, a temperaturas de 20 e 40°C, somente foi observado um tipo de transição de fases, o ELV ao passo que na temperatura mais alta estudada, 60°C, o equilíbrio do tipo ELLV foi obtido também obtido. Percebe-se que com o aumento da temperatura, o UPCE (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 ELLV somente na temperatura mais alta.



**Figura 4.** Diagrama pressão versus composição para o sistema PEG 1000/HFA (a) 20 (b) 40 e (c) 60°C ELLV (■) /ELL (◆)  
HFA 134a + PEG 2000

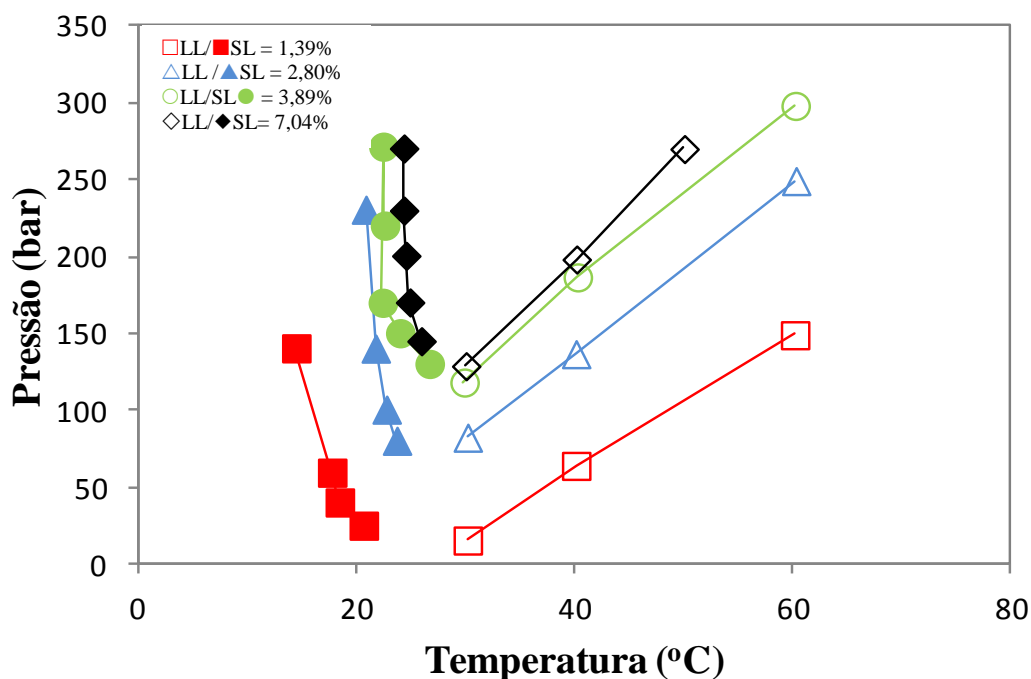
As medidas experimentais para o sistema HFA 134a + PEG 2000 foram realizadas em composições de 1,39%, 2,80%, 3,89% e 7,04% em massa de PEG, pois em concentrações mais altas do mesmo não foi possível obter a homogeneidade do sistema, levando-se em consideração que a bomba de seringa utilizada possui um limite de 300 bar, e nas temperaturas de 30°C, 40°C e 60°C para as transições entre fases ELL e ELV. Para este sistema, foram também observadas transições sólidas. Para o equilíbrio ESL, que geralmente ocorre de 25°C para baixo, mediu-se a temperatura de transição de fases numa dada pressão constante, já para os outros tipos de equilíbrio, a temperatura foi mantida constante e a pressão de transição foi medida. Na Figura 4 são apresentadas as medidas de equilíbrio ELL, ELLV e ESL, para o sistema HFA 134a + PEG 2000 na composição de 5% de PEG. A região abaixo da linha ELV é constituída por duas fases, uma líquida e outra vapor, a região que se estende entre a linha de ELV e a curva ELL é a região de imiscibilidade líquido-líquido na qual existem duas fases líquidas distintas, acima das curvas ELV e ELL há a ocorrência de uma única fase, líquida ou vapor, dependendo da região e a direita da curva ELL, o sistema se encontra em fase líquida e sólida.

A Figura 5 apresenta as medidas de equilíbrio LL, LLV e SL, para o sistema HFA 134a + PEG 2000 na composição de 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 5** Dados experimentais do equilíbrio de fases para o sistema HFA 134a + PEG 2000 ( $w_{\text{PEG}} = 1,39\%$ ).

A Figura 6 mostra o comportamento das composições no equilíbrio de fase para diferentes composições de PEG 2000 em HFA-134a 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 6** Dados do equilíbrio de fases (ESL e ELL) para o sistema HFA 134a + PEG 2000 a diferentes temperaturas, pressões e composição.

#### *Sistema HFA 134a + PEG 1000 + PEG 2000*

As Figuras 6a, 6b e 6c apresentam curvas de ELV e ELLV para o sistema HFA 134a + PEG 1000 + PEG 2000 em diferentes composições mássicas de PEG ( $w_{\text{PEG}} = 1,5; 5$  e  $7,5\%$ ), temperaturas de 20 a 60 °C e pressões de até 300 bar. De acordo com o trabalho de Weidner et al. (1996) que realizaram medidas de equilíbrio de fases utilizando PEG com massas molares de 1.500, 4.000, 8.000 e 35.000  $\text{g.mol}^{-1}$  e  $\text{CO}_2$ , a solubilidade do  $\text{CO}_2$  em PEG é dependente da temperatura e pressão e praticamente independente da massa molar do mesmo. Wiesmet et al. (2000) afirmaram que a influência da massa molar do polímero é quase insignificante em sistemas contendo PEG-Propano, PEG-Nitrogênio e PEG- $\text{CO}_2$ .



Já Gulari et al. (1990) afirmaram que a solubilidade do PEG em  $\text{CO}_2$  é bastante dependente da massa molecular, onde mantendo a temperatura e a pressão constantes, a solubilidade do PEG no  $\text{CO}_2$  diminui com o peso molecular do polímero. Dependência esta que pode ser observada na Figura 6.

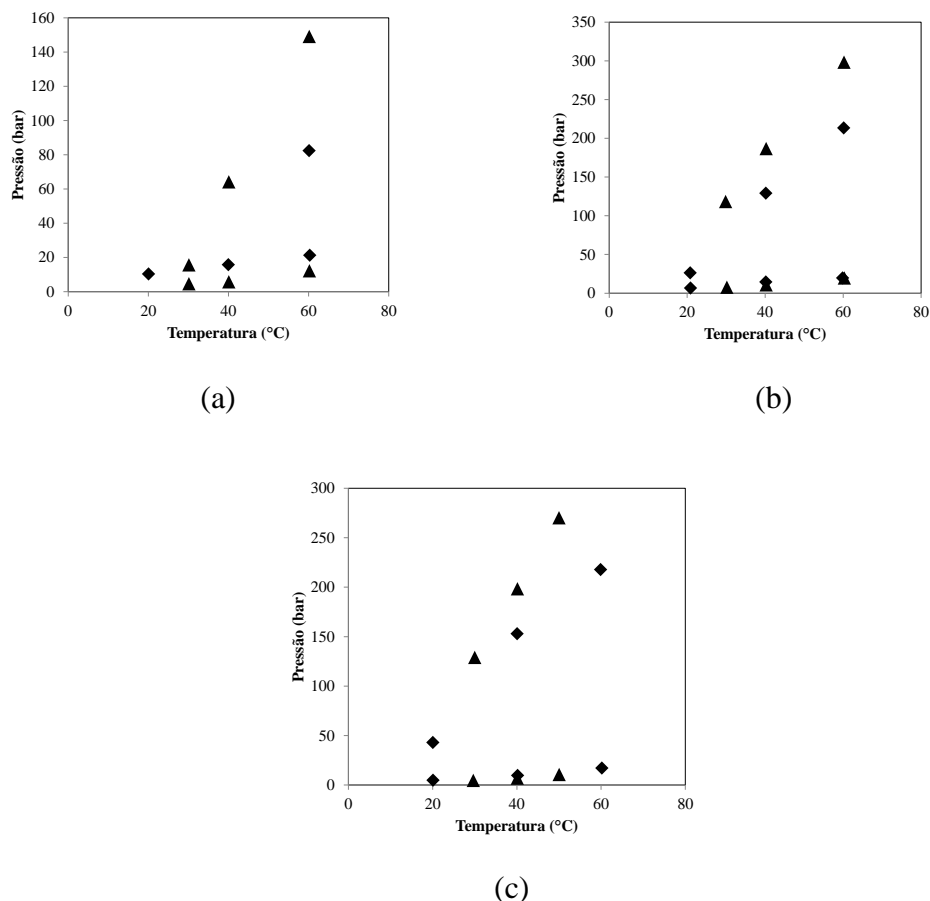


Figura 6. Dados de ELV E ELLV em diferentes temperaturas (20 a 60 °C) e composições mássicas de PEG: (a)  $w_{\text{PEG}} = 1,5\%$ ; (b)  $w_{\text{PEG}} = 5,0\%$ ; (c)  $w_{\text{PEG}} = 7,5\%$  para o (◆) PEG 1000 e (▲) PEG 2000.

## 4. CONCLUSÕES

Neste estudo foi investigado o comportamento de fases do gás refrigerante HFA-134a em PEG de massas molares 1000 e 2000 em distintas temperaturas (20, 40 e 60 °C), concentrações em massa de PEG ( $w_{\text{PEG}} = 1,5$  a 7,5%) e pressões de até 300 bar. Os resultados indicaram que o aumento da pressão e temperatura tem efeitos positivo e negativo, respectivamente, sobre a solubilidade do PEG em HFA-134a em ambas as massas molares, pois 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. Nos experimentos realizados para o PEG 2000, aconteceu o equilíbrio do tipo SL, que não veio a ocorrer para o PEG 1000, por conta do tamanho da cadeia do polímero.

## 5. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Tiradentes (UNIT), à Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE) e a Wayne State University.

## 6. REFERÊNCIAS

BYUN, H. S.; LEE, D. H.; LIM, J. S.; YOO, K. P. Phase behavior of binary and ternary mixtures of biodegradable poly( $\epsilon$ -caprolactone) in supercritical fluids. *Industrial Engineering Chemistry Research*, 45, (2006), 3366–3372.

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 (2003), 3150–3155.

DARIVA, C. Equilíbrio de Fases a Altas Pressões em Sistemas com Prolipropilenos. Dados Experimentais e Modelagem SAFT; D.Sc. Thesis (in Portuguese), COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, 2000.

ELVASSORE, N.; FLAIBANI, M.; BERTUCCO, A. Thermodynamic analysis of micronization processes from gás-saturated solution. *Industrial Engineering Chemistry Research*, 42 (2003) 5924–5930.

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.

GULARI, E.; DANESHVAR, M.; KIM, S. High-pressure phase equilibria of poly(ethylene glycol) –carbon dioxide systems. *J. Phys. Chem.*, 94 (1990), 2124–2128.

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 (2003), 317–336.

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 (2002), 230–235.

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. *Journal of Supercritical Fluids*, 34 (2005), 215–221.

LEE, S.H., ZHANG, Z. & FENG, S-S. Nanoparticles of poly(lactide)-tocopheryl polyethylene (PLA-TPGS) copolymers for protein drug delivery. *Biomaterials* v.28, p.2041-2050, 2007.

MCHUGH, M. A., AND YOGAN, Three-Phase Solid-Liquid-Gas Equilibria for Three Carbon Dioxide-Hydrocarbon Solid Systems, Two Ethane-Hydrocarbon Solid Systems, and Two Ethylene-Hydrocarbon Solid Systems. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 29, 112-115, 1984,

MCHUGH, M. A.; KRUKONIS, V. J. *Supercritical Fluid Extraction. Principles and Practice*, Butterworth-Heinemann, Boston, 1994.

YEO, SANG-D.; KIRAN, E. Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review, *J. Supercrit. Fluids*, 34 (2005), 287–308.

YUE, B.; YANG, J.; WANG, Y.; HUANG, C.-Y.; DAVE, R.; PFEFFER, R. Particle encapsulation with polymers via in situ polymerization in supercritical CO<sub>2</sub>. *Powder Technology*, 146 (2004), 32–45.

WEIDNER, E.; WIESMET, V.; KNEZ, Z.; SKERGET, M. Phase equilibrium (solid-liquid-gas) in polyethyleneglycol-carbon dioxide systems. *Journal of Supercritical Fluids*, 10 (1996), 139–147.

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 (2000), 1–12.