

# EQUILÍBRIO DE FASES ISOTÉRMICO DO SISTEMA TERNÁRIO: DIÓXIDO DE CARBONO + ACETONA + IBUPROFENO DE SÓDIO

S. R. R. COMIM<sup>1</sup>, E. C. de AZEVEDO<sup>1</sup>, N. MEZZOMO<sup>1</sup>, S. R. S. FERREIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos

E-mail para contato: sandra@enq.ufsc.br

**RESUMO** – A biodisponibilidade de drogas insolúveis em água como o ibuprofeno pode ser aumentada pela redução de seu tamanho de partícula. O objetivo desse trabalho foi determinar, pelo método estático sintético, o comportamento de fases do sistema dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) + acetona + ibuprofeno de sódio para a determinação de condições operacionais adequadas para a obtenção de nanopartículas de ibuprofeno de sódio pelo método *Supercritical AntiSolvent* (SAS). Foram estudadas composições em massa de CO<sub>2</sub> de 81,0 % a 95,5 % nas temperaturas de 35, 45 e 55 °C. Para realização dos ensaios de precipitação com solução de ibuprofeno em acetona de 1 mg/mL, sugere-se a temperatura de 55 °C devido à presença de sólidos no equilíbrio de fases a 35 °C e em reduzida quantidade a 45 °C, pressão acima de 95 bar (região de única fase) e frações mássicas de CO<sub>2</sub> em torno de 91,4%, devido à não observância de transição líquido-vapor para frações superiores.

## 1. INTRODUÇÃO

Um grande número de fármacos produzidos pela indústria farmacêutica são insolúveis ou pouco solúveis em água e sua biodisponibilidade é limitada por essa insolubilidade. Quando aplicada, uma droga deve ser dissolvida para então ser absorvida e a taxa de dissolução é função da área superficial de suas partículas e de sua solubilidade. A área superficial pode ser ajustada pelo controle do tamanho das partículas produzidas, e a insolubilidade do fármaco em água pode ser melhorada pela redução do tamanho das partículas (aumentando a área superficial) (Kayrak *et al.*, 2003).

A produção de partículas na ordem nanométrica tem sido identificada como potencialmente efetiva e com grande aplicações, com implicações sobre mudanças na insolubilidade em água do produto de interesse. Por exemplo, partículas com diâmetro menor proporcionam taxas de dissolução mais rápidas, com atividade potencialmente maior e absorção mais fácil. Outra vantagem distinta está relacionada ao aumento da atividade específica desses fármacos em tecidos ou células específicas, maior capacidade de circulação no sangue, maior estabilidade contra degradação enzimática, e redução de efeitos secundários não desejados (Stolnik *et al.*, 1995; Leuner e Dressman, 2000; Kayser *et al.*, 2005). Por outro lado, uma desvantagem

relacionada as partículas em ordem nanométrica está exatamente na dificuldade de sua produção, e também na instabilidade física que pode levar a agregação de partículas, causando problemas relacionados à administração e armazenamento das partículas (Leuner e Dressman, 2000; Kayser *et al.*, 2005).

Do ponto de vista tecnológico, geralmente utilizam-se técnicas clássicas de precipitação para a formação de partículas, como a moagem ultrafina, *spray drying*, liofilização e precipitação com anti-solventes líquidos. A funcionalidade e as propriedades de aplicação de um material micro ou nanoparticulado são altamente dependentes do tamanho da partícula, da distribuição de tamanho de partícula e da morfologia da partícula. Porém, estas técnicas convencionais de produção não permitem o controle de tamanho das partículas formadas e estão associadas ao uso de solventes orgânicos que conduzem a índices residuais elevados, além de conferir toxicidade ao produto final. Ainda, por *freeze-drying* são produzidas partículas com larga distribuição de tamanho e o emprego de *spray drying* pode resultar na perda significativa da atividade biológica devido às altas temperaturas empregadas, tornando a técnica pouco atrativa para a precipitação de compostos termos-sensíveis (He *et al.*, 2006). Nas técnicas citadas acima encontramos os seguintes pontos desfavoráveis: ausência de controle do tamanho e distribuição das partículas; uso excessivo de solventes orgânicos, que acarretam em grandes concentrações residuais no produto final; altos custos de operação; necessidade de etapas de pós-processamento; degradação térmica e química do soluto; baixos rendimentos e eficiência de encapsulamento.

Atualmente, o emprego de fluidos pressurizados na obtenção de partículas utilizadas para a formação de partículas vem sendo fonte de pesquisas em diversos setores industriais e acadêmicos. Estes fluidos, em estado sub ou supercríticos, fornecem partículas na ordem nano ou micrométrica com estreita distribuição de tamanho (Kalogiannis *et al.*, 2006). Segundo Fages *et al.*, (2004) diversas vantagens advindas do emprego de fluidos supercríticos, dependendo da configuração do processo podem ser citadas como: alta pureza dos produtos, controle do polimorfismo dos cristais, possibilidade de processar moléculas termossensíveis, processo em um único estágio e ambientalmente aceitável. Várias técnicas baseadas em fluidos supercríticos têm sido propostas no sentido de explorar as características de manipulação do poder solvente e da alta difusividade que são peculiares dos fluidos nas proximidades do ponto crítico (Reverchon *et al.*, 2003).

O uso de fluidos sub ou supercríticos como solventes ou anti-solventes na produção de partículas foi demonstrado por diversos pesquisadores como útil na modificação das propriedades de materiais como tamanho de partícula, distribuição de tamanho, hábito cristalino e morfologia. Estas características de partícula podem ser modificadas pelo controle do poder solvente do fluido sub ou supercrítico que é efetuado pela manipulação da temperatura e/ou pressão do sistema (Miguel *et al.*, 2008; Cocero *et al.*, 2009). Outra característica destas técnicas reside na eficiente separação do solvente e do anti-solvente das partículas após a precipitação. É possível, então, evitar resíduos de solventes no produto e oferecer um reaproveitamento potencialmente vantajoso do solvente e do anti-solvente (Rantakyla *et al.*, 2002).

O CO<sub>2</sub> é um fluido amplamente utilizado no campo da tecnologia supercrítica e seu uso como solvente vem sendo estudado continuamente desde 1950. Nas últimas décadas, o foco da tecnologia supercrítica utilizando o CO<sub>2</sub> como solvente esteve centrado em processos de extração e fracionamento. Porém, o trabalho de Hannay e Hogarth (1879), no qual os autores relataram a formação de “neve” através da expansão de uma solução binária pode ser considerado um ponto inicial a respeito da formação de partículas. Trabalhos mais recentes mostram a possibilidade da utilização da tecnologia supercrítica na obtenção de materiais sólidos micro ou nano particulados de interesse em indústrias de alimentos, químicas e farmacêuticas. He *et al.*, (2007) ao estudarem a eficiência da etapa de atomização, pureza e influência das variáveis de operação no processo de formação de micro partículas de carotenóides naturais com CO<sub>2</sub> supercrítico, verificaram que pequenas e estreitas partículas de carotenóides podem ser obtidas de acordo com a metodologia empregada. Reverchon e Spada (2004) ao avaliar a possibilidade de produzir micro partículas de eritromicina através de atomização com fluidos supercríticos, influência da morfologia, tamanho e distribuição de partícula e diferentes solventes líquidos (metanol, etanol, acetona), não constataram degradação bem como poucos traços residuais destes solventes encontrados em micro partículas de eritromicina formadas.

Destacam-se ainda como informações necessárias para a otimização da extração supercrítica e de processos de encapsulamento em meio supercrítico, aspectos de transferência de massa do processo e os aspectos termodinâmicos do sistema. Assim, o presente trabalho objetivou investigar o equilíbrio de fases do sistema ibuprofeno + acetona + CO<sub>2</sub>, visando indicar melhores condições para a formação de partícula pelo processo de Anti-Solvente Supercrítico.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1. Material**

Ibuprofeno de sódio foi solubilizado sob agitação e calor constante (40 °C, 10 minutos) no solvente primário acetona (P.A., Nuclear, CAQ Ind. e Com. LTDA., Brasil) a fim de se obter a concentração de 1 mg/mL. Os ensaios utilizaram, ainda, dióxido de carbono com 99% de pureza (White Martins, Brasil).

### **2.2. Determinação do comportamento de fases**

Os experimentos de equilíbrio de fases foram realizados usando o método estático. O procedimento instrumental é descrito detalhadamente em diversos estudos (Michielin *et al.*, 2009; Rosso *et al.*, 2009; Comim *et al.*, 2010; Corrêa *et al.*, 2011), baseados originalmente no trabalho de Oliveira *et al.* (2000). Os principais componentes do aparato experimental são: uma célula de equilíbrio com volume interno de 27 mL; duas janelas de safira (uma para entrada de luz e outra para observação visual); um transdutor de pressão absoluta (Model 511, Huba Control, Würenlos/Denmark); um termopar; uma bomba seringa (260HP Teledyne Isco, Lincoln/NE/EUA). As transições de fase foram visualmente observadas pela manipulação da pressão utilizando a bomba seringa.

No procedimento experimental, uma quantidade precisa de ibuprofeno de sódio dissolvido em acetona (1 mg/mL) foi medida em balança analítica (Ohaus, Model AS200S, NJ, USA) com  $\pm 0,0001$  g de precisão, e então, transferida para célula de equilíbrio. Uma quantidade conhecida de dióxido de carbono a 5 °C e 100 bar foi transferida para a célula, através da bomba seringa, até que a fração mássica desejada (de 60 a 95 % de CO<sub>2</sub>) fosse alcançada, resultando em uma precisão de  $\pm 0,005$  g em massa de CO<sub>2</sub>. A quantidade de dióxido de carbono transferida para a célula foi contabilizada pelo deslocamento de volume na bomba seringa. A densidade do CO<sub>2</sub>, em condições fixas de temperatura e pressão, foi obtida do NIST Chemistry Webbook (NIST, 2014) para, assim, realizar a conversão de volume em massa.

A célula foi mantida sob agitação constante, com uso de um agitador magnético e uma barra de agitação de Teflon revestida. Na temperatura desejada, o sistema de pressão foi elevado até a formação de uma única fase. Neste ponto, a pressão foi reduzida (a uma taxa de 4 bar/min) até a formação de uma nova fase. Este procedimento foi repetido pelo menos 2 duas vezes para cada temperatura (35 a 55 °C) e composição global de CO<sub>2</sub> testada.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados de equilíbrio de fases, obtidos para o sistema ternário ibuprofeno de sódio + acetona + CO<sub>2</sub>, são apresentados na Tabela 1 para a faixa de temperatura de 35 °C a 55 °C e fração molar (w) de CO<sub>2</sub> de 81,0 % a 95,5 %. A Tabela 1 apresenta os dados de equilíbrio em termos de temperatura e pressão de transição e o erro padrão associado às replicas de medida experimental ( $\sigma$ ). O diagrama pressão-composição ( $P-w$ ) para os resultados apresentados na Tabela 1 são apresentados na Figura 1, enquanto a Figura 2 apresenta o equilíbrio sólido-líquido para o sistema na fração mássica de CO<sub>2</sub> de 87,7% a 35 °C.

Como pode ser observado na Tabela 1, e a partir do diagrama de pressão - composição (Figura 1), os dados experimentais mostram a ocorrência de equilíbrio do tipo líquido-vapor (ELV), sólido - líquido-vapor (ESLV) com transições de ponto de bolha. Devido à baixa quantidade de ibuprofeno em comparação com a fração mássica de CO<sub>2</sub> de 0,955 (35 °C), o sistema aparentava ter apenas partículas em suspensão. Nenhuma precipitação na parte inferior da célula de equilíbrio foi observada. Dados de equilíbrio de fases apresentadas por Chiu *et al* (2008) para o sistema CO<sub>2</sub> + acetona a 35 °C (Figura 1) mostra que a adição de ibuprofeno de sódio na concentração estudada parece não afetar as transições líquido-vapor do anti-solvente (CO<sub>2</sub>) + solvente (acetona). Partículas sólidas foram observados na fase líquida a temperaturas de 35 °C e 45 °C, possivelmente devido à baixa temperatura e a proximidade de saturação da solução orgânica. A 40 °C o ibuprofeno de sódio é completamente solúvel em acetona e a adição de CO<sub>2</sub> à solução de ibuprofeno de sódio + acetona provoca a precipitação de partículas de ibuprofeno a temperaturas de 35 °C e 45 °C (Tabela 1), com uma pequena quantidade precipitada a 45 °C. Portanto, pode-se inferir que o CO<sub>2</sub> atua como um anti-solvente no sistema e que a solubilidade do ibuprofeno de sódio aumenta com o aumento da temperatura para a faixa de pressões estudada.

T (°C)	P (bar)	$\sigma$ (bar)	Tipo de Transição	T (°C)	P (bar)	$\sigma$ (bar)	Tipo de Transição
$w_{CO_2}=0,810$				$w_{CO_2}=0,877$			
35	61,9	0,5	ESLV-PB	35	65,0	0,1	ESLV-PB
45	70,5	0,1	ESLV-PB	45	77,7	0,6	ESLV-PB
55	83,2	0,3	ELV-PB	55	90,0	0,6	ELV-PB
$w_{CO_2}=0,914$				$w_{CO_2}=0,934$			
35	69,0	0,5	ESLV-PB	35	73,2	0,6	ESLV-PB
45	81,0	0,2	ESLV-PB	45	82,8	0,4	ESLV-PB
55	92,0	0,2	ELV-PB				
$w_{CO_2}=0,955$							
35	76,6	0,2	ESLV-PB				

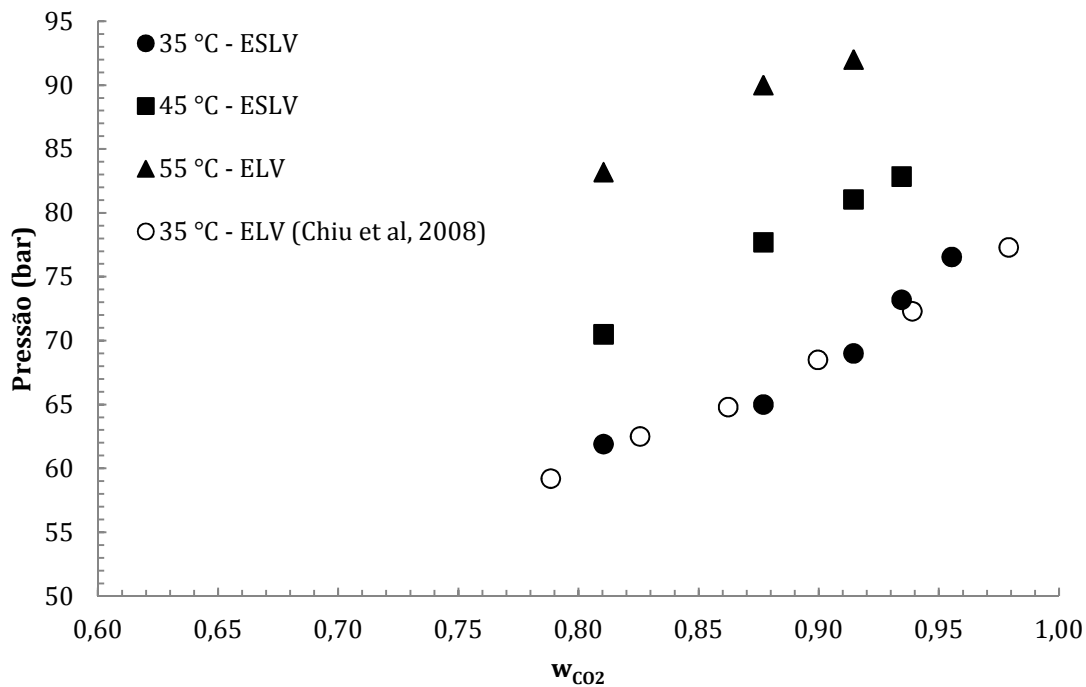




Figura 2 - Equilíbrio sólido-líquido para o sistema ibuprofeno de sódio + acetona + CO<sub>2</sub> para  $w_{CO_2}=0,877$  a 35 °C.

Para as frações mássicas de CO<sub>2</sub> acima de 93,4% a 45 °C e acima de 91,4% a 55 °C não foi observada separação de fases. No entanto, observou-se uma mudança de aparência da fase única de mudou de transparente para turva e, em seguida, tornou-se novamente transparente com a diminuição da pressão. Estas observações podem estar relacionadas com a alteração do fluido supercrítico à fase de vapor.

#### 4. CONCLUSÃO

Dados de equilíbrio de fases do sistema ternário ibuprofeno de sódio + acetona + CO<sub>2</sub> apresentaram transições do tipo líquido-vapor e sólido-líquido-vapor e são base para a definição das condições de operação na obtenção de partículas de ibuprofeno de sódio através métodos a alta pressão como o SAS. Para realização dos ensaios de precipitação de ibuprofeno de sódio (1 mg/mL<sub>acetona</sub>), sugere-se as seguintes condições operacionais: temperatura de 55 °C devido à presença de sólidos no equilíbrio de fases a 35 °C e em reduzida quantidade a 45 °C; pressão acima de 95 bar (região de única fase); frações mássicas de CO<sub>2</sub> em torno de 91,4%, devido a não observância de transição líquido-vapor para frações superiores.

#### 5. REFERÊNCIAS

- CHIU, H.-Y.; LEE, M.-J.; LIN, H.-M. Vapor Liquid Phase Boundaries of Binary Mixtures of Carbon Dioxide with Ethanol and Acetone. *J. Chem. Eng. Data*, v. 53, p. 2393–2402, 2008
- COCERO, M. J.; MARTÍN, A.; MATTEA, F.; SALIMA, V. Encapsulation and co-precipitation processes with supercritical fluids: Fundamentals and applications. *J. Supercr. Fluids*, v. 47/3, p. 546-555, 2009.

- COMIM, S. R. R.; FRANCESCHI, E.; BORGES, G.; CORAZZA, M.; OLIVEIRA, J. V.; FERREIRA, S. R. S. Phase equilibrium measurements and modelling of ternary system (carbon dioxide+ethanol+palmitic acid). *J. Chem. Thermod.*, 42, p. 348-354, 2010.
- CORRÊA, F. V.; COMIM, S. R. R.; CESARO, A. M.; RIGO, A.; MAZZUTI, M. A.; HENSE, H.; OLIVEIRA, J. V. Phase equilibrium data for the ternary system (propane+chloroform+oryzanol). *J. Chem. Therm.*, 43, p. 34-38, 2011.
- FAGES, J.; LOCHARD, H.; LETOURNEAU, J-J.; SAUCEAU, M.; RODIER, E. Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology. *Powder Techn.*, v. 141/3, p. 219-226, 2004.
- HANNAY, J.B.; HOGARTH, J., *On the Solubility of Solids in Gases*, Proc. Roy. Soc., (London). Ed. 29, 1879.
- HE, W. Z.; SUO, Q. L.; HONG, H. L.; LI, G. M.; ZHAO, X. H.; LI, C. P.; SHAN, A. Supercritical Antisolvent Micronization of Natural Carotene by the SEDS Process through Prefilming Atomization. *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 45, n. 6, p. 2108-2115, 2006.
- KALOGIANNIS, C. G.; MICHAIOF, C. M.; PANAYIOTOU, C. G. Microencapsulation of Amoxicillin in Poly(L-lactic acid) by Supercritical Antisolvent Precipitation. *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 45/25, p. 8738-8743, 2006.
- KAYRAK, D.; AKMAN, U.; HORTACSU, O. Micronization of Ibuprofen by RESS. *J. Supercr. Fluids*, v. 26, p. 17/31, 2003.
- KAYSER, O.; LEMKE, A.; HERNANDEZ-TREJO, N. The impact of nanobiotechnology on the development of new drug delivery systems. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, v. 6, p. 3-7, 2005.
- LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, p. 47-52, 2000.
- MICHIELIN, E. Z.; ROSSO, S. R.; FRANCESCHI, E.; BORGES, G.; CORAZZA, M.; OLIVEIRA, J. V.; FERREIRA, S. R. S. High-pressure phase equilibrium data for systems with carbon dioxide,  $\alpha$ -humulene and trans-caryophyllene. *J. Chem. Thermod.*, 41, p. 130-137, 2009.
- MIGUEL, F.; MARTÍN, A.; MATTEA, F.; COCERO, M.J. Precipitation of lutein and co-precipitation of lutein and poly-lactic acid with the supercritical anti-solvent process. *Chem. Eng. Proc.: Process Intensif.*, v. 47/9-10, p. 1594-1602, 2008.
- NIST. *Chemistry WebBook*. Disponível em <http://webbook.nist.gov/chemistry/fluid/>. Acessado em 30 de março de 2014.
- OLIVEIRA, J. V.; DARIVA, C.; DARIVA, J. C. High-pressure phase equilibria for polypropylene hydrocarbon systems. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 39, p. 4627-4633, 2000.
- RANTAKYLÄ, M.; JÄNTTI, M.; AALTONEN, O.; HURME, M. The effect of initial drop size on particle size in the supercritical antisolvent precipitation (SAS) technique. *J. Supercr. Fluids*, v. 24/3, p. 251-263, 2002.

REVERCHON, E.; DE MARCO, I.; CAPUTO, G.; DELLA PORTA, G. Pilot scale micronization of amoxicillin by supercritical antisolvent precipitation. *J. Supercr. Fluids*, v. 26/1, p. 1-7, 2003.

REVERCHON, E.; SPADA, A. Erythromycin micro-particles produced by supercritical fluid atomization. *Powder Techn.*, v. 141/1-2, p. 100-108, 2004.

ROSSO, S. R.; FRANCESCHI, E.; BORGES, G. R.; CORAZZA, M. L.; OLIVEIRA, J. V.; FERREIRA, S. R. S. Phase equilibrium measurements of ternary systems formed by linoleic and linolenic acids in carbon dioxide/ethanol mixtures, *J. Chem. Thermod.*, 41, p.1254-1258, 2009.

STOLNIK, S.; ILLUM, L.; DAVIS, S.S. Long circulating microparticulate drug carriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 16, p. 195-202, 1995.