



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE ALIMENTOS

Clóvis Antônio Balbinot Filho

**EQUILÍBRIO DE FASES A ALTA PRESSÃO DE SISTEMAS CONTENDO DIÓXIDO
DE CARBONO, ETANOL, QUERCETINA E NICOTINAMIDA**

Florianópolis
2020

Clóvis Antônio Balbinot Filho

EQUILÍBRIO DE FASES A ALTA PRESSÃO DE SISTEMAS CONTENDO DIÓXIDO DE CARBONO, ETANOL, QUERCETINA E NICOTINAMIDA

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Engenharia de Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Lanza

Coorientadores: Prof.^a Dr.^a Sandra Regina Salvador Ferreira
Dr. Evertan Antonio Rebelatto

Florianópolis
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Balbinot Filho, Clóvis Antônio
EQUILÍBRIO DE FASES A ALTA PRESSÃO DE SISTEMAS
CONTENDO DIÓXIDO DE CARBONO, ETANOL, QUERCETINA E
NICOTINAMIDA /

Clóvis Antônio Balbinot Filho; orientador, Marcelo Lanza,
coorientadora, Sandra Regina Salvador Ferreira, coorientador, Evertan
Antonio Rebelatto, 2020.

82 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina,
Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de
Alimentos, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Engenharia de Alimentos. 2. Equilíbrio líquido-vapor.
3. Precipitação. 4. Antissolvente supercrítico. 5. Solubilidade. I. Lanza,
Marcelo. II. Salvador Ferreira, Sandra Regina. III. Rebelatto, Evertan Antonio
IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em
Engenharia de Alimentos. V. Título.

Clóvis Antônio Balbinot Filho

**EQUILÍBRIO DE FASES A ALTA PRESSÃO DE SISTEMAS CONTENDO
DIÓXIDO DE CARBONO, ETANOL, QUERCETINA E NICOTINAMIDA**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Dr. Evertan Antonio Rebelatto - presidente - UFSC

Profa. Dra. Irede Angela Lucini Dalmolin - membro externo – UTFPR
(videoconferência)

Dr. Luiz Gustavo Gonçalves Rodrigues - membro interno – UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Engenharia de Alimentos.

Profa. Sandra Regina Salvador Ferreira, Dra.
Coordenadora do Programa

Prof. Dr. Marcelo Lanza
Orientador(a)

Florianópolis, 2020.

*Este trabalho é dedicado à minha família, e a minha
namorada Renata, que sempre me apoiaram.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por guiar meus passos com sabedoria.

Aos meus pais Clóvis (*in memoriam*) e Sandra, meus avós, Adão e Marlene, a minha família como um todo, obrigado por todo suporte emocional, por compreenderem minha ausência, e por serem tudo o que representam em minha vida. A minha namorada, Renata, a quem nunca mediu esforços para me ver bem, obrigado pelo amor e cumplicidade ao longo desses anos, obrigado por ser minha companheira de vida! A vocês, todo o meu amor.

Aos amigos que fui presenteado pela pós-graduação, em especial ao Callebe, Eulália, Romuald, Fernando, Pedro, Maria Angélica e Amanda A., obrigado pela amizade depositada e os momentos de descontração que foram essenciais para tornar essa etapa da minha formação mais alegre. A Camila, um agradecimento especial por além de amiga, ser “parceira de estágio” e pelo auxílio mútuo durante este período. Ao Jônatas, pelos conhecimentos trocados e parceria firmada na escrita de nosso artigo, e a Ju Nascimento pela amizade e paciência em me passar seus conhecimentos para lidar com o equipamento de equilíbrio de fases.

A todos os amigos da família LATESC, o meu muito obrigado pelos cafés, risadas, em especial ao Diego (Ferro) por ser anfitrião de inúmeros churrascos, a Thayli por ser companheira de chimarrão, agradeço a todos vocês pelo companheirismo. Agradeço em especial ao Guilherme (Sakata) e a Laís, por terem estado ao meu lado e ao lado da Renata, nossa aproximação nesse último ano do mestrado foi um presente em nossas vidas, obrigado pelos momentos de ajuda nos experimentos, na escrita, consolos e conselhos a qualquer hora! E aos que estão mais longe, Andrine, Angélica, Rodrigo, Mayke, Lucas, Érick e Amanda S. e Nathiéli, obrigado por todo incentivo apesar da distância, e por nunca desacreditarem!

Agradeço ao meu orientador, Prof. Marcelo Lanza pelos ensinamentos e pela excelente orientação, aos meus coorientadores, Prof.^a Sandra Ferreira, obrigado por todas contribuições para este trabalho e ao Dr. Evertan (Eto) Rebelatto, meu muito obrigado por todo auxílio durante os experimentos, elaboração deste trabalho e por ser um Pós-Doc exemplar.

A Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo auxílio financeiro na concessão de bolsas. A UFSC (CTC/EQA), por proporcionar o apoio estudantil e toda a infraestrutura necessária para execução deste trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para que eu chagasse aqui, registro aqui o muito obrigado!

RESUMO

A quercetina (QCN) é um flavonóide amplamente difundido na natureza, que apresenta diversas propriedades terapêuticas, atuando na prevenção e tratamento de várias doenças. No entanto, devido à sua baixa solubilidade em água, a utilização da QCN para fins medicinais e alimentícios permanece limitada. A cocristalização por técnicas envolvendo antissolventes supercrítico e gasoso (SAS e GAS) com dióxido de carbono (CO_2) pode produzir cocristais de QCN, na presença de um coformador como a nicotinamida (NIC), aumentando a sua solubilidade e taxa de dissolução no organismo. Para estes processos, os solutos devem precipitar de uma solução orgânica em condições supercríticas, onde o estudo do comportamento de fases dos sistemas de interesse (antissolvente + solvente orgânico + soluto) é fundamental no planejamento de um processo em meio supercrítico. Dados de equilíbrio de fases para os sistemas ternários CO_2 + etanol + QCN e CO_2 + etanol + NIC foram medidos para diferentes concentrações de QCN ou NIC em etanol, bem como para o sistema quaternário CO_2 + etanol + QCN + NIC com uma razão molar de 1:1 (QCN:NIC). Para aquisição dos dados, o método sintético-visual foi empregado. A temperatura variou de 308,15 a 328,15 K e sob pressões de até 10,5 MPa. O equilíbrio líquido-vapor (ELV) com ou sem presença de sólido (ESLV) foi observado para todos os sistemas. O aparecimento de uma fase sólida foi relacionado as maiores frações molares do antissolvente (CO_2) nos sistemas, de 0,7625 a 0,9. Nos sistemas ternários, o aumento da concentração de QCN deslocou a precipitação para menores frações molares de CO_2 devido ao efeito antissolvente. Para os sistemas ternários contendo NIC, ocorreu precipitação em frações molares de CO_2 mais altas, próximas ao ponto crítico da mistura. Entretanto, a precipitação se estabeleceu em condições subcríticas para todos os sistemas. Mesmo que a QCN e a NIC tenham solubilidades distintas, podem precipitar sob as mesmas condições no sistema quaternário, levando à possível formação de co-cristais. Os modelos de Peng-Robinson e Soave-Redlich-Kwong se ajustaram adequadamente aos dados experimentais, considerando todos os sistemas como sistemas pseudobinários. Sendo assim, os processos podem ser conduzidos com base no comportamento binário de CO_2 /etanol. Dados de equilíbrio de fases para os sistemas ternário e quaternário estudados neste trabalho ainda não foram encontrados na literatura, e as informações obtidas podem ser úteis para as técnicas SAS, GAS e outros processos a alta pressão para obtenção de partículas de QCN.

Palavras-chave: Equilíbrio de fases. Antissolvente. Equilíbrio líquido-vapor. Precipitação. Solubilidade.

ABSTRACT

Quercetin (QCN) is a naturally occurring and widespread flavonoid with diverse therapeutical and disease preventive properties. However, due to its poor water solubility, QCN utilization for medicinal and food applications remains limited. Co-crystallization by supercritical and gaseous antisolvent techniques (SAS and GAS) with carbon dioxide (CO₂) can produce QCN co-crystals, in the presence of a cofomer such as nicotinamide (NIC), increasing its solubility and dissolution rates. For these processes, the solutes must precipitate from an organic solution at supercritical conditions. Phase behavior knowledge of systems of interest (antisolvent + organic solvent + solute) is fundamental before designing a supercritical process. Equilibrium data for the ternary systems CO₂ + ethanol + QCN and CO₂ + ethanol + nicotinamide (NIC) were measured for different concentrations of QCN or NIC in ethanol, as well as the quaternary system CO₂ + ethanol + QCN + NIC with a molar ratio of 1:1 (QCN:NIC). For data acquisition, the synthetic-visual method was employed. The temperature ranged from 308,15 to 328,15 K and under pressures up to 10,5 MPa. The vapor-liquid equilibrium (VLE) with or without a solid presence (SVLE) was observed for all systems. The appearance of a solid phase was related to higher molar fractions of the antisolvent (CO₂) in the systems, from 0,7625 to 0,9. For ternary systems, precipitation occurred at lower CO₂ molar fractions following the increase in QCN concentration due to the antisolvent effect. For NIC ternary systems, precipitation occurred at higher CO₂ molar fractions close to the mixture critical point. Although, precipitation settled in subcritical conditions for all systems. According to discussed data, despite their distinct solubilities, QCN and NIC may precipitate together at the same conditions in the quaternary system, thus leading to the co-crystals formation. The Peng-Robinson and Soave-Redlich-Kwong models were successfully adjusted to the experimental data points considering all systems as pseudobinary systems. Thus the processes can be conducted relying on binary CO₂/etanol behavior. The phase behavior of the studied ternary and quaternary system has not been discussed in the literature yet, and information can be useful for SAS, GAS and other high-pressures processes for obtaining QCN particles.

Keywords: Phase behavior. Antisolvent. Vapor-liquid equilibrium. Precipitation. Solubility.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de fases de um componente puro.	19
Figura 2 – Estruturas químicas da (a) quercetina e (b) nicotinamida.	22
Figura 3 – Diagrama P-x para o sistema benzeno (1) + hexano (2) a temperatura de 25 °C. ...	28
Figura 4 – Tipos de comportamento de fases segundo a classificação de Scott e Van Konynenburg (1970) e Rowlinson e Swinton (1982).	30
Figura 5 – Diagrama de fases para o sistema CO ₂ + etanol a 40 °C.	41
Figura 6 – Diagrama P-x para o sistema CO ₂ + DMSO.	42
Figura 7 – Aparato experimental de equilíbrio de fases a alta pressão.	45
Figura 8 – Diagramas P-T para os sistemas CO ₂ + solução etanólica de (a) QCN 0,002 g·cm ⁻³ (b) QCN 0,003 g·cm ⁻³ (c) NIC 0,00124 g·cm ⁻³ e (d) QCN 0,001 g·cm ⁻³ + NIC 0,00041 g·cm ⁻³ , para diferentes frações molares (x) de CO ₂	50
Figura 9 – Diagrama de fases P-x para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + QCN (3), para uma concentração de 0,001 g·cm ⁻³ de QCN em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO ₂ (1) + etanol (2).	51
Figura 10 – Diagrama de fases P-x para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + QCN (3), para uma concentração de 0,002 g·cm ⁻³ de QCN em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO ₂ (1) + etanol (2).	52
Figura 11 – Diagrama de fases P-x para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + QCN (3), para uma concentração de 0,003 g·cm ⁻³ de QCN em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO ₂ (1) + etanol (2).	53
Figura 12 – Diagrama de fases P-x para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + NIC (3), para uma concentração de 0,00041 g·cm ⁻³ de NIC em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO ₂ (1) + etanol (2).	56
Figura 13 – Diagrama de fases P-x para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + NIC (3), para uma concentração de 0,00124 g·cm ⁻³ de NIC em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO ₂ (1) + etanol (2).	57

Figura 14 – Diagrama P - x para o sistema quaternário CO_2 (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4), a uma razão molar de 1:1 (QCN:NIC), para concentrações de $0,001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de QCN e $0,00041 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de NIC em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO_2 (1) + etanol (2).....	60
Figura 15 – Visualização das fases em equilíbrio para os sistemas CO_2 /etanol/NIC (a) completamente solubilizado, (b) na transição líquido-vapor (PB), (c) com presença da fase sólida precipitada e para o (d) sistema quaternário CO_2 /etanol/QCN/NIC com presença sólido e turbidez no interior da célula de equilíbrio.....	62
Figura 16 – Diagrama P - x para o sistema quaternário CO_2 (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4), a uma razão molar de 1:1 (QCN:NIC), para concentrações de $0,001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de QCN e $0,00041 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de NIC em etanol. Comparação com dados da literatura para o sistema CO_2 (1) + etanol (2).	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros característicos dos componentes dos sistemas.....	44
Tabela 2 – Propriedades químicas, termodinâmicas e físicas dos componentes puros.....	46
Tabela 3 – Parâmetros de interação binária ajustados e desvios dos modelos utilizados.	64
Tabela A1 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + QCN (3). x_1 denota a fração molar de CO ₂ e x_2 denota a fração molar da solução de etanol + QCN, com 0,001 g·cm ⁻³ de QCN em etanol.....	76
Tabela A2 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + QCN (3). x_1 denota a fração molar de CO ₂ e x_2 denota a fração molar da solução de etanol + QCN, com 0,002 g·cm ³ de QCN em etanol.	77
Tabela A3 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + QCN (3). x_1 denota a fração molar de CO ₂ e x_2 denota a fração molar da solução de etanol + QCN, com 0,003 g·cm ³ de QCN em etanol.	78
Tabela A4 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + NIC (3). x_1 denota a fração molar de CO ₂ e x_2 denota a fração molar da solução de etanol + NIC, com 0,00041 g·cm ³ de NIC em etanol.	79
Tabela A5 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO ₂ (1) + etanol (2) + NIC (3). x_1 denota a fração molar de CO ₂ e x_2 denota a fração molar da solução de etanol + NIC, com 0,00124 g·cm ³ de NIC em etanol.	80
Tabela A6 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema quaternário CO ₂ (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4). x_1 denota a fração molar de CO ₂ e x_2 denota a fração molar da solução de {etanol + QCN + NIC, a uma fração molar de 1:1 de QCN:NIC, com 0,001 g·cm ³ de QCN em etanol e 0,00041 g·cm ³ de NIC em etanol.	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD – *Absolute deviation*

API – *Active pharmaceutical ingredient*

CO₂ – Dióxido de carbono

EDE – Equação de estado

ELV – Equilíbrio líquido-vapor

ESL – Equilíbrio sólido-líquido

ESLV – Equilíbrio sólido-líquido-vapor

DMSO - Dimetilsufóxido

FSC – Fluido supercrítico

FO – Função objetivo

G – Fase gasosa

GAS – *Gas antisolvent*

L – Fase líquida

LCEP – *Lower critical ending point*

LCST – *Lower critical solution temperature*

MCP – *Mixture critical point*

NIC - Nicotinamida

Nobs – Número de observações

PB – Ponto de bolha

PO – Ponto de orvalho

PR – Peng-Robinson

PSO – *Particle Swarm Optimization*

QCN – Quercetina

rmsd – *Root mean square deviation*

SAS – Supercritical antisolvent

SC-CO₂ – Dióxido de carbono supercrítico

SRK – Soave-Redlich-Kwong

VdW2 – Regra de mistura de Van der Waals biparamétrica

UCEP – *Upper critical ending point*

UCST – *Upper critical solution temperature*

WS – Wong-Sandler

LISTA DE SÍMBOLOS

a – Parâmetro atrativo da equação de Van der Waals
 a_{ij} – Parâmetro de interação binária entre os componentes i e j
 b – Parâmetro repulsivo da equação de Van der Waals ou co-volume
 b_{ij}
 f_i – Fugacidade
 G^E – Energia livre de Gibbs em excesso
 k_{ij} – Parâmetro ajustável da regra de mistura quadrática para o cálculo de a_{ij}
 l_{ij} – Parâmetro ajustável da regra de mistura quadrática para o cálculo de b_{ij}
 n – Número de componentes
 P – Pressão
 R – Constante universal dos gases perfeitos
 T – Temperatura
 V – Volume molar
 x_i – Fração molar na fase líquida
 y_i – Fração molar na fase vapor
 Z – Fator de compressibilidade

Letras gregas

γ_i – Coeficiente de atividade
 μ_i – Potencial químico
 σ – Desvio padrão
 φ_i – Coeficiente de fugacidade
 ω – Fator acêntrico

Subscritos

$1, 2$ – Componente 1 ou 2
 c – Propriedade crítica
 i, j – Componente i ou j da mistura

Sobrescritos

^{calc} – Valor calculado
^{exp} – Valor obtido experimentalmente
^L – Fase líquida
^V – Fase vapor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	OBJETIVOS.....	16
1.1.1	Objetivo Geral	16
1.1.2	Objetivos Específicos.....	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1	QUERCETINA E SUA BIODISPONIBILIDADE	17
2.2	COCRISTALIZAÇÃO.....	17
2.2.1	Métodos de cocristalização	18
2.2.1.1	Métodos de cocristalização em meio supercrítico utilizando dióxido de carbono supercrítico como um antissolvente	19
2.2.2	Coformadores	22
2.2.3	Solventes orgânicos como modificadores da quercetina.....	23
2.3	EQUILÍBRIO DE FASES.....	24
2.3.1	Conceito e definição do equilíbrio de fases	24
2.3.2	Cálculo do equilíbrio líquido-vapor (ELV) a altas pressões	25
2.3.3	Descrição do equilíbrio líquido-vapor	27
2.3.4	Tipos de comportamento de fases	29
2.3.5	Métodos para determinar o equilíbrio de fases	32
2.3.5.1	Método sintético visual	33
2.4	MODELAGEM TERMODINÂMICA.....	34
2.4.1	Equações de estado cúbicas	34
2.4.2	Regras de mistura do tipo Van der Waals	36
2.4.3	Estimação dos parâmetros de interação binária (otimização)	38
2.5	ESTADO DA ARTE: O ESTUDO DE EQUILÍBRIO DE FASES APLICADO A PROCESSOS A ALTA PRESSÃO.....	40
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	44

3.1	MATERIAL	44
3.2	MÉTODOS.....	44
3.2.1	Aparato experimental e obtenção dos dados de equilíbrio de fases.....	44
3.2.2	Modelagem termodinâmica	46
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5	CONCLUSÃO	67
6	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	68
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICE A – Medidas experimentais dos sistemas estudados no presente trabalho.	76
	ANEXO A – Resumo publicado no livro de resumos do V Iberomarian Conference on Supercritical Fluids (PROSCIBA, 2019).	82

1 INTRODUÇÃO

A cocristalização é um processo capaz de modular as propriedades de compostos ativos (APIs, do inglês *active pharmaceutical ingredient*), como a solubilidade e taxa de dissolução, aumentando a biodisponibilidade de compostos que são insolúveis em meio aquoso. A estrutura cristalina dos cocristais é composta pelo API e um coformador, cujas interações intermoleculares se dão por ligações não-covalentes, que modificam a propriedade do API, porém, mantendo a sua atividade (BLAGDEN; COLES; BERRY, 2014; PESSOA et al., 2019). A quercetina (QCN) é um flavonoide com amplo espectro de propriedades bioativas (D'ANDREA, 2015), porém é praticamente insolúvel em água (ABRAHAM; ACREE, 2014), o que limita sua bioatividade *in vivo*. Dessa forma, a cocristalização da QCN e da nicotinamida (NIC), uma amida derivada da vitamina B₃ e amplamente empregada como coformador em cocristalização (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016; WU; DANG; WEI, 2014) surge como alternativa para aumentar a biodisponibilidade da QCN.

Recentemente, métodos supercríticos utilizando o dióxido de carbono (SC-CO₂) têm sido explorados como técnicas para produzir cocristais (RODRIGUES et al., 2018). Métodos empregando o SC-CO₂ como antissolvente, tais como os processos com antissolvente gasoso (GAS) e antissolvente supercrítico (SAS) são os mais estudados, baseados no princípio da expansão da fase líquida, redução da solubilidade do API e do coformador, resultando na precipitação dos sólidos na estrutura cristalina (KARIMI-JAFARI et al., 2018; PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016). Nesses processos a alta pressão, o conhecimento do comportamento de fases é de fundamental importância, seja para aumentar o rendimento, explorar condições de pressão, temperatura e composição onde ocorre a precipitação da fase sólida e informações acerca das regiões operacionais (SHARIATI et al., 2012).

Os processos de GAS e SAS se dão em condições experimentais acima do ponto crítico da mistura da fase fluida, onde o comportamento ternário geralmente pode ser baseado no respectivo binário (solvente + antissolvente). No entanto, a presença de um terceiro ou quarto componente sólido nesses sistemas pode alterar esse comportamento, influenciando as condições em que se obtém uma fase fluida no estado supercrítico (BRAEUER et al., 2011; CUADRA et al., 2016). Para a cocristalização, o conhecimento termodinâmico de ambos os sistemas de interesse ternários (antissolvente + solvente + API e antissolvente + solvente + coformador) e quaternário (antissolvente + solvente + API + coformador) é imprescindível para elucidar os mecanismos envolvidos na precipitação.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar o comportamento de fases de sistemas ternários contendo dióxido de carbono (1) + etanol (2) + quercetina (3) ou dióxido de carbono (1) + etanol (2) + nicotinamida (3), bem como um sistema quaternário formado por dióxido de carbono (1) + etanol (2) + quercetina (3) + nicotinamida (4).

1.1.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a influência de diferentes concentrações de QCN em etanol (0,001; 0,002 e 0,003 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) e de NIC em etanol (0,00041 e 0,00124 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) nos sistemas ternários, bem como a razão molar de 1:1 (QCN:NIC) no sistema quaternário;
- Determinar as regiões em que há presença de sólido e determinar se a precipitação dos sólidos ocorre em condições subcríticas ou supercríticas;
- Avaliar se a presença dos sólidos nos sistemas ternários e quaternários altera o comportamento binário;
- Avaliar o efeito de diferentes temperaturas (308, 318 e 328 K) nas possíveis fases em equilíbrio;
- Realizar a modelagem termodinâmica dos dados experimentais a fim de correlacionar os resultados com modelos que possam prever o comportamento dos sistemas avaliados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 QUERCETINA E SUA BIODISPONIBILIDADE

A quercetina ($C_{15}H_{10}O_7$, 3',4',3,5,7-pentahidroxiflavona), é um polifenol pertencente a classe dos flavonoides (C6-C3-C6), considerada como um dos mais abundantes na natureza e o mais consumido na dieta humana, cujas principais fontes são o café, cebola, maçã, uva, vinho tinto e o chá verde (KIM et al., 2009; TIWARI; NIGEL; BRENNAN, 2013). Este fitoquímico é amplamente reconhecido pelos benefícios decorrentes de seu consumo, como atividade antioxidante e propriedades anti-inflamatória, anti-hipertensiva e antitrombótica, bem como uma melhora da atividade endotelial. Ao seu consumo também tem sido associada a prevenção da obesidade, de doenças coronárias e neurológicas, e até mesmo ao tratamento de certos tipos de câncer (D'ANDREA, 2015).

No entanto, apesar de estar amplamente distribuída na natureza e difundida na alimentação humana, a quercetina é praticamente insolúvel em água (ABRAHAM; ACREE, 2014), cujas frações molares dissolvidas variam entre 5,04 a $7,53 \cdot 10^{-5}$ (de 292,8 a 333,8 K) (RAZMARA; DANESHFAR; SAHRAEI, 2010), o que acarreta em uma baixa absorção do flavonoide no organismo via administração oral (ALESSI et al., 2012). Na literatura, tem sido reportado que a quercetina na corrente circulatória se encontra na forma de metabólitos conjugados (geralmente com glicosídeos), devido ao rápido metabolismo. Uma vez que as suas propriedades benéficas foram atribuídas em testes *in vitro* à sua forma não-conjugada (aglicona), a quercetina metabolizada pode ter sua efetividade *in vivo* reduzida (D'ANDREA, 2015; SMITH et al., 2011). Em virtude disso, o emprego deste flavonoide em sua forma pura, para fins clínicos, bem como em formulações para alimentos funcionais requer a melhora de propriedades como a taxa de dissolução, visando um aumento em sua biodisponibilidade (FERNÁNDEZ-PONCE et al., 2014).

2.2 COCRISTALIZAÇÃO

A cocristalização é uma técnica emergente frequentemente empregada para modular a taxa de dissolução (SMITH et al., 2011), e assim aumentar a solubilidade e estabilidade química de fármacos e substâncias que apresentem propriedades de interesse, os chamados APIs. Estudos recentes tem demonstrado que APIs na forma de cocristal tem a taxa de dissolução

substancialmente aumentada em comparação ao API puro (CUADRA et al., 2016; SMITH et al., 2011; VASISHT et al., 2016). Com a baixa solubilidade da quercetina em água sendo um limitante para a sua absorção e biodisponibilidade, a cocristalização representa uma alternativa para contornar essa limitação.

Cocristais podem ser definidos como cristais multicomponentes, formados por dois ou mais componentes sólidos (API + coformador), unidos por ligações não-covalentes e não-iônicas em uma razão estequiométrica definida (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016). A estruturação tridimensional de um cocristal tem como base padrões de interação não-covalentes intermoleculares, que se repetem de forma ordenada, os chamados *synthons* supramoleculares (ROCHA et al., 2016), que podem ser *heterosynthons* (interações intermoleculares entre diferentes grupos funcionais) ou *homosynthons* (interações intermoleculares entre os mesmos grupos funcionais) (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016). Em cocristais constituídos por *heterosynthons*, as ligações de hidrogênio entre os componentes são as interações majoritariamente predominantes, tendo o oxigênio do grupo carbonila e o nitrogênio do anel piridínico como aceptores de hidrogênio, e os grupos carboxílico (COOH), amina (NH) e hidroxila (R-OH) atuando como doadores de hidrogênio (KARAGIANNI; MALAMATARI; KACHRIMANIS, 2018).

2.2.1 Métodos de cocristalização

A cristalização, em teoria, é um processo transiente induzido pela supersaturação de uma solução, onde o termo precipitação é frequentemente utilizado para descrever a rápida cristalização e a ocorrência simultânea da nucleação, crescimento do cristal e aglomeração (MUKHOPADHYAY, 2004). De acordo com Karagianni, Malamatari e Kachrimanis (2018), os mecanismos envolvidos na formação dos cocristais não estão claramente elucidados e os métodos existentes de cocristalização são de natureza empírica, não diferindo daqueles normalmente empregados para a obtenção de sólidos cristalinos, sendo classificados como métodos em estado sólido (moagem com esferas, moagem líquida assistida) ou métodos em solução (evaporação de solvente, cristalização em solução, uso de um antissolvente).

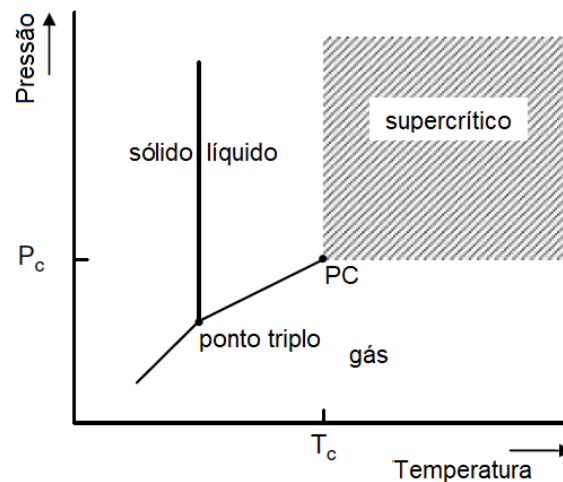
Os processos de cocristalização em solução implicam na dissolução dos componentes do cocristal em um solvente seguindo razões estequiométricas (ROCHA et al., 2016). Esses métodos muitas vezes apresentam desvantagens como a formação de uma ou mais fases indesejáveis, em função da cristalização dos componentes puros, além de problemas com os resíduos de solventes (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016; ROCHA et al., 2016). Nesse

sentido, os métodos de cocristalização em meio supercrítico utilizando o dióxido de carbono (CO_2) são propostos como uma forma de superar as dificuldades impostas pelos métodos convencionais, seja por obter partículas com distribuições de tamanhos mais controladas, ou por operar em processos com menos etapas, temperaturas mais amenas e com menor consumo de solventes orgânicos e baixo impacto ambiental (MUKHOPADHYAY, 2004; PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016).

2.2.1.1 Métodos de cocristalização em meio supercrítico utilizando dióxido de carbono supercrítico como um antissolvente

A temperatura crítica (T_c) de uma substância pode ser definida como a máxima temperatura onde um aumento da pressão causa a conversão do gás em um líquido, e a pressão crítica (P_c), como a máxima pressão em que um líquido pode ser convertido em um gás com o aumento da temperatura (WIJNGAARD; TRIFUNOVIC; BONGERS, 2013). Em qualquer ponto acima destas condições, denominado como ponto crítico (PC), o fluido é considerado em condição supercrítica (Figura 1), e pode ser chamado de fluido supercrítico (FSC) (MUKHOPADHYAY, 2004).

Figura 1 – Diagrama de fases de um componente puro.



Fonte: Adaptado de Wijngaard, Trifunovic e Bongers (2013).

O PC delimita as condições máximas de temperatura e pressão para as quais uma fase vapor pode coexistir em equilíbrio com uma fase líquida (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999), o que permite que um FSC detenha propriedades intermediárias entre as de um gás e as de um líquido, como a densidade de um líquido e a difusividade de um gás

(PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016; SHARIATI et al., 2012). Dentre as vantagens do emprego de FSCs na produção de partículas finas é o seu grande poder de solvatação, a sensibilidade a pequenas alterações na temperatura e pressão e condições brandas de operação (SHARIATI et al., 2012), campo onde o dióxido de carbono supercrítico (SC-CO₂) é, sem dúvidas, o FSC mais utilizado.

Em diversas aplicações, o CO₂ ocupa lugar de destaque, por ser um fluido abundante e de baixo custo, inerte, não-prejudicial ao ambiente, não-inflamável, não-tóxico e que possui um PC facilmente atingível ($T_C = 31,1$ °C, $P_C = 73,8$ bar) (HUANG et al., 2005; KARIZNOVI; NOUROZIEH; ABEDI, 2013; MUKHOPADHYAY, 2004). Em processos de precipitação em meios pressurizados, o SC-CO₂ pode atuar como solvente ou antissolvente, a depender da solubilidade do(s) sólido(s) de interesse (FERNÁNDEZ-PONCE et al., 2014), onde as manipulações na temperatura e pressão permitem um melhor controle da morfologia do material precipitado e a produção de micropartículas livres de solvente com finas distribuições de tamanho (CUADRA et al., 2016).

Processos que empregam o CO₂ como antissolvente partem do princípio da baixa solubilidade dos APIs em CO₂, e de uma considerável miscibilidade do antissolvente em solventes orgânicos, onde, nas condições de temperatura e pressão aplicadas, o API se torna insolúvel no meio (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016; REVERCHON; DE MARCO, 2011). Para isso, o solvente empregado deve ser totalmente miscível no FSC, a fim de evitar a formação de duas fases líquidas ou a solubilização parcial do soluto na fase líquida (REVERCHON; CAPUTO; DE MARCO, 2003).

APIs e compostos orgânicos polares, em geral, com largas cadeias moleculares apresentam baixa solubilidade em SC-CO₂ (MUKHOPADHYAY, 2004; SHARIATI et al., 2012). Por via de regra, a quercetina apresenta uma pronunciada insolubilidade em CO₂, onde em condições extremas de pressão, apenas traços do flavonoide (fração molar $<10^{-6}$) foram dissolvidos (CHÁFER et al., 2004). Dessa forma, é justificado o emprego de métodos de CO₂ como antissolvente para a cocristalização da quercetina. Dentre os métodos mais importantes para a micronização de APIs que se beneficiam da característica antissolvente do SC-CO₂, se destacam as técnicas de antissolvente supercrítico (SAS) e antissolvente gasoso (GAS) (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016; SHARIATI et al., 2012).

A técnica SAS é um processo semicontínuo desenhado para a obtenção de precipitados sólidos em escala micrométrica ou inferior, que não são possíveis se obter via métodos convencionais (REVERCHON; CAPUTO; DE MARCO, 2003). Nesta técnica, SC-CO₂ em um precipitador entra em contato continuamente com a solução líquida contendo o soluto de

interesse, que é aspergida no interior do recipiente, de forma que, quando condições de regime estacionário são atingidas, na pressão e temperatura operacionais, uma razão fluido/solvente se mantém fixa (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016). Com a aspersão da solução de entrada, o CO₂ se difunde nas gotículas de solvente formadas, que por sua vez evaporam na fase densa em SC-CO₂, sendo esses processos de transferência de massa particularmente rápidos, dada a difusividade do SC-CO₂ e a sua alta solubilidade em solventes orgânicos (REVERCHON et al., 2010). Conforme o SC-CO₂ se dissolve no solvente, a rápida expansão volumétrica da fase líquida induz a supersaturação da solução, a fase sólida é então separada por precipitação e é posteriormente coletada (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016).

A técnica GAS é semelhante à SAS no que diz respeito a fenomenologia do processo, diferindo apenas no modo como é conduzida, em bateladas. Basicamente, consiste em adicionar CO₂ comprimido a uma solução contendo o soluto a ser separado em um precipitador, até a pressão desejada ser atingida. O CO₂ se dissolve no solvente orgânico, causando a sua expansão e redução da densidade e de seu poder de solvatação do soluto, induzindo a precipitação dos sólidos (SHARIATI; PETERS, 2002). Embora condições de regime permanente não sejam atingidas na técnica GAS, a alimentação contínua da solução e do antissolvente produzem uma operação semicontínua em que a duração é limitada apenas pelo acúmulo de sólido no precipitador (REVERCHON; DE MARCO, 2011).

Como vantagens dos processos SAS e GAS podem-se citar a possibilidade de controlar a distribuição de tamanhos e de se obter diferentes morfologias das partículas, dentre as quais, se destacam as estruturas cristalinas (REVERCHON; CAPUTO; DE MARCO, 2003). Essas vantagens se devem, em grande parte, ao fácil controle de variáveis do processo como temperatura, pressão e concentração da solução, o que fornece diferentes pontos de operação em que os experimentos podem ser executados. Por fim, os sólidos são recolhidos em um filtro no fundo do precipitador, e o solvente e o antissolvente são separados em um vaso de baixa pressão (SHARIATI; PETERS, 2002), obtendo partículas livres de solvente e dispensando uma etapa posterior de purificação, sendo técnicas adequadas para precipitar compostos que são termolábeis (WUBBOLTS; BRUINSMA; VAN ROSMALEN, 1999).

Cabe destacar que a micronização não é o objetivo principal da cocrystalização, embora a redução da área superficial das partículas possa auxiliar na dissolução de um API, os benefícios do processo de cocrystalização advém da nova formulação (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016), em outras palavras, a funcionalidade melhorada do API é devido ao cocrystal. Dessa forma, os processos SAS e GAS empregados na micronização de materiais sólidos de

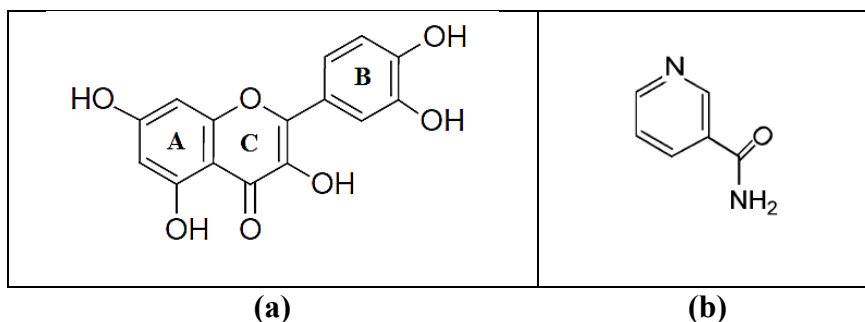
interesse tem sido aplicados com sucesso na literatura também para a cocristalização de APIs, tais como diflunisal (CUADRA et al., 2016), resveratrol e isoniazida (PESSOA et al., 2019), e a própria quercetina (SMITH et al., 2011; VASISHT et al., 2016), para citar alguns exemplos.

2.2.2 Coformadores

A seleção de coformadores para a cocristalização de APIs geralmente leva em consideração componentes que tenham regiões de complementaridade molecular com o API, como a capacidade de realizar ligações de hidrogênio intermoleculares entre coformador e API (ROCHA et al., 2016). A estrutura química da quercetina (Figura 2-a), representativa da subclasse dos flavonóis (que possuem o esqueleto 3-hidroxi-flavona) (D'ANDREA, 2015), apresenta cinco hidroxilas em diferentes posições, bem como um oxigênio cíclico (grupo éter) e um grupo cetona no anel C, o que caracteriza um potencial para realizar fortes ligações de hidrogênio com funções como álcool, cetona e nitrogênio aromático (CHÁFER et al., 2004; CHEBIL et al., 2007; VASISHT et al., 2016).

A nicotinamida (piridina-3-carboxiamida) é a amida derivada do ácido nicotínico, (vitamina B₃ ou PP), também conhecida como niacina, uma vitamina hidrossolúvel (KOTNIK; ŠKERGET; KNEZ, 2011). Sua estrutura química (Figura 2-b) apresenta grupos funcionais que podem interagir com APIs por meio de interações do tipo ácido carboxílico-piridina e amida-ácido carboxílico (CUADRA et al., 2016), razão pela qual tem sido amplamente empregada como coformador de diversos cocristais (ANDO et al., 2012; CUADRA et al., 2016; KELLY et al., 2012; NEUROHR et al., 2013; PESSOA et al., 2019).

Figura 2 – Estruturas químicas da (a) quercetina e (b) nicotinamida.



Fonte: Adaptado de Wijngaard, Trifunovic e Bongers (2013) e Kotnik, Škerget e Knez (2011).

Kim et al. (2009) observaram aumento da estabilidade e solubilidade em água da quercetina na forma conjugada com aminoácidos, relacionado com as interações entre o

nitrogênio do aminoácido com o grupamento hidroxila da molécula de quercetina. Vasisht et al. (2016) obtiveram cocristais de quercetina e nicotinamida por métodos convencionais, com propriedades melhoradas do bioflavonoide, como taxa de dissolução, solubilidade de equilíbrio, farmacocinética, atividade anti-hemolítica e antioxidante. Esses resultados justificam a escolha da nicotinamida como potencial coformador para a cocrystalização da quercetina.

2.2.3 Solventes orgânicos como modificadores da quercetina

Para a cocrystalização em meio antissolvente utilizando FSCs, é necessário que os solutos de interesse, como por exemplo, a quercetina (API) e a nicotinamida (coformador), sejam inicialmente solubilizados em algum solvente que seja totalmente miscível com o FSC, do qual os mesmos irão precipitar a partir do contato entre a solução com o antissolvente. Nesse sentido, a escolha adequada do solvente é de fundamental importância devido à influência que este pode exercer nas interações intermoleculares e na performance do processo (KARAGIANNI; MALAMATARI; KACHRIMANIS, 2018). As interações soluto-solvente de cada componente do cocrystal devem ser levadas em conta na seleção de um solvente para cocrystalização (CHIARELLA; DAVEY; PETERSON, 2007), como a capacidade de se estabelecerem ligações de hidrogênio entre as espécies químicas, fator que depende, em grande parte da polaridade do solvente (HUANG et al., 2014; TABERNERO et al., 2014).

É comum que cossolventes sejam utilizados para aumentar a solubilidade de compostos orgânicos polares no SC-CO₂ (HUANG et al., 2005), de forma que a sua polaridade seja manipulada. Solventes orgânicos que são polares, tais como o etanol, metanol e acetona geralmente escolhidos para atuarem como cossolventes em sistemas com SC-CO₂ (HUANG et al., 2005; OTA et al., 2016; PAVIANI et al., 2013), onde pequenos volumes podem aumentar significativamente a solubilidade de solutos fracamente solúveis em CO₂ (LI et al., 2010). Quando as substâncias de interesse apresentam insolubilidade em CO₂, a exemplo da quercetina, os solventes orgânicos assumem o papel de solvente pela afinidade com o soluto, e o CO₂ pode atuar como cossolvente ou antissolvente.

O etanol tem capacidade de atuar como um modificador da quercetina em vista da possibilidade de interações entre átomos de hidrogênio e ligações dipolo-dipolo com o grupo funcional fenol da molécula dos flavonoides (BERNA et al., 2001; CHÁFER et al., 2002, 2004; LI et al., 2010). Na literatura, estudos reportaram a relação entre o aumento das frações molares de etanol e o aumento considerável da solubilidade de substâncias pouco solúveis em CO₂

(HUANG et al., 2005; KOPCAK; MOHAMED, 2005; LI et al., 2010; WANG; CHENG, 2005), como a exemplo da solubilidade da quercetina em CO₂ (CHÁFER et al., 2004), e até mesmo em água (RAZMARA; DANESHFAR; SAHRAEI, 2010). Analogamente, a nicotinamida apresenta uma boa solubilidade em solventes orgânicos, dentre eles o etanol (RASOOL; ANWAR; DITTERT, 1991; REVELLI et al., 2014; WU; DANG; WEI, 2014).

Ademais, o conceito de química verde preza pela redução do uso ou eliminação de substâncias que são nocivas ao ambiente (MUSTAFA; TURNER, 2011). Nesse sentido, o etanol detém vantagens que encorajam seu uso por ser um solvente natural, polar, permitido na indústria de alimentos, não-poluente e de fácil remoção de extratos por evaporação (BERNA et al., 2001; CHÁFER et al., 2002, 2004). Dessa forma, é conveniente utilizar o etanol, não como cossolvente, mas como solvente da quercetina nos processos de cocristalização com antissolvente supercrítico.

De acordo com Reverchon, Caputo e De Marco (2003), o mecanismo por trás da precipitação na técnica SAS é complexo e envolve o conhecimento sobre a dinâmica dos fluidos, transferência de massa, cinética de nucleação e, por fim, mas não menos importante, o estudo termodinâmico do equilíbrio de fases a alta pressão do sistema ternário solvente/antissolvente/soluto e as condições (temperatura, pressão, concentração de solutos etc.) em que a mistura ternária é supercrítica. A falta dessas informações acaba por limitar a ampliação de escala do processo, sendo que o estudo do equilíbrio das possíveis fases presentes nesses sistemas pode fornecer informações valiosas sobre o comportamento das misturas sólido-fluido nas condições operacionais de interesse.

2.3 EQUILÍBRIO DE FASES

2.3.1 Conceito e definição do equilíbrio de fases

Para que um sistema multifásico seja dito em equilíbrio, este precisa ser termodinamicamente estável. Para tal, algumas restrições devem ser obedecidas: (i) o balanço material deve ser preservado, (ii) os potenciais químicos (μ) em cada componente i devem ser os mesmos para cada fase (1 e 2) e (iii) a Energia de Gibbs deve ser a menor possível para as temperatura (T) e pressão (P) do sistema (COSTA, 2009). Em outras palavras, os equilíbrios químico, térmico e mecânico entre fases distintas, que pode ser representado pelas Equações 2.1, 2.2 e 2.3, respectivamente, devem estar estabelecidos.

$$T^1=T^2 \quad 2.1$$

$$P^1=P^2 \quad 2.2$$

$$\mu_i^1=\mu_i^2 \quad 2.3$$

Dessa forma, os cálculos de equilíbrio de fases consistem, basicamente, em determinar as condições de temperatura, pressão e composição para as quais ocorre o equilíbrio termodinâmico. Em muitas aplicações, como processos de separação líquido-vapor, a composição das fases em equilíbrio necessitam ser estimadas (SANDLER, 1999). No que diz respeito ao design de um processo de separação, há necessidade de obter dados experimentais do sistema de interesse em condições de temperatura, pressão e composição condizentes com as de operação (POLING; PRAUSNITZ; O'CONNELL, 2000). A seguir, serão descritos, de uma forma abrangente, as diferentes abordagens que podem ser empregadas na descrição das fases líquida e vapor em equilíbrio.

2.3.2 Cálculo do equilíbrio líquido-vapor (ELV) a altas pressões

A hipótese de gás ideal ou mistura ideal são situações específicas que apresentam boas estimativas para a descrição matemática do equilíbrio líquido-vapor (ELV) quando a pressão é relativamente baixa, e as misturas são entre componentes de espécies químicas similares. Em aplicações reais, o comportamento dos sistemas a altas pressões é não-linear, ou seja, desvia da idealidade, de forma que o ELV em sistemas binários pode ser mais convenientemente expresso em termos da fugacidade de cada componente i (f_i), ao invés dos seus potenciais químicos (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

A fugacidade é uma grandeza que pode ser referida como uma “pressão corrigida”, e mede o quanto uma substância pura ou em mistura se afasta da idealidade. No ELV, f_i deve ser a mesma para cada fase em equilíbrio. Entretanto, para que essa expressão tenha utilidade, a fugacidade tem que ser relacionada com propriedades mensuráveis (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999), como mostrado na Equação 2.4.

$$f_i^L(T, P, x) = f_i^V(T, P, y) \quad 2.4$$

A fugacidade do componente i em solução (\hat{f}_i) em cada fase pode ser relacionada com a composição pela inclusão do coeficiente de fugacidade nas fases vapor ($\hat{\phi}_i^V$) e líquida ($\hat{\phi}_i^L$),

como mostrado nas Equações 2.5 e 2.6, respectivamente (POLING; PRAUSNITZ; O'CONNELL, 2000).

$$\widehat{\phi}_i^V = \frac{\widehat{f}_i^V}{y_i P} \quad 2.5$$

$$\widehat{\phi}_i^L = \frac{\widehat{f}_i^L}{x_i P} \quad 2.6$$

De forma que a equação 2.4 possa ser reescrita como (Equação 2.7) (SANDLER, 1999):

$$x_i \widehat{\phi}_i^L = y_i \widehat{\phi}_i^V \quad 2.7$$

Para o cálculo dos coeficientes de fugacidade, equações de estado (EDEs) podem ser aplicadas a ambas as fases, em abordagem denominada phi-phi (ϕ - ϕ). Os valores para $\widehat{\phi}_i^V$ e $\widehat{\phi}_i^L$ comumente advém de uma expressão para o fator de compressibilidade (Z), conforme mostrado na Equação 2.8.

$$\ln \widehat{\phi}_i = \int_0^P (\overline{Z} - 1) \frac{dP}{P} \quad 2.8$$

Uma vez que Z deve ser explicitado por meio da EDE, pelo volume molar, tomando como exemplo a equação do Virial (Equação 2.9).

$$Z = \frac{PV}{RT} \quad 2.9$$

Outra forma de descrever o equilíbrio líquido-vapor é utilizar ϕ_i para representar o desvio do componente i na mistura real da fase gasosa em relação ao gás ideal, por meio de uma EDE, e um modelo de coeficiente de atividade (γ_i), para descrever a não-idealidade da fase líquida em relação à solução ideal. Essa abordagem, conhecida como gama-phi (γ - ϕ) (SANDLER, 1999), se baseia nos coeficientes de atividade para cada componente da fase líquida, resultado de expressões que fornecem uma medida quantitativa do desvio da fase líquida das soluções ideais, chamadas funções de excesso. A energia molar de Gibbs em excesso (G^E) é diretamente relacionada a γ_i , e a Equação 2.10 é comumente utilizada para sua

determinação em misturas, onde γ_i geralmente advém de uma expressão específica, que, a temperatura constante, depende apenas da composição da fase líquida, a exemplo da Equação de Margules de dois sufixos (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

$$G^E = RT \sum_i x_i \ln \gamma_i \quad 2.10$$

Em essência, a termodinâmica do equilíbrio de fases lida com o efeito da temperatura e pressão na fugacidade dos componentes em cada fase do sistema de interesse. Nesse ponto, EDEs são ferramentas úteis na descrição quantitativa do ELV (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999), pois apresentam certa vantagem sobre os modelos de coeficiente de atividade especialmente no que diz respeito ao equilíbrio de fases a altas pressões, por abrangerem uma faixa mais ampla de pressões e temperatura, incluindo a região crítica (SANDLER, 1999).

Prausnitz, Lichtenthaler e Azevedo (1999) detalham que o procedimento computacional para calcular o ELV a partir de uma EDE não é trivial. Segundo estes autores, uma maneira conveniente de analisar os dados de equilíbrio de fases é torná-los uma função da pressão e composição ao longo de uma isoterma, de modo que os parâmetros empíricos estimados variem com a temperatura. Para o caso do ELV de uma mistura binária, as propriedades geralmente conhecidas são P e a composição da fase líquida (x_1 e x_2). As incógnitas, como a composição da fase vapor (y_1 e y_2), devem ser determinadas a partir das Equações 2.5 a 2.9. Uma vez que o efeito da pressão se relaciona com o volume, a EDE é utilizada duas vezes, para determinar os volumes na fase líquida (V^L) e na fase vapor (V^V). Diversos modelos baseados em EDEs estão disponíveis para se obterem expressões para os cálculos de ϕ_i e f_i , e esse assunto será tratado em detalhes na seção 2.4.1.

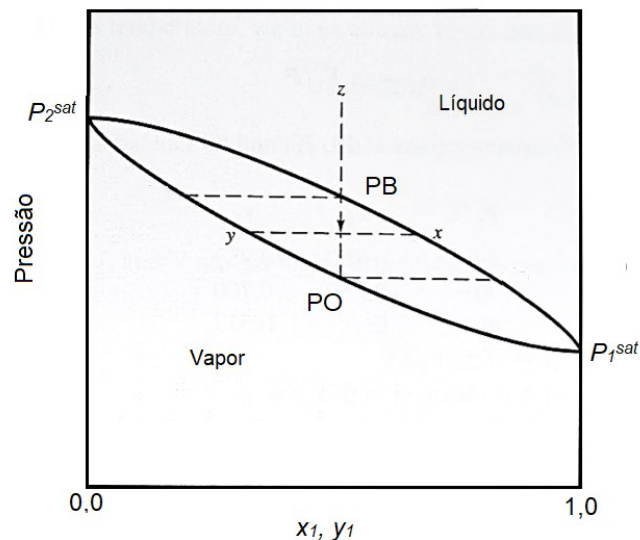
2.3.3 Descrição do equilíbrio líquido-vapor

Em sistemas fluidos, mudanças na temperatura (T) e pressão (P) ocasionam consideráveis alterações no equilíbrio de fases, sendo estas variáveis independentes em conjunto com uma terceira variável, a composição (x_i), as mais adequadas na descrição do equilíbrio de fases (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999). Uma das formas de expressar o comportamento de fases em equilíbrio é por meio da sua exibição em diagramas, os quais permitem relacionar estas três propriedades. As relações de equilíbrio entre as fases de

misturas podem ser expressas por meio de superfícies (P,T,x) na forma gráfica ou tabular, ou por projeções bidimensionais (P,T) , (P,x) e (T,x) dessas superfícies (ROWLINSON; SWINTON, 1982).

Uma forma conveniente de apresentar o ELV consiste em construir um diagrama $(P-x)$ a temperatura fixa (isoterma), como o exemplo mostrado na Figura 3. Com a redução da pressão a partir de um ponto arbitrário z , o ponto (P,x) onde ocorre a formação da primeira bolha de vapor (transição da fase líquida para a fase líquido + vapor) é conhecido como ponto de bolha (PB). Analogamente, reduzindo mais a pressão, se atinge o ponto onde a última gota de líquido se vaporiza (transição da fase líquido + vapor para a fase vapor), que é chamado de ponto de orvalho (PO) (SANDLER, 2017; WINNICK, 1997).

Figura 3 – Diagrama P-x para o sistema benzeno (1) + hexano (2) a temperatura de 25 °C.



Fonte: Adaptado de Winnick (1997).

As curvas de líquido saturado (PB) e vapor saturado (PO) delimitam a região onde líquido e vapor coexistem em equilíbrio, bem como também delimitam regiões onde a mistura é somente líquida (acima da curva de PB) ou somente vapor (abaixo da curva PO), em que para uma mesma pressão, a união dessas curvas (por linhas de amarração, representadas na Figura 3 por linhas tracejadas horizontais), indica a composição de equilíbrio dessas fases (SANDLER, 1999). Cabe destacar que o envelope formado pelas curvas dos PB e PO na Figura 3 se estende por toda a faixa de composições da espécie 1 (de $x_1 = 0$ a $x_1 = 1$).

No entanto, esse comportamento é para um sistema ideal, de forma que, sob altas pressões, para sistemas não-ideais, o ELV pode ser deslocado para frações molares inferiores,

fazendo que as curvas de PB e PO não se interseccionem mais no ponto correspondente ao componente puro (SANDLER, 1999). Esse ponto é chamado de ponto crítico da mistura (MPC, do inglês *mixture critical point*), e ocorre, por exemplo, quando a temperatura do sistema excede a temperatura crítica (T_C) de algum dos componentes da mistura. No diagrama de fases da Figura 1, está indicado o PC para um componente puro. Em misturas, para cada composição haverá um PC com pressões e temperaturas críticas (P_C , T_C) distintas, de forma que, quanto mais rica a mistura for no componente 1, o PC da mistura será deslocado para mais próximo do PC do componente 1 puro (SANDLER, 1999).

A formação de uma mistura supercrítica está condicionada a operação em condições acima do MCP, a temperatura constante, e em frações molares localizadas à direita do MCP (REVERCHON; DE MARCO, 2011). O conhecimento da localização da região crítica em um diagrama de fases se faz importante tendo em vista o comportamento que os fluidos assumem nessa região, bem como prever tal condição, onde muitas vezes a descrição do equilíbrio de fases é dificultada por modelos que falham na descrição.

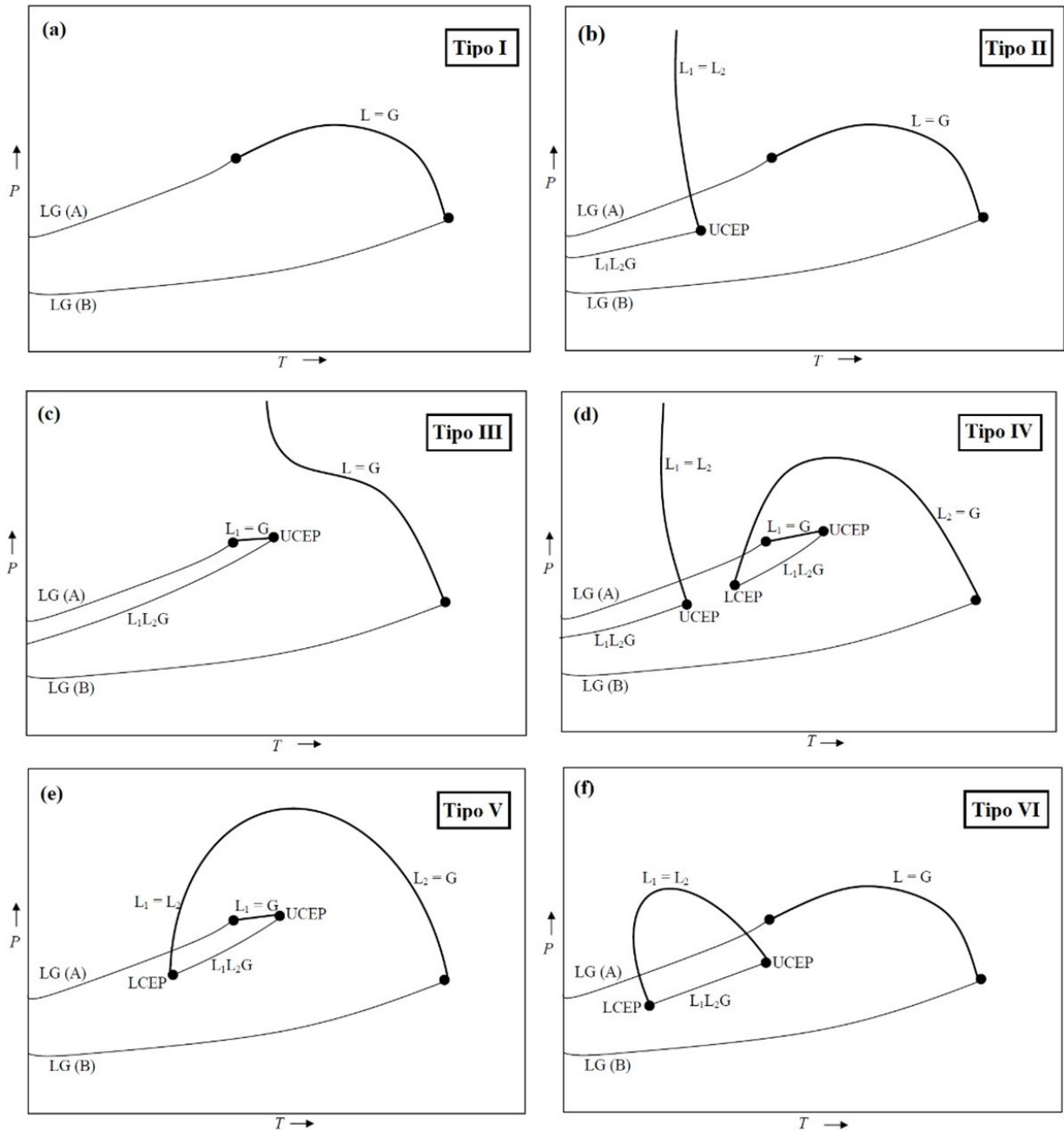
A variedade de comportamentos que ocorrem em misturas binárias, conforme se aproximam do MCP, podem ser avaliadas qualitativamente de acordo com as mudanças nas suas propriedades termodinâmicas (VAN KONYNENBURG; SCOTT, 1980). Em vista das diversas possibilidades para sistemas multifásicos, as diferentes configurações de equilíbrio entre as fases presentes que podem ser observadas estão relacionadas principalmente com a assimetria molecular (diferenças de tamanho, polaridade e funcionalidade) entre os componentes (BENDER, 2014), o que por sua vez, aumenta a complexidade dos sistemas e, conseqüentemente, a sua descrição.

2.3.4 Tipos de comportamento de fases

Os diferentes sistemas em equilíbrio podem apresentar comportamentos em função da miscibilidade de seus componentes sob determinadas condições de pressão e temperatura a uma composição fixa. Scott e Van Konynenburg (1970) classificaram os diagramas para misturas binárias, em cinco categorias, de acordo com o formato da linha crítica da mistura e presença ou ausência de linhas regiões trifásicas, os quais podem ser representadas qualitativamente pela equação de Van der Waals e por regras de mistura quadráticas (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999). Um sexto tipo de comportamento foi introduzido por Rowlinson e Swinton (1982) para sistemas que apresentam comportamentos com maior

complexidade, como por exemplo, aqueles tendo água como um dos componentes, cuja descrição é possível apenas por meio de funções potenciais. Esses seis tipos de comportamentos são melhor diferenciados por meio de suas projeções (P-T), como demonstrado na Figura 4.

Figura 4 – Tipos de comportamento de fases segundo a classificação de Scott e Van Konynenburg (1970) e Rowlinson e Swinton (1982).



Fonte: Adaptado de Mushrif (2004).

Na Figura 4, as curvas LG (A) e LG (B) representam os pontos de equilíbrio líquido-gás dos componentes puros A e B, respectivamente. As linhas sólidas L_1L_2 e L_1L_2G delimitam regiões bifásicas (líquido-líquido) ou trifásicas (líquido-líquido-gás), respectivamente. As linhas críticas da mistura, do tipo líquido-gás ($L = G$; $L_1 = G$; $L_2 = G$) ou líquido-líquido ($L_1 = L_2$), representam os pontos onde as diferentes fases coexistem com a mesma composição. Por fim, os pontos críticos terminais representados por $L_1 = L_2 + G$ e $L_1 = G + L_2$ indicam regiões no diagrama P-T onde uma duas fases líquidas críticas (de mesma composição) estão em equilíbrio com uma fase gasosa, ou uma fase líquida e gasosa (ambas de mesma composição) estão em equilíbrio com outra fase líquida, respectivamente. Esses pontos estão relacionados com o desaparecimento de uma fase líquida no equilíbrio trifásico com a variação de T, e recebem a nomenclatura de UCEP (do inglês *upper critical ending point*) se ocorre após um aumento de T, ou LCEP (do inglês *lower critical ending point*) se a fase líquida desaparece após uma diminuição de T (REBELATTO, 2014).

Misturas do tipo I (Figura 4-a) apresentam uma linha crítica $L = G$ contínua e completa miscibilidade das fases líquidas, para todas as temperaturas (ROWLINSON; SWINTON, 1982), onde a peculiaridade desses sistemas em relação aos demais é ser o único a não apresentar imiscibilidade líquido-líquido. Exemplos para esses diagramas são sistemas cujos componentes apresentam semelhanças quanto à sua natureza química e em suas propriedades críticas, tais como dióxido de carbono/*n*-butano, metano/etano e benzeno/tolueno (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999; ROWLINSON; SWINTON, 1982).

A característica adicional do comportamento de fases do tipo II (Figura 4-b) em relação ao tipo I é a presença da imiscibilidade líquido-líquido (linha $L_1 = L_2$) a baixas T e altas P, e de uma região trifásica (L_1L_2G) a baixas P, o que delimita duas linhas críticas que se unem no UCEP, que representa a T máxima, a uma dada P, onde duas fases líquidas podem coexistir (ROWLINSON; SWINTON, 1982; SANDLER, 1999). Exemplos desses sistemas são dióxido de carbono/*n*-octano e amônia/tolueno (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

Os comportamentos do tipo III, IV e V tem em comum a descontinuidade da linha crítica líquido-vapor ($L = G$), onde no diagrama referente ao comportamento de fases do tipo III (Figura 4-c), esse linha intercepta a linha crítica líquido-líquido ($L_1 = L_2$) devido a uma suficientemente grande imiscibilidade de seus componentes (ROWLINSON; SWINTON, 1982), que desloca o equilíbrio líquido-líquido para T e P mais elevadas. Misturas de água com

n-alcanos, metano/tolueno, nitrogênio/amônia e etano/metanol são exemplos desses sistemas (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

O comportamento UCST (do inglês *upper critical solution temperature*) ocorre quando um sistema heterogêneo (duas fases líquidas) se torna homogêneo (uma única fase) com o aumento da temperatura. Já o comportamento LCST (do inglês *lower critical solution temperature*) ocorre quando uma fase líquida única se divide em duas fases imiscíveis, seguido do aumento da temperatura (VAN KONYNENBURG; SCOTT, 1980), sendo que em temperaturas que compreendam o intervalo entre a UCST e a LCST, o sistema apresenta completa miscibilidade (NDIAYE et al., 2001).

O comportamento de fase do tipo IV apresenta ambos UCST e LCST, já o do tipo V, possui somente o LCST. No entanto, ambos têm em comum a curva de pontos críticos $L = G$ do componente menos volátil terminando em um LCEP, que por sua vez, se interliga à linha de equilíbrio trifásico (L_1L_2V). Com o desaparecimento de uma fase líquida no UCEP, este, por fim se liga até a curva dos pontos críticos do componente mais volátil (Figura 4-e). Uma vez que não haja interferência de uma fase sólida, é comum que os sistemas representados em diagramas do tipo IV tenham uma região de imiscibilidade arbitrária, representada por um UCST adicional (Figura 4-d) (ROWLINSON; SWINTON, 1982). Nesse caso específico, uma região de miscibilidade líquida limitada ocorre em menores temperaturas, tendo como exemplo as misturas etano/1-propanol e dióxido de carbono/nitrobenzeno. Para o caso do comportamento do tipo V, são exemplos metano/*n*-hexano e etileno/metanol (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

Misturas binárias que se enquadram no comportamento de fases do tipo VI (Figura 4-f) são majoritariamente compostas por moléculas que se auto-associam por intensas ligações de hidrogênio intermoleculares. Nesses sistemas, ambos UCST e LCST ocorrem em temperaturas deslocadas em relação à linha crítica $L = G$ do componente mais volátil, cujas curvas se encontram delimitando uma região de imiscibilidade líquido-líquido, como no caso do sistema água/2-butanol (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999; ROWLINSON; SWINTON, 1982).

2.3.5 Métodos para determinar o equilíbrio de fases

Atualmente, os métodos experimentais pelos quais os dados de equilíbrio de fases são medidos tem sido classificados como analíticos ou sintéticos. Esta classificação depende apenas de como a composição das fases coexistentes é determinada: analiticamente, por amostragem,

ou pela sintetização da mistura com composição precisamente conhecida (DOHRN; PEPER; FONSECA, 2010; FONSECA; DOHRN; PEPER, 2011; PEPER; FONSECA; DOHRN, 2019).

Nos métodos sintéticos, são introduzidas quantidades pré-determinadas dos componentes da mistura na célula de equilíbrio, de tal forma que a composição global da mistura no início do experimento seja conhecida (LANZA, 2004), e o equilíbrio se dá em função da temperatura e pressão que são ajustadas primeiro para a obtenção de uma fase homogênea, e novamente manipuladas até o aparecimento de uma segunda fase (DOHRN; PEPER; FONSECA, 2010; SANTANA; DEBIEN; MEIRELES, 2015).

2.3.5.1 Método sintético visual

No método sintético visual, o surgimento de uma segunda fase, é detectado visualmente através da formação de bolhas ou turvamento da solução. Assim, é possível localizar a região de transição de fases e traçar as curvas de bolha e/ou orvalho para sistemas líquido-vapor, líquido-líquido e sólido-fluido (LANZA, 2004), sem correr o risco de algum comportamento de fase ou fenômenos incomuns deixarem de ser notados (FORNARI; ALESSI; KIKIC, 1990; SANTANA; DEBIEN; MEIRELES, 2015). Para tal, a célula de equilíbrio deve ser provida de uma janela, para propiciar a visualização em seu interior, e de um pistão para realizar a variação de volume e, conseqüentemente, de pressão no interior da célula (LANZA, 2004), sendo que a inserção de visores nas células de equilíbrio são imprescindíveis em experimentos de equilíbrio multifásico a altas pressões (FORNARI; ALESSI; KIKIC, 1990; LANZA, 2004).

A principal vantagem dos métodos sintéticos em comparação aos métodos analíticos é dispensar a retirada e análise de amostras das fases em equilíbrio (LANZA, 2004). Porém, uma desvantagem desses métodos, é que cada bloco de experimentos gera um conjunto de pontos do envelope T-P-x, mas não fornece informações sobre as linhas de amarração das superfícies (DOHRN; BRUNNER, 1995; SANDLER, 1999), que necessitam de mais experimentos para serem definidas. Como apenas a composição da fase inicial é conhecida, e não a da segunda fase formada, esses métodos fornecem menos informações do que os métodos analíticos, sendo dificilmente aplicados a sistemas com mais de dois componentes (DOHRN; PEPER; FONSECA, 2010).

2.4 MODELAGEM TERMODINÂMICA

A descrição termodinâmica do equilíbrio de fases a altas pressões é mais complexa do que a pressões baixas e moderadas devido, principalmente, aos desvios da idealidade que reduzem a precisão dos cálculos (DOHRN; PEPER; FONSECA, 2010). Felizmente, os modelos existentes na literatura possuem diferentes capacidades preditivas, sendo adequados para descrever com acurácia o comportamento de fases de sistemas mais simples, até sistemas que apresentem maior complexidade. Para a predição dos dados experimentais de equilíbrio de fases, um número mínimo de experimentos é necessário, de forma que, modelos termodinâmicos, quando aplicados corretamente, podem ajudar a reduzir o número de experimentos necessários para a compreensão de um determinado processo (DOHRN; BRUNNER, 1995).

Como visto na seção 2.3.1, para um sistema multicomponente e multifásico em equilíbrio mecânico e térmico, o critério de isofugacidade entre cada componente em todas as fases deve ser satisfeito para se determinar o equilíbrio, onde o cálculo da fugacidade pode ser feito por meio de modelos termodinâmicos. Podendo ser estes empíricos, ou baseados em modelos moleculares simplificados (a exemplo da família das equações de estado de Van der Waals e os modelos de coeficientes de atividade), ou então equações que tem como origem a termodinâmica estatística (a exemplo das equações de estado do tipo virial ou da teoria de perturbação) (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

Quando a abordagem ϕ - ϕ é empregada na descrição do equilíbrio de fases, uma única equação de estado é utilizada para descrever as fases fluidas presentes, sendo considerada válida para todas misturas na fase vapor e na fase líquida (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999). Devido à sua simplicidade e facilidade de uso para descrição de diversos sistemas, apenas os modelos baseados em equações de estado serão discutidos a seguir.

2.4.1 Equações de estado cúbicas

As equações de estado (EDEs) são equações do tipo Van der Waals, reconhecidas por sua simplicidade matemática, eficiência em correlacionar dados experimentais e prever o comportamento de fases de fluidos normais e misturas. Essa família de equações, que são cúbicas em volume (V), podem ser representadas de uma forma geral conforme a Equação 2.11, a qual fornece a base para todas as equações de estado que serão abordadas a seguir. Neste grupo, os modelos termodinâmicos mais utilizados para representar o equilíbrio de fases a altas

pressões são EDEs cúbicas que podem estar nas suas formas originais ou modificadas, especialmente as de Peng-Robinson (PR) e a de Soave-Redlich-Kwong (SRK) (BENDER, 2014; COSTA, 2009; MUSHRIF, 2004).

$$P - \frac{RT}{V-b} + \frac{a}{V^2+ubV+qb^2} = 0 \quad 2.11$$

A equação de Van der Waals apresenta duas constantes (a e b), onde a é conhecido como o parâmetro atrativo, e b , o parâmetro repulsivo ou co-volume (MUSHRIF, 2004). Essas constantes são calculadas por meio das propriedades críticas (T_C , P_C) da substância em questão, onde cada modelo apresenta suas próprias equações para estimar estes dois parâmetros. Já u e q , quando substituídos de forma apropriada, fornecem os modelos PR ($u = 2$; $q = -1$) e SRK ($u = 1$; $q = 0$).

A equação de Redlich Kwong é uma modificação da equação de Van der Waals, que a tornou mais precisa pela inclusão da dependência da temperatura para o termo atrativo. Sendo que Soave (1972) introduziu a dependência individual da temperatura para cada componente, de onde surgiu o modelo de Soave-Redlich-Kowng (SRK), apresentado na Equação 2.12.

$$P - \frac{RT}{V-b} - \frac{a}{V(V+b)} = 0 \quad 2.12$$

Onde a é função da temperatura (T), e b depende das propriedades críticas do fluido, conforme as Equações 2.13 e 2.14.

$$a = 0,42748 \frac{R^2 T_C^2}{P_C} \left[1 + (0,480 + 1,574\omega - 0,176\omega^2) (1 - \sqrt{T/T_C}) \right]^2 \quad 2.13$$

$$b = 0,08664 \frac{RT_C}{P_C} \quad 2.14$$

O modelo PR (Equação 2.15), foi proposto por Peng e Robinson (1976), que adicionaram modificações à equação de Redlich-Kwong a fim de prever com mais precisão a pressão de vapor, densidade líquida e razões de equilíbrio (SANTANA; DEBIEN; MEIRELES, 2015). A inclusão da dependência do fator acêntrico nesses modelos os tornam mais acurados, pois auxilia na especificação da curva de vapor, uma vez que ω está associado com a pressão de vapor (P^{sat}) da substância, e à aproximação da simetria molecular com a de uma esfera, onde

valores diferentes de zero para ω indicam desvio da simetria esférica (ELLIOT; LIRA, 1999 *apud*. REBELATTO, 2018).

$$P - \frac{RT}{V-b} - \frac{a}{[V(V+b)+b(V-b)]} = 0 \quad 2.15$$

Onde,

$$a = \frac{0,45724R^2T_C^2}{P_C} \left[1 + (0,37464 + 1,5422\omega - 0,26992\omega^2)(1 - \sqrt{T/T_C}) \right]^2 \quad 2.16$$

$$b = 0,07779607 \frac{RT_C}{P_C} \quad 2.17$$

Segundo Scott e Van Konynenburg (1970), o interesse em aplicar a equação de Van der Waals a sistemas binários teve como motivação o problema em descrever o equilíbrio de fases a elevadas pressões e temperaturas. As EDEs de SRK e PR (Equações 2.12 e 2.15), quando comparadas, apresentam formas semelhantes, sendo polinomiais cúbicas em relação ao volume, o que explica, em partes, a sua popularidade devido à sua relativa facilidade de resolução (BENDER, 2014).

As Equações 2.13, 2.14, 2.16 e 2.17 apresentam o cálculo dos parâmetros a e b para os componentes puros. Entretanto, em aplicações reais, o equilíbrio de fases ocorre em sistemas multicomponentes, sendo necessárias a incorporação de regras de mistura que considerem a influência da interação entre os componentes da mistura nesses parâmetros, na forma de parâmetros binários (a_{ij} e b_{ij}) (BENDER, 2014). De acordo com Costa (2009), o desempenho das EDEs cúbicas está diretamente relacionado com a eficiência das regras de mistura que são aplicadas para considerar o equilíbrio das fases de uma mistura a altas pressões. Nesse sentido, Poling, Prausnitz e O'Connell (2000) classificaram as regras de mistura em três classes, como sendo do tipo Van der Waals, também conhecidas como regras de mistura clássicas – com estimativa direta dos parâmetros de interação –, regras de mistura dependentes da densidade ou regras de mistura que incorporam modelos de energia de Gibbs em excesso (G^E), e estas duas últimas baseiam-se no conceito da composição local. A seguir, uma breve descrição das regras de mistura ditas clássicas.

2.4.2 Regras de mistura do tipo Van der Waals

De acordo com Poling, Prausnitz e O'Connell (2000), uma forma conveniente de descrever uma mistura a partir das formulações para componentes puros é incluir a dependência com a composição da mistura, e isso se dá pela inclusão de parâmetros que variam conforme a composição, por meio das regras de mistura e de combinação. Nessa teoria, conhecida como misturas de fluido único, a mistura é considerada um fluido puro hipotético às mesmas pressão e temperatura em que os parâmetros das EDEs são funções quadráticas da composição, na aproximação de Van der Waals (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

Nessa abordagem, cada par de componentes ($i \neq j$), gera um par de parâmetros a e b combinados (a_{ij} e b_{ij}). As Equações 2.18 e 2.19 trazem as regras de mistura para o cálculo dos parâmetros a e b das EDEs cúbicas, respectivamente, para misturas, levando em conta a dependência da composição global da mistura (x_i e x_j).

$$a = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_i x_j a_{ij} \quad 2.18$$

$$b = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_i x_j b_{ij} \quad 2.19$$

Onde os parâmetros a_{ij} e b_{ij} advém de regras de combinação (Equações 2.20 e 2.21).

$$a_{ij} = \sqrt{a_{ii} a_{jj}} (1 - k_{ij}) \quad 2.20$$

$$b_{ij} = 0,5 (b_{ii} + b_{jj}) (1 - l_{ij}) \quad 2.21$$

O parâmetro a_{ij} representa a atração entre as moléculas de i e j , enquanto b_{ij} é o parâmetro de repulsão entre os componentes i e j da mistura. Esses dois parâmetros são obtidos a partir dos respectivos parâmetros a e b dos componentes puros, a_{ii} , a_{jj} , b_{ii} e b_{jj} , que por sua vez são calculados pelas Equações 2.13 e 2.14, para o modelo SRK, e pelas Equações 2.16 e 2.17 para o modelo de PR, respectivamente. Já os parâmetros de interação binária k_{ij} e l_{ij} representam as energias de atração e repulsão, respectivamente (BENDER, 2014).

A essa regra de mistura se dá o nome de regra de mistura biparamétrica de Van der Waals ($VdW2$), por incluir dois parâmetros de interação. Quando l_{ij} é ajustado em zero, e apenas o parâmetro k_{ij} é determinado, a regra de mistura é nomeada uniparamétrica ($VdW1$) e o que determina a aplicação de uma regra de mistura ou outra é a complexidade do sistema a ser descrito. Para algumas misturas, os parâmetros k_{ij} e l_{ij} estão bem definidos. No entanto, quando

estes valores não estão disponíveis na literatura, os modelos termodinâmicos devem ser utilizados para ajustar os dados experimentais de equilíbrio de fases (BENDER, 2014). O ajuste destes parâmetros, que envolve métodos iterativos, será discutido mais a frente, na seção 2.4.3.

Na literatura, os modelos de PR e SRK com as regras de mistura *VdW1* ou *VdW2* têm sido empregados com êxito na predição de dados de equilíbrio de fases para diversos sistemas, onde as medidas experimentais puderam ser correlacionadas com os modelos, validando os experimentos (BORGES et al., 2007; CHÁFER et al., 2004; GIUFRIDA et al., 2011; JUNIOR et al., 2019; MAYER et al., 2019). No entanto, assim como ocorre para os componentes puros, expressões para EDEs aplicadas a misturas podem se tornar imprecisas em pressões muito altas, em torno da temperatura crítica, região em que ocorrem muitas flutuações na composição da mistura (POLING; PRAUSNITZ; O'CONNELL, 2000). Prausnitz, Lichtenthaler e Azevedo (1999) destacam incoerências entre as medidas experimentais e calculadas por modelos baseados na equação de Van der Waals (PR e SRK) próximo a região crítica, onde a região bifásica líquido-vapor prevista pelo modelo é maior que a verificada experimentalmente devido às flutuações na densidade, que por sua vez, influenciam consideravelmente nas propriedades termodinâmicas.

Os cálculos apresentados nessa seção evidenciam o poder das EDEs em descrever o equilíbrio de fases a partir de dados das substâncias puras (T_C , P_C e ω) (SANDLER, 1999), e embora atenção tenha sido dada para sistemas binários, a extensão para os cálculos do ELV para sistemas ternários ou superiores pode ser realizado (quando do uso de regras de mistura quadráticas) baseado apenas nos parâmetros dos componentes puros e de interação para cada par de componentes (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

2.4.3 Estimação dos parâmetros de interação binária (otimização)

A adequação de dados experimentais a modelos de natureza empírica, como os de PR e SRK estão fadados à tentativa e erro, principalmente quando os sistemas em questão desviam da idealidade. Modelos baseados em EDEs requerem a determinação de parâmetros intermoleculares, que são ajustáveis, sendo estes obtidos por meio de cálculos de regressão dos dados experimentais, utilizando um método de otimização adequado (BENDER, 2014). Devido à existência de diversos modelos baseados em EDEs e opções para regras de mistura, é comum que desenvolvedores desses modelos modificados disponham valores tabelados para parâmetros de interação binária, embora seja esperado que o experimentalista ajuste os

parâmetros de um modelo aos seus dados experimentais (POLING; PRAUSNITZ; O'CONNELL, 2000).

A estratégia empregada na estimação dos parâmetros de interação binária embutidos nas regras de mistura é a chave para determinar o bom ajuste de um modelo aos dados experimentais (BENDER, 2014). A etapa de otimização no processo de modelagem termodinâmica consiste em achar valores por sucessivos cálculos iterativos para os parâmetros k_{ij} e l_{ij} (quando utilizando os modelos de PR e SRK, por exemplo) que satisfaçam (minimizem) a função objetivo (FO), que pode ser expressa em termos da pressão (POLING; PRAUSNITZ; O'CONNELL, 2000). O valor correto de k_{ij} e l_{ij} para um determinado par de componentes do sistema é aquele que fornece o menor desvio na predição da pressão do ponto de bolha (P^{calc}), comparada à pressão obtida experimentalmente (P^{exp}), como mostrado na Equação 2.22.

$$FO = \sum_i^{N_{obs}} (P_i^{exp} - P_i^{calc})^2 \quad 2.22$$

A importância da predição correta desses parâmetros binários, a exemplo do k_{ij} , é mais aparente quando os sistemas possuem componentes muito dissimilares em tamanho e tipo de interação (SANDLER, 1999). No entanto, de acordo com Ferrari et al. (2009), a FO raramente é convexa, apresentando múltiplos mínimos locais que podem levar a falsos valores para a otimização dos parâmetros, fazendo com que essa não seja uma tarefa trivial, visto o alto grau de não linearidade dos modelos termodinâmicos (BENDER, 2014). Nesse sentido, os algoritmos de otimização baseados em métodos determinísticos, como o método Simplex, proposto por Nelder e Mead (1965) tem uma grande tendência de convergirem para mínimos locais, principalmente se o “chute” inicial (*initial guess*) para o parâmetro for inadequado.

Métodos estocásticos de otimização, por sua vez, são de fácil implementação. Apresentam independência das estimativas iniciais e são caracterizados por realizarem uma busca randômica dentro da região definida para os parâmetros, de forma que a aleatoriedade das iterações impede que a solução se prenda ao valor de um mínimo local da FO. Diferentemente dos métodos determinísticos, métodos estocásticos não realizam derivadas da função para chegar a um ponto ótimo e independem de uma estimativa inicial muito precisa, sendo indicados para situações em que a FO é altamente não-linear e boas estimativas dos parâmetros de interação não estão disponíveis (SCHWAAB, 2005 *apud* BENDER, 2014).

O desenvolvimento de metodologias para o cálculo do equilíbrio de fases e otimização de parâmetros que proporcionem soluções confiáveis com o mínimo de esforço computacional

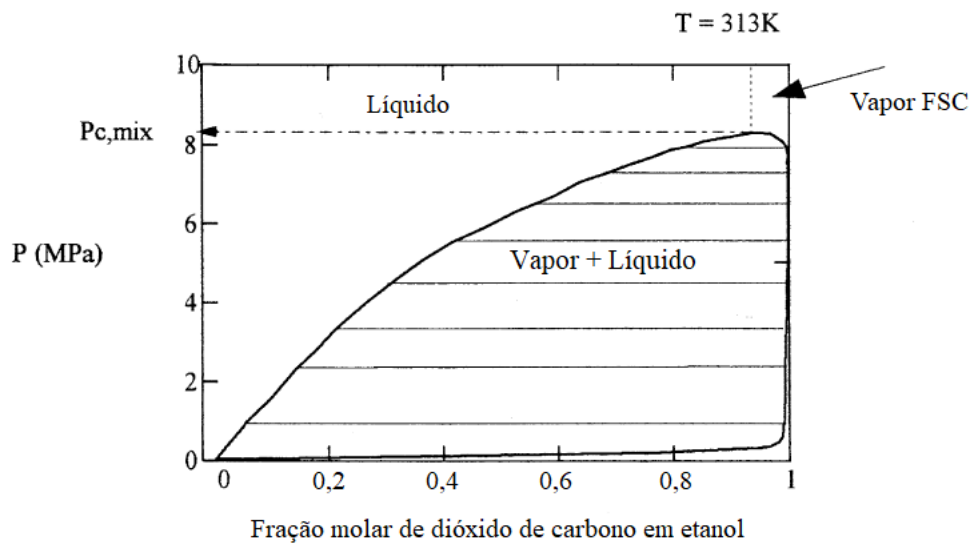
são sempre necessárias (FERRARI et al., 2009). Por exemplo, a possibilidade da FO ser convergida por meio de algoritmos numéricos que incluam ambos os métodos de otimização vistos acima. Bender (2014) e Rebelatto (2018) ajustaram os parâmetros da regra de mistura de Wong-Sandler (WS) inicialmente com a busca de valores dos parâmetros pelo método estocástico PSO (do inglês *Particle Swarm Optimization*), seguido da busca refinada pelo método determinístico Simplex. Dessa forma, os valores obtidos pelo método PSO servem como estimativas iniciais para o método Simplex, reduzindo a chance desse último método convergir para um mínimo local. Informações detalhadas sobre a abordagem da modelagem termodinâmica dos dados obtidos no presente trabalho podem ser vistos na seção 3.2.2.

2.5 ESTADO DA ARTE: O ESTUDO DE EQUILÍBRIO DE FASES APLICADO A PROCESSOS A ALTA PRESSÃO

O estudo do comportamento de fases de sistemas binários e multicomponentes a altas pressões desempenha um papel fundamental no desenho e concepção de inúmeros processos de separação de interesse da indústria, pois permite simular os referidos processos, avaliar a viabilidade prática na obtenção de um produto, otimizar as condições experimentais e prever o efeito na seletividade baseado nas variáveis operacionais (KARIZNOVI; NOUROZIEH; ABEDI, 2013; LI et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011; PEREIRA, 2019; SHARIATI et al., 2012). As estimativas quantitativas das propriedades em equilíbrio de misturas fluidas devem ter como base dados experimentais confiáveis para o sistema em particular às condições de temperatura, pressão e composição correspondentes ao estado de interesse (POLING; PRAUSNITZ; O'CONNELL, 2000). No entanto, na maioria dos casos existe uma grande lacuna no que se refere aos dados experimentais de equilíbrio de fases para esses sistemas (SHARIATI et al., 2012).

Como exemplo, em muitos estudos envolvendo a técnica SAS, o CO₂ foi empregado como o antissolvente, enquanto solventes orgânicos como o etanol, metanol, acetona e dimetilsulfóxido (DMSO), foram empregados para solubilizar o(s) composto(s) de interesse. Nesse âmbito, o comportamento binário CO₂-solvente deve ser, em princípio, considerado (REVERCHON et al., 2010). O diagrama *P-x* mostrado na Figura 5, mostra a linha de ELV para um sistema recorrente nos processos SAS, caracterizado pelo aumento quase que linear da pressão com a concentração de CO₂ na fase líquida, enquanto que a fase vapor consiste, basicamente, de CO₂ puro (REVERCHON; DE MARCO, 2011; WUBBOLTS; BRUINSMA; VAN ROSMALEN, 1999).

Figura 5 – Diagrama de fases para o sistema CO₂ + etanol a 40 °C.



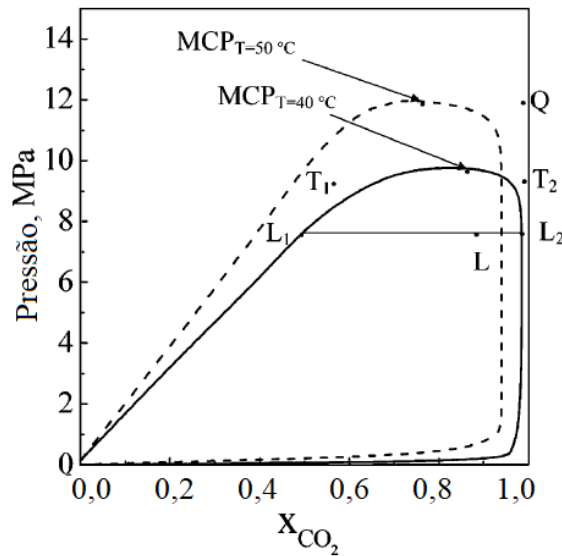
Fonte: Wubbolts, Bruinsma e Van Rosmalen (1999).

A região em torno do MCP tem sido investigada por diversos autores em estudos sobre o equilíbrio de fases de sistemas ternários ou quaternários em vista das ótimas propriedades, seja como solvente/antissolvente, que o CO₂ apresenta acima do PC. Como citado por Reverchon et al. (2010), há casos em que os sistemas ternários apresentam comportamento (ELV) similar aos respectivos binários. Wubbolts, Bruinsma e Van Rosmalen (1999) verificaram para um processo de obtenção de particulados, semelhante à técnica GAS, que, abaixo do MCP, a supersaturação da solução não é suficiente a ponto de induzir nucleação primária do soluto, devido à estar na região bifásica. Já acima do MCP, a condição de supersaturação é facilmente atingida devido a existência de uma única fase líquida.

Analogamente, Reverchon, Caputo e De Marco (2003) utilizaram os dados de um diagrama $P-x$ (Figura 6) para correlacionar a influência da região tomada nos experimentos na morfologia das partículas de acetato de ítrio obtidas por SAS. A uma determinada temperatura, operando em pontos abaixo do MCP (ponto L), a mistura é subcrítica pode se separar em líquido (L₁) ou vapor (ponto L₂). Dependendo da fração molar de CO₂, pode-se obter uma fase subcrítica rica em líquido (T₁) ou rica em gás (T₂). Já o ponto Q, representa a região supercrítica (T = 40 °C), e uma região muito próxima ao PC (T = 50 °C). Em um outro estudo envolvendo o processo SAS, Reverchon, De Marco e Della Porta (2002) obtiveram nanopartículas do antibiótico rifampicina na região de completa miscibilidade da mistura ternária (rifampicina/DMSO/CO₂), enquanto partículas na escala micro do composto foram obtidas na

região bifásica. Nesse caso, o sistema ternário causou uma modificação no comportamento do ELV comparado ao binário (DMSO/CO₂).

Figura 6 – Diagrama P - x para o sistema CO₂ + DMSO.



Fonte: Reverchon, Caputo e De Marco (2003).

A presença de um sólido como soluto pode modificar o diagrama de fases binário solvente/antissolvente, no sentido de deslocar o MCP para pressões mais elevadas, fazendo com que a precipitação (nas T e P previstas para ocorrer na região crítica) ocorra em uma região bifásica, levando a partículas com morfologia indesejável (CUADRA et al., 2016). Dessa forma, dados de equilíbrio de fases dos sistemas ternários solvente/antissolvente/soluto são importantes para prever quais condições as misturas ternárias são subcríticas ou supercríticas, definir condições para a precipitação, bem como elucidar os mecanismos de formação de partículas (BORGES et al., 2007).

Alessi et al. (2012) se basearam em dados experimentais do equilíbrio de fases da quercetina em CO₂ na presença de solventes orgânicos (etanol, acetona e DMSO) para modelar a solubilidade do flavonoide e prever condições de precipitação no processo de obtenção de micropartículas via SAS. Shariati et al. (2012), visando a recristalização da prednisolona via GAS, utilizaram os dados de equilíbrio de fases para traçar as linhas bifásicas (sólido-líquido e vapor-líquido) em um diagrama P - T , do sistema CO₂-metanol-prednisolona, e definir em quais concentrações de CO₂ e prednisolona ocorre a precipitação do fármaco. Shariati e Peters (2002) além de determinar as fronteiras líquido-sólido para o sistema CO₂/propanol/ácido salicílico,

avaliaram a influência da concentração de CO₂ na temperatura de precipitação do medicamento para aplicação em processo GAS.

Benelli et al. (2014) obtiveram condições de pressão para a encapsulação de extratos ricos em óleos essenciais em biopolímeros via SAS, onde os compostos foram coprecipitados em condições correspondendo a região monofásica, enquanto que partículas segregadas foram produzidas operando em uma região onde havia existência de duas fases líquidas. De forma análoga, diversos autores se basearam nos dados de equilíbrio de fases a altas pressões de compostos de interesse em sistemas envolvendo CO₂/solvente/cossolvente a fim de se obter informações sobre as condições onde ocorrem os equilíbrios do tipo sólido-fluido e fluido-fluido (FRANCESCHI et al., 2008; GIUFRIDA et al., 2011; REBELATTO, 2018).

Neurohr et al. (2013) se basearam nos diagramas ternários de solubilidade dos coformadores (naproxeno-nicotinamida-acetona e naproxeno-nicotinamida-CO₂) para prever regiões de formação dos cocristais ou de fases de um componente puro em equilíbrio com o cocrystal. Quanto à cocrystalização, muitas vezes os dados de solubilidade dos APIs e coformadores tanto em CO₂ quanto no solvente orgânico são determinados, no entanto, poucos estudos avaliaram as diferentes fases que podem ocorrer tanto em condições subcríticas quanto supercríticas, informações que são essenciais para otimizar o processo de cocrystalização.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

Os compostos utilizados como solutos, quercetina (QCN, CAS n° 117-39-5) e nicotinamida (NIC, CAS n° 98-92-0), bem como o solvente orgânico (etanol) e o antissolvente (dióxido de carbono) foram obtidos comercialmente, com pureza a nível analítico. A pureza dos componentes, fornecedores e demais informações são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Parâmetros característicos dos componentes dos sistemas.

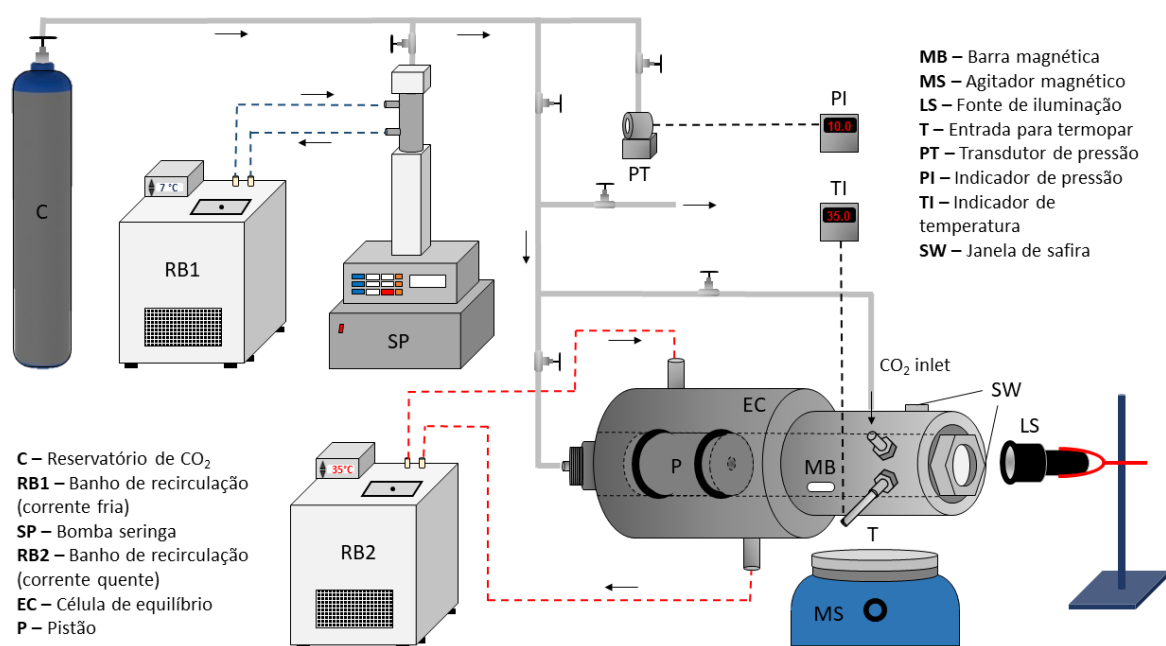
	Fórmula molecular	Massa molar (g·mol⁻¹)	Fornecedor	Pureza (fração molar)
Quercetina	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302,23	Chem-Impex	0,980
Nicotinamida	C ₆ H ₆ N ₂ O	122,13	Sigma-Aldrich	0,990
Etanol	C ₂ H ₅ OH	46,07	Neon Comercial	0,998
Dióxido de carbono	CO ₂	44,01	White-Martins S.A.	0,999

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Aparato experimental e obtenção dos dados de equilíbrio de fases

Para a obtenção dos dados de equilíbrio de fases dos sistemas em estudo, o método sintético visual foi empregado. Os procedimentos desta metodologia, bem como o aparato experimental utilizado foram validados em trabalhos anteriores (MAYER et al., 2019; REBELATTO et al., 2015, 2018a, 2018b, 2018c), aplicados para uma variedade de sistemas. Um diagrama esquemático do equipamento utilizado é mostrado na Figura 7. Basicamente, consiste em uma célula de equilíbrio a alta pressão (EC), de volume variável e equipada com duas janelas de safira (SW), uma frontal, para a visualização do sistema e outra lateral, para entrada de luz. Um pistão móvel (P), colocado na parte de trás da célula foi utilizado para mudar a pressão em seu interior. Uma bomba seringa (SP, ISCO modelo 260D) foi usada para alimentar a célula com CO₂ na fase líquida, e para bombear CO₂ na linha, empurrando o pistão e atuando como o fluido pneumático.

Figura 7 – Aparato experimental de equilíbrio de fases a alta pressão.



Fonte: O autor (2020).

Os sistemas avaliados neste estudo foram compostos pelo CO₂ mais uma solução em etanol de um ou ambos os compostos de interesse para o processo e cocristalização (QCN e NIC). Como o processo de cocristalização pode formar heterocristais em razões estequiométricas de API:coformador diversas (1:1, 1:2, etc.), as diferentes concentrações para as soluções de QCN avaliadas foram de 0,001, 0,002 e 0,003 g·cm⁻³, e de 0,00041 e 0,00124 g·cm⁻³ de NIC. Uma solução correspondendo a razão molar 1:1 (QCN:NIC) foi obtida dissolvendo QCN a 0,001 g·cm⁻³ e NIC a 0,00041 g·cm⁻³ em etanol. Essa última solução foi definida de modo a representar um sistema quaternário contendo os componentes para cocristalização nas mesmas proporções utilizados para os sistemas ternários.

Para cada experimento, uma composição (em base molar) foi fixada entre o CO₂ e a solução etanólica, empregando frações molares de CO₂ a partir de 0,30, até frações de aproximadamente 0,90, visando compreender a maior faixa de composições possível para a mistura em estudo. Inicialmente, a solução previamente pesada em balança analítica (Shimadzu AUY220, 0,0001 g de precisão) foi inserida na EC na proporção estequiométrica definida, e em seguida, a composição final foi ajustada bombeando o CO₂ a uma densidade conhecida (líquido, a 280 K e 150 bar). As temperaturas investigadas compreenderam 308,1, 318,1 e 328,1 K, normalmente empregadas em processos semelhantes em meio supercrítico, de forma a não

degradar os componentes de interesse, sendo estas ajustadas por meio de um banho ultratermostático, e fornecidas por um indicador de temperatura (TI, termopar tipo “J”) com 0,1 K de precisão. As pressões empregadas variaram de 4,16 até 10,48 MPa, indicadas no painel com auxílio de um transdutor de pressão (PT) e um indicador (PI) (0,01 MPa de precisão).

Para tomada dos dados, primeiramente procedeu-se com o aumento da pressão até um valor que correspondesse à região monofásica (líquida), para cada temperatura estudada. Em seguida, com o auxílio da bomba seringa, a pressão foi reduzida (de 0,30 a 0,10 MPa·min⁻¹) até atingir o ponto de bolha (PB), que representa a pressão onde ocorre o aparecimento da primeira bolha de vapor a partir do decréscimo da pressão e o começo da região bifásica. Para cada temperatura, foram tomados os valores do PB para a faixa de composições do sistema, construindo isotermas do tipo P - x . Cada medida foi realizada em triplicata, e em cada composição/temperatura, deu-se atenção sobre a possível incidência de uma fase sólida em equilíbrio, bem como o comportamento dos sistemas em função das condições (T , P e composição) aplicadas.

3.2.2 Modelagem termodinâmica

Parâmetros de dois modelos termodinâmicos, amplamente utilizados na literatura para descrição e correlação, baseados em EDEs - Peng-Robinson (PR) e Soave-Redlich-Kwong (SRK) - foram ajustados aos dados experimentais. Regra de mistura do tipo Van der Waals, com dois parâmetros binários de interação (k_{ij} e l_{ij}) foram utilizadas em cada modelo. Para determinação dos parâmetros de interação, uma função objetivo (FO, Equação 2.22) foi minimizada utilizando o método Simplex. As propriedades críticas e demais parâmetros dos componentes puros necessários são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Propriedades químicas, termodinâmicas e físicas dos componentes puros.

	Quercetina ^{1,2}	Nicotinamida ³	Etanol ⁴	CO₂ ⁴
T_c (°C)	671,85	555,00	240,77	31,10
P_c (bar)	23,03	56,49	61,48	73,83
ω	0,992	0,326	0,649	0,225

Fonte: [1] Alessi et al. (2012), [2] Chafer et al. (2004), [3] Kotnik, Škerget e Knez (2011), [4] Poling, Prausnitz e O’conell (2000).

As composições das fases em equilíbrio, bem como as pressões de saturação dos sistemas no equilíbrio líquido-vapor foram calculadas pelos modelos utilizando um código computacional em linguagem FORTRAN, que permite que os algoritmos de busca Simplex e PSO sejam empregados em conjunto (FERRARI et al., 2009), onde os valores de pressão foram comparados com os obtidos experimentalmente, e os desvios entre os dados comparados pelo desvio absoluto médio (AD, do inglês *absolute deviation*, Equação 3.1) e desvio quadrado médio (*rmsd*, do inglês *root mean square deviation*, Equação 3.2). Optou-se por realizar um ajuste global dos dados, considerando todo o intervalo de temperaturas estudado, e gerando apenas um conjunto de parâmetros de interação para cada modelo (NDIAYE et al., 2001), ao invés de um par de parâmetros para cada temperatura testada.

$$AD = \sum_{i=1}^{Nobs} \frac{|P_i^{calc} - P_i^{exp}|}{Nobs} \quad 3.1$$

$$rmsd = \sqrt{\sum_{i=1}^{Nobs} \frac{(P_i^{calc} - P_i^{exp})^2}{Nobs}} \quad 3.2$$

A modelagem do equilíbrio sólido-fluido é complexa e envolve a estimativa de dados dos sólidos puros que muitas vezes não estão disponíveis. Ademais, moléculas grandes que possuem diversos grupos funcionais aumentam a complexidade da descrição do equilíbrio de fases em sistemas multicomponentes (DOHRN; PEPPER; FONSECA, 2010). Segundo Dobbs e Johnston (1987), os parâmetros de interação nesses casos não são facilmente obtidos por meio das propriedades críticas da substância, que tem grandes dissimilaridades com o CO₂ em termos do tamanho (V_C) e energia (T_C). A modelagem dos dados experimentais considerando os sistemas como pseudobinários é uma alternativa devido à complexidade de modelar os sistemas com um terceiro componente sólido quando as concentrações empregadas são pequenas.

Devido à baixa concentração de QCN e NIC nas soluções, e um efeito desprezível no comportamento do sistema binário CO₂/etanol, os sistemas foram considerados como sendo pseudobinários. Dessa forma, para a modelagem, tanto a presença da QCN ou da NIC não foi considerada. Essa abordagem tem sido aplicada na literatura para sistemas diluídos (BORGES et al., 2007; JUNIOR et al., 2019; REBELATTO et al., 2018c), com baixos desvios e

dispensando uma programação mais robusta e o esforço computacional quando um terceiro componente sólido é considerado.

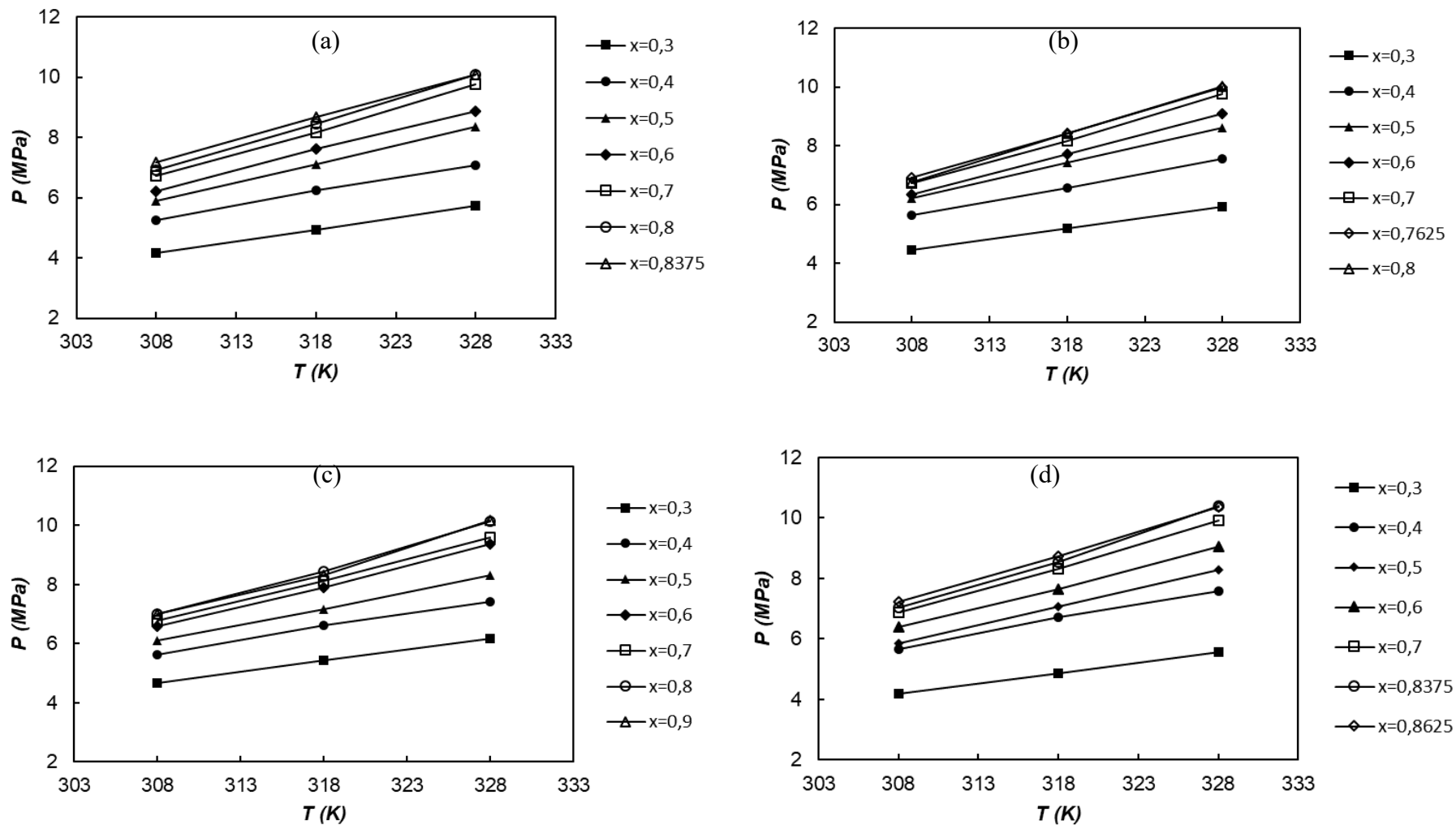
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As medidas experimentais dos pontos de bolha (PB) na transição dos equilíbrios líquido-vapor (ELV) e sólido-líquido-vapor (ESLV), observados para os sistemas ternários CO₂ (1) + etanol (2) + quercetina (QCN) (3), CO₂ (1) + etanol (2) + nicotinamida (NIC) (3) e quaternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4) são apresentados nas Tabelas A1 a A6 do Apêndice A, para todas temperaturas e composições avaliadas, juntamente com o desvio padrão (σ) das medidas de PB. Diagramas de fase ($P-x$) elaborados a partir dos dados experimentais das Tabelas A1-A6 são mostrados nas Figuras 9 a 14 para os referidos sistemas, onde para cada temperatura, as curvas formadas pelos pontos experimentais delimitam a região de completa miscibilidade (acima das curvas, uma única fase líquida) da região bifásica (abaixo das curvas, uma fase vapor em equilíbrio com uma fase líquida). Nessas figuras também são mostradas as curvas referentes aos dados binários CO₂ (1) + etanol (2) preditos pelos modelos SRK (linha contínua) e PR (linha pontilhada).

De acordo com Rebelatto et al. (2015), o comportamento de um sistema é dependente das forças de interação entre os seus componentes, que por sua vez dependem da natureza de suas moléculas e das forças intermoleculares. Os sistemas apresentaram típico comportamento LCST, caracterizado por um aumento da pressão de transição (BP) com o aumento da temperatura, como pode ser verificado nos diagramas $P-T$ da Figura 8. Isto está associado com um aumento na energia interna do sistema a partir do aumento da temperatura, resultado da expansão do sistema, o que demanda uma pressão mais elevada para alcançar a total miscibilidade entre os fluidos (REBELATTO et al., 2015, 2018a; REVERCHON; DE MARCO, 2011).

Segundo Gil et al. (2012), embora haja discrepâncias na literatura, os sistemas constituídos por CO₂ e alcoóis de cadeia curta (metanol, etanol e propanol) mais comumente apresentam comportamentos do tipo I, segundo a classificação de Scott e Van Konynenburg (1970), caracterizados pela total miscibilidade na fase líquida e geralmente são compostos por um componente supercrítico e outro com volatilidade mediana (REVERCHON; CAPUTO; DE MARCO, 2003). Dessa forma, os sistemas aqui estudados podem ser representados pelos diagramas do tipo I (Figura 4-a), tendo em vista que os diagramas $P-x$ mostrados nas Figura 9-Figura 14 são similares ao mostrado na Figura 5, para o sistema CO₂ + etanol, apresentando uma larga região bifásica (REVERCHON; DE MARCO, 2011; WUBBOLTS; BRUINSMA; VAN ROSMALEN, 1999).

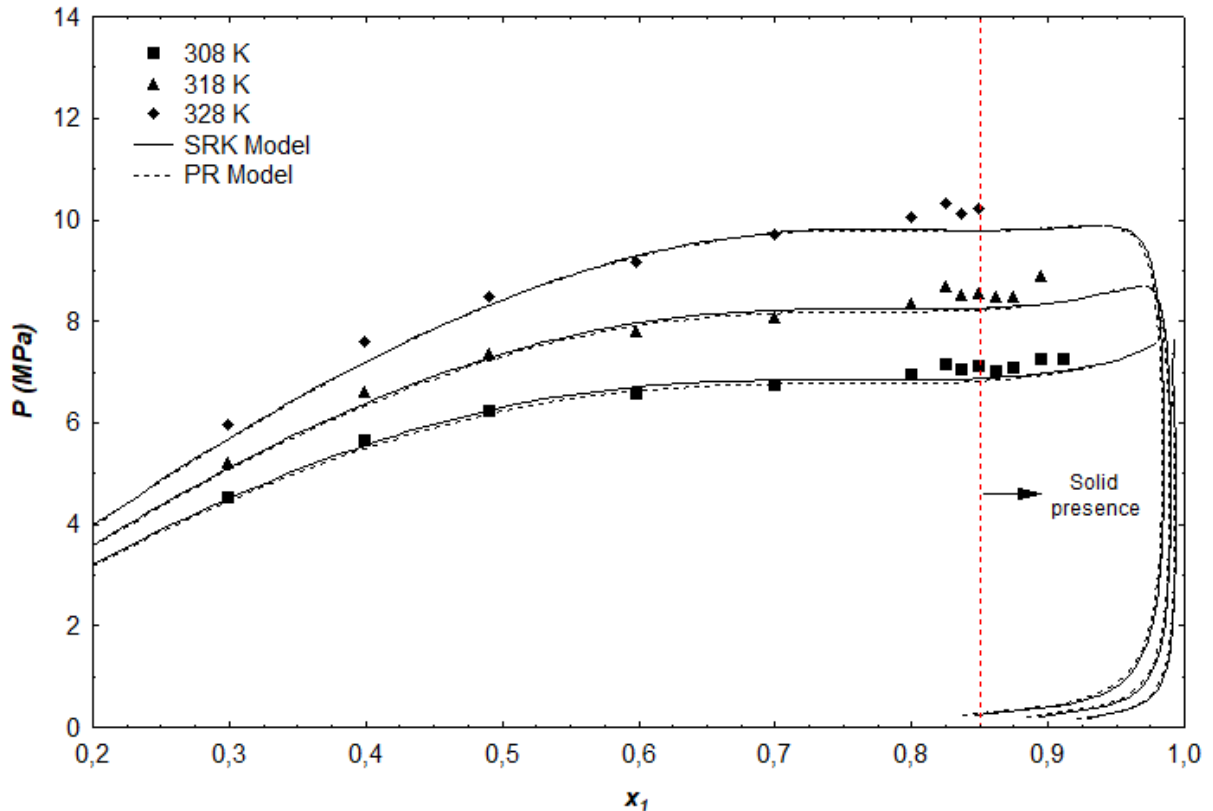
Figura 8 – Diagramas P - T para os sistemas CO_2 + solução etanólica de (a) QCN $0,002 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ (b) QCN $0,003 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ (c) NIC $0,00124 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ e (d) QCN $0,001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ + NIC $0,00041 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, para diferentes frações molares (x) de CO_2 .



Fonte: O Autor (2020).

A cristalização pelo efeito antissolvente é muitas vezes referida como precipitação uma vez que envolve a rápida formação de uma fase sólida a partir de uma solução líquida, sendo a supersaturação da solução a força motriz que induz a precipitação dos solutos (MUKHOPADHYAY, 2004). Neste trabalho, o termo precipitação será utilizado para descrever a presença de uma fase sólida em equilíbrio com outra(s) fase(s), sem que seja, necessariamente, uma fase cristalina ou que corresponda ao cocristal propriamente dito. Nos sistemas estudados, a presença de uma fase sólida foi caracterizada pela separação dos solutos (QCN e/ou NIC) da fase líquida no interior da célula de equilíbrio (ESL) ou líquida e vapor (ESLV), sendo que para cada sistema, uma linha tracejada vertical nas Figuras 9 a 14 foi traçada considerando a fração molar de CO₂ em que o aparecimento da fase sólida foi observada em todas as temperaturas avaliadas (308,1, 318,1 e 328,1 K), sugerindo que, em frações molares de CO₂ superiores, haverá presença de sólido precipitado devido ao efeito antissolvente.

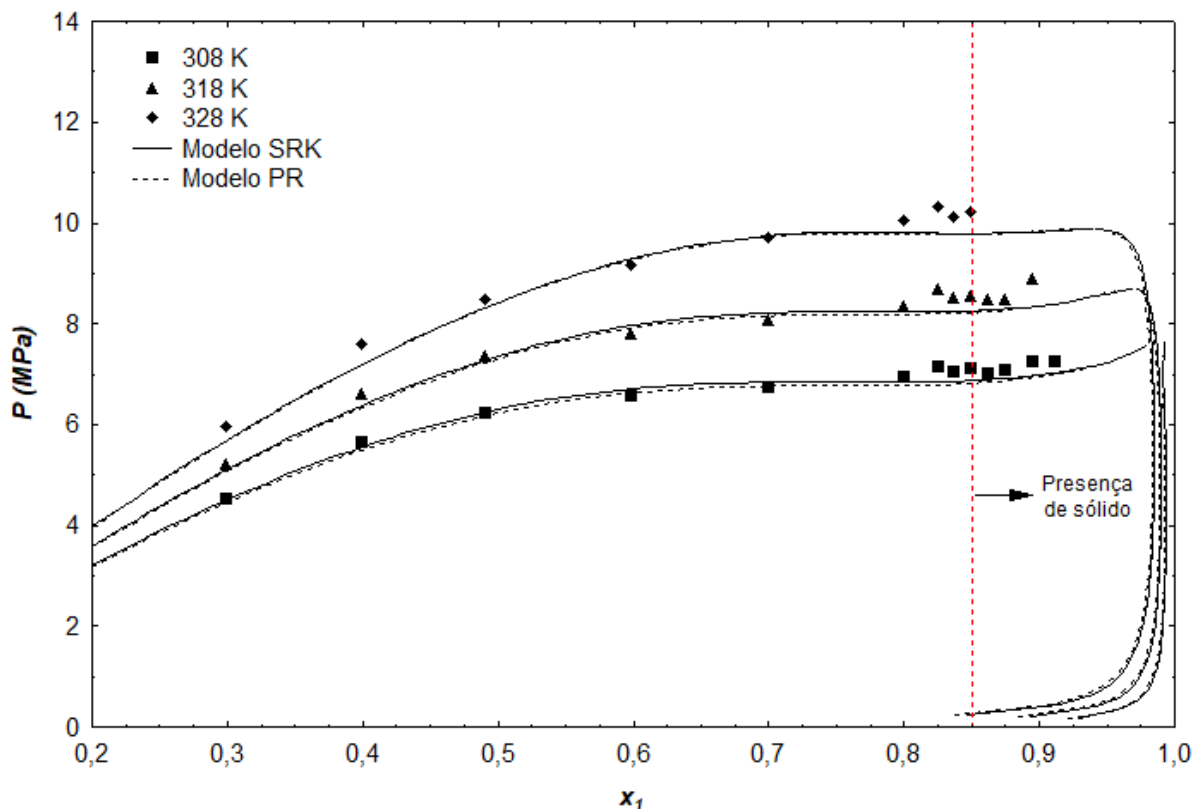
Figura 9 – Diagrama de fases P - x para o sistema ternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3), para uma concentração de 0,001 g·cm⁻³ de QCN em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO₂ (1) + etanol (2).



Fonte: O autor (2020).

Nas Figuras 9 a 11, são mostrados os diagramas P - x para os sistemas ternários CO_2 (1) + etanol (2) + QCN (3), para diferentes concentrações de QCN em etanol. Dados do PB e tipo de transição estão disponíveis nas Tabelas A1 a A3 do Apêndice A. Nesses sistemas, a ocorrência de uma fase sólida foi verificada em frações molares de CO_2 de 0,8500, 0,8375 e 0,7625 conforme a concentração de QCN aumentou gradativamente de 0,001 para 0,002 e 0,003 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, respectivamente. Esse efeito da concentração de QCN na solução orgânica na precipitação pode ser explicada pelo efeito antissolvente proporcionado pelo CO_2 . Alessi et al. (2012) estudaram a precipitação da QCN a partir da mistura CO_2 /etanol, visando a técnica SAS e observaram que o aumento da fração molar de CO_2 induz a redução da solubilidade da QCN a partir de seu valor de saturação no solvente puro. Dessa forma, a adição contínua de CO_2 à solução saturada de QCN e etanol aumenta a pressão necessária para o equilíbrio (solubilização), forçando a precipitação. Em soluções mais concentradas, o efeito antissolvente é antecipado para frações molares de CO_2 inferiores, sendo a concentração da solução do API no solvente orgânico um importante parâmetro para o processo SAS.

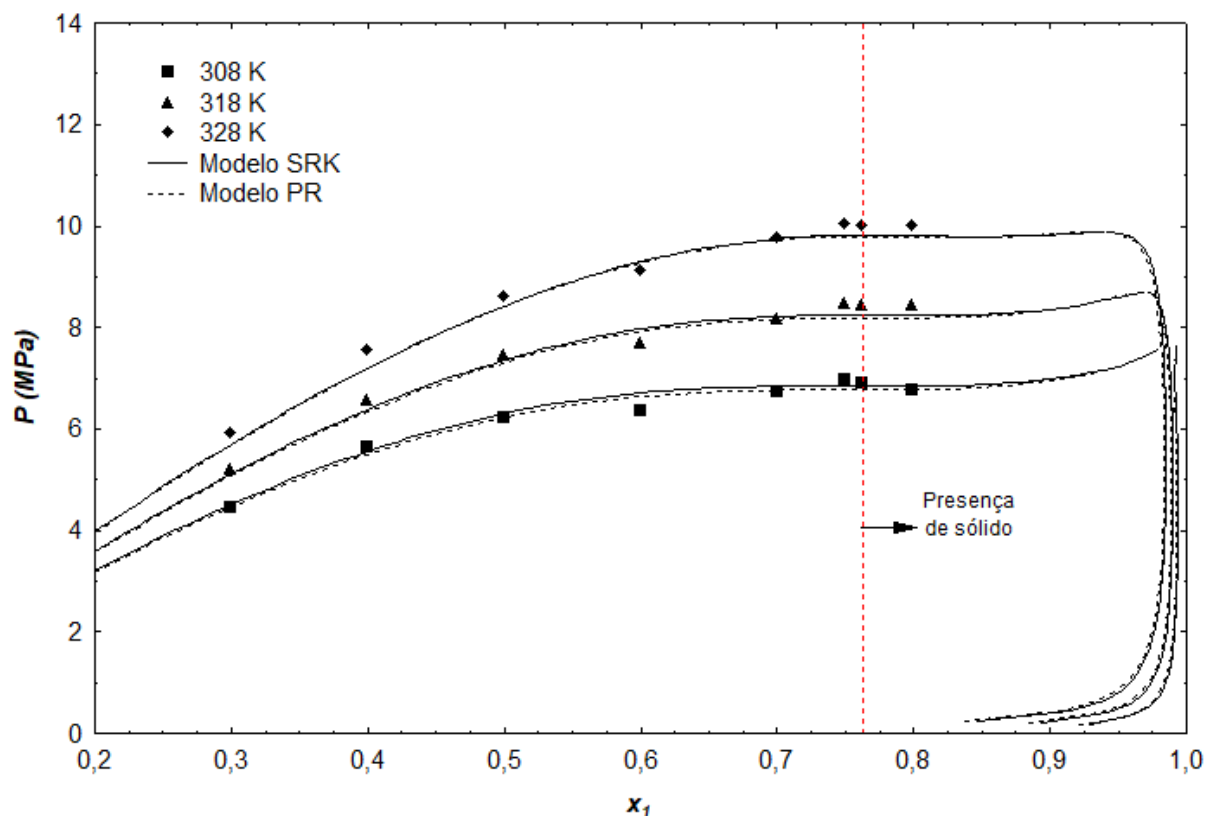
Figura 10 – Diagrama de fases P - x para o sistema ternário CO_2 (1) + etanol (2) + QCN (3), para uma concentração de 0,002 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de QCN em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO_2 (1) + etanol (2).



Fonte: O autor (2020).

Como pode ser observado, as faixas de composição onde há o início da ocorrência de ESLV são muito estritas e fortemente influenciadas por pequenos incrementos na concentração de sólidos em solução. Resultados similares a respeito da precipitação com CO₂ antissolvente foram observados por Franceschi et al. (2008), onde o β-caroteno se separou da fase líquida com frações mássicas de 0,800 e 0,701 de CO₂, para concentrações de 0,004 de 0,008 g·cm⁻³ em diclorometano, respectivamente. Já no estudo de Rebelatto et al. (2018b), a precipitação da N-acetilcisteína em CO₂ + acetona + diclorometano ocorreu a frações mássicas de CO₂ de 0,8988 e 0,8788 para concentrações de 0,001 g·cm⁻³ e 0,004 g·cm⁻³, respectivamente.

Figura 11 – Diagrama de fases P - x para o sistema ternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3), para uma concentração de 0,003 g·cm⁻³ de QCN em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO₂ (1) + etanol (2).



Fonte: O autor (2020).

Em relação aos métodos de cocristalização com FSCs, a técnica GAS se baseia na expansão da solução contendo o API + coformador com SC-CO₂ até ocorrer a precipitação, e o

processo SAS consiste na precipitação contínua do API e coformador da solução orgânica a partir de um injetor (PANDO; CABAÑAS; CUADRA, 2016). A composição inicial da solução é um parâmetro-chave do processo, e baixas concentrações são usualmente empregadas de forma a evitar entupimento dos bicos injetores de solução (CUADRA et al., 2016). Sendo assim, as concentrações relativamente baixas empregadas nos sistemas ternários (contendo apenas o API ou coformador como soluto), muitas vezes facilitam a descrição do equilíbrio de fases por não interferirem no comportamento do sistema solvente/antissolvente (CO₂/etanol).

Reverchon, Caputo e De Marco (2003) destacaram que o comportamento de fases do tipo I se mantém no sistema ternário (solvente/antissolvente/soluto) quando o soluto tem um comportamento ideal, podendo ser aproximado com o respectivo binário, no que diz respeito à miscibilidade das fases presentes. Essa associação é possível em casos onde o soluto é completamente insolúvel em CO₂ (antissolvente) e está presente em baixa concentração, podendo ser graficamente observada quando as curvas dos sistemas binário e ternário se sobrepõem. Nesses casos, os sistemas podem ser considerados pseudobinários e os diagramas *P-x* representam com boa aproximação o comportamento ternário da mistura empregada no processo SAS.

Diversos exemplos desses sistemas ternários do tipo solvente/antissolvente/soluto descritos na literatura puderam ser considerados como pseudobinários (BORGES et al., 2007; FRANCESCHI et al., 2008; JUNIOR et al., 2019; REBELATTO et al., 2018c). A abordagem pseudobinária para sistemas ternários considera desprezível o efeito do terceiro componente (soluto) no equilíbrio binário, e essa consideração pode assumir que ocorre precipitação em toda faixa de composição de antissolvente (BORGES et al., 2007). No entanto, como visto nas Figura 9-Figura 11, a QCN, apesar de praticamente insolúvel em CO₂ se mantém solubilizada na mistura CO₂/etanol até certo ponto. Quando ocorre a precipitação, o CO₂ exerce um efeito de arraste sobre as moléculas do solvente, e há um aumento mútuo da solubilidade entre o CO₂ e a mistura líquida, reduzindo drasticamente a solubilidade do soluto pela fase fluida (REBELATTO et al., 2018c; REBOCHO et al., 2014), momento em que o etanol apresenta preferência pelas moléculas de CO₂, forçando a precipitação da QCN.

Esse efeito, chamado de cossolvente, ocorre quando há aumento da solubilidade do composto na mistura fluida, em comparação com a solubilidade no solvente puro (WANG; CHENG, 2005). O CO₂ tem capacidade para alterar o seu efeito cossolvente para antissolvente, quando frações mais elevadas de CO₂ são empregadas (FRANCESCHI et al., 2008; SHARIATI; PETERS, 2002). Da mesma forma, a concentração de sólidos em solução pode ser um dos fatores que define quando o CO₂ tem essa alteração de comportamento. Soluções

diluídas requerem maior quantidade de CO₂ para indução de uma fase sólida, enquanto soluções concentradas precipitam em frações menores devido a proximidade com a saturação da solução (FRANCESCHI et al., 2008; SHARIATI et al., 2012).

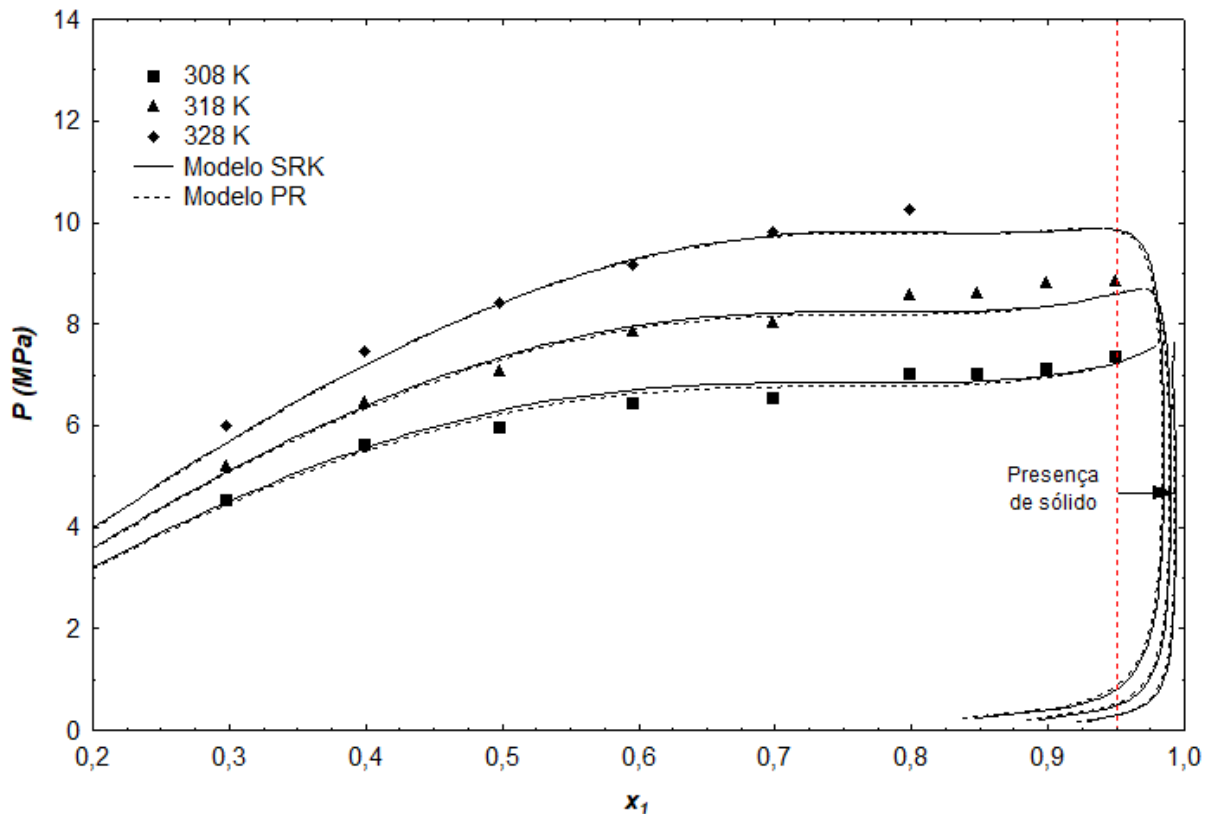
Outra suposição da abordagem pseudobinária é a não alteração das pressões de transição de fases (PB, PO) dos respectivos sistemas binários. Como pode ser visto nos diagramas $P-x_1$ das Figuras 9 a 14, os pontos experimentais foram muito próximos aos preditos pelos modelos para o sistema binário CO₂(1) + etanol (2), muito provavelmente devido à baixa concentração de sólidos nas soluções etanólicas, insuficiente para influenciar na pressão de transição. De acordo com Franceschi et al. (2008), mesmo com soluções concentradas, as transições de fase que ocorrem na presença de sólidos podem ter a fase sólida considerada como soluto puro e, portanto não influenciar no equilíbrio de fases.

No processo SAS estudado por Reverchon, Caputo e De Marco (2003), o aumento da fração mássica de 1,36 para 4,5% de acetato de ítrio no sistema com DMSO/CO₂ não ocasionou alteração do tipo de comportamento de fases (tipo I), porém, a pressão necessária para o sistema atingir uma única fase aumentou significativamente, de modo que o MCP foi deslocado para maiores pressões e, como consequência, partículas de diferentes morfologias foram obtidas. Giufrida et al. (2011) observaram comportamento similar entre o ternário CO₂/etanol/mitotano (0,04 mol·kg⁻¹) em comparação ao binário CO₂/etanol. Já, com uma concentração de 0,40 mol·kg⁻¹ de mitotano em etanol, houve alteração nas pressões de transição principalmente em menores frações de CO₂. Rebocho et al. (2014) observaram um alargamento da região bifásica com o aumento da fração molar de (+)-mentol no sistema (+)-mentol/etanol/CO₂, com a separação em três fases distintas, ricas em cada um dos componentes, explicado pelas interações entre componentes, e o efeito antissolvente causado pelo CO₂ em relação à separação do (+)-mentol e etanol.

Nas Figura 12 e 13, são mostradas as curvas do ELV para os sistemas ternários CO₂ (1) + etanol (2) + nicotinamida (NIC) (3), a diferentes concentrações. Os dados referentes aos valores do PB e tipo de transição podem ser verificados nas Tabelas A4 e A5 do Apêndice A. Ainda que soluções com estequiometrias apropriadas entre os componentes não levem, necessariamente, a formação do cocrystal (CHIARELLA; DAVEY; PETERSON, 2007), as técnicas de cocrystalização com antissolvente supercrítico permitem investigar diferentes concentrações de coformador que correspondam a composição estequiométrica do cocrystal (CUADRA et al., 2016). Diferentes concentrações de NIC foram avaliadas nos sistemas

ternários, de modo a corresponder a uma estequiometria 1:1 ($0,00041 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) e 1:3 ($0,00124 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) de QCN em relação a NIC, em um hipotético sistema quaternário.

Figura 12 – Diagrama de fases P - x para o sistema ternário CO_2 (1) + etanol (2) + NIC (3), para uma concentração de $0,00041 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de NIC em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO_2 (1) + etanol (2).

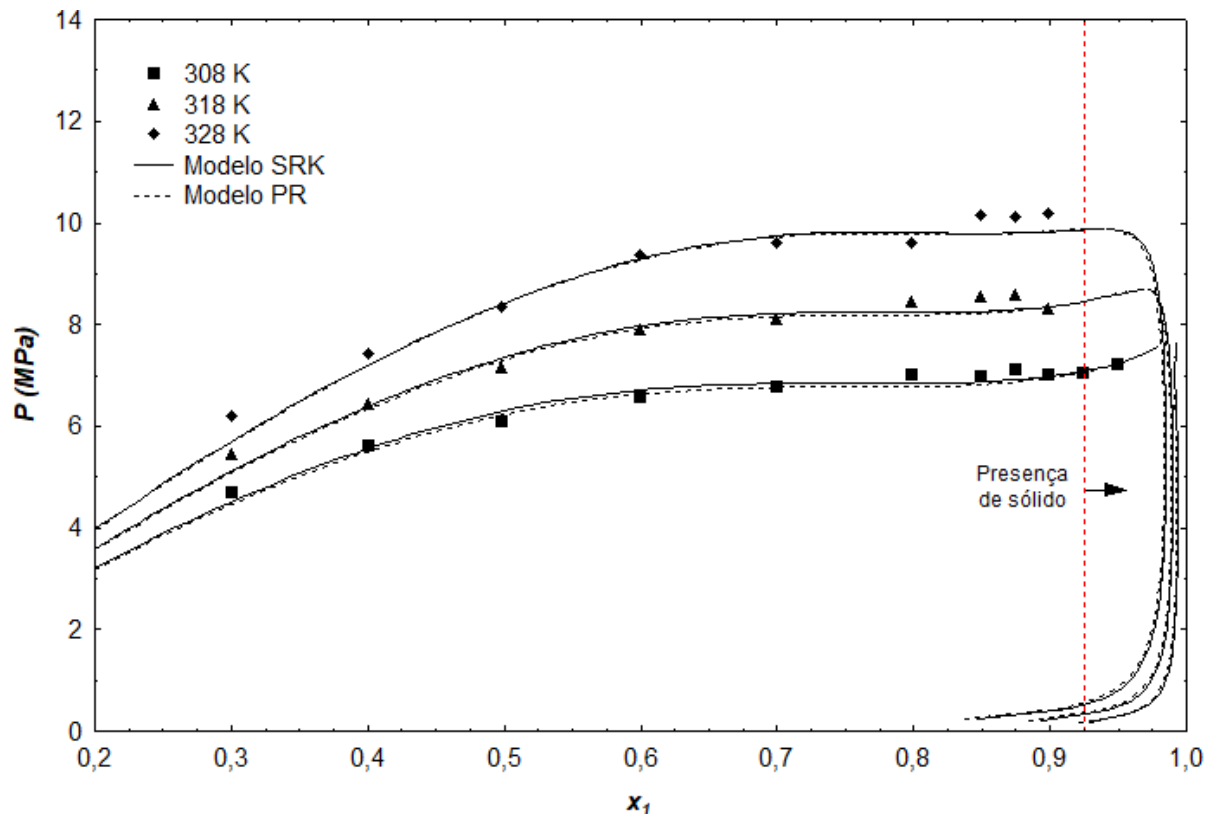


Fonte: O autor (2020).

Diferentemente do comportamento da QCN, nesses sistemas, uma fase sólida referente à precipitação da NIC foi observada (Figura 12) em frações molares mais elevadas de CO_2 (acima de 0,9), enquanto que em frações inferiores, houve a completa solubilização dos sistemas. O aumento da temperatura influenciou no aparecimento de sólido, uma vez que a uma fração molar de 0,9 de CO_2 a 318,1 K, não foi mais observado a presença de uma fase sólida como na isoterma a 308,1 K, sendo somente observada a 318,1 K com fração molar de 0,95 de CO_2 . Este comportamento onde o sólido precipita a menores temperaturas com o aumento da concentração de CO_2 no sistema foi associado com o efeito cossolvente, ao invés do efeito antissolvente (SHARIATI; PETERS, 2002). Entretanto, em um estudo sobre a solubilidade da

NIC, em soluções saturadas de NIC em acetona, o CO₂ atuou como antissolvente, causando a sua precipitação em toda faixa de frações molares (REVELLI et al., 2014).

Figura 13 – Diagrama de fases P - x para o sistema ternário CO₂ (1) + etanol (2) + NIC (3), para uma concentração de 0,00124 g·cm⁻³ de NIC em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO₂ (1) + etanol (2).



Fonte: O autor (2020).

A solubilidade geralmente aumenta com o aumento da temperatura, com a intensificação das interações soluto-solvente. No entanto, para solutos fracamente solúveis, pode decrescer (MUKHOPADHYAY, 2004). Em comparação aos sistemas ternários contendo QCN, onde não houve efeito notável das temperaturas avaliadas sobre a incidência da fase sólida, esse efeito pode estar mais restrito a uma faixa de temperaturas menores, ou até mesmo superiores. Por outro lado, a NIC possui propriedades termodinâmicas como a entalpia de fusão e ponto de fusão muito menores do que a QCN, cujas dissimilaridades podem explicar as diferenças em termos da solubilidade em determinado solvente a uma mesma temperatura,

considerando que a entalpia de fusão está relacionada ao aumento da solubilidade com a temperatura (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999).

Alguns exemplos na literatura descrevem a influência da temperatura na ocorrência da fase sólida. Rebelatto et al. (2018b) obteve resultado semelhante ao dos sistemas ternários contendo NIC onde, nas mesmas temperaturas avaliadas, uma fase sólida precipitada de N-acetilcisteína, verificada para 308,1 K era solubilizada com o aumento da temperatura para 318,1 K. Benelli et al. (2014) observou uma fase sólida em equilíbrio com fases vapor e líquida (ESLV, ESLL, ESLLV) em temperaturas de 308,1 K e 318,1 K, para frações molares de 0,6 a 0,925% em CO₂, enquanto que a partir de 328,1 K, a fase sólida não foi observada. Nesse último estudo, o processo em SAS foi conduzido a 318,1 K, para ocorrer precipitação das fases sólidas referentes ao extrato de interesse. Shariati et al. (2012) utilizou essas informações para delimitar por meio de um diagrama *P-T* os pontos de transição sólido-fluido (ESL) a partir do desaparecimento da última partícula de sólido com o aumento da temperatura, a pressão constante.

Comparando os sistemas ternários CO₂/etanol/QCN e CO₂/etanol/NIC, pode ser observado que embora ocorra a precipitação em condições subcríticas para ambos, seus comportamentos diferem quanto aos valores de temperatura e composição global do sistema nesse ponto. Tal fato pode ser explicado pela maior solubilidade da NIC em etanol (fração molar dissolvida de 3 a 12·10⁻², entre 288,15 e 318,15 K) (WU; DANG; WEI, 2014), em comparação com a da QCN (frações molares de 0,135 a 0,255·10⁻², de 292,8 a 333,8 K) (RAZMARA; DANESHFAR; SAHRAEI, 2010). Ademais, a NIC apresenta maior afinidade pelo CO₂ devido à presença de um grupamento amino (KOTNIK; ŠKERGET; KNEZ, 2011). Isto implica que em um eventual processo de cocristalização, a QCN precipite primeiro, seguido da NIC, levando a formação parcial do cocristal, ou até mesmo de uma fase cristalina simples. Essas informações relevantes devem ser levadas em conta no desenho de um subsequente processo de cocristalização.

Na cocristalização de APIs, a solubilidade do composto e do coformador no SC-CO₂ também é um parâmetro-chave na concepção do processo. Chiarella, Davey e Peterson (2007) demonstraram por meio de diagramas ternários de composição (solvente + API + coformador) que a solubilidade dos componentes no solvente exercem uma influência na localização da região em que há formação do cocristal, podendo haver regiões onde a fase sólida em equilíbrio é constituída por somente um componente puro, ou pelo cocristal mais o componente puro. Conforme descrito por Cuadra et al. (2016), para a cocristalização pela técnica SAS, é necessário que os dois componentes do cocristal sejam simultaneamente solúveis no solvente

orgânico polar, e meramente solúveis no FSC. Entretanto, as diferentes solubilidades dos componentes no solvente de escolha podem representar um problema.

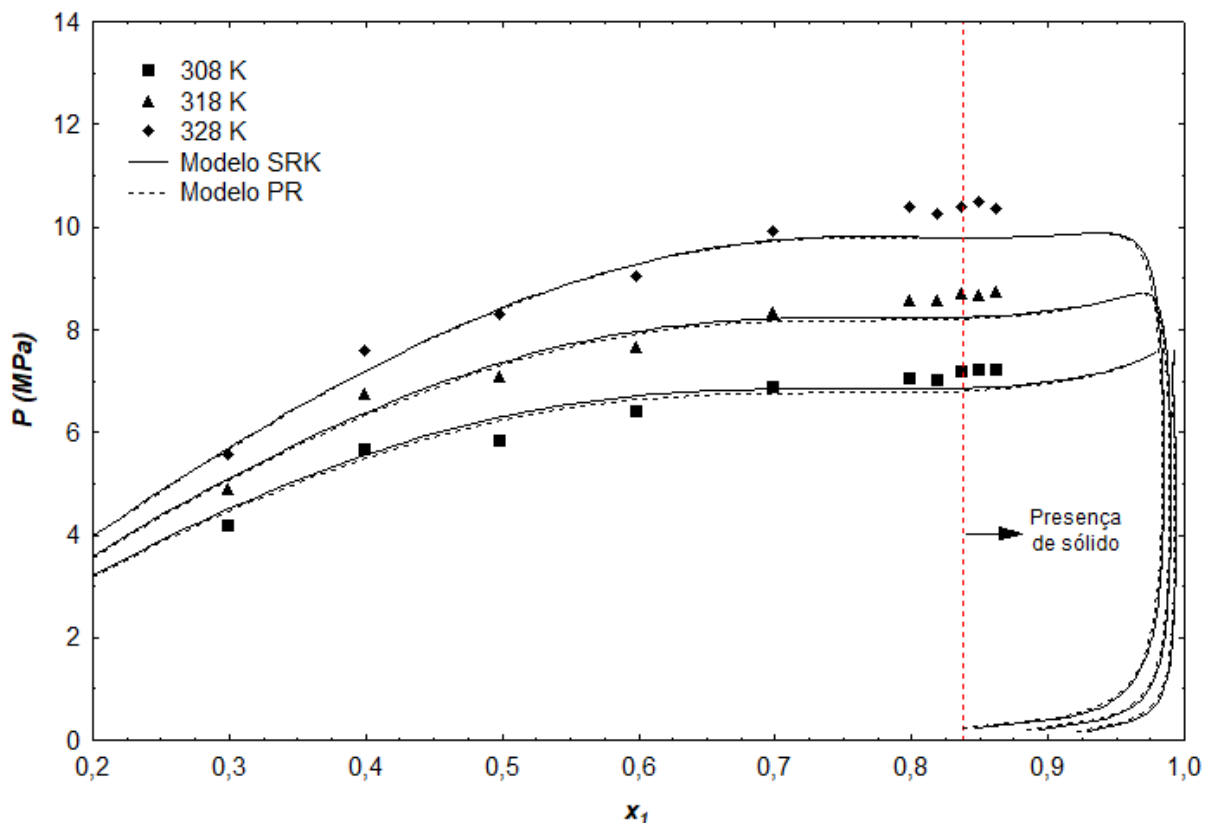
Sistemas com uma diferença considerável de solubilidade como a QCN e NIC em etanol, sob condições atmosféricas, são incongruentes. Isto é, a obtenção do cocrystal em sua forma pura se limita a condições muito estritas de composição, especialmente para métodos baseados em fenômenos termodinâmicos, a exemplo da cocrystalização por evaporação de solvente. Nesses casos, o equilíbrio é atingido em uma região onde há uma mistura do cocrystal com seus componentes puros, resultando em um cocrystal menos puro (AHUJA; SVÄRD; RASMUSON, 2019). De forma análoga, as diferenças de solubilidade da QCN e NIC em etanol puro se mantêm na fase fluida CO₂/etanol, sendo que para este tipo de sistema, a cocrystalização utilizando o CO₂ como antissolvente é extremamente útil, pois a remoção do solvente é rápida, e as inconsistências relativas à solubilidade dos componentes podem ser revertidas cineticamente, pela rápida velocidade do processo (KUMAR; MAHALINGAM; TIWARI, 2014; WERLING; DEBENEDETTI, 1999).

Dessa forma, o comportamento de fases de um sistema quaternário, composto por CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4), na proporção molar de 1:1 entre QCN e NIC é mostrado no diagrama *P-x* da Figura 14, elaborado com os dados da Tabela A6 do Apêndice A. Uma fase sólida foi verificada para uma fração molar de CO₂ de 0,8375. Esse sistema é de importância prática na cocrystalização via SAS ou GAS, pois mimetiza a solução da qual os cocrystalais de QCN-NIC precipitam. A presença de uma fase sólida nesse sistema indica a possibilidade da formação de cocrystalais de QCN-NIC, onde espera-se que as entidades químicas estabeleçam ligações apropriadas na condição limitante em que o solvente não é mais capaz de dissolver os solutos, assumindo uma estrutura cristalina. Karagianni, Malamataris e Kachrimanis (2018) relatam que os cocrystalais até então caracterizados apresentam preferencialmente na sua formação interações intermoleculares do tipo ácido carboxílico-nitrogênio aromático, ácido carboxílico-amida e álcool-piridina.

Tem sido demonstrado que a solubilidade de um composto puro difere da sua solubilidade em mistura, onde a presença de outra espécie no estado sólido (cossoluto) pode aumentar ou diminuir sua solubilidade em um sistema ternário comparado com o respectivo binário (REDDY; MADRAS, 2012). Em sistemas quaternários, as interações soluto-solvente e cossoluto-solvente são mais complexas que nos respectivos ternários (LI et al., 2010). Dobbs e Johnston (1987) descrevem que em sistemas quaternários, um sólido com maior solubilidade no SC-CO₂ aumenta a solubilidade de um segundo componente sólido menos solúvel no CO₂,

de forma que a solubilidade do mais solúvel é reduzida para solubilizar o menos solúvel. Dessa forma, o soluto menos solúvel pode ter a sua solubilidade aumentada no sistema ternário (CO_2 +soluto+cossoluto) em comparação à relativa ao sistema binário (CO_2 +soluto).

Figura 14 – Diagrama P - x para o sistema quaternário CO_2 (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4), a uma razão molar de 1:1 (QCN:NIC), para concentrações de $0,001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de QCN e $0,00041 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de NIC em etanol. Medidas experimentais do PB, linha de sólido e comparação com modelos termodinâmicos para o sistema binário CO_2 (1) + etanol (2).



Fonte: O autor (2020).

Kotnik, Škerget e Knez (2011) verificaram um aumento da solubilidade do ácido nicotínico (NA) em CO_2 com adição da NIC, comparado ao sistema binário (CO_2 /NA) sem a presença da amida. Entretanto, a solubilidade da NIC em CO_2 foi reduzida nesse sistema ternário (CO_2 /NIC/NA), comparado ao binário (CO_2 /NIC), como um efeito compensatório por solubilizar o NA. Diversos autores associaram esse efeito às intensas interações soluto-soluto pela presença de sítios de ligações de hidrogênio entre os componentes, como ácido carboxílicos e o grupamento amino, o que pode ter colaborado para tornar a NIC mais polar e

menos solúvel em CO₂ (DOBBS; JOHNSTON, 1987; KOTNIK; ŠKERGET; KNEZ, 2011; LI et al., 2010).

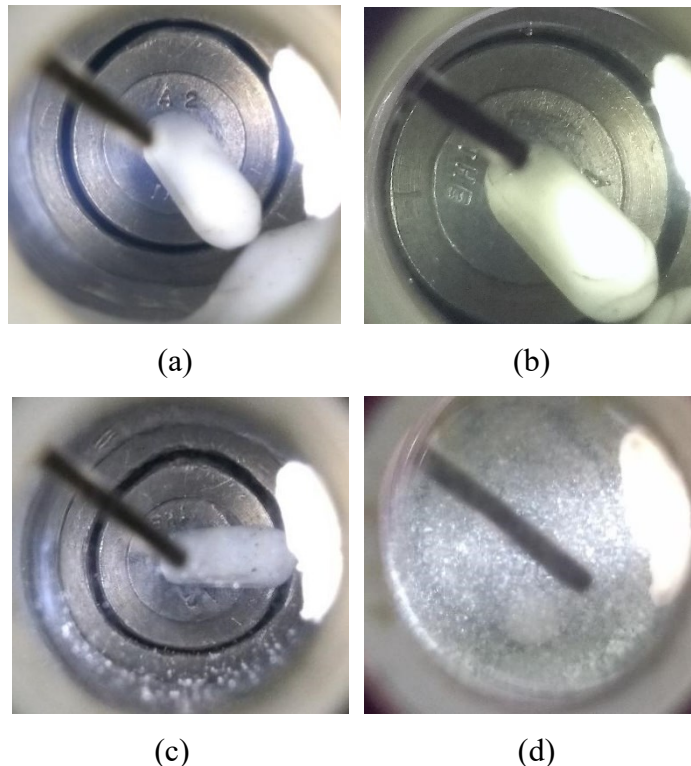
A aromaticidade do anel piridínico da estrutura da NIC (Figura 2-b) é conhecida por melhorar a solubilidade de diversas substâncias pouco solúveis em meio aquoso por complexação (KOTNIK; ŠKERGET; KNEZ, 2011; RASOOL; ANWAR; DITTERT, 1991; REVELLI et al., 2014). Em um estudo sobre a solubilidade de princípios ativos de medicamentos, a solubilidade aumentou de forma não-linear com o incremento de NIC (RASOOL; ANWAR; DITTERT, 1991). De forma semelhante, Revelli et al. (2014) obtiveram cocristais de naproxeno (NX) e NIC (2:1) ao precipitar os compostos de uma mistura em acetona com a adição de CO₂, e observaram que a solubilidade de ambos os componentes (NIC e NX) decresceu comparado aos sistemas ternários (soluto/CO₂/acetona), o que foi associado com interações API-coformador mais fortes do que aquelas do tipo API-API ou conformador-coformador. Dessa forma, é possível que a QCN e a NIC, embora tenham solubilidade distintas na fase fluida, possam precipitar sob as mesmas condições (no que diz respeito à fração molar de CO₂).

Os resultados até aqui apresentados podem ser úteis em processos que lidam com a precipitação da QCN, como as técnicas SAS e GAS. Nas concentrações de QCN estudadas, os processos podem se basear nos dados binários solvente/antissolvente, não havendo alteração quanto ao PC da mistura, e a precipitação é facilmente atingida com frações molares moderadas de CO₂. Nas condições experimentais empregadas nestas técnicas, a solução é constantemente alimentada de modo que uma fração molar (solução:antissolvente) seja fixa ao longo do experimento. Usualmente, a composição global do processo é muito rica em CO₂ ($x_{CO_2} > 0,95$), e as condições de P e T empregadas são ajustadas para se obter uma mistura supercrítica na fase fluida. Embora dados de equilíbrio de fases não tenham sido tomados na região supercrítica propriamente dita, de maior interesse aos processos GAS e SAS, algumas observações necessitam ser colocadas.

A presença de sólido na célula de equilíbrio (ESLV ou ESL) muitas vezes torna o meio turvo, e impossibilita a visualização das possíveis fases existentes no interior da célula de equilíbrio, como pode ser visualizado na Figura 15-c. Esse comportamento foi observado principalmente para os sistemas ternários contendo as concentrações de QCN avaliadas em concentrações de CO₂ próximas àquelas onde ocorreu a precipitação, limitando a tomada de dados a essa região. Essa desvantagem do método visual também foi relatada por outros

pesquisadores, quando explorando regiões onde há sólidos precipitados e altas frações molares de CO_2 (BENELLI et al., 2014; JUNIOR et al., 2019).

Figura 15 – Visualização das fases em equilíbrio para os sistemas CO_2 /etanol/NIC (a) completamente solubilizado, (b) na transição líquido-vapor (PB), (c) com presença da fase sólida precipitada e para o (d) sistema quaternário CO_2 /etanol/QCN/NIC com presença sólido e turbidez no interior da célula de equilíbrio.

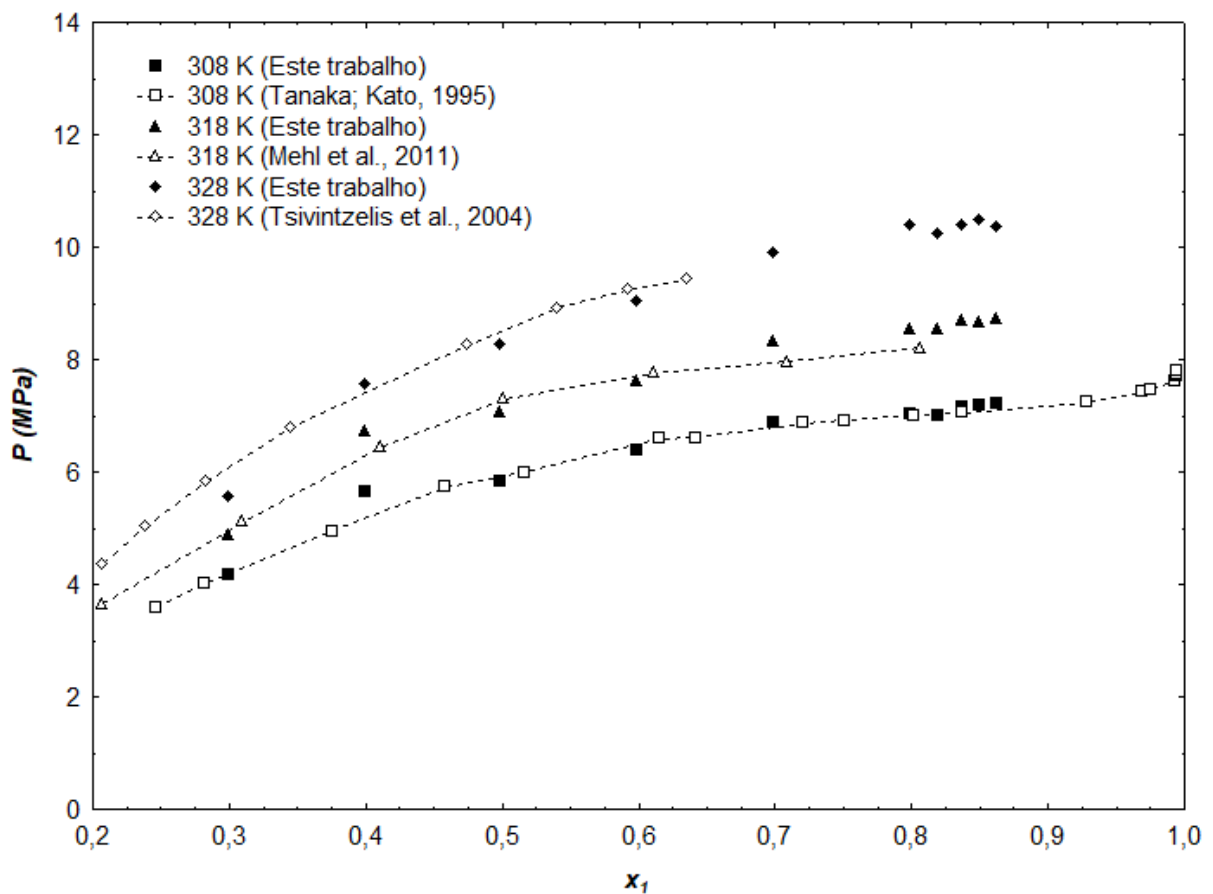


Fonte: O autor (2020).

Cabe ressaltar, que com o aumento da temperatura para 318,1 e 328,1 K e da fração de CO_2 (acima de 0,90), houve maior dificuldade em detectar os pontos de transição de fases devido à proximidade com o ponto crítico da mistura (MCP). Etanol e CO_2 tem massa molar e pressão crítica (P_C) semelhantes (Tabela 2), e misturas desses componentes em temperaturas moderadas próximas à temperatura crítica (T_C), atingem facilmente o MCP (T_C , P_C), onde se torna difícil a distinção entre as fases devido à similaridade da densidade destas substâncias, já que nessa região não há menisco nem diferenciação das fases líquida e gasosa, dificultando a visualização do ELV-PB. Gil et al. (2012) estimaram o MCP para CO_2 /etanol, em toda faixa de composição de CO_2 (0,0 a 1,0), onde podem ser destacados valores para as frações molares de 0,85 (336 K; 11,08 MPa), 0,90 (326,9 K; 9,82 MPa) e 0,95 (319,07 K; 8,61 MPa), que são

comparáveis com as regiões exploradas neste trabalho, principalmente a 328 K, onde não foi possível observar visualmente o ELV.

Figura 16 – Diagrama P-x para o sistema quaternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4), a uma razão molar de 1:1 (QCN:NIC), para concentrações de 0,001 g·cm⁻³ de QCN e 0,00041 g·cm⁻³ de NIC em etanol. Comparação com dados da literatura para o sistema CO₂ (1) + etanol (2).



Fonte: O autor (2020).

Os dados experimentais obtidos neste trabalho, para o sistema quaternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4) foram comparados com os dados para sistemas binários (CO₂/etanol) disponíveis na literatura para as mesmas temperaturas avaliadas neste estudo, 308,1 K (TANAKA; KATO, 1995), 318,1 K (MEHL et al., 2011) e 328,1 K (TSIVINTZELIS et al., 2004). Até o momento, dados de equilíbrio de fases (ELV) para o sistema quaternário não estão disponíveis na literatura para comparação. Embora os dados da literatura não compreendam toda a faixa de composições, a comparação entre os dados do ELV experimentais e teóricos (Figura 16) mostram uma boa aproximação, o que reforça que o sistema quaternário

também pode ser tratado com um pseudobinário, salvo nos casos do uso de concentrações de sólido maiores que as avaliadas neste trabalho. Nesse cenário, o efeito do terceiro (QCN) e quarto (NIC) componentes do sistema pode ser desconsiderado, e o comportamento de fases do sistema tratado pode ser baseado no diagrama P - x binário.

Com a precipitação ocorrendo em frações molares de CO_2 menores que a do MCP (ponto de inflexão no envelope L-V, (Figura 9-Figura 14), levanta a questão sobre a morfologia das partículas obtidas, característica fundamental para fins de aumento da dissolução. Wubbolts, Bruinsma e Van Rosmalen (1999) relatam que, em frações molares de CO_2 acima do MCP, o CO_2 e o solvente são miscíveis em todas proporções, resultando em uma fase única, enquanto que abaixo desse ponto, uma fase líquida em equilíbrio com um vapor está presente. Na região bifásica, a fase líquida é rica em etanol, e a fase vapor é praticamente composta por CO_2 . A supersaturação a partir da mistura abaixo do MCP origina cristais grandes, enquanto acima do MCP, partículas de tamanho reduzido são formadas (REVERCHON; CAPUTO; DE MARCO, 2003). Dessa forma, regiões bifásicas devem ser evitadas devido às resistências adicionais à transferência de massa que podem interferir no fenômeno da cristalização (TABERNERO et al., 2014).

Na Tabela 3 são apresentados os valores dos parâmetros de interação binária (k_{12} e l_{12}) para os modelos utilizados na modelagem dos sistemas pseudobinários, juntamente com os valores da FO e desvios relativos de cada modelo. Os modelos SRK e PR apresentam desvios similares, mesmo a diferentes condições de pressão e temperatura (CHÁFER et al., 2002; KARIZNOVI; NOUROZIEH; ABEDI, 2013), e ambos mostraram um bom ajuste aos dados experimentais, com discrepâncias desprezíveis, embora o modelo SRK tenha apresentado menores valores para a FO e desvio absoluto médio (AD).

Tabela 3 – Parâmetros de interação binária ajustados e desvios dos modelos utilizados.

<i>Modelo</i>	<i>T (K)</i>	<i>FO</i>	<i>k₁₂</i>	<i>l₁₂</i>	<i>rmsd (MPa)</i>	<i>AD (MPa)</i>
SRK	308,1-	838,4090	0,0887	-0,0089	0,1974	0,2358
PR	328,1	889,4403	0,0873	-0,0035	0,2356	0,2004

Fonte: O Autor (2020).

As múltiplas interações que podem se fazer presentes nos diversos sistemas binários envolvendo CO_2 aumentam a dificuldade dos modelos termodinâmicos predizerem corretamente o comportamento de fases (OLIVEIRA et al., 2011). A natureza assimétrica das

misturas contendo substâncias polares, como é o caso de sistemas envolvendo álcoois, ésteres, ácidos e água, é devido às fortes interações associativas, como as ligações de hidrogênio (DOHRN; PEPER; FONSECA, 2010; OLIVEIRA et al., 2011) e muitas vezes requer múltiplos termos e parâmetros de interação para sua descrição (POLING; PRAUSNITZ; O'CONNELL, 2000). EDE's cúbicas, como a de PR e SRK são dois dos modelos termodinâmicos mais difundidos na descrição de dados de equilíbrio de fases, seja por sua estrutura matemática simples ou no que tange à predição dos dados de misturas de substâncias apolares com substâncias fracamente polares (BENDER, 2014). Secuianu, Feroiu e Geană (2008) obtiveram boa predição do comportamento crítico e subcrítico do sistema CO₂/etanol por meio de uma EDE generalizada com a regra de mistura *VdW2*, por meio da estimação dos parâmetros k_{ij} e l_{ij} para uma ampla faixa de temperaturas (293,15 a 353,15 K).

Kariznovi, Nourozieh e Abedi (2013) compararam os modelos PR e SRK para a predição da solubilidade de solventes orgânicos em CO₂, e concluíram que o modelo SRK prediz com menores valores para AD as densidades na fase líquida, apesar da semelhança com o modelo de PR. Já Cháfer et al. (2004) observaram que o modelo SRK foi melhor em correlacionar os dados de solubilidade da QCN em etanol e CO₂ do que um modelo de contribuição de grupos, apesar de ambos os modelos terem sido capazes de predizer a curva de vapor, representada pelos pontos de orvalho (PO), localizados para composições de CO₂ além do PC. Ainda que possa existir uma descontinuidade das curvas preditas pelos modelos na vizinhança do PC, como consequência da falta de convergência da EDE entre os pontos que ligam as curvas de PB às de PO (REBELATTO et al., 2015).

Sistemas ternários podem ser modelados apenas com parâmetros dos componentes puros e parâmetros de interação binários, para cada par de componentes no sistema (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1999). Alessi et al. (2012) realizaram a modelagem do ESLV da QCN em CO₂ na presença de diferentes solventes (etanol, acetona e DMSO), por meio da EDE de PR, se baseando em parâmetros binários (CO₂/solvente) da literatura, e estimando parâmetros para os pares QCN/CO₂ e QCN/solvente. Os dados estimados pela EDE-PR preveram as faixas de precipitação da QCN com o acréscimo de CO₂ nos sistemas, e indicaram as condições para conduzir os experimentos por meio de SAS, produzindo partículas de tamanho reduzido.

De acordo com os resultados observados no presente trabalho, os dados binários para CO₂/etanol fornecem uma boa predição do ELV para sistemas contendo QCN e NIC, enquanto

que o ESLV em condições subcríticas é um indicativo das condições para futuros processos por técnicas SAS e GAS, bem como outros processos a alta pressão envolvendo esses sistemas.

5 CONCLUSÃO

O equilíbrio de fases a alta pressão de sistemas ternários contendo CO_2 + etanol + QCN ou NIC a diferentes concentrações e de um sistema quaternário CO_2 + etanol + QCN + NIC com razão molar de 1:1 de QCN:NIC a temperaturas de 308,1, 318,1 e 328,1 K foi investigado pelo método sintético visual. Esse conjunto de dados apresenta pela primeira vez o comportamento de cada soluto de interesse, QCN e NIC, para obtenção de partículas com propriedades melhoradas via supercrítica, a exemplo da cocristalização.

Equilíbrios do tipo líquido-vapor (ELV) e sólido-líquido-vapor (ESLV) foram observados, onde o aumento da concentração de QCN de 0,001 até 0,003 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ nos sistemas ternários antecipou a presença da fase sólida para menores frações molares de CO_2 devido a um pronunciado efeito antissolvente. Por outro lado, nos sistemas ternários contendo NIC, a precipitação se deu em frações molares mais elevadas de CO_2 , próximas do ponto crítico da mistura binária, devido à maior afinidade deste componente pelo CO_2 . Observou-se efeito mais pronunciado do aumento da temperatura na formação de fase sólida apenas para os sistemas ternários contendo NIC. As diferenças no comportamento de fases da QCN e NIC, em sistemas ternários, bem como a solubilidade desses compostos na fase fluida são parâmetros-chave para elucidar o comportamento no sistema quaternário contendo ambos solutos.

Em relação à modelagem termodinâmica, observou-se que a abordagem empregando dois algoritmos de otimização mostrou-se eficaz na estimação dos parâmetros utilizando-se as equações de estado de Peng-Robinson e Soave-Redlich-Kwong. Pode-se concluir que a presença desses solutos nos sistemas, nas concentrações avaliadas, não altera o comportamento binário CO_2 +etanol, no que diz respeito às pressões de transição, podendo os processos subsequentes serem baseados nesse sistema. Os dados apresentados representam relevância em diversos processos que se utilizam do CO_2 supercrítico, como a cocristalização, coprecipitação, micronização, impregnação, encapsulação, entre outros.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Com base nas observações feitas a partir deste trabalho, podem-se sugerir os seguintes temas como futuros trabalhos nesta área, visando investigar o equilíbrio de fases para os diferentes condições e sistemas:

- Utilizar diferentes razões molares entre API e coformador (1:2, 1:3 e 2:3);
- Avaliar o comportamento de fases para diferentes coformadores (caféina);
- Empregar diferentes solventes verdes para a quercetina, como por exemplo a acetona e o metanol;
- Ampliar a faixa de temperaturas estudada, e delimitar as condições em que ocorre formação da fase sólida em função da temperatura para ambos o API e coformador.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, M. H.; ACREE, W. E. On the solubility of quercetin. **Journal of Molecular Liquids**, v. 197, p. 157–159, 2014.

AHUJA, D.; SVÄRD, M.; RASMUSON, Å. C. Investigation of solid–liquid phase diagrams of the sulfamethazine–salicylic acid co-crystal. **CrystEngComm**, v. 21, n. 18, p. 2863–2874, 2019.

ALESSI, P. et al. Supercritical antisolvent precipitation of quercetin systems: Preliminary experiments. **Chemical and Biochemical Engineering Quarterly**, v. 26, n. 4, p. 391–398, 2012.

ANDO, S. et al. Physicochemical characterization and structural evaluation of a specific 2:1 cocrystal of naproxen-nicotinamide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3214–3221, 2012.

BENDER, J. P. **Equilíbrio de fases do monômero L,L-lactídeo em altas pressões: dados experimentais e modelagem**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.

BENELLI, P. et al. Phase equilibrium data of guaçatonga (*Casearia sylvestris*) extract + ethanol + CO₂ system and encapsulation using a supercritical anti-solvent process. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 93, p. 103–111, 2014.

BERNA, A. et al. High-pressure solubility data of system ethanol (1) + catechin (2) + CO₂ (3). **Journal of Supercritical Fluids**, v. 20, n. 2, p. 157–162, 2001.

BLAGDEN, N.; COLES, S. J.; BERRY, D. J. Pharmaceutical co-crystals – are we there yet? **CrystEngComm**, v. 16, n. 26, p. 5753–5761, 2014.

BORGES, G. R. et al. High-pressure vapor-liquid equilibrium data for systems involving carbon dioxide + organic solvent + β -carotene. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 52, n. 4, p. 1437–1441, 2007.

BRAEUER, A. et al. Analysis of the supercritical antisolvent mechanisms governing particles precipitation and morphology by in situ laser scattering techniques. **Chemical Engineering Journal**, v. 173, n. 1, p. 258–266, 2011.

CHÁFER, A. et al. High-pressure solubility data of system ethanol (1)+epicatechin (2)+CO₂ (3). **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 24, p. 103–109, jun. 2002.

CHÁFER, A. et al. Solubility of quercetin in supercritical CO₂ + ethanol as a modifier: Measurements and thermodynamic modelling. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 32, n. 1–3, p. 89–96, 2004.

CHEBIL, L. et al. Solubility of flavonoids in organic solvents. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 52, p. 1552–1556, 2007.

CHIARELLA, R. A.; DAVEY, R. J.; PETERSON, M. L. Making Co-Crystals The Utility of

Ternary Phase Diagrams. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 7, p. 1223–1226, jul. 2007.

COSTA, G. M. N. **Estabilidade de Fases em Processos Industriais de Polimerização de Eteno a Alta Pressão**. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2009.

CUADRA, I. A. et al. Pharmaceutical co-crystals of the anti-inflammatory drug diflunisal and nicotinamide obtained using supercritical CO₂ as an antisolvent. **Journal of CO₂ Utilization**, v. 13, p. 29–37, 2016.

D'ANDREA, G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? **Fitoterapia**, v. 106, p. 256–271, 2015.

DOBBS, J. M.; JOHNSTON, K. P. Selectivities in Pure and Mixed Supercritical Fluid Solvents. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 26, n. 7, p. 1476–1482, 1987.

DOHRN, R.; BRUNNER, G. High-pressure fluid-phase equilibria: Experimental methods and systems investigated (1988-1993). **Fluid Phase Equilibria**, v. 106, n. 1–2, 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**, v. 288, n. 1–2, p. 1–54, 2010.

FERNÁNDEZ-PONCE, M. T. et al. Particle design applied to quercetin using supercritical anti-solvent techniques. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 105, p. 119–127, 2014.

FERRARI, J. C. et al. Application of stochastic algorithms for parameter estimation in the liquid-liquid phase equilibrium modeling. **Fluid Phase Equilibria**, v. 280, n. 1–2, p. 110–119, 2009.

FONSECA, J. M. S.; DOHRN, R.; PEPPER, S. High-pressure fluid-phase equilibria: Experimental methods and systems investigated (2005-2008). **Fluid Phase Equilibria**, v. 300, n. 1–2, 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**, v. 57, n. 1–2, p. 1–33, 1990.

FRANCESCHI, E. et al. Precipitation of β -carotene and PHBV and co-precipitation from SEDS technique using supercritical CO₂. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 47, n. 2, p. 259–269, 2008.

GIL, L. et al. Experimental determination of the critical loci for {n-C₆H₁₄ or CO₂ + alkan-1-ol} mixtures. Evaluation of their critical and subcritical behavior using PC-SAFT EoS. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 71, p. 26–44, 2012.

GIUFRIDA, W. M. et al. High-pressure experimental data of CO₂ + mitotane and CO₂ + ethanol + mitotane mixtures. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 56, n. 12, p. 4333–4341, 2011.

HUANG, D. F. et al. Chemical constituents, antibacterial activity and mechanism of action of

the essential oil from *Cinnamomum cassia* bark against four food-related bacteria. **Microbiology (Russian Federation)**, v. 83, n. 4, p. 357–365, 2014.

HUANG, Z. et al. Solubility of aspirin in supercritical carbon dioxide/alcohol mixtures. **Fluid Phase Equilibria**, v. 237, n. 1–2, p. 9–15, 2005.

JUNIOR, O. V. et al. Experimental Measurements of the {CO₂ (1) + Acetone (2) + Ivermectin (3)} System at High Pressure. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 64, n. 9, p. 3786–3792, 2019.

KARAGIANNI, A.; MALAMATARI, M.; KACHRIMANIS, K. Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 1, p. 1–30, 2018.

KARIMI-JAFARI, M. et al. Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. **Crystal Growth and Design**, v. 18, n. 10, p. 6370–6387, 2018.

KARIZNOVI, M.; NOUROZIEH, H.; ABEDI, J. Experimental measurements and predictions of density, viscosity, and carbon dioxide solubility in methanol, ethanol, and 1-propanol. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 57, p. 408–415, 2013.

KELLY, A. L. et al. Monitoring ibuprofen-nicotinamide cocrystal formation during solvent free continuous cocrystallization (SFCC) using near infrared spectroscopy as a PAT tool. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 426, n. 1–2, p. 15–20, 2012.

KIM, M. K. et al. In vitro solubility, stability and permeability of novel quercetin-amino acid conjugates. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 1164–1171, 2009.

KOPCAK, U.; MOHAMED, R. S. Caffeine solubility in supercritical carbon dioxide/co-solvent mixtures. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 34, n. 2 SPEC. ISS., p. 209–214, 2005.

KOTNIK, P.; ŠKERGET, M.; KNEZ, Ž. Solubility of nicotinic acid and nicotinamide in carbon dioxide at T = (313.15 to 373.15) K and p = (5 to 30) MPa: Experimental data and correlation. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 56, n. 2, p. 338–343, 2011.

KUMAR, R.; MAHALINGAM, H.; TIWARI, K. K. Selection of Solvent in Supercritical Antisolvent Process. **APCBEE Procedia**, v. 9, p. 181–186, 2014.

LANZA, M. **Comportamento de fases dos óleos de oliva, soja e mamona em n-butano e propano a alta pressão**. Erechim: Universidade Regoional Integrada do Alto Uruguai e Missões, 2004.

LI, J. LIN et al. Equilibrium solubilities of a p-toluenesulfonamide and sulfanilamide mixture in supercritical carbon dioxide with and without ethanol. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 52, n. 1, p. 11–17, 2010.

MAYER, D. A. et al. High Pressure Phase Equilibrium Data for the Ternary System Containing Carbon Dioxide, Dichloromethane, and ϵ -Caprolactone. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 64, n. 5, p. 2036–2044, 2019.

MEHL, A. et al. Vapor-Liquid Equilibrium of Carbon Dioxide + Ethanol: Experimental Measurements with Acoustic Method and Thermodynamic Modeling. **Journal of Thermodynamics**, v. 2011, p. 1–11, 2011.

MUKHOPADHYAY, M. Phase Equilibrium in Solid-Liquid-Supercritical Fluid Systems. In: YORK, P.; KOMPELLA, U. B.; SHEKUNOV, B. Y. (Eds.). . **Supercritical Fluid Technology for Drug Product Development**. New York: Marcel Dekker, 2004.

MUSHRIF, S. H. **Determining equation of state binary interaction parameters using K- and L- points**. Saskatoon: University of Saskatchewan, 2004.

MUSTAFA, A.; TURNER, C. Pressurized liquid extraction as a green approach in food and herbal plants extraction: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 703, n. 1, p. 8–18, 2011.

NDIAYE, P. M. et al. Phase behavior of isotactic polypropylene/C4-solvents at high pressure. Experimental data and SAFT modeling. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 21, n. 2, p. 93–103, 2001.

NELDER, J. A.; MEAD, R. A Simplex Method for Function Minimization. **The Computer Journal**, v. 7, n. 4, p. 308–313, 1 jan. 1965.

NEUROHR, C. et al. Naproxen-nicotinamide cocrystals produced by CO₂ antisolvent. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 83, p. 78–85, 2013.

OLIVEIRA, M. B. et al. Evaluation of the CO₂ behavior in binary mixtures with alkanes, alcohols, acids and esters using the Cubic-Plus-Association Equation of State. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 55, n. 3, p. 876–892, 2011.

OTA, M. et al. Solubility of flavone, 6-methoxyflavone and anthracene in supercritical CO₂ with/without a co-solvent of ethanol correlated by using a newly proposed entropy-based solubility parameter. **Fluid Phase Equilibria**, v. 425, p. 65–71, 2016.

PANDO, C.; CABAÑAS, A.; CUADRA, I. A. Preparation of pharmaceutical co-crystals through sustainable processes using supercritical carbon dioxide: A review. **RSC Advances**, v. 6, n. 75, p. 71134–71150, 2016.

PAVIANI, L. C. et al. Thermodynamic Modeling of Phase Equilibrium Behavior of Curcumin - CO₂ - Ethanol. **III Iberoamerican Conference of Supercritical Fluids**, p. 1–7, 2013.

PENG, D.; ROBINSON, D. B. A new two-constant equation of state. **Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals**, v. 15, n. 1, p. 59–64, 1976.

PEPER, S.; FONSECA, J. M. S.; DOHRN, R. High-pressure fluid-phase equilibria: Trends, recent developments, and systems investigated (2009–2012). **Fluid Phase Equilibria**, v. 484, p. 126–224, 2019.

PEREIRA, C. G. **Phase Equilibria in the Food Industry**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

PESSOA, A. S. et al. Precipitation of resveratrol-isoniazid and resveratrol-nicotinamide cocrystals by gas antisolvent. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 145, n. August 2018, p. 93–

102, 2019.

POLING, B. E.; PRAUSNITZ, J. M.; O'CONNELL, J. P. **The Properties of Gases and Liquids**. 5. ed. [s.l.] McGraw-Hill Professional, 2000.

PRAUSNITZ, J. M.; LICHTENTHALER, R. N.; AZEVEDO, E. G. **Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria**. 3. ed. New Jersey: Prentice Hall, 1999.

RASOOL, A. A.; ANWAR, A.; DITTERT, L. W. Solubility Enhancement of Some Water-Insoluble Drugs in the Presence of Nicotinamide and Related Compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 80, n. 4, p. 387–393, 1991.

RAZMARA, R. S.; DANESHFAR, A.; SAHRAEI, R. Solubility of quercetin in water + methanol and water + ethanol from (292.8 to 333.8) K. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 55, n. 9, p. 3934–3936, 2010.

REBELATTO, E. A. **Determinação de dados experimentais de equilíbrio de fases a alta pressão de sistemas contendo dióxido de carbono supercrítico, etanol e L-lactídeo**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.

REBELATTO, E. A. et al. High-pressure phase equilibrium data for the (carbon dioxide + L-lactide + ethanol) system. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 86, p. 37–42, 2015.

REBELATTO, E. A. **Equilíbrio de fases de sistemas contendo dióxido de carbono, ω -pentadecalactona e cossolventes em altas pressões: dados experimentais e modelagem termodinâmica**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2018.

REBELATTO, E. A. et al. Phase behaviour of pseudoternary system (carbon dioxide + ω -pentadecalactone + dichloromethane) at different dichloromethane to ω -pentadecalactone mass ratios. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 126, p. 55–62, 2018a.

REBELATTO, E. A. et al. High-pressure phase equilibrium data for systems containing carbon dioxide, Ω -pentadecalactone, chloroform and water. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 122, p. 125–132, 2018b.

REBELATTO, E. A. et al. High-pressure phase equilibrium data for carbon dioxide + dichloromethane + acetone and carbon dioxide + dichloromethane + acetone + N-acetylcysteine (NAC). **Fluid Phase Equilibria**, v. 473, p. 132–137, 2018c.

REBOCHO, S. et al. High pressure vapor-liquid equilibrium for the ternary system ethanol/(\pm)-menthol/carbon dioxide. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 92, p. 282–287, 2014.

REDDY, S. N.; MADRAS, G. Modeling of ternary solubilities of solids in supercritical carbon dioxide in the presence of cosolvents or cosolutes. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 63, p. 105–114, 2012.

REVELLI, A. L. et al. High-pressure solubility of naproxen, nicotinamide and their mixture in acetone with supercritical CO₂ as an anti-solvent. **Fluid Phase Equilibria**, v. 373, p. 29–33, 2014.

REVERCHON, E. et al. Interactions of phase equilibria, jet fluid dynamics and mass transfer during supercritical antisolvent micronization. **Chemical Engineering Journal**, v. 156, n. 2, p. 446–458, 2010.

REVERCHON, E.; CAPUTO, G.; DE MARCO, I. Role of Phase Behavior and Atomization in the Supercritical Antisolvent Precipitation. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 42, n. 25, p. 6406–6414, 2003.

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

REVERCHON, E.; DE MARCO, I.; DELLA PORTA, G. Rifampicin microparticles production by supercritical antisolvent precipitation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 243, n. 1–2, p. 83–91, ago. 2002.

ROCHA, A. B. O. et al. Cocristais: Uma estratégia promissora na área farmacêutica. **Química Nova**, v. 39, n. 9, p. 1112–1125, 2016.

RODRIGUES, M. et al. Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 547, n. 1–2, p. 404–420, ago. 2018.

ROWLINSON, J. S.; SWINTON, F. L. **Liquids and Liquid Mixtures**. 3. ed. London: Butterworth-Heinemann, 1982.

SANDLER, S. I. **Chemical, Biochemical and Engineering Thermodynamics**. 4. ed. [s.l.] Wiley, 1999.

SANDLER, S. I. **Chemical, Biochemical, and Engineering Thermodynamics**. 5. ed. [s.l.] Wiley, 2017.

SANTANA, Á. L.; DEBIEN, I. C. N.; MEIRELES, M. A. A. High-Pressure Phase Equilibrium Methodologies Applied to Food Systems. **Food and Public Health**, v. 5, n. 5, p. 184–202, 2015.

SCOTT, R. L.; VAN KONYNENBURG, P. H. Static properties of solutions. Van der Waals and related models for hydrocarbon mixtures. **Discussions of the Faraday Society**, v. 49, p. 87, 1970.

SECUIANU, C.; FEROIU, V.; GEANĂ, D. Phase behavior for carbon dioxide+ethanol system: Experimental measurements and modeling with a cubic equation of state. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 47, n. 2, p. 109–116, dez. 2008.

SHARIATI, A. et al. Measurements of the phase behavior of ternary systems of interest to the GAS process: II. the system CO₂ + methanol + prednisolone. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 71, p. 110–113, 2012.

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

SMITH, A. J. et al. Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 8, n. 5, p. 1867–1876, 2011.

SOAVE, G. Equilibrium constants from a modified Redlich-Kwong equation of state. **Chemical Engineering Science**, v. 27, n. 6, p. 1197–1203, jun. 1972.

TABERNERO, A. et al. Modelling solubility of solid active principle ingredients in sc-CO₂ with and without cosolvents: A comparative assessment of semiempirical models based on Chrastil's equation and its modifications. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 93, p. 91–102, 2014.

TANAKA, H.; KATO, M. Vapor-Liquid Equilibrium Properties of Carbon Dioxide + Ethanol Mixture at High Pressures. **Journal of Chemical Engineering Of Japan**, v. 28, n. 3, p. 263–266, 1995.

TIWARI, B.; NIGEL, B.; BRENNAN, C. S. (EDS.). **Handbook of plant phytochemicals: sources, stability and extraction**. [s.l.] Wiley-Blackwell, 2013.

TSIVINTZELIS, I. et al. Phase compositions and saturated densities for the binary systems of carbon dioxide with ethanol and dichloromethane. **Fluid Phase Equilibria**, v. 224, n. 1, p. 89–96, 2004.

VAN KONYNENBURG, P. H.; SCOTT, R. L. Critical Lines and Phase Equilibria in Binary Van Der Waals Mixtures. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 298, n. 1442, p. 495–540, 18 dez. 1980.

VASISHT, K. et al. Enhancing biopharmaceutical parameters of bioflavonoid quercetin by cocrystallization. **CrystEngComm**, v. 18, n. 8, p. 1403–1415, 2016.

WANG, L. H.; CHENG, Y. Y. Solubility of puerarin in ethanol + supercritical carbon dioxide. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 50, n. 5, p. 1747–1749, 2005.

WERLING, J. O.; DEBENEDETTI, P. G. Numerical modeling of mass transfer in the supercritical antisolvent process. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 16, n. 2, p. 167–181, nov. 1999.

WIJNGAARD, H. H.; TRIFUNOVIC, O.; BONGERS, P. Novel extraction for phytochemicals. In: TIWARI, B.; NIGEL, B.; BRENNAN, C. S. (Eds.). . **Handbook of plant phytochemicals: sources, stability and extraction**. [s.l.] Wiley-Blackwell, 2013.

WINNICK, J. **Chemical Engineering Thermodynamics: an introduction for undergraduate students**. 1. ed. New York: John Wiley & Sons, 1997.

WU, H.; DANG, L.; WEI, H. Solid-liquid phase equilibrium of nicotinamide in different pure solvents: Measurements and thermodynamic modeling. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 53, n. 4, p. 1707–1711, 2014.

WUBBOLTS, F. E.; BRUINSMA, O. S. L.; VAN ROSMALEN, G. M. Dry-spraying of ascorbic acid or acetaminophen solutions with supercritical carbon dioxide. **Journal of Crystal Growth**, v. 198–199, n. PART I, p. 767–772, 1999.

APÊNDICE A – Medidas experimentais dos sistemas estudados no presente trabalho.

Tabela A1 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3). x_1 denota a fração molar de CO₂ e x_2' denota a fração molar da solução de etanol + QCN, com 0,001 g·cm⁻³ de QCN em etanol.

T/K	P/MPa	σ/MPa	Tipo de transição	T/K	P/MPa	σ/MPa	Tipo de transição
$x_1 = 0,2993$ ($x_2' = 0,7007$)				$x_1 = 0,8374$ ($x_2' = 0,1626$)			
308,1	4,50	0,02	ELV (PB)	308,1	6,94	0,06	ELV (PB)
318,1	5,21	0,02	ELV (PB)	318,1	8,34	0,03	ELV (PB)
328,1	5,96	0,01	ELV (PB)	328,1	10,04	0,05	ELV (PB)
$x_1 = 0,4003$ ($x_2' = 0,5997$)				$x_1 = 0,8499$ ($x_2' = 0,1501$)			
308,1	5,63	0,01	ELV (PB)	308,1	7,15	0,06	ESLV (PB)
318,1	6,58	0,01	ELV (PB)	318,1	8,66	0,07	ESLV (PB)
328,1	7,58	0,03	ELV (PB)	328,1	10,31	0,04	ESLV (PB)
$x_1 = 0,4913$ ($x_2' = 0,5087$)				$x_1 = 0,8626$ ($x_2' = 0,1374$)			
308,1	6,22	0,03	ELV (PB)	308,1	7,04	0,03	ESLV (PB)
318,1	7,35	0,01	ELV (PB)	318,1	8,49	0,04	ESLV (PB)
328,1	8,48	0,02	ELV (PB)				
$x_1 = 0,5993$ ($x_2' = 0,4007$)				$x_1 = 0,8748$ ($x_2' = 0,1252$)			
308,1	6,57	0,02	ELV (PB)	308,1	7,07	0,05	ESLV (PB)
318,1	7,80	0,04	ELV (PB)	318,1	8,47	0,06	ESLV (PB)
328,1	9,16	0,02	ELV (PB)				
$x_1 = 0,6999$ ($x_2' = 0,3001$)				$x_1 = 0,8959$ ($x_2' = 0,1041$)			
308,1	6,73	0,02	ELV (PB)	308,1	7,24	0,04	ESLV (PB)
318,1	8,05	0,05	ELV (PB)	318,1	8,88	0,02	ESLV (PB)
328,1	9,68	0,02	ELV (PB)				
$x_1 = 0,8000$ ($x_2' = 0,2000$)				$x_1 = 0,9124$ ($x_2' = 0,0876$)			
308,1	6,94	0,06	ELV (PB)	308,1	7,24	0,06	ESLV (PB)
318,1	8,34	0,05	ELV (PB)				
328,1	10,04	0,04	ELV (PB)				
$x_1 = 0,8251$ ($x_2' = 0,1749$)							
308,1	7,15	0,02	ELV (PB)				
318,1	8,66	0,03	ELV (PB)				

328,1 10,31 0,02 ELV (PB)

Tabela A2 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3). x_1 denota a fração molar de CO₂ e x_2' denota a fração molar da solução de etanol + QCN, com 0,002 g·cm⁻³ de QCN em etanol.

T/K	P/MPa	σ/MPa	Tipo de transição	T/K	P/MPa	σ/MPa	Tipo de transição
$x_1 = 0,2984$ ($x_2' = 0,7016$)				$x_1 = 0,7999$ ($x_2' = 0,2001$)			
308,1	4,16	0,04	ELV (PB)	308,1	6,92	0,06	ELV (PB)
318,1	4,93	0,03	ELV (PB)	318,1	8,44	0,03	ELV (PB)
328,1	5,72	0,02	ELV (PB)	328,1	10,07	0,03	ELV (PB)
$x_1 = 0,4004$ ($x_2' = 0,5996$)				$x_1 = 0,8222$ ($x_2' = 0,1778$)			
308,1	5,26	0,05	ELV (PB)	308,1	7,01	0,02	ELV (PB)
318,1	6,24	0,01	ELV (PB)	318,1	8,50	0,02	ELV (PB)
328,1	7,09	0,03	ELV (PB)	328,1	10,10	0,08	ELV (PB)
$x_1 = 0,4991$ ($x_2' = 0,5009$)				$x_1 = 0,8295$ ($x_2' = 0,1705$)			
308,1	5,89	0,01	ELV (PB)	308,1	7,00	0,01	ELV (PB)
318,1	7,10	0,03	ELV (PB)	318,1	8,50	0,03	ELV (PB)
328,1	8,34	0,02	ELV (PB)	328,1	10,15	0,02	ELV (PB)
$x_1 = 0,5998$ ($x_2' = 0,6002$)				$x_1 = 0,8370$ ($x_2' = 0,1630$)			
308,1	6,22	0,05	ELV (PB)	308,1	7,18	0,02	ESLV (PB)
318,1	7,61	0,06	ELV (PB)	318,1	8,66	0,04	ESLV (PB)
328,1	8,85	0,08	ELV (PB)				
$x_1 = 0,7004$ ($x_2' = 0,2996$)				$x_1 = 0,8399$ ($x_2' = 0,1601$)			
308,1	6,73	0,01	ELV (PB)	308,1	7,22	0,08	ESLV (PB)
318,1	8,15	0,03	ELV (PB)				
328,1	9,77	0,01	ELV (PB)				

Tabela A3 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3). x_1 denota a fração molar de CO₂ e x_2' denota a fração molar da solução de etanol + QCN, com 0,003 g·cm⁻³ de QCN em etanol.

T/K	P/MPa	σ/MPa	Tipo de transição	T/K	P/MPa	σ/MPa	Tipo de transição
$x_1 = 0,3000$ ($x_2' = 0,7000$)				$x_1 = 0,6996$ ($x_2' = 0,2004$)			
308,1	4,44	0,02	ELV (PB)	308,1	6,72	0,01	ELV (PB)
318,1	5,19	0,03	ELV (PB)	318,1	8,17	0,03	ELV (PB)
328,1	5,92	0,01	ELV (PB)	328,1	9,77	0,02	ELV (PB)
$x_1 = 0,4003$ ($x_2' = 0,5997$)				$x_1 = 0,7493$ ($x_2' = 0,2507$)			
308,1	5,64	0,02	ELV (PB)	308,1	6,97	0,01	ELV (PB)
318,1	6,56	0,04	ELV (PB)	318,1	8,46	0,04	ELV (PB)
328,1	7,56	0,03	ELV (PB)	328,1	10,05	0,02	ELV (PB)
$x_1 = 0,5000$ ($x_2' = 0,5000$)				$x_1 = 0,7625$ ($x_2' = 0,2375$)			
308,1	6,22	0,01	ELV (PB)	308,1	6,90	0,06	ESLV (PB)
318,1	7,44	0,02	ELV (PB)	318,1	8,43	0,03	ESLV (PB)
328,1	8,60	0,03	ELV (PB)	328,1	10,00	0,02	ESLV (PB)
$x_1 = 0,6003$ ($x_2' = 0,2997$)				$x_1 = 0,7997$ ($x_2' = 0,2003$)			
308,1	6,34	0,01	ELV (PB)	308,1	6,76	0,10	ESLV (PB)
318,1	7,70	0,02	ELV (PB)	318,1	8,43	0,04	ESLV (PB)
328,1	9,10	0,03	ELV (PB)	328,1	10,01	0,04	ESLV (PB)

Tabela A4 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO₂ (1) + etanol (2) + NIC (3). x_1 denota a fração molar de CO₂ e x_2' denota a fração molar da solução de etanol + NIC, com 0,00041 g·cm⁻³ de NIC em etanol.

T/K	P/MPa	σ/MPa	Tipo de transição	T/K	P/MPa	σ/MPa	Tipo de transição
$x_1 = 0,2985$ ($x_2' = 0,7015$)				$x_1 = 0,7995$ ($x_2' = 0,2005$)			
308,1	4,50	0,02	ELV (PB)	308,1	7,00	0,01	ELV (PB)
318,1	5,21	0,02	ELV (PB)	318,1	8,56	0,01	ELV (PB)
328,1	5,97	0,01	ELV (PB)	328,1	10,23	0,05	ELV (PB)
$x_1 = 0,3996$ ($x_2' = 0,6004$)				$x_1 = 0,8485$ ($x_2' = 0,1515$)			
308,1	5,59	0,01	ELV (PB)	308,1	6,99	0,06	ELV (PB)
318,1	6,47	0,02	ELV (PB)	318,1	8,59	0,02	ELV (PB)
328,1	7,46	0,02	ELV (PB)				
$x_1 = 0,4985$ ($x_2' = 0,5015$)				$x_1 = 0,8998$ ($x_2' = 0,1002$)			
308,1	5,94	0,04	ELV (PB)	308,1	7,09	0,07	ESLV (PB)
318,1	7,08	0,04	ELV (PB)	318,1	8,80	0,00	ELV (PB)
328,1	8,41	0,10	ELV (PB)				
$x_1 = 0,5966$ ($x_2' = 0,4034$)				$x_1 = 0,9501$ ($x_2' = 0,0499$)			
308,1	6,43	0,03	ELV (PB)	308,1	7,35	0,05	ESLV (PB)
318,1	7,85	0,05	ELV (PB)	318,1	8,85	0,00	ESLV (PB)
328,1	9,14	0,03	ELV (PB)				
$x_1 = 0,6990$ ($x_2' = 0,3010$)							
308,1	6,51	0,01	ELV (PB)				
318,1	8,02	0,01	ELV (PB)				
328,1	9,78	0,03	ELV (PB)				

Tabela A5 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema ternário CO₂ (1) + etanol (2) + NIC (3). x_1 denota a fração molar de CO₂ e x_2' denota a fração molar da solução de etanol + NIC, com 0,00124 g·cm⁻³ de NIC em etanol.

<i>T</i> /K	<i>P</i> /MPa	σ /MPa	Tipo de transição	<i>T</i> /K	<i>P</i> /MPa	σ /MPa	Tipo de transição
$x_1 = 0,3006$ ($x_2' = 0,6994$)				$x_1 = 0,8496$ ($x_2' = 0,1504$)			
308,1	4,67	0,04	ELV (PB)	308,1	6,98	0,02	ELV (PB)
318,1	5,44	0,01	ELV (PB)	318,1	8,52	0,02	ELV (PB)
328,1	6,18	0,01	ELV (PB)	328,1	10,14	0,01	ELV (PB)
$x_1 = 0,4006$ ($x_2' = 0,5994$)				$x_1 = 0,8749$ ($x_2' = 0,1251$)			
308,1	5,62	0,00	ELV (PB)	308,1	7,11	0,03	ELV (PB)
318,1	6,63	0,02	ELV (PB)	318,1	8,57	0,50	ELV (PB)
328,1	7,42	0,01	ELV (PB)	328,1	10,12	0,07	ELV (PB)
318,1,,				$x_1 = 0,8998$ ($x_2' = 0,1002$)			
328,1	6,10	0,03	ELV (PB)	308,1	7,01	0,01	ESLV (PB)
318,1	7,15	0,02	ELV (PB)	318,1	8,30	0,00	ELV (PB)
328,1	8,32	0,04	ELV (PB)	328,1	10,17	0,00	ELV (PB)
$x_1 = 0,6002$ ($x_2' = 0,3998$)				$x_1 = 0,9251$ ($x_2' = 0,0749$)			
308,1	6,57	0,02	ELV (PB)	308,1	7,03	0,03	ESLV (PB)
318,1	7,90	0,03	ELV (PB)				
328,1	9,36	0,01	ELV (PB)				
$x_1 = 0,7000$ ($x_2' = 0,3000$)				$x_1 = 0,9500$ ($x_2' = 0,0500$)			
308,1	6,78	0,04	ELV (PB)	308,1	7,20	0,01	ESLV (PB)
318,1	8,11	0,04	ELV (PB)				
328,1	9,59	0,01	ELV (PB)				
$x_1 = 0,7997$ ($x_2' = 0,2003$)							
308,1	6,99	0,04	ELV (PB)				
318,1	8,44	0,04	ELV (PB)				
328,1	,10,14	0,01	ELV (PB)				

Tabela A6 – Dados de equilíbrio de fases para o sistema quaternário CO₂ (1) + etanol (2) + QCN (3) + NIC (4). x_1 denota a fração molar de CO₂ e x_2' denota a fração molar da solução de {etanol + QCN + NIC}, a uma fração molar de 1:1 de QCN:NIC, com 0,001 g·cm⁻³ de QCN em etanol e 0,00041 g·cm⁻³ de NIC em etanol.

<i>T/K</i>	<i>P/MPa</i>	<i>σ/MPa</i>	Tipo de transição	<i>T/K</i>	<i>P/MPa</i>	<i>σ/MPa</i>	Tipo de transição
$x_1 = 0,2993$ ($x_2' = 0,7007$)				$x_1 = 0,7993$ ($x_2' = 0,2007$)			
308,1	4,18	0,03	ELV (PB)	308,1	7,04	0,03	ELV (PB)
318,1	4,87	0,05	ELV (PB)	318,1	8,55	0,03	ELV (PB)
328,1	5,56	0,01	ELV (PB)	328,1	10,39	0,03	ELV (PB)
$x_1 = 0,3991$ ($x_2' = 0,6009$)				$x_1 = 0,8200$ ($x_2' = 0,1800$)			
308,1	5,65	0,03	ELV (PB)	308,1	7,00	0,01	ELV (PB)
318,1	6,73	0,02	ELV (PB)	318,1	8,55	0,02	ELV (PB)
328,1	7,57	0,02	ELV (PB)	328,1	10,24	0,02	ELV (PB)
$x_1 = 0,4983$ ($x_2' = 0,5017$)				$x_1 = 0,8375$ ($x_2' = 0,1625$)			
308,1	5,84	0,02	ELV (PB)	308,1	7,16	0,03	ESLV (PB)
318,1	7,07	0,03	ELV (PB)	318,1	8,70	0,04	ESLV (PB)
328,1	8,27	0,01	ELV (PB)	328,1	10,38	0,03	ESLV (PB)
$x_1 = 0,5990$ ($x_2' = 0,4010$)				$x_1 = 0,8498$ ($x_2' = 0,1502$)			
308,1	6,39	0,01	ELV (PB)	308,1	7,19	0,04	ESLV (PB)
318,1	7,63	0,00	ELV (PB)	318,1	8,67	0,06	ESLV (PB)
328,1	9,04	0,02	ELV (PB)	328,1	10,48	0,04	ESLV (PB)
$x_1 = 0,6987$ ($x_2' = 0,3013$)				$x_1 = 0,8624$ ($x_2' = 0,1376$)			
308,1	6,87	0,02	ELV (PB)	308,1	7,22	0,02	ESLV (PB)
318,1	8,32	0,02	ELV (PB)	318,1	8,72	0,02	ESLV (PB)
328,1	9,91	0,01	ELV (PB)	328,1	10,35	0,01	ESLV (PB)

ANEXO A – Resumo publicado no livro de resumos do V Iberomeric Conference on Supercritical Fluids (PROSCIBA, 2019).



P1.78 – High-pressure phase equilibrium data for carbon dioxide + ethanol + quercetin and carbon dioxide + ethanol + quercetin + nicotinamide

Clóvis A. Balbinot-Filho^a, Jônatas Lopes Dias^a, Evertan A. Rebelatto^{a*}, Sandra R. S. Ferreira^a, Marcelo Lanza^a

^aDepartment of Chemical and Food Engineering, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

*etorebelatto@gmail.com

ABSTRACT

Quercetin is a flavonoid with strong activity against several diseases. However, its therapeutic use has remained a challenge for researchers due to its poor solubility in water and low bioavailability. Thus, the development of strategies to increase quercetin solubility has been proposed. Recently, co-crystallization has arisen as an alternative for improving water solubility of many substances. In particular, co-crystallization by supercritical antisolvent technique (SAS) have been used to overcome some of the drawbacks presented by conventional methods. In this process, operational conditions in the supercritical region are usually chosen. However, the phase behaviour of the quaternary mixtures formed by CO₂, ethanol (solvent), quercetin and nicotinamide (coformer) is unknown. In this context, the aim of this work was to study the high pressure phase behaviour of the ternary system {Carbon dioxide (1) + Ethanol (2) + Quercetin (3)} and the quaternary system {Carbon dioxide (1) + Ethanol (2) + Quercetin (3) + Nicotinamide (4)}. The experiments were performed using a variable volume cell over a temperature range from 35 to 55 °C, and the solution of ethanol/quercetin with a amount of 1 mg/mL of quercetin to ethanol. In the quaternary system nicotinamide was added at the same mol ratio of quercetin. Phase transitions of the vapor-liquid type were observed for pressures ranging from 45.1 to 105.2 bar with negligible differences between the ternary and quaternary systems. For the ternary system, with a CO₂ mole fraction of 0.8499, the presence of a solid phase was observed in the form of quercetin crystals, for all temperatures studied. The addition of the co-former, nicotinamide (quaternary system) antecipated the appearance of the solid phase to a CO₂ mole fraction of 0.8375, due to the antisolvent power of CO₂. This auxiliary data can be useful to establish operational conditions for further investigation of quercetin co-crystallization by SAS.

Keywords: cocrystallization, supercritical fluid, phase equilibrium, SAS.