

**COMPORTAMIENTO DE LA SOLUBILIDAD DE N-CUMARINA EN  
DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO:  
Estudio experimental y correlación semiempírica**

**YEIMY MABEL MARTÍNEZ TRIANA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICOQUÍMICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA  
BUCARAMANGA**

**2013**

**COMPORTAMIENTO DE LA SOLUBILIDAD DE N-CUMARINA EN  
DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO:  
Estudio experimental y correlación semiempírica**

**YEIMY MABEL MARTÍNEZ TRIANA**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de  
Ingeniera Química**

**Director:**

**LUIS JAVIER LÓPEZ GIRALDO**

**Ingeniero Químico, Ph.D.**

**Codirectores:**

**GUSTAVO EDUARDO BOLAÑOS BARRERA**

**Ingeniero Químico, Ph.D.**

**ISABEL MARÍA MEJÍA VILLAREAL**

**Ingeniera Química, Dr.**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOQUÍMICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA  
BUCARAMANGA**

**2013**

**Dedico este trabajo:**

*A Dios y mamita María, por consentirme tanto y regalarme una vida llena de sonrisas y bendiciones.*

*A mi mami Luz Nery y a mi papi Luis Gonzalo, por sus cuidados, amor y compañía. **Este trabajo es hoy una realidad gracias a sus esfuerzos y paciencia.***

*A mi hermanita Laura, por alegrar todos y cada uno de mis días con su ternura y existencia.*

*A mis maestros: Isabel Mejía, Edna Corredor, Luis López, Gustavo Bolaños, Gilles Gauthier, Fernando Viejo y Carlos Muvdi, por su confianza, exigencia y valiosas enseñanzas.*

*A las familias Acero Becerra, Cely Martínez, Granados Orozco, Carvajal Grimaldos y Medina Herrera, por toda la ayuda y compañía brindada en estos últimos años.*

*« Je suis de ceux qui pensent que la science a une grande beauté. Un savant dans son laboratoire n'est pas seulement un technicien: c'est aussi un enfant en face de phénomènes naturels qui l'impressionnent comme un conte de fées ».*

*Marie Curie*

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Industrial de Santander y a la Escuela de Ingeniería Química por la formación académica e integral que me brindaron.

Al Laboratorio de Alta Presión de la Universidad del Valle por la disposición de los equipos y recursos experimentales; y a la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la Universidad Industrial de Santander por el apoyo económico otorgado a través del proyecto VIE-5466.

Al profesor Luis Javier López Giraldo, director de esta investigación, por su valiosa orientación y porque gracias a su confianza, paciencia y apoyo incondicional fue posible realizar cada una de las etapas de este trabajo.

Al profesor Gustavo Eduardo Bolaños Barrera y a la profesora Isabel María Mejía Villarreal, por introducirme en el fascinante mundo de los fluidos supercríticos; y por la calidez, confianza y valiosas enseñanzas brindadas durante mi estancia en su laboratorio (“siempre recordaré en dónde estrené mi bata”).

A la profesora Elena E. Stashenko, al profesor Jairo René Martínez y a toda la Familia CENIVAM por brindarme su valiosa asesoría durante la realización de este trabajo.

A todos mis maestros de la Universidad Industrial de Santander, por contribuir en mi formación integral, por la confianza depositada en mí, y por enseñarme que la constancia y la disciplina son la clave para alcanzar los más altos ideales.

A todos mis amigos, en especial a: Edna Corredor, Milena Sáchica, Mayra Jordán, Juan Ramírez, Felipe Bejarano, Ricardo Medina, José Vergara, César Rubio, César Calero, Julián Arias, Edwin Ramírez, Camilo Monroy y Giovanni Martínez; los compañeros del Laboratorio de Alta Presión de la Universidad del Valle (Edwin, Juan, Felipe, Camilo, Sandra, Jaime, Víctor y César) y al grupo de investigación CICTA de la Universidad Industrial de Santander, por su amistad y enseñanzas.



**ENTREGA DE TRABAJOS DE GRADO, TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN O TESIS Y AUTORIZACIÓN DE SU USO A FAVOR DE LA UIS**

Yo, *Yeimy Mabel Martínez Triana*, mayor de edad, identificada con cédula de ciudadanía No. 1.052.313.077 de Belén Boyacá, actuando en nombre propio, en mi calidad de autora del trabajo de investigación denominado: *COMPORTAMIENTO DE LA SOLUBILIDAD DE N-CUMARINA EN DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO: Estudio experimental y correlación semiempírica*, hago entrega del ejemplar respectivo y de sus anexos de ser el caso, en formato digital o electrónico (CD o DVD) y autorizo a la *UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER*, para que en los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia, utilice y use en todas sus formas, los derechos patrimoniales de reproducción, comunicación pública, transformación y distribución (alquiler, préstamo público e importación) que me corresponden como creador de la obra objeto del presente documento. PARÁGRAFO: La presente autorización se hace extensiva no sólo a las facultades y derechos de uso sobre la obra en formato o soporte material, sino también para formato virtual, electrónico, digital, óptico, uso en red, internet, extranet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

EL AUTOR-ESTUDIANTE, manifiesta que la obra objeto de la presente autorización es original y la realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, por lo tanto la obra es de su exclusiva autoría y detenta la titularidad sobre la misma. PARÁGRAFO: En caso de presentarse cualquier reclamación o acción por parte de un tercero en cuanto a los derechos de autor sobre la obra en cuestión, EL AUTOR-ESTUDIANTE, asumirá toda la responsabilidad, y saldrá en defensa de los derechos aquí autorizados; para todos los efectos la Universidad actúa como tercero de buena fe.

Para constancia se firma el presente documento en dos (2) ejemplares del mismo valor y tenor, en Bucaramanga, a los veintisiete (27) días del mes de agosto de dos mil trece (2013).

EL AUTOR-ESTUDIANTE:

YEIMY MABEL MARTÍNEZ TRIANA

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
<b>INTRODUCCIÓN</b>	15
<b>1. METODOLOGÍA</b>	23
1.1 MEDIDAS DE SOLUBILIDAD	23
1.1.1 CONDICIONES DE EXPERIMENTACIÓN	23
1.1.2 REACTIVOS	23
1.1.3 EQUIPO EXPERIMENTAL	24
1.1.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	25
1.1.5 MÉTODO ANALÍTICO	26
1.2 DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE FUSIÓN DE LA N-CUMARINA	28
1.3 CORRELACIÓN DE LOS DATOS EXPERIMENTALES DE SOLUBILIDAD	28
1.4 ESTIMACIÓN DE LAS COORDENADAS DE LA REGIÓN DE CRUCE DE PRESIÓN	30
<b>2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	31
2.1 DATOS EXPERIMENTALES DE SOLUBILIDAD	31
2.2 DISMINUCIÓN DEL PUNTO DE FUSIÓN DE LA N-CUMARINA EN PRESENCIA DE DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO	34
2.3 PARÁMETROS DE LOS MODELOS SEMIEMPÍRICOS CORRELACIONADOS	35
2.4 COORDENADAS DE LA REGIÓN DE CRUCE DE PRESIÓN	37
<b>CONCLUSIONES</b>	39
<b>RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS</b>	40
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	41
<b>ANEXOS</b>	48

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema metodológico de este estudio	23
Figura 2. Montaje del equipo experimental utilizado para medir la solubilidad de n-cumarina en CO <sub>2</sub> -sc	24
Figura 3. Isotermas experimentales de solubilidad de n-cumarina en CO <sub>2</sub> -sc	32
Figura 4. Espectros UV-vis para la n-cumarina	37
Figura 5. Isotermas de solubilidad de n-cumarina en CO <sub>2</sub> -sc simuladas con el modelo de Chrastil	35

## LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Modelos semiempíricos usados para correlacionar los datos experimentales de solubilidad de n-cumarina en CO <sub>2</sub> -sc	29
Tabla 2. Solubilidad de n-cumarina en CO <sub>2</sub> -sc	31
Tabla 3. Punto de fusión de la n-cumarina	34
Tabla 4. Parámetros semiempíricos y AARD de los modelos correlacionados	36
Tabla 5. Coordenadas experimentales y estimadas para la región de cruce de presión de las isothermas de solubilidad de n-cumarina en CO <sub>2</sub> -sc	38
Tabla 6. Coordenadas experimentales y estimadas para la región de cruce de presión de las isothermas de solubilidad de naftaleno en CO <sub>2</sub> -sc	38

## LISTA DE ANEXOS

	Página
Anexo A. Estructura química de la n-cumarina y sus compuestos derivados	48
Anexo B. Solubilidad de n-cumarina en CO <sub>2</sub> -sc determinada a través de métodos diferentes	49
Anexo C. Diagrama de flujo del algoritmo para determinar la densidad del CO <sub>2</sub> usando la ecuación de estado de Peng Robinson	50
Anexo D. Diagrama de flujo del algoritmo para determinar las coordenadas de la región de cruce de presión	51

## NOMENCLATURA

### Abreviaturas

$a_0$	Parámetro de los modelos semiempíricos
$a_1$	Parámetro de los modelos semiempíricos
$a_2$	Parámetro de los modelos semiempíricos
$A$	Absorbancia
AARD	Desviación relativa absoluta promedio
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CO <sub>2</sub> -sc	Dióxido de carbono supercrítico
$C_{Cum}^{UV}$	Concentración de cumarina determinada por UV-vis
CVD	<i>Covolume-Dependent</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EoS	Ecuación de estado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSC	Fluido supercrítico
M-S-T	Modelo semiempírico de Méndez-Santiago y Teja
n-RESS	<i>Rapid Expansion of Supercritical Solutions</i>
$n_{CO_2}$	Moles de dióxido de carbono
$n_{Cum}$	Moles de n-cumarina
ND	No disponible
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
P-R	Peng-Robinson
PEG	<i>Polyethylene glycol</i>
$P$	Presión
$P_{ref}$	Presión de referencia para el modelo de Méndez-Santiago y Teja
$p_{atm}$	Presión atmosférica
$P_{H_2O}^{vap}$	Presión de vapor del agua
$PM_{EtOH}$	Peso molecular del etanol

$T$	Temperatura
UV-vis	Ultravioleta visible
$V_{H_2O}^{desp}$	Volumen de agua desplazado
$v_{EtOH}$	Volumen de etanol
$v_{CO_2}$	Volumen molar de dióxido de carbono descomprimido
$\gamma_{Cum}$	Solubilidad de n-cumarina en dióxido de carbono supercrítico

### **Letras griegas**

$\gamma_{Cum}$	Solubilidad de n-cumarina expresada en fracción másica
$\rho_{CO_2}$	Densidad másica del dióxido de carbono supercrítico
$\rho_{CO_2}^{ref}$	Densidad másica de referencia para el dióxido de carbono supercrítico
$\ln(\gamma_{Cum}^{exp})$	Logaritmo natural de la solubilidad determinada experimentalmente
$\ln(\gamma_{Cum}^{cal})$	Logaritmo natural de la solubilidad calculada con el modelo

## RESUMEN

**TÍTULO:** COMPORTAMIENTO DE LA SOLUBILIDAD DE N-CUMARINA EN DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO: Estudio experimental y correlación semiempírica.\*

**AUTOR:** Yeimy Mabel Martínez Triana.\*\*

**PALABRAS CLAVE:** supercrítico, dióxido de carbono, solubilidad, n-cumarina, modelo semiempírico, disminución del punto de fusión, región de cruce de presión.

### DESCRIPCIÓN:

Bajo el reciente concepto de química verde, el dióxido de carbono supercrítico ha sido reconocido como una alternativa potencial para sustituir el uso de solventes orgánicos convencionales. La naturaleza inerte y baja toxicidad de este solvente lo hacen ideal para el procesamiento de compuestos con valor nutracéutico, farmacéutico y funcional. Con el fin de proyectar su intervalo de aplicación a las industrias cosmética, farmacéutica y de alimentos se hace necesario conocer el comportamiento de la solubilidad de los solutos implicados en cada proceso. En consecuencia, en este trabajo se estudió el comportamiento de la solubilidad en dióxido de carbono supercrítico de la n-cumarina, un compuesto bioactivo que ha demostrado poseer amplios espectros de actividad biológica y funcional. La solubilidad se determinó de forma cuantitativa empleando una celda visual y un método pseudoestático de muestreo. En las condiciones de temperatura (308,15; 315,15 y 321,15 K) y presión (10; 12,5, y 15 MPa) evaluadas, la solubilidad de n-cumarina en dióxido de carbono supercrítico estuvo en un orden de  $10^{-4}$  (en fracción molar total). A presiones cercanas a 10,34 MPa se evidenció la existencia de una disminución del punto de fusión de la n-cumarina (a razón de -2,7 K/MPa). Adicionalmente, las isotermas de solubilidad exhibieron la presencia de una región de cruce de presión entre los 10,8 y 11,8 MPa. Para correlacionar la solubilidad de n-cumarina se evaluó el grado de ajuste de tres modelos semiempíricos de densidad (Chrastil, Bartle y M-S-T). El modelo de Chrastil (con una AARD de 3,132 %) se identificó como el más adecuado para correlacionar los datos experimentales. Finalmente, acoplado el modelo semiempírico de Chrastil al criterio de Foster se desarrolló una metodología matemática para estimar de forma teórica (con una AARD de 4,762 %) las coordenadas de la región de cruce de presión.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Ingenierías Físicoquímicas, Escuela de Ingeniería Química, Universidad Industrial de Santander, Director: Ph.D. Luis Javier López Giraldo, Codirectores: Ph.D. Gustavo Eduardo Bolaños Barrera y Dr. Isabel María Mejía Villarreal.

## ABSTRACT

**TITLE:** SOLUBILITY BEHAVIOR OF N-COUMARIN IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE: Experimental study and semiempirical correlation.\*

**AUTHOR:** Yeimy Mabel Martínez Triana.\*\*

**KEYWORDS:** supercritical, carbon dioxide, solubility, n-coumarin, semiempirical model, melting point depression, crossover pressure region.

### DESCRIPTION:

According to green chemistry, supercritical carbon dioxide has been recognized as a potential alternative to replace conventional organic solvents. The inert nature and low toxicity of this solvent makes it ideal for processing compounds with nutraceutical, pharmaceutical and functional value. In order to project its applications at the cosmetic, pharmaceutical and food industry is necessary to know the solubility behavior of solutes involved in each process. Consequently, in this work the solubility behavior of n-coumarin in supercritical carbon dioxide was studied. The n-coumarin was a bioactive compound which has demonstrated a broad spectrum of biological and functional activity. In this case, the solubility was determined by using a visual cell and pseudo-static method. At the evaluated conditions of temperature (308.15, 315.15 and 321.15 K) and pressure (10, 12.5 and 15 MPa), the solubility values of n-coumarin in supercritical carbon dioxide were around  $10^{-4}$  (mole fraction total). A melting point depression of n-coumarin (at a rate of -2.7 K/MPa) around 10.34 MPa was evidenced. Also, a pressure crossover region between 10.8 and 11.8 MPa was observed. To correlate the solubility of n-coumarin three semi-empirical density models (Chrastil, Bartle and M-S-T) were evaluated. Chrastil model (AARD of a 3.132%) was identified as the most appropriate model for correlating experimental data. Finally, a mathematical methodology to estimate the coordinates of the crossover pressure region by coupling the Chrastil's semi-empirical model to Foster criterion was developed.

---

\* Undergraduate Project

\*\* Faculty of Physicochemical Engineering. School of Chemical Engineering. Universidad Industrial de Santander. Advisor: Ph.D. Luis Javier López Giraldo. Co-advisors: Ph.D. Gustavo Eduardo Bolaños Barrera and Dr. Isabel María Mejía Villarreal.

## INTRODUCCIÓN

En las tres últimas décadas el uso de la tecnología de fluidos supercríticos (FSC) ha despertado un gran interés en las industrias cosmética, farmacéutica y de alimentos. Bajo el reciente concepto de química verde, las transformaciones físicas y químicas que tienen lugar en medios supercríticos se están convirtiendo en el punto de referencia de numerosas investigaciones ([Herrero et al., 2010](#)). Gran parte de estas iniciativas provienen de las singulares ventajas que provee la implementación de FSC en procesos tales como: extracción, separación, secado, cromatografía, emulsificación, cristalización, micronización, encapsulamiento, separación membranaria, síntesis de materiales, entre otros ([Skerget et al., 2011](#)).

En el contexto mundial, el uso de FSC ha dado lugar a un sin número de procesos y productos industriales, favoreciendo la creación de más de 30 plantas de procesamiento ([King et al., 2000](#)). En comparación con los solventes orgánicos convencionales, los FSC han demostrado ser una alternativa no sólo eficiente sino también ambientalmente amigable ([Kiran & Brennecke, 1992](#)). Adicionalmente se han caracterizado por ser más versátiles, no dejar remanentes en los extractos o productos, y poseer propiedades modificables en amplios intervalos de operación.

Uno de los FSC más empleado en las industrias cosmética, farmacéutica y de alimentos es el dióxido de carbono supercrítico (CO<sub>2</sub>-sc). Este solvente es económico, ecológico, y su uso ha sido reconocido como seguro por la FDA y la EFSA (de las siglas en inglés de *Food and Drug Administration* y *European Food Safety Authority*, respectivamente; [Herrero et al., \(2010\)](#)). En el caso del dióxido de carbno, la región supercrítica se puede alcanzar a temperaturas y presiones moderadas (304,1 K y 7,38 MPa; [Reid et al. \(1987\)](#)). Por tanto, es posible trabajar en condiciones cercanas a las del ambiente, evitando la descomposición térmica de algunas sustancias. Igualmente el CO<sub>2</sub>-sc posee una naturaleza inerte y baja

toxicidad, que lo convierten en un medio adecuado para el procesamiento de compuestos susceptibles a sufrir degradación oxidativa (Díaz-Reinoso *et al.*, 2006).

Varias de las ventajas mencionadas anteriormente permiten reconocer que la tecnología de FSC es un área muy interesante y promisoria para el procesamiento de compuestos bioactivos. Sin embargo, desde el punto de vista ingenieril, su continua ampliación suele verse limitada por el desconocimiento de dos parámetros fundamentales: las relaciones de equilibrio termodinámico y la cinética de transferencia de masa (Oliveira *et al.*, 2011). En las cuales la determinación de la solubilidad del soluto de interés en el FSC constituye uno de los procedimientos más críticos e importantes (Wahl, 2010).

Recientemente se han estado realizado numerosos esfuerzos experimentales para determinar el comportamiento de la solubilidad de algunos solutos en FSC. Estos esfuerzos se han concentrado en el uso de una gran variedad de métodos experimentales, los cuales están clasificados principalmente en dinámicos y estáticos (Gupta & Shim, 2007). En los métodos dinámicos, el FSC se suministra de forma continua en una columna de extracción con soluto, utilizando una tasa de flujo que asegure su saturación en la corriente de salida (Rosa *et al.*, 2009). En los métodos estáticos el soluto es colocado junto con el FSC en una celda de alta presión; y después de proporcionar un tiempo de espera (para que el sistema alcance el equilibrio, ~30 minutos), una muestra de su fase supercrítica se retira y analiza para cuantificar la concentración de equilibrio (Dohrn *et al.*, 2012).

De manera general, las fuentes de error en los métodos para determinar solubilidades son originadas por diferentes factores. En los métodos dinámicos, por ejemplo, varios investigadores (Huang *et al.*, 2004; del Valle & Urrego, 2012) han observado que existen tasas de flujo óptimas para establecer la solubilidad de cada soluto. Normalmente, con tasas de flujo altas no hay suficiente tiempo de contacto para saturar el FSC, y las medidas de solubilidad pueden sufrir una alteración sistemática

bajo los efectos de arrastre. De forma análoga, para tasas de flujo demasiado bajas, los efectos de dispersión axial y transferencia de masa interfacial no permiten la adecuada saturación del FSC (Rosa *et al.*, 2009). En contraste, al emplear métodos estáticos se han identificado fuentes de error relativamente menores (Bristow *et al.*, 2001). En la mayoría de los casos, las pequeñas muestras que se toman de la fase supercrítica, no logran causar grandes perturbaciones en el sistema. A diferencia de los métodos dinámicos, los estáticos ofrecen la ventaja de usar paneles visuales y monitorear el proceso de solubilización (Rosa *et al.*, 2009).

Para efectos prácticos, las solubilidades experimentales de varios solutos en FSC han sido correlacionadas utilizando una gran variedad de técnicas. La posibilidad de contar con parámetros propios para cada sistema facilita considerablemente el diseño, simulación y optimización de procesos con FSC. Dentro de las técnicas matemáticas disponibles para correlacionar estas solubilidades se incluyen: las ecuaciones de estado (EoS) (Brignole *et al.*, 1984), simulaciones computacionales basadas en termodinámica molecular y estadística (López & Alejandre, 2008), redes neuronales (Eslamimanesh *et al.*, 2009), y una gran variedad de modelos empíricos y semiempíricos (Dohrn *et al.*, 2010). Sin embargo, el uso de estos últimos y de las EoS son los más comunes (Skerget *et al.*, 2011).

En comparación con los modelos semiempíricos, la correlación con EoS ha demostrado ser una técnica compleja (Méndez-Santiago & Teja, 1999). Las EoS por lo general, requieren la selección de una regla de mezcla apropiada para sistemas altamente asimétricos, así como del conocimiento adicional de varias propiedades físicas del soluto puro, las cuales usualmente no están disponibles en la literatura (Pereda *et al.*, 2008). Los modelos semiempíricos por su parte, se han destacado por ser más prácticos al depender únicamente del conocimiento de la densidad del FSC (González *et al.*, 2001). Adicionalmente, su considerable simplicidad y adecuada correlación han hecho que su uso sea altamente aceptado en ingeniería de procesos a altas presiones (Skerget *et al.*, 2011).

Entre los modelos semiempíricos más usados están los propuestos por [Chrastil \(1982\)](#), [Kumar & Johnston \(1988\)](#), [del Valle & Aguilera \(1988\)](#), [Bartle \*et al.\* \(1991\)](#) y [Méndez-Santiago & Teja \(1999\)](#). El modelo desarrollado por [Chrastil \(1982\)](#) es reconocido como el primer modelo semiempírico de densidad. Este modelo se basa en la ley de acción de masas formulada por [Guldberg & Waage](#), y sus fundamentos teóricos han sido aceptados como válidos para simular el comportamiento de la solubilidad de algunos solutos en FSC (principalmente ácidos grasos y compuestos de alto peso molecular). Los modelos de [Kumar & Johnston \(1988\)](#) y [del Valle & Aguilera \(1988\)](#) son una versión modificada del modelo de [Chrastil \(1982\)](#), e incluyen el uso de algunos parámetros adicionales para considerar el efecto de la temperatura. El modelo de [Bartle \*et al.\* \(1991\)](#) es relativamente más complejo e implementa la utilización de una presión y densidad de referencia, normalmente es usado para compuestos de baja volatilidad. El modelo de [Méndez-Santiago & Teja \(1999\)](#) se basa en la teoría de soluciones diluidas desarrollada por los ingleses [Rowlinson & Swinton \(1982\)](#), y es utilizado para correlacionar solubilidades de compuestos farmacéuticos.

Desde 1960 hasta 2004 más de 783 sistemas soluto – CO<sub>2</sub>-sc fueron estudiados para determinar el comportamiento de su solubilidad ([Gupta & Shim, 2007](#)). Se estima que el número de publicaciones disponibles en este tema ha incrementado en un 3 % en los últimos años ([Dohrn \*et al.\*, 2012](#)). Entre los solutos más estudiados están los compuestos inorgánicos, orgánicos, organometálicos, líquidos iónicos y polímeros ([Skerget \*et al.\*, 2011](#)). En estos solutos, el comportamiento de su solubilidad ha sido analizado en términos tanto de la temperatura como de la presión del sistema ([Mukhopadhyay, 2000](#)).

Se ha encontrado que en condiciones isobáricas, la temperatura puede causar un efecto dual sobre la solubilidad del soluto en el CO<sub>2</sub>-sc ([Pereda \*et al.\*, 2008](#)). A presiones cercanas a la crítica, los incrementos en la temperatura generan una reducción de la densidad del CO<sub>2</sub>-sc, minimizando su poder de solvatación y originan

una disminución en la solubilidad. A presiones levemente superiores, la solubilidad normalmente tiende a aumentar en función de la temperatura y volatilidad del soluto. Este comportamiento ha sido comúnmente reconocido como solubilidad retrógrada ([Mukhopadhyay, 2000](#)). De manera análoga, en condiciones isotérmicas, los incrementos en la presión ocasionan otro tipo de comportamiento muy particular: todas las isothermas tienden a cruzarse sobre un único intervalo, conocido como región de cruce de presión ([Chimowitz & Muñoz, 1988](#)).

La región de cruce de presión es un comportamiento característico e inherente de los sistemas en medio supercrítico. Por tanto, su observación ha demostrado tener una importancia fundamental como indicador directo de la fiabilidad y consistencia de los datos experimentales de solubilidad ([Foster et al, 1991](#)). Para sistemas multisoluto (matrices orgánicas reales) esta región ha sido ampliamente utilizada en el diseño de procesos de extracción selectivos. Por ejemplo, [Mukhopadhyay & Raghuram-Rao \(1993\)](#) formularon un diseño teórico para extraer ácido palmítico de una mezcla de ácidos palmítico y tripalmítico usando CO<sub>2</sub>-sc. En el diseño teórico, estos investigadores correlacionaron los datos de solubilidad usando la EoS de Peng-Robinson (P-R) y la regla de mezcla CVD (de las siglas en inglés de *Covolume-Dependent*). Estas correlaciones les permitieron determinar las coordenadas de la región de cruce de presión en los dos componentes y establecer las condiciones óptimas de operación (temperatura, presión y flujo de CO<sub>2</sub>-sc) para el proceso de extracción. Los resultados teóricos de esta predicción fueron consistentes en relación con las observaciones experimentales previamente realizadas por [Rao \(1992\)](#).

En búsqueda de una metodología formal para estimar matemáticamente las coordenadas de la región de cruce de presión, [Foster et al. \(1991\)](#) propusieron aplicar un criterio de “cambio de pendiente de las isobaras”. En este criterio se considera que las coordenadas de presión pueden ser determinadas al establecer las presiones en las cuales, las pendientes de las curvas de solubilidad versus

temperatura cambian de signo. Bajo esta consideración, [Foster et al. \(1991\)](#) desarrollaron una metodología basada en la teoría de soluciones regulares empleando la EoS de van der Waals. Estos investigadores, además, incluyeron el uso de algunos parámetros (volumen molar parcial, parámetro de solubilidad, presión de saturación y entalpía de vaporización tanto del soluto como del CO<sub>2</sub>-sc) estimados a través de métodos de contribución de grupo. Aunque la metodología propuesta por [Foster et al. \(1991\)](#) es altamente tediosa, las predicciones realizadas determinaron acertadamente (con errores menores al 16,8 %) las coordenadas de la región de cruce de presión de 18 compuestos orgánicos.

Otro fenómeno inherente de los sistemas a condiciones supercríticas y que ha generado una gran expectativa en los últimos años es la considerable disminución del punto de fusión de los solutos. Esta disminución ha sido comúnmente definida como una situación termodinámica en la que coexisten tres fases (sólido, líquido y gas) y dos o más sustancias (solute(s) y solvente(s)) a altas presiones ([Fukné-Kokot et al., 2000](#)). Varias investigaciones ([Lian et al., 2006](#); [Dohrn et al., 2007](#)) han encontrado que este fenómeno es inducido por la presencia del gas (solvente) comprimido o en estado supercrítico. Se ha demostrado también que la solubilidad del soluto y la presión del sistema tienen una influencia directa en esta razón de disminución ([Serbanovic et al., 2010](#)).

La posibilidad de disminuir el punto de fusión de un soluto en CO<sub>2</sub>-sc ha encontrado una gran aplicabilidad en cristalización, síntesis, encapsulamiento y micronización de compuestos con valor nutracéutico, farmacéutico y funcional ([Lian et al., 2006](#)). En 1991, por ejemplo, se patentó un proceso de encapsulamiento en CO<sub>2</sub>-sc utilizando este fenómeno ([Jung & Perrut, 2001](#)). El proceso propuesto consiste en implementar la formación de microcápsulas poliméricas usando la técnica de expansión n-RESS (de las siglas en inglés de *Rapid Expansion of Supercritical Solutions*). Este mecanismo ha sido ampliamente utilizado para encapsular flavonoides (en especial hidroxiflavonas) en PEG 6000 (de las siglas en inglés de *polyethylene glycol*). En

donde, la disminución de la temperatura de fusión del polímero (agentes encapsulantes con temperaturas de fusión  $>373,15$  K, a condiciones normales) durante el encapsulamiento ayuda a evitar la degradación de las propiedades funcionales del soluto (Cocero *et al.*, 2009).

Esta amplia gama de aplicaciones puede proyectarse aún más si se dispone de un mayor conocimiento de la solubilidad de aquellos solutos con potencial en cosmética, farmacéutica y alimentos. En consecuencia, en este trabajo de investigación se propone estudiar el comportamiento de la solubilidad de n-cumarina en  $\text{CO}_2$ -sc. La n-cumarina es un compuesto bioactivo muy particular, que ha recibido una atención especial por parte de la comunidad científica (Lacy & O'Kennedy, 2004). Adicionalmente es reconocida como un metabolito secundario ampliamente distribuido en la naturaleza; por tanto, puede ser obtenida a partir de una variada serie de extractos vegetales entre los que se incluyen: la almendra y cáscara del mango (Abdalla *et al.*, 2007), los granos de tonka (Rodrigues *et al.*, 2008) y algunas especies de plantas medicinales pertenecientes a las familias *Orchidaceae*, *Leguminoceae*, *Rutaceae*, *Umbelliferae* y *Labiatae* (Sethna, 1945).

El valor terapéutico y funcional de la n-cumarina se basa en su estructura poco compleja y de fácil modificación (como se puede apreciar en el anexo 1). Estas características permiten disponer en su núcleo sustituyentes de distinta naturaleza química para dar lugar a compuestos sencillos y complejos con un variado rango de aplicaciones industriales (Vergel, 2011). La n-cumarina posee también, un olor similar al de la vainilla que la convierten en elemento tradicional de varias formulaciones en cosmetología y perfumería (Abernethy, 1969). Adicionalmente, su uso y el de sus derivados se ha extendido a las industrias médica, farmacéutica y de alimentos; en donde ha sido altamente reconocida por sus propiedades antioxidantes (Kostova, 2006), antiinflamatorias, antivirales, anticancerígenas, y antitumorales (Felter *et al.*, 2006).

La literatura reporta tres estudios de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc, utilizando variaciones del método dinámico. Sin embargo, pese a los innumerables esfuerzos experimentales, los valores de solubilidad para la n-cumarina no logran coincidir entre un estudio y otro (para efectos de comparación ver anexo 2). Los estudios de [Stahl & Schildz \(1978\)](#) y [Choi \*et al.\* \(1998\)](#), por ejemplo, reportan datos de solubilidad en un orden de magnitud de  $\sim 10^{-4}$  en fracción molar (se desconoce si es total o libre de soluto). En contraste, [Rodrigues \*et al.\* \(2008\)](#) presentan datos de solubilidad en un orden de  $\sim 10^{-2}$  en fracción molar (se desconoce si es total o libre de soluto). Estas variaciones hacen evidente la necesidad de implementar un método que permita: *(i)* un mejor entendimiento del comportamiento de la solubilidad de n-cumarina, *(ii)* reducir las fuentes de error del método dinámico y *(iii)* obtener valores propios en los que se tenga conocimiento de la base molar en la cual se expresa la solubilidad.

Por tal motivo, el objetivo de este trabajo de investigación es estudiar experimentalmente el comportamiento de la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc y correlacionarlo utilizando modelos semiempíricos. Para llevar a buen término este objetivo, la solubilidad se determinó cuantitativamente empleando una celda visual y un método pseudoestático de muestreo. La correlación de los datos de solubilidad de n-cumarina se realizó a través de modelos semiempíricos.

## 1. METODOLOGÍA

La Figura 1 muestra el esquema metodológico desarrollado en este estudio.



**Figura 1.** Esquema metodológico de este estudio

### 1.1 MEDIDAS DE SOLUBILIDAD

#### 1.1.1 CONDICIONES DE EXPERIMENTACIÓN

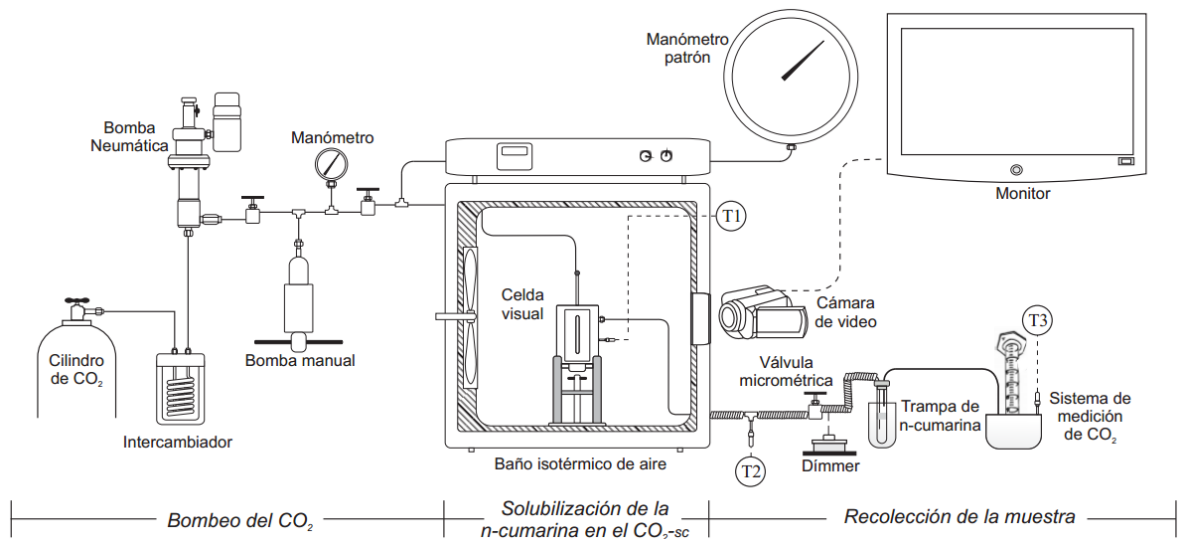
La solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc se midió a 308,15; 315,15 y 321,15 K, variando isotérmicamente la presión entre 10; 12,5 y 15 MPa. Los límites inferiores se fijaron en 308,15 K y 10 MPa para superar las condiciones críticas de temperatura y presión del CO<sub>2</sub>-sc. Los límites superiores se establecieron en 321,15 K y 15 MPa para evitar la descomposición térmica de la n-cumarina (333,15 K, [Herrero et al. \(2010\)](#)) y no exceder la presión máxima de operación de la celda visual de equilibrio (20 MPa). Para efectos comparativos, las condiciones de temperatura y presión de este estudio se encuentran dentro de los intervalos evaluados por [Stahl et al. \(1979\)](#), [Choi et al. \(1998\)](#) y [Rodrigues et al. \(2008\)](#).

#### 1.1.2 REACTIVOS

Se utilizaron los siguientes reactivos: dióxido de carbono (99,9 % p/p) suministrado por Oxígenos de Colombia S.A. (Cali-Colombia), n-cumarina (99,9 % p/p, grado analítico) y etanol (99,9 % v/v, grado analítico) adquiridos en Merck (Darmstadt-Alemania). Todos los reactivos fueron utilizados sin realizar purificación adicional.

### 1.1.3 EQUIPO EXPERIMENTAL

En la Figura 2 se muestra el montaje del equipo experimental utilizado para medir la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc. El principal componente de este equipo es una celda visual de equilibrio de 250 cm<sup>3</sup> construida y diseñada en el Laboratorio de Alta Presión de la Universidad del Valle (Cali-Colombia), y adaptada en este estudio para realizar un muestreo cuantitativo de la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc.



**Figura 2.** Montaje del equipo experimental utilizado para medir la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc

La celda se encuentra inmersa en un baño isotérmico de aire. La temperatura del baño se reguló a través de un sistema de control, constituido por un controlador PID (Maxthermo, modelo MC 5438) y una termocupla tipo K (Omega). El intervalo de operación del controlador PID varía de 278,15 a 358,15 K y tiene una precisión de  $\pm 0,3$  K. La temperatura al interior de la celda se midió de forma independiente con una termocupla tipo J (Omega) acoplada a un termómetro digital (Fluke, modelo 52-2). Para realizar un seguimiento visual y en tiempo real del contenido de la celda, los paneles visuales del baño isotérmico de aire y de la celda visual se alinearon con un sistema de video (Maser LTDA) conectado a un monitor.

El bombeo de CO<sub>2</sub> se realizó utilizando una bomba neumática (Williams-Milton Roy, modelo CP250V225). La presión de experimentación se ajustó finamente con una bomba manual (HiP, modelo 62-2-10) y se midió con un manómetro de precisión Bourdon (Heise, modelo AISI 403, diámetro interno de 12" (0,305 m), escala de 0-7500 psi (0-51,711 MPa), con divisiones de 10 psi (0,069 MPa)).

El sistema de recolección de muestra se diseñó conectando una línea de 1/16" (0,0016 m) desde el puerto lateral superior de la celda hasta una válvula micrométrica. Para evitar la precipitación de la n-cumarina, esta línea se calentó usando dos cordones de resistencia de 60 W acoplados a un *dimmer*. La muestra se recogió en un tubo de ensayo (Vacutainer, con tapón siliconado) de 7 cm<sup>3</sup> sumergido en un baño de hielo con sal a 263,15 K. Para reducir las pérdidas de n-cumarina, se dispuso de un filtro de algodón (el cual actuó como trampa de soluto) entre la boquilla de la línea de salida y el tubo de ensayo.

En el montaje experimental utilizado, todas las termocuplas fueron calibradas con un estándar secundario RTD (Fluke, modelo 1512A) trazable a un estándar primario del NIST (de las siglas en inglés de *National Institute of Standards and Technology*). La precisión en las medidas de temperatura fue de  $\pm 0,3$  K. El manómetro patrón se calibró contra un medidor de peso muerto con una incertidumbre de  $\pm 5$  psi (0,034 MPa).

#### **1.1.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

Las medidas experimentales se realizaron utilizando un método pseudoestático y siguiendo un procedimiento similar al descrito por [Dohrn et al. \(2012\)](#). En un experimento típico, 12 g de n-cumarina se colocaron al interior de la celda visual. La celda fue acondicionada a la temperatura de experimentación (308,15; 315,15 y 321,15 K) y seguidamente, el CO<sub>2</sub> fue bombeado a su interior hasta alcanzar la presión deseada (10; 12,5 y 15 MPa). Para lograr la solubilización de la n-cumarina

en el CO<sub>2</sub>-sc, el sistema se mantuvo con agitación magnética y con monitoreo visual durante 60 minutos (tiempo determinado como necesario para alcanzar el equilibrio entre el soluto y el CO<sub>2</sub>-sc, [Dohrn et al. \(2012\)](#)). En todos los experimentos se evidenció un exceso de n-cumarina pura en la parte inferior de la celda.

Una vez solubilizada la n-cumarina y el CO<sub>2</sub>-sc, se tomó una pequeña muestra a través de la válvula micrométrica de descarga, manteniendo la presión y temperatura constantes. En todos los experimentos se registró la cantidad de CO<sub>2</sub> descomprimido, la temperatura de la línea de descarga y la presión atmosférica del laboratorio. Los cristales de n-cumarina colectados se diluyeron en 5 cm<sup>3</sup> de etanol y se almacenaron en tubos de ensayo, protegidos de la luz y a 277,15 K. Para corroborar la reproducibilidad del método se tomaron entre cinco y ocho muestras consecutivas.

### 1.1.5 MÉTODO ANALÍTICO

#### ***Cuantificación del dióxido de carbono***

El CO<sub>2</sub> de cada muestra se cuantificó usando un método de desplazamiento de agua. El volumen de agua desplazado por el CO<sub>2</sub> luego de su descompresión se determinó conectando una manguera cristal desde la tapa del tubo de ensayo hasta una probeta con 100 cm<sup>3</sup> de agua destilada y desionizada. Las moles de CO<sub>2</sub> ( $n_{CO_2}$ ) presentes en cada muestra se calcularon con la ecuación 1:

$$n_{CO_2} = \frac{V_{H_2O}^{desp}}{v_{CO_2}} \quad (1)$$

donde,  $V_{H_2O}^{desp}$  es el volumen de agua desplazado y  $v_{CO_2}$  corresponde al volumen molar de CO<sub>2</sub> descomprimido. Este volumen molar se estimó utilizando la ecuación de P-R ([Reid et al., 1987](#)). El valor de presión ingresado a la ecuación ( $P^{atm} - P_{H_2O}^{vap}$ ) se determinó realizando un balance molar sobre el segmento volumétrico desplazado,

mientras que la temperatura utilizada corresponde a la temperatura del agua. La rutina de cálculo se programó en el paquete computacional MATLAB R2009b (desarrollado por MathWorks Inc., versión académica para Windows), empleando el algoritmo de cálculo expuesto en el anexo 3.

### **Quantificación de la n-cumarina**

Los cristales de n-cumarina colectados en el tubo de ensayo se analizaron mediante espectrometría UV a una longitud de onda de 282 nm con etanol como blanco, empleando un espectrofotómetro UV-vis (Thermo Scientific, modelo Evolution 60). La calibración de este instrumento se realizó utilizando cinco muestras estándar con concentraciones entre  $2,5 \times 10^{-3}$  y  $20,0 \times 10^{-3}$  kg/m<sup>3</sup>. La curva de calibración obtenida ( $A = 8,453439 \times 10^{-2} * C_{Cum}^{UV}$ ,  $R^2=0,9985$ ) permitió correlacionar la concentración con la absorbancia. Las moles de n-cumarina ( $n_{Cum}$ ) se calcularon usando la ecuación 2:

$$n_{Cum} = \frac{C_{Cum}^{UV} * v_{EtOH}}{PM_{EtOH}} \quad (2)$$

donde,  $C_{Cum}^{UV}$  es la concentración de n-cumarina,  $v_{EtOH}$  es el volumen de etanol en que se diluyó la n-cumarina y  $PM_{EtOH}$  es el peso molecular del etanol.

Por último, la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc se calculó con la ecuación 3:

$$y_{Cum} = \frac{n_{Cum}}{n_{Cum} + n_{CO_2}} \quad (3)$$

donde  $y_{Cum}$  es la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc,  $n_{Cum}$  corresponden a las moles de n-cumarina estimadas a través de la ecuación 2 y  $n_{CO_2}$  son las moles de CO<sub>2</sub>-sc calculadas con la ecuación 1.

## 1.2 DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE FUSIÓN DE LA N-CUMARINA

La temperatura de fusión de la n-cumarina se determinó de forma visual, monitoreando su cambio de fase sólido-líquido en dos medios de experimentación diferentes: CO<sub>2</sub>-sc y aire atmosférico. El cambio de fase sólido-líquido de la n-cumarina en presencia de CO<sub>2</sub>-sc se monitoreó y registró usando el sistema de video acoplado al montaje experimental descrito en la sección 1.1.3. Mientras que la verificación visual en aire a condiciones atmosféricas se realizó en una prueba independiente usando el método convencional del capilar (Raoux, 2009). En todos los casos se registró la temperatura a la cual se fundió el primer y último cristal de n-cumarina. Este procedimiento se realizó tres veces.

## 1.3 CORRELACIÓN DE LOS DATOS EXPERIMENTALES DE SOLUBILIDAD

Los datos experimentales de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc se correlacionaron empleando los modelos semiempíricos de densidad propuestos por Chrastil (1982), Bartle *et al.* (1991) y Méndez-Santiago & Teja (1999) (ver Tabla 1). El modelo de Chrastil (Chrastil, 1982) se seleccionó considerando su simplicidad matemática, la cual permite reconocerlo como una herramienta útil y práctica en la simulación de solubilidades. Adicionalmente, se decidió evaluar el grado de ajuste de los modelos de Bartle (Bartle *et al.*, 1991) y M-S-T (Méndez-Santiago & Teja, 1999) debido a que han sido altamente usados para correlacionar la solubilidad de compuestos orgánicos de baja volatilidad (Skerget *et al.*, 2011).

Los valores de densidad del CO<sub>2</sub>-sc utilizados en las correlaciones se estimaron con la ecuación de estado de P-R. La rutina de cálculo se programó en el paquete computacional MATLAB R2009b (desarrollado por MathWorks Inc., versión académica para Windows), empleando el algoritmo de cálculo presentado en el anexo 3.

**Tabla 1.** Modelos semiempíricos usados para correlacionar los datos experimentales de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc

Modelo	Correlación	Notación
<b>Chrastil</b> Chrastil (1982)	$\ln(\gamma_{Cum}) = a_0 + a_1 \ln \rho_{CO_2} + \frac{a_2}{T}$	$\gamma_{Cum}$ = solubilidad expresada en fracción másica (kg/m <sup>3</sup> ) $\rho_{CO_2}$ = densidad del CO <sub>2</sub> (kg/m <sup>3</sup> )
<b>Bartle</b> Bartle <i>et al.</i> (1991)	$\ln\left(\frac{\gamma_{Cum}P}{P_{ref}}\right) = a_0 + a_1(\rho_{CO_2} - \rho_{CO_2}^{ref}) + \frac{a_2}{T}$	$\gamma_{Cum}$ = solubilidad expresada en fracción molar (mol soluto/mol total) $\rho_{CO_2}$ = densidad del CO <sub>2</sub> (kg/m <sup>3</sup> ) $P^{ref} = 0,1$ MPa $\rho_{CO_2}^{ref} = 700$ kg/m <sup>3</sup>
<b>M-S-T</b> Méndez-Santiago & Teja (1999)	$T \ln(\gamma_{Cum}P) = a_0 + a_1 \rho_{CO_2} + a_2 T$	$\gamma_{Cum}$ = solubilidad expresada en fracción molar (mol soluto/mol total) $\rho_{CO_2}$ = densidad del CO <sub>2</sub> (kg/m <sup>3</sup> )

Todos los parámetros semiempíricos se ajustaron por regresión no lineal. El criterio de ajuste se basó en la minimización de la suma de los cuadrados residuales con un nivel de confianza del 95 %. Se empleó el algoritmo de Levenberg-Maquart del *software* STATGRAPHICS Centurion XV (desarrollado por StatPoint Inc., versión de prueba para Windows).

Adicionalmente, se utilizó la desviación relativa absoluta promedio (AARD, ecuación 5) para evaluar y comparar el grado de predicción de cada modelo:

$$AARD (\%) = \frac{1}{n} \sum \frac{|\ln(\gamma_{Cum}^{cal}) - \ln(\gamma_{Cum}^{exp})|}{\ln(\gamma_{Cum}^{exp})} \times 100 \quad (5)$$

donde,  $n$  corresponde al número de puntos experimentales de cada isoterma,  $\ln(\gamma_{Cum}^{exp})$  es el logaritmo natural de la solubilidad determinado experimentalmente y  $\ln(\gamma_{Cum}^{cal})$  es el logaritmo natural de la solubilidad calculado con el modelo.

## 1.4 ESTIMACIÓN DE LAS COORDENADAS DE LA REGIÓN DE CRUCE DE PRESIÓN

Para estimar las coordenadas de la región de cruce de presión se modificó la metodología matemática desarrollada por Foster *et al.*, (1991). La modificación propuesta plantea correlacionar los datos de solubilidad utilizando el modelo semiempírico que mejor se ajuste a los datos experimentales (*i.e.*, que presente la menor AARD). De esta manera, se reemplaza el uso complejo de EoS, reglas de mezcla y métodos de contribución de grupo (para estimar las propiedades físicas de la n-cumarina). A continuación se describe brevemente la metodología implementada en este estudio:

(i) El criterio de Foster se expresó matemáticamente utilizando la ecuación 6. Esta ecuación permite determinar de manera puntual el cambio de signo en la pendiente de las curvas de solubilidad versus temperatura ( $y_{Cum}$  versus  $T$ ).

$$\left( \frac{\partial \ln(y_{Cum})}{\partial T} \right)_P = 0 \quad (6)$$

(ii) El término  $\ln(y_{Cum})$  se estimó punto a punto utilizando el modelo semiempírico que mejor se ajustó a los datos experimentales.

(iii) Las derivadas puntuales se resolvieron en una rutina iterativa usando el método de diferencias finitas centrales (Burden & Douglas, 2002) con un nivel de tolerancia de  $1 \times 10^{-4}$ . Los valores de presión para los cuales el cambio de pendiente fue cero, se consideraron como parte del intervalo de la región de cruce de presión.

La rutina de cálculo empleada se programó en MATLAB R2009b (desarrollado por MathWorks Inc., versión académica para Windows). El algoritmo utilizado se expone en el Anexo 4.

## 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.1 DATOS EXPERIMENTALES DE SOLUBILIDAD

En la Tabla 2 se presentan las isotermas de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc medidas a 308,15; 315,15 y 321,15 K, para presiones entre 10 y 15 MPa. La solubilidad reportada corresponde al promedio de las tres mediciones con menor coeficiente de variación.

**Tabla 2.** Datos de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc a diferentes temperaturas

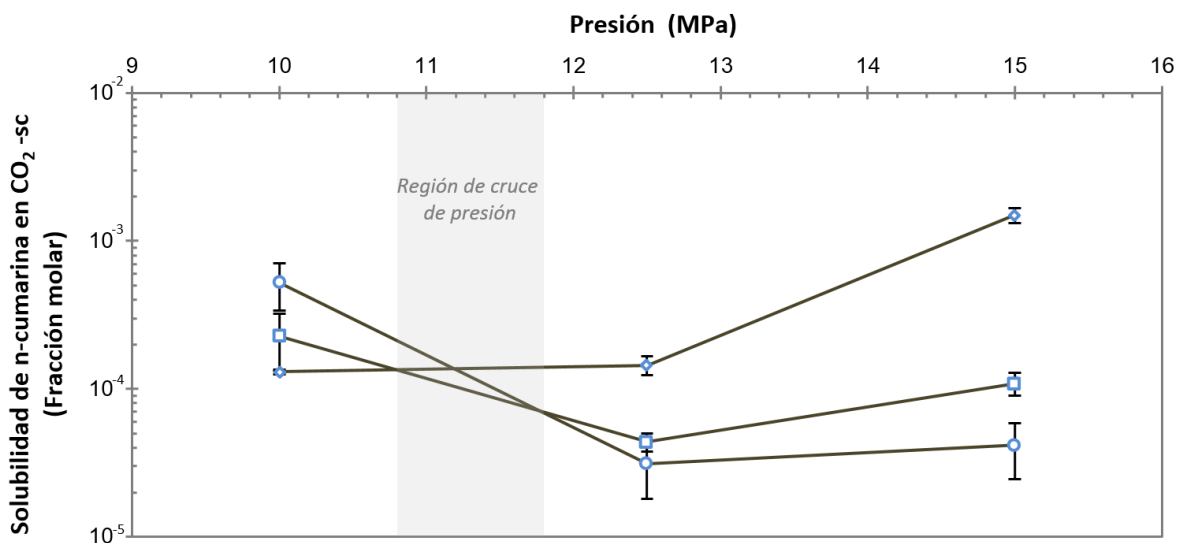
Temperatura (K)	Presión (MPa)	Solubilidad ( $y_{Cum} \times 10^4$ ) <sup>a</sup> (Fracción molar)
308,15	10,0	5,22 ± 1,82
	12,5	0,31 ± 0,12
	15,0	0,41 ± 0,17
315,15	10,0	1,30 ± 0,05
	12,5	1,44 ± 0,21
	15,0	14,90 ± 1,80
321,15	10,0	2,25 ± 0,94
	12,5	0,44 ± 0,06
	15,0	1,08 ± 0,19

<sup>a</sup> Solubilidad expresada en fracción molar total

En las condiciones de temperatura y presión evaluadas, la solubilidad de n-cumarina estuvo en un orden cercano a  $10^{-4}$  (en fracción molar total). Este orden de magnitud coincide con los datos reportados por [Stahl et al. \(1979\)](#) y [Choi et al. \(1998\)](#), y se encuentra dos órdenes por debajo de los valores presentados por [Rodrigues et al. \(2008\)](#). Una posible razón de estas diferencias reside en la tasa de flujo utilizada en cada caso. [Rodrigues et al. \(2008\)](#), por ejemplo, usaron tasas de flujo considerablemente altas ( $\sim 400$  cm<sup>3</sup>/min), las cuales promueven el arrastre de soluto ([Dohrn et al., 2012](#)), generando una sobrestimación sistemática en los valores de solubilidad. En contraste, [Stahl et al. \(1979\)](#) y [Choi et al. \(1998\)](#) emplearon tasas de flujo más bajas ( $\sim 200$  cm<sup>3</sup>/min), que al minimizar los efectos de arrastre, en ocasiones pueden producir una solubilización equivalente a la alcanzada con el método pseudoestático ([Rosa et al., 2006](#)) implementado en este estudio.

El monitoreo realizado durante la etapa de solubilización permitió evidenciar que en el intervalo de presión evaluado, el CO<sub>2</sub>-sc induce una disminución en la temperatura de fusión de la n-cumarina (este fenómeno será presentado en la sección 2.2.). La existencia de este fenómeno originó un interesante cambio en el estado de agregación del soluto, permitiendo obtener isothermas de solubilidad con n-cumarina sólida a 308,15 K; líquida a 321,15 K y en transición de fase (sólida – líquida) a 315,15 K.

La Figura 3 resume gráficamente el comportamiento de las isothermas de solubilidad. Se evidencia que al incrementar la presión, el comportamiento de la solubilidad es diferente dependiendo del estado de agregación de la n-cumarina. Por ejemplo, en las isothermas de n-cumarina en estado sólido (308,15 K) y líquido (321,15 K), la solubilidad presentó un cambio de tendencia (inflexión) cuando la presión superó los 12,5 MPa. Mientras que, en presencia de n-cumarina en transición de fase (315,15 K) no existió tal inflexión y la solubilidad se caracterizó por aumentar de forma continua.



**Figura 3.** Isothermas experimentales de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc a diferentes temperaturas. (—○—) 308,15 K; (—◇—) 315,15 K y (—□—) 321,15 K.

El comportamiento descrito por las isothermas de solubilidad de 308,15 y 321,15 K es consistente con el observado en otros sistemas soluto – CO<sub>2</sub>-sc (Gupta & Shim, 2007). Las tendencias que exhiben estas dos isothermas, al ser superpuestas, sugieren la existencia de una solubilidad retrógrada (Mukhopadhyay, 2000) entre los 10 y 12,5 MPa. Como se observa, al comparar isobáricamente cada punto, la solubilidad evidentemente disminuye al incrementar la temperatura (*i.e.*,  $y_{Cum}^{308,15 K} > y_{Cum}^{321,15 K}$  entre 10 y 12,5 MPa). Estos resultados se atribuyen normalmente a la reducción de la densidad del CO<sub>2</sub>-sc, originada por los aumentos isobáricos de temperatura en la región de mayor compresibilidad (a presiones próximas a la presión crítica del CO<sub>2</sub>-sc). Por lo tanto, es de esperarse, que al minimizar el poder de solvatación del CO<sub>2</sub>-sc, la solubilidad disminuya, haciendo que las isothermas converjan a un solo punto. En el cual, a medida que la presión de experimentación se aleja de su valor crítico, las isothermas se separan nuevamente, pero esta vez en función de la volatilidad del soluto (de su presión de sublimación y saturación, para este caso en particular) (Pereda *et al.*, 2008).

Respecto al comportamiento observado en la isoterma de 315,15 K, los resultados sugieren que la coexistencia de n-cumarina en estado sólido y líquido tiene una influencia significativa en el proceso de solubilización. Este supuesto fue planteado en 1991 por Foster *et al.* para otros sistemas soluto – CO<sub>2</sub>-sc. Sin embargo, en la mayoría de los casos el uso de celdas no visuales había impedido su verificación.

Al analizar en conjunto el comportamiento descrito por las tres isothermas de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc se identificó la existencia de una región de cruce de presión entre los 10,8 y 11,8 MPa. En efecto, como puede detallarse en la representación gráfica, las tres isothermas se cruzaron en este único intervalo de presión. La identificación de esta región es particularmente interesante no sólo porque su existencia puede considerarse una indicación de la consistencia de los datos experimentales (Foster *et al.* 1991), sino también porque ofrece la posibilidad de usarse para diseñar procesos selectivos de extracción y separación de n-

cumarina a altas presiones utilizando matrices orgánicas reales (tales como almendra y cáscara de mango, hojas y tallos de plantas medicinales, entre otras)

## 2.2 DISMINUCIÓN DEL PUNTO DE FUSIÓN DE LA N-CUMARINA EN PRESENCIA DE DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO

Al realizar las medidas de solubilidad en CO<sub>2</sub>-sc se evidenció de forma visual la existencia de n-cumarina en estado líquido a temperaturas por debajo de su temperatura de fusión a condiciones normales. Para confirmar una posible disminución del punto de fusión de la n-cumarina en presencia de CO<sub>2</sub>-sc, se observó su cambio de fase en dos medios de experimentación: CO<sub>2</sub>-sc (sólo para 10,34 MPa, por limitaciones experimentales) y aire (a presión atmosférica). La Tabla 3 resume las condiciones de temperatura y presión determinadas. En todos los casos, los valores presentados corresponden a la temperatura de fusión del primer y último cristal de n-cumarina.

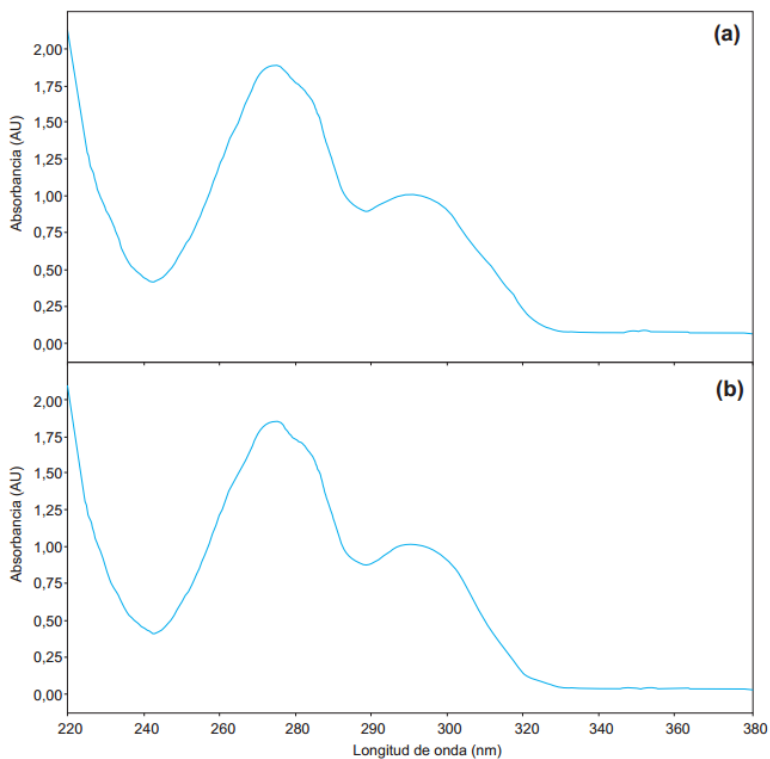
**Tabla 3.** Punto de fusión de la n-cumarina

<b>Forma de determinación</b>	<b>Temperatura de fusión (K)</b>	<b>Presión (MPa)</b>
Celda visual – en presencia de CO <sub>2</sub> -sc	314,2 – 318,2	10,34
Capilar – en presencia de aire atmosférico	340,7 – 345,2	0,0901
Reportada en la ficha técnica de Merck	341,2 – 344,2	0,1023

Comparando la temperatura de fusión de la n-cumarina determinada en presencia de aire con la reportada en la ficha técnica de Merck, se encontró una variación de  $\pm 0,072$  %. Esta variación no es significativa, por lo tanto permite descartar que la disminución del punto de fusión hubiera sido ocasionada por la presencia de impurezas en el compuesto utilizado (Raoux, 2009).

Además, se corroboró por espectrofotometría UV-vis que la naturaleza química de la n-cumarina no sufrió ningún cambio por acción del CO<sub>2</sub>-sc. Como se observa en

la Figura 4, los espectros determinados para la n-cumarina antes y después de fundirse en presencia de CO<sub>2</sub>-sc son superponibles.



**Figura 4.** Espectros UV-vis para la n-cumarina: **(a)** antes y **(b)** después de fundirse en CO<sub>2</sub>-sc.

Los resultados obtenidos permiten confirmar que en las condiciones evaluadas, el punto de fusión de la n-cumarina disminuyó a razón de -2,7 K/MPa al disolverla en CO<sub>2</sub>-sc. Esta razón de disminución se encuentra dentro del rango reportado para otros compuestos orgánicos disueltos en CO<sub>2</sub>-sc, en donde normalmente se han presentado variaciones entre -0,4 y -3,9 K/MPa (Serbanovic *et al.*, 2010).

### 2.3 PARÁMETROS DE LOS MODELOS SEMIEMPÍRICOS CORRELACIONADOS

La Tabla 4 muestra los parámetros semiempíricos y AARD de los modelos correlacionados con los datos experimentales.

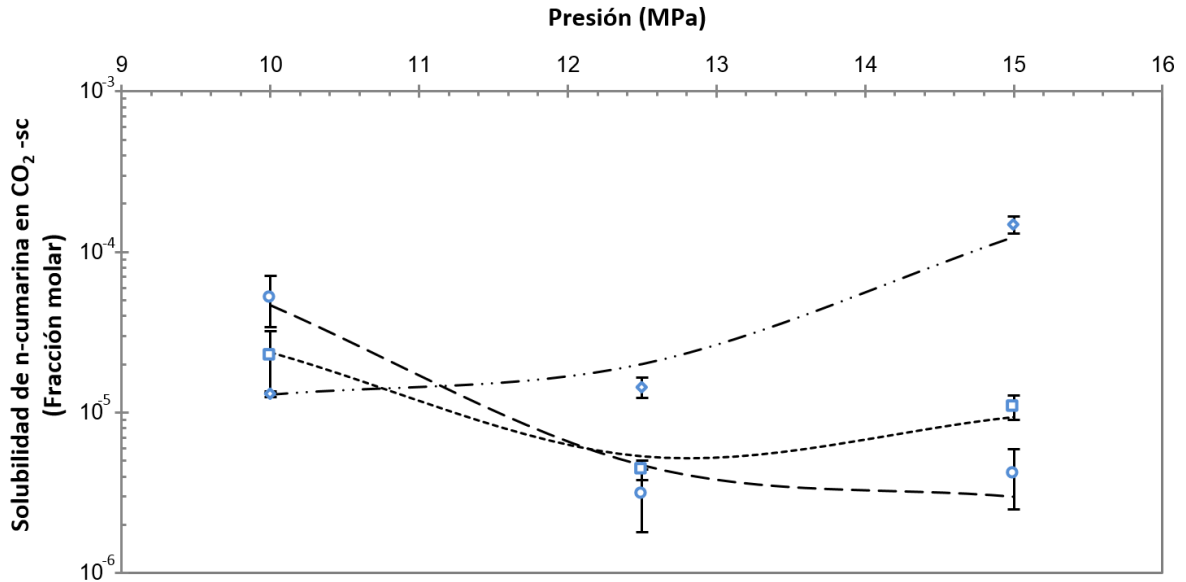
**Tabla 4.** Parámetros semiempíricos y AARD de los modelos correlacionados

<b>Modelo</b>	<b>Parámetro</b>	<b>308,15 K</b>	<b>315,15 K</b>	<b>321,15 K</b>
<b>Chrastil</b>	$a_0$	-600,035	-2821,54	-3881,65
	$a_1$	-20,2209	6,5149	-7,67146
	$a_2$	225718	876269	1262750
	<b>AARD (%)</b>	<b>3,538</b>	<b>3,410</b>	<b>2,449</b>
<b>Bartle</b>	$a_0$	-760,7	-2760,96	-4196,73
	$a_1$	-0,02627	0,010702	-0,0129096
	$a_2$	233484	869731	1346930
	<b>AARD (%)</b>	<b>3,708</b>	<b>3,379</b>	<b>2,726</b>
<b>M-S-T</b>	$a_0$	239409	867234	1349690
	$a_1$	-8,09913	3,37538	-4,14877
	$a_2$	-763,834	-2762,94	-4198,58
	<b>AARD (%)</b>	<b>3,712</b>	<b>3,380</b>	<b>2,729</b>

Al comparar las AARD de los tres modelos, se encontró que la mejor correlación de los datos la logra el modelo de Chrastil, con una AARD promedio de 3,132 %. Adicionalmente, no se encontraron diferencias significativas entre el grado de ajuste del modelo de Bartle (AARD promedio de 3,271 %) y del modelo de M-S-T (AARD promedio de 3,274 %).

Los resultados obtenidos permiten inferir que en el intervalo de experimentación evaluado, el modelo propuesto por Chrastil es el más adecuado para describir el comportamiento de la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc. Es de resaltar que este modelo inicialmente fue desarrollado para ácidos grasos (Chrastil, 1982) y su uso sólo ha sido extendido para compuestos farmacéuticos de alto peso molecular (penicilina G, β-caroteno, vitamina D-3, entre otros; Tabernero *et al.*, (2010)). Por tanto, el grado de ajuste alcanzado en este estudio sugiere que el modelo de Chrastil también es válido para compuestos sencillos y de menor peso molecular; en donde su implementación puede ser altamente aceptada, considerando su simplicidad matemática (como se expuso en la sección 1.3) y fundamentación teórica.

En la Figura 5 se muestran las isothermas de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc simuladas con el modelo de Chrastil. La representación gráfica permite evidenciar que el modelo logra describir la tendencia global de los valores experimentales de solubilidad de n-cumarina.



**Figura 5.** Isothermas de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc simuladas con el modelo de Chrastil a (---) 308,15 K; (-·-·-) 315,15 K y (- - - -) 321,15 K. Valores experimentales de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc a (o) 308,15 K; (◊) 315,15 K y (□) 321,15 K.

## 2.4 COORDENADAS DE LA REGIÓN DE CRUCE DE PRESIÓN

Para estimar las coordenadas de la región de cruce de presión se usó el modelo semiempírico de Chrastil y la metodología matemática propuesta en la sección 1.4. Se seleccionó este modelo por ser el más adecuado para describir el comportamiento de la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc (como se analizó en la sección 2.3). La expresión matemática utilizada en la rutina de cálculo se presenta en la ecuación 7 (modelo de Chrastil acoplado al criterio de Foster *et al.* (1991)):

$$\left(\frac{\partial \ln(\gamma_{Cum})}{\partial T}\right)_P = a_1 \left(\frac{\partial \ln(\rho_{CO_2})}{\partial T}\right)_P - \frac{a_2}{T^2} \quad (7)$$

La Tabla 5 muestra una comparación entre el rango experimental y estimado para la región de cruce de presión de las isothermas de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc.

**Tabla 5.** Coordenadas experimentales y estimadas para la región de cruce de presión de las isothermas de solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc

Metodología	Coordenadas de presión (MPa)	Presión promedio (MPa)	AARD (%)
Experimental	10,8 – 11,8	11,30 ± 0,50	
Matemática	10,3 – 11,9	11,10 ± 0,80	4,769

Se evidencia que la metodología propuesta en este trabajo permite estimar las coordenadas de la región de cruce de presión para las isothermas de solubilidad de n-cumarina con una AARD de 4,769 %. Esta AARD se encuentra dentro del rango presentado en las estimaciones realizadas por Foster *et al.* (1991), la cual varió entre 0,2 y 16,8 % para los 18 compuestos orgánicos que fueron evaluados.

Se escogió naftaleno con el fin de comparar el grado predictivo del criterio de Foster *et al.*, 1991 empleando una correlación semiempírica (este estudio) versus una EoS (Foster *et al.*, 1991). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 6.

**Tabla 6.** Coordenadas experimentales y estimadas para la región de cruce de presión de las isothermas de solubilidad de naftaleno en CO<sub>2</sub>-sc

Metodología	Coordenadas de presión (MPa)	Presión promedio (MPa)	AARD (%)	Referencia
Experimental	10,4 – 14,4	12,40 ± 2		Tsekhanskaya <i>et al.</i> , 1964
Matemática	ND	13,92 ± ND	12,258	Foster <i>et al.</i> , 1991
Matemática	9,5 – 13,4	11,45 ± 2,1	7,661	Este trabajo

ND: No disponible

Como puede observarse, la metodología matemática propuesta en este trabajo permite estimar las coordenadas de la región de cruce de presión del naftaleno. Es de resaltar que la AARD de las estimaciones realizadas fue menor que la encontrada con la metodología implementada por Foster *et al.* (1991). Estos resultados sugieren que el uso del modelo de Chrastil acoplado al criterio de Foster *et al.* (1991) permite estimar las coordenadas de la región de cruce de presión, reduciendo la complejidad matemática y el esfuerzo computacional.

## CONCLUSIONES

La solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc se determinó cuantitativamente a 308,15; 315,15 y 321,15 K, variando isotérmicamente la presión entre 10; 12,5 y 15 MPa. En el intervalo estudiado el comportamiento de la solubilidad de n-cumarina no sólo exhibió una dependencia de la temperatura y presión del sistema, sino también del estado de agregación del soluto.

El comportamiento de la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc se correlacionó utilizando los modelos semiempíricos de Chrastil, Bartle y M-S-T. El modelo de Chrastil (con AARD promedio 3,132 %) se identificó como el más adecuado para describir el comportamiento de la solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc.

La disminución de la temperatura de fusión de la n-cumarina en presencia de CO<sub>2</sub>-sc se evidenció de forma visual. A una presión de 10,34 MPa, el punto de fusión de la n-cumarina disminuyó a razón de -2,7 K/MPa al disolverla en CO<sub>2</sub>-sc. Este trabajo es pionero en reportar la existencia del fenómeno de disminución del punto de fusión para la n-cumarina.

Las coordenadas de la región de cruce de presión de las isotermas de n-cumarina se determinaron acoplado el modelo semiempírico de Chrastil a la metodología de Foster. Esta nueva aproximación permitió estimar acertadamente (AARD menor de 4,769 %) las coordenadas de presión, reduciendo la complejidad matemática y el esfuerzo computacional.

## RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS

Determinar las condiciones de operación óptimas (temperatura, presión y flujo de CO<sub>2</sub>-sc) para procesos de extracción supercrítica utilizando las coordenadas de la región de cruce de presión definidas para la n-cumarina. Estas condiciones permitirán emplear CO<sub>2</sub>-sc como disolvente y obtener n-cumarina a partir de fuentes naturales (almendra y cáscara de mango, hojas y tallos de plantas medicinales, entre otros).

Correlacionar la solubilidad de otros compuestos bioactivos de bajo peso molecular extendiendo el uso del modelo de Chrastil. La disponibilidad de este conjunto de parámetros podrá ser usado para formular diseños de procesos selectivos en sistemas multisoluto (matrices orgánicas reales).

## BIBLIOGRAFÍA

- ABDALLA, A. E. M.; DARWISH, S. M.; AYAD, E. H. E.; EL-HAMAHMY, R. M. Egyptian mango by-product: Compositional quality of mango seed kernel. En: *Food Chemistry*. Vol. 103 (2007); p. 1134-1140. ISSN 0308-8146
- ABERNETHY, J. L. The historical and current interest in coumarin. En: *Chemical Education*. Vol. 46 (1969); p. 561-568. ISSN 0021-9584
- BARTLE, K.D.; CLIFFORD, A.A.; JAFAR, S.A.; SHILSTONE, G.F. Solubilities of Solids and Liquids of Low Volatility in Supercritical Carbon Dioxide. En: *American chemical society*. Los Angeles., FL.: American Chemical Society (1991); p. 1-8. ISBN 978-0-8412-2513-8
- BRIGNOLE, E.A.; SKJOLD-JORGENSEN, S.; FREDENSLUND, A.A. Application of a Local Composition Equation of State to Supercritical Fluid Phase Equilibrium Problems. En: *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*. Vol. 88 (1984); p. 801-806. ISSN 0005-9021
- BRISTOW, S.; SHEKUNOV, B.Y.; YORK, P. Solubility Analysis of Drug Compounds in Supercritical Carbon Dioxide Using Static and Dynamic Extraction Systems. En: *Industrial & Engineering Chemistry Research*. Vol. 40 (2001); p. 1732-1739. ISSN 0888-5885
- BURDEN R. L.; FAIRES, J. D. Análisis numérico. México, FL.: THOMSON, (2002); p. 345-869. ISBN 970-686-134-3
- CHIMOWITZ, E.H.; MUÑOZ, F.M. Analysis of retrograde behavior and the crossover effect in supercritical fluids. En: *Fluid Phase Equilibria*. Vol. 44 (1988); p. 23-52. ISSN 0378-3812

- CHOI, Y.H.; KIM, J.; NOH, M.J.; CHOI, E.S.; YOO, K.P. Effect of functional groups on the solubilities of coumarin derivatives in supercritical carbon dioxide. En: *Chromatographia*. Vol. 47 (1998); p. 93-97. ISSN 0009-5893
- CHRASTIL, J. Solubility of solids and liquids in supercritical gases. En: *Physical Chemistry*. Vol. 86 (1982); p. 3016-3021. ISSN 0022-3654
- COCERO, M.J., MARTÍN, A., MATTEA, F., VARONA, S., Review: Encapsulation and co-precipitation processes with supercritical fluids: Fundamentals and applications. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 47 (2009); p. 546-555. ISSN 0896-8446
- DEL VALLE, J.M.; AGUILERA, J.M. An improved equation for predicting the solubility of vegetable oils in supercritical CO<sub>2</sub>. En: *Ind. Eng. Chem. Res.* Vol. 27 (1988); p. 1551-1553. ISSN 0888-5885
- DEL VALLE, J.M.; URREGO, F.A. Free solute content and solute-matrix interactions affect apparent solubility and apparent solute content in supercritical CO<sub>2</sub> extractions. A hypothesis paper. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 66 (2012); p. 157-175. ISSN 0896-8446
- DÍAZ-REINOSO, R. B.; MOURE, A.; DOMÍNGUEZ, H. Supercritical CO<sub>2</sub> extraction and purification of compounds with antioxidant activity. En: *Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 54 (2006); p. 2441-2469. ISSN 0021-8561
- DOHRN, R.; FONSECA, J.M.S; PEPPER, S. Experimental Methods for Phase Equilibria at High Pressures. En: *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. Vol. 3 (2012); p. 434-367. ISSN 1947-5438
- DOHRN, R.; BERTAKIS, E.; BEHREND, O.; VOUTSAS, E.; TASSIOS, D. Melting point depression by using supercritical CO<sub>2</sub> for a novel melt dispersion micronization process En: *Journal of Molecular Liquids*. Vol. 131 (2007); p. 53-59. ISSN 0167-7322

- ESLAMIMANESH, A.; GHARAGHEIZI, F.; MOHAMMADI, A. H.; RICHON, D. Artificial Neural Network modeling of solubility of supercritical carbon dioxide in 24 commonly used ionic liquids. En: *Chemical Engineering Science*. Vol. 66 (2011); p. 3039-3044. ISSN 0009-2509.
- FYLAKTAKIDOU, K. C.; HADJIPAVLOU-LITINAB, D. J.; LITINASC K. E.; NICOLAIDES D. N. Natural and Synthetic Coumarin Derivatives with Anti-Inflammatory/Antioxidant Activities. En: *Current Pharmaceutical Design*. Vol. 10 (2004); p. 3813-3833. ISSN 1381-6128
- FOSTER, N.R.; GURDIAL, G.S.; YUN, J.S.; LIONG, K.K.; TILLY, K.D.; TING, S.S.; SINGH, H.; LEE, J.H. Significance of the Crossover Pressure in Solid-Supercritical Fluid Phase Equilibria. En: *Industrial & Engineering Chemistry Research*. Vol. 30 (1991); p. 1955-1964. ISSN 0888-5885
- FUKNÉ-KOKOT, K.; KÖNIG, A.; KNEZ, Z.; SKERGET, M. Comparison of different methods for determination of the S–L–G equilibrium curve of a solid component in the presence of a compressed gas. En: *Fluid Phase Equilibria*. Vol. 173 (2000); p. 297-310. ISSN 0378-3812
- GONZÁLEZ, J.C.; VIEYTES, M.R.; BOTANA, A.M.; VIEITES, J.M.; BOTANA, L.M. Modified mass action law-based model to correlate the solubility of solids and liquids in entrained supercritical carbon dioxide. En: *Chromatography*. Vol. 910 (2001); p. 119-125. ISSN 0021-9673
- GUPTA, R.M.; SHIM, J.J.; Solubility in supercritical carbon dioxide. Boca Raton, FL.: CRC PRESS LLC (2007); p. 269-288. ISBN 0-8493-4240-6
- HERRERO, M.; MENDIOLA, J. A.; CIFUENTES, A.; IBÁÑEZ, E. Supercritical fluid extraction: Recent advances and applications. En: *Chromatography*. Vol. 1217 (2010); p. 2495-2511. ISSN 0021-9673

- HUANG, S.; KAWI, S.; CHIEW, Y.C. Solubility of cholesterol and its esters in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 30 (2004); p. 25-39. ISSN 0896-8446
- JUNG, J.; PERRUT, M. Review: Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 20 (2001); p. 179-219. ISSN 0896-8446
- KING, J. Advances in critical fluid technology for food processing. En: *Food Science and Technology Today*. Vol. 14 (2000); p. 186-191. ISSN 1365-2621
- KIRAN, E; BRENNECKE, J.F. (Ed). Current state of supercritical fluid science and technology. En: KIRAN, E; BRENNECKE, J.F. *Supercritical fluid engineering science: Fundamentals and applications*. Los Angeles., FL.: *American Chemical Society* (1992); p. 1-8. ISBN 978-0-8412-2513-8
- KOSTOVA, I. Synthetic and Natural Coumarins as Antioxidants. En: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. Vol. 6 (2006); p. 365-374. ISSN 1389-5575
- KUMAR, S. K.; JOHNSTON, K. P. Modelling Solubility of Solids in Supercritical Fluids with Density as the Independent Variable. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 1 (1988); p.15–22. ISSN 0896-8446
- LANG, Q.; WAI, C. M. Supercritical fluid extraction in herbal and natural product studies-a practical review. En: *Talanta*. Vol. 53 (2001); p. 771-782. ISSN 0039-9140
- LACY, A.; O'KENNEDY, R. Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer. En: *Current Pharmaceutical Design*. Vol. 10 (2004); p. 3797-3811. ISSN 1381-6128

- LIAN, Z.; EPSTEIN, S.A.; BLENK C.W. ; SHINE, A.D. Carbon dioxide-induced melting point depression of biodegradable semicrystalline polymers. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 39 (2006); p. 107-117. ISSN 0896-8446
- LÓPEZ, R.; ALEJANDRE, J. Molecular Dynamics Simulations of the Solubility of H<sub>2</sub>S and CO<sub>2</sub> in Water. En: *Journal of the Mexican Chemical Society*. Vol. 52 (2008); p. 88-92. ISSN 1870-249
- MÉNDEZ-SANTIAGO, J.; TEJA, A.S. The solubility of solids in supercritical fluids. En: *Fluid Phase Equilibria*. Vol. 158 (1999); p. 501-510. ISSN 0378-3812
- MUKHOPADHYAY, M. Natural extracts using supercritical carbon dioxide. Boca Raton, FL.: CRC PRESS LLC (2000); p. 11-82. ISBN 0-8493-0819-4
- MUKHOPADHYAY, M.; RAGHURAM RAO G. V. Thermodynamic Modeling for Supercritical Fluid Process Design. En: *Industrial & Engineering Chemistry Research*. Vol. 32 (1993); p. 922-930. ISSN 0888-5885
- OLIVEIRA, E.L.G.; SILVESTRE, A.J.D.; SILVA, C.M. Review of kinetic models for supercritical fluid extraction. En: *Chemical Engineering Research and Design*. Vol. 89 (2011); p. 1104-1117. ISSN 0263-8762
- PASQUALI, I.; COMI, L.; PUCCIARELLI, F.; BETTINI, R. Swelling, melting point reduction and solubility of PEG 1500 in supercritical CO<sub>2</sub>. En: *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 356 (2008); p. 75-81. ISSN 0378-5173
- PEREDA, S.; BOTTINI, S.B.; BRIGNOLE, E.A. Fundamentals of Supercritical Fluid Technology. En: MARTÍNEZ, J. *Supercritical Fluid Extraction of Nutraceuticals and Bioactive Compounds*. Boca Raton, FL.: CRC PRESS LLC (2008); p.1-24. ISBN 978-0-8493-7089-2

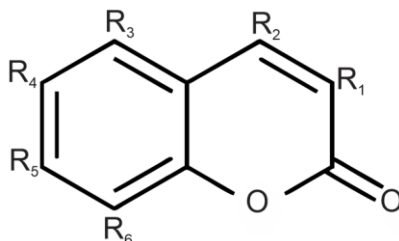
- RAO, V. S. G.; MUKHOPADHYAY, M. Effect of covolume dependency of the energy parameter on the predictability of SCFE data using the Peng-Robinson Equation of State. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 2 (1989); p. 22-29. ISSN: ISSN 0896-8446
- RAOUX, S. Phase Change Materials. En: *Annual Review of Materials Research*. Vol. 39 (2009); p. 25-48. ISSN 1531-7331
- REID, R.C.; PRAUSNITZ, J.M.; POLING, B.E. The properties of gases and liquids. New York, FL.: McGraw Hill Book Co (1987); p- 667. ISBN 0-07-051799-1
- RODRIGUES, R. F.; TASHIMA, A. K.; PEREIRA, R. M. S.; MOHAMEDA, R. S.; CABRAL, F. A. Coumarin solubility and extraction from emburana (*Torresea cearensis*) seeds with supercritical carbon dioxide. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 43 (2008); p. 375-382. ISSN 0896-8446
- ROSA, P.T. V.; PARAJÓ, J.C.; DOMÍNGUEZ, H.; MOURE, A.; DÍAZ, B.; SMITH, R. L. Jr.; TOYOMIZU, M.; FLORUSSE, L.J.; PETERS, C.J.; GOTO, M.; LUCAS, S.; MEIRELES, M. (Ed). Supercritical and pressurized fluid extraction applied to the food industry. En: MEIRELES, M. Extracting bioactive compounds for food products: Theory and applications. Boca Raton, FL.: CRC PRESS LLC (2009); p. 269-288. ISBN 978-1-4200-6237-3
- SERVANOVIC, A.; PETROVSKI, Z.; MANIC, M.; MARQUES, C.; CARRERA, G.; BRANCO, L.C.; AFONSO, C.A.; DA PONTE M.N. Melting behaviour of ionic salts in the presence of high pressure CO<sub>2</sub>. En: *Fluid Phase Equilibria*. Vol. 294 (2010); p. 121-130. ISSN 0378-3812
- SETHNA, S.M.; SHAH, N.M. The Chemistry of Coumarins. En: *Chemical Reviews*. Vol. 36 (1945); p. 1-62. ISSN 0009-2665
- SKERGET, M.; KNEZ, Z; KNEZ-HRNCIC, M. Solubility of Solids in Sub- and Supercritical Fluids: a Review. En: *Journal of Chemical and Engineering Data*. Vol. 56 (2011); p.694-719. ISSN 0021-9568.

- STAHL, E.; SCHILZ, W. Mikroanalytische untersuchungen zur Löslichkeit von Naturstoffen in überkritischem Kohlendioxid. En: *Talanta*. Vol. 26 (1979); p. 675-679. ISSN 0039-9140
- TABERNERO, A.; MARTÍN, E.M.; GALÁN, M.A. A comparison between semiempirical equations to predict the solubility of pharmaceutical compounds in supercritical carbon dioxide. En: *Supercritical Fluids*. Vol. 52 (2010); p. 161-174. ISSN 0896-8446
- TSEKHANSKAYA, Y.V.; IOMTEV, M.B.; MUSHKINA, E.V. Solubility of Naphthalene in Ethylene and Carbon Dioxide under Pressure. En: *Russian Journal of Physical Chemistry*. Vol. 38 (1964); p. 1173-1176. ISSN 0036-0244
- VERGEL, N.E. Estudio de la actividad anticonvulsivante de metabolitos secundarios tipo cumarina. Tesis para optar el título de Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, 2011.
- WAHL, M.A. (Ed). Supercritical Fluid Technology. En: PARIKH, D. Handbook of pharmaceutical granulation technology. New York, FL.: Informa Healthcare (2010); p. 126-137. ISBN 1-4398-0789-2.

## ANEXOS

### Anexo A. Estructura química de la n-cumarina y sus compuestos derivados <sup>a</sup>

#### Estructura básica de la n-cumarina (1,2-benzopirona)



#### Compuestos derivados de la n-cumarina

Grupos sustituyentes	Compuesto derivado
R <sub>2</sub> =OH; R <sub>4</sub> =CH <sub>3</sub> ; R <sub>5</sub> = CH <sub>3</sub>	4-hidroxi, 6,7 dimetilcumarina
R <sub>4</sub> =MeO; R <sub>5</sub> =OH	6-metoxi, 7-hidroxicumarina
R <sub>5</sub> =MeO	7-metoxicumarina
R <sub>3</sub> =MeO; R <sub>5</sub> =MeO	5,7-metoxicumarina
R <sub>4</sub> =OH	6-hidroxicumarina
R <sub>1</sub> =OH	3-hidroxicumarina
R <sub>5</sub> =OH	7-hidroxicumarina
R <sub>2</sub> =OH	4-hidroxicumarina
R <sub>4</sub> = CH <sub>3</sub>	6-metilcumarina

<sup>a</sup> Adaptado de [Abemethy, 1959](#)

**Anexo B.** Solubilidad de n-cumarina en CO<sub>2</sub>-sc determinada a través de métodos diferentes

<b>Este estudio</b> (Método pseudoestático)			<b>Stahl et al. (1979)</b> (Método de microextracción)		
			Tasa de flujo: ~200 cm <sup>3</sup> /min (a 298,15K; 0,1 MPa)		
$(y_{Cum} \times 10^4)^a$ (Fracción molar)	T (K)	P (MPa)	$(y_{Cum} \times 10^4)$ (Fracción molar)	T (K)	P (MPa)
5,24 ± 1,84	308,15	10,0	0,27 ± ND	313,15	7,0
0,31 ± 0,13	308,15	12,5	0,91 ± ND	313,15	8,0
0,42 ± 0,17	308,15	15,0	3,03 ± ND	313,15	8,5
1,3 ± 0,05	315,15	10,0	10,65 ± ND	313,15	9,0
1,45 ± 0,21	315,15	12,5	53,04 ± ND	313,15	12,0
14,9 ± 1,81	315,15	15,0			
2,26 ± 0,94	321,15	10,0			
0,44 ± 0,06	321,15	12,5			
1,09 ± 0,19	321,15	15,0			

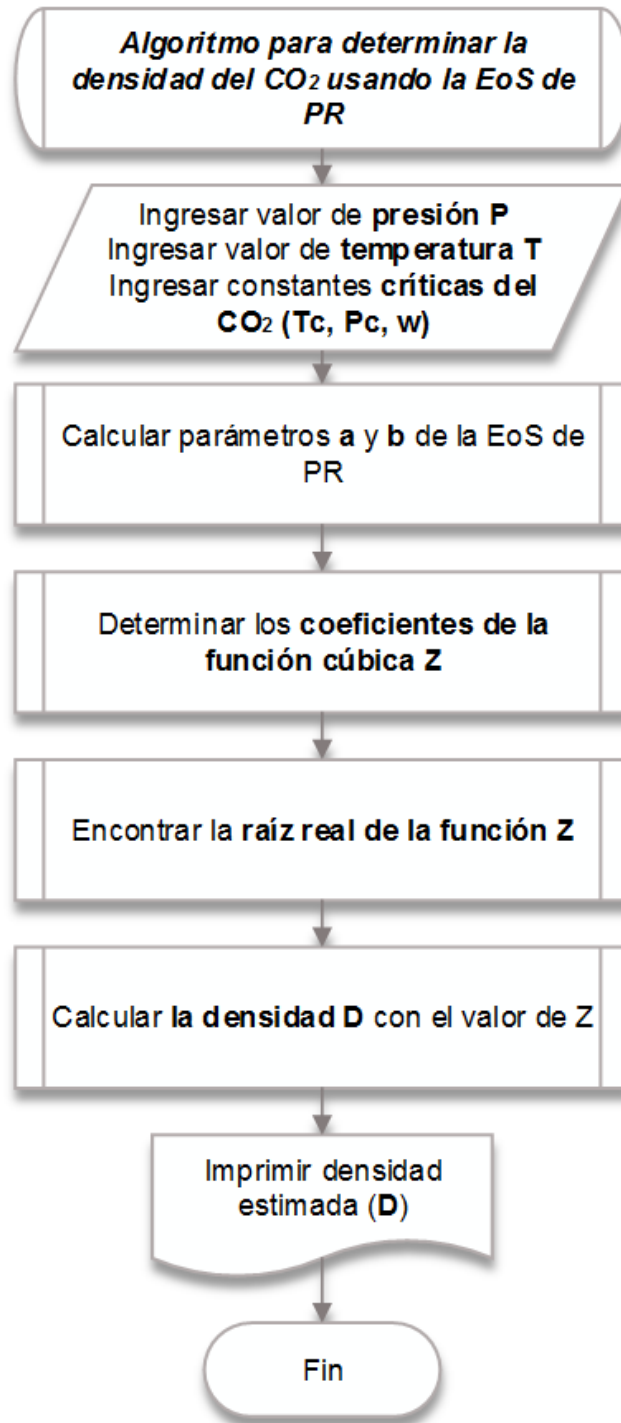
  

<b>Choi et al. (1998)</b> (Método de semiflujo)			<b>Rodrigues et al. (2008)</b> (Método de semiflujo)		
			Tasa de flujo: ~400 cm <sup>3</sup> /min (a 298,15K; 0,1 MPa)		
$(y_{Cum} \times 10^4)$ (Fracción molar)	T (K)	P (MPa)	$(y_{Cum} \times 10^4)$ (Fracción molar)	T (K)	P (MPa)
10 ± 0,4	308,15	8,5	91 ± 7	308,15	11,0
14,3 ± 1,2	308,15	15,0	117 ± 19	308,15	15,0
21,2 ± 1,4	308,15	25,0	191 ± 2	308,15	20,0
4,5 ± 1,1	313,15	8,5	61 ± 2	318,15	11,0
16,8 ± 1,9	313,15	15,0	160 ± 19	318,15	15,0
26,6 ± 2,8	313,15	25,0	212 ± 2	318,15	20,0
0,6 ± 0,1	323,15	8,5	32 ± 4	328,15	11,0
4,6 ± 0,6	323,15	15,0	131 ± 16	328,15	15,0
9 ± 0,8	323,15	25,0	250 ± 11	328,15	20,0

ND: No disponible

<sup>a</sup> Los valores de solubilidad reportados corresponden al promedio representativo de las tres mediciones reproducibles con menor coeficiente de variación.

**Anexo C.** Diagrama de flujo del algoritmo para determinar la densidad del CO<sub>2</sub> usando la ecuación de estado de Peng Robinson



**Anexo D.** Diagrama de flujo del algoritmo para determinar las coordenadas de la región de cruce de presión

