

APLICAÇÃO DE MODELOS TERMODINÂMICOS NO ESTUDO DA SOLUBILIDADE DO PARACETAMOL



ISSN: 2447-5580

THERMODYNAMIC MODELS OF APPLICATION IN THE STUDY THE SOLUBILITY OF PARACETAMOL

Vinícius Molini Benedito¹; Ana Beatriz Neves Brito²; Carlos Minoru Nascimento
Yoshioka³

- 1 Graduando em Engenharia Química. UFES, 2016. Centro Universitário Norte do Espírito Santo - CEUNES. São Mateus, ES. Vinicius.mb@hotmail.com
- 2 Doutor em Engenharia Química. UFSCar, 2007. Professor no Centro Universitário Norte do Espírito Santo - CEUNES. São Mateus, ES. Ana.brito@ufes.com
- 3 Doutor em Engenharia Química. UFSCar, 2008. Professor no Centro Universitário Norte do Espírito Santo - CEUNES. São Mateus, ES. Carlos.minoru@ufes.com

Recebido em: 30/06/2016 - Aprovado em: 16/08/2016 - Disponibilizado em: 15/12/2016

RESUMO: O comportamento das curvas de solubilidade afeta a escolha do processo de cristalização e purificação, consequentemente alterando a cadeia de produção. O paracetamol é um composto orgânico extremamente utilizado em analgésicos e antipiréticos sendo também usado na indústria farmacêutica como princípio ativo de outros fármacos. Conhecendo-se o comportamento da solubilidade deste composto em vários solventes, pode-se fazer um estudo para definir qual deles acarreta em uma melhoria na qualidade do produto final, sendo este o objetivo a ser alcançado por esse trabalho. Através de dados experimentais de solubilidade do paracetamol em diversos solventes, foi possível utilizar modelagens utilizando os modelos de Margules, Wilson, Van Laar e NRTL. Com os ajustes dos dados experimentais foi possível encontrar os parâmetros de cada modelo, e assim, traçar as curvas de solubilidade modeladas, comparando-as com as solubilidades experimentais. Os melhores ajustes foram obtidos pelo modelo NRTL.

PALAVRAS-CHAVE: Fármacos, compostos orgânicos, paracetamol, termodinâmica.

ABSTRACT: The behavior of the solubility curves affects the choice of the crystallization process and purification, thereby altering the production chain. Paracetamol is an organic compound used in extremely analgesics and antipyretics and also used in the pharmaceutical industry as active ingredients of other drugs. Knowing the solubility behavior of this compound in various solvents, one can make a study to determine which of them carries an improvement in the quality of the final product, which is the objective to be achieved by this work. Through experimental Paracetamol solubility data in various solvents, it was possible to use modeling using models Margules, Wilson, Van Laar and NRTL. With the adjustment of the experimental data it was possible to find the parameters of each model, and thus trace the modeled solubility curves, comparing them with the experimental solubility. The best settings were obtained by NRTL model.

KEYWORDS: Drugs, organic compounds, acetaminophen, thermodynamics.

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é um ramo que sempre necessita estar em constante inovação quanto a suas técnicas de produção, tanto na obtenção de novos produtos quanto na melhoria de seus processos de produção para que se torne mais competitiva financeiramente. Deste modo, para que se atinja esse aperfeiçoamento é necessário determinar a solubilidade de alguns fármacos em vários solventes, pois o comportamento das curvas de solubilidade afeta diretamente na escolha dos processos de cristalização, purificação e armazenagem que estão relacionados à obtenção de produtos de elevada pureza.

Como o composto analisado foi o paracetamol, conhecendo-se o comportamento de sua solubilidade em vários solventes, pode-se fazer um estudo para definir qual deles acarretou em uma melhoria na qualidade do produto final. A variação da solubilidade com a temperatura é representada pela curva de solubilidade. Conforme Reis (2013), “É através da curva de solubilidade que se pode avaliar o grau de recuperação de um produto por cristalização”. Esses parâmetros de cristalização são determinados através dos dados de solubilidade de um soluto em um solvente.

Alguns estudos foram publicados avaliando certas variáveis termodinâmicas das soluções de paracetamol, como solubilidade e coeficientes de atividade como exemplo: NORDSTRÖM(2008), SUBRAHMANYAM(1992), GRANBERG(1992) e ETMAN(1999). Entretanto a maioria dos estudos avalia apenas uma faixa limitada de temperaturas ou uma quantidade limitada de solventes, muitas vezes sem relacionar os dados de solubilidade com os modelos termodinâmicos mais conhecidos.

A maioria das soluções não pode ser representada por uma equação que descreve o comportamento de uma solução ideal. Dessa forma, métodos de obtenção dos coeficientes de atividade tornam-se necessários para a determinação da solubilidade de um soluto em um dado solvente.

Estuda-se a influência do solvente na solubilidade pela predição do coeficiente de atividade, porém, a determinação precisa do coeficiente de atividade é de extrema dificuldade. Vários pesquisadores elaboraram modelos termodinâmicos como formas de obtê-lo utilizando medidas experimentais.

Para obterem-se os valores de solubilidade gerados pelos modelos termodinâmicos, fez-se primeiramente a comparação entre os dados das solubilidades experimentais com um sistema ideal, obtendo-se as solubilidades ideais pela equação (1):

$$\ln x_{st} = \frac{\Delta H_{fus} T_{fus}}{R} \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left[\ln \frac{T_{fus}}{T} - \frac{T_{fus}}{T} + 1 \right] \quad (1)$$

A partir de propriedades físicas e químicas do paracetamol e da solubilidade experimental x_{st} calcula-se o coeficiente de atividade experimental com a equação (2):

$$\ln x_{st} = -\ln \gamma_{st} + \frac{\Delta H_{fus} T_{fus}}{R} \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left[\ln \frac{T_{fus}}{T} - \frac{T_{fus}}{T} + 1 \right] \quad (2)$$

onde γ e x são os coeficientes de atividade e solubilidade (fração molar), respectivamente, ΔH^f a entalpia de fusão R, a constante universal dos gases, T e T_f , as temperaturas de estudo e de fusão, respectivamente, c_p capacidade térmica e Δc_p corresponde a “ $C_{p(\text{líquido})} - C_{p(\text{sólido})}$ ”.

Com os valores dos coeficientes de atividade experimentais, solubilidade experimental e temperatura, faz-se os ajustes para a determinação dos parâmetros dos modelos de previsão do coeficiente de atividade. Obtido os parâmetros, calcula-se os valores

e coeficiente de atividade previstos pelos modelos para as condições de equilíbrio, e com a equação (2) obtêm-se os valores de solubilidade gerados por cada modelo.

Com o mapeamento e a análise do comportamento das soluções é possível contribuir nos estudos dos processos de produção do paracetamol, assim como de outros fármacos, e observar quais modelos termodinâmicos são mais adequados para descrever o comportamento de solubilidade.

2 METODOLOGIA

O procedimento utilizado para determinar as curvas de solubilidade experimental, baseou-se em adicionar uma determinada massa de paracetamol ao reator em 100 g de solvente e aquecer lentamente com incremento de 0,1 °C até completa dissolução. Anotou-se esta temperatura na qual o paracetamol se dissolve completamente após o aquecimento pelo método de NÝVLT (2001).

Alguns resultados de solubilidade do paracetamol foram obtidos em laboratórios do DETEC/CEUNES/UFES e também utilizados resultados obtidos pelo trabalho de Brito (2009).

As curvas de solubilidade que relacionam solutos e solventes representam a variação da solubilidade com a temperatura.

Para obtenção das curvas de solubilidade ideal utilizou-se a equação (1). Para obtenção das solubilidades modeladas foi primeiramente utilizada a equação (2) determinando o coeficiente de atividade experimental, e posteriormente substituindo-o nas equações de cada modelo termodinâmico.

- Modelo modificado de Margules

$$\ln \gamma_{st} = \frac{A}{RT} (1 - x_{st})^2 + \frac{B}{RT} (1 - x_{st})^3 \quad (3)$$

- Modelo de Van Laar

$$\ln \gamma_{st} = \frac{A}{\left[1 + \frac{A x_{st}}{B(1-x_{st})}\right]^2} \quad (4)$$

- Modelo de Wilson

$$\ln \gamma_{st} = -\ln[x_{st} + A_{12}(1-x_{st})] + (1-x_{st}) \left[\frac{A_{12}}{x_{st} + A_{12}(1-x_{st})} - \frac{A_{21}}{(1-x_{st}) + A_{21}x_{st}} \right] \quad (5)$$

$$A_{12} = \alpha \cdot \exp(w) \quad (6)$$

$$A_{21} = m \cdot \exp(n) \quad (7)$$

- Modelo NRTL

$$\ln \gamma_{st} = (1-x_{st})^2 \left[\tau_{12} \left(\frac{\exp(-a_{12} \tau_{21})}{(x_{st} + (1-x_{st}) \exp(-a_{12} \tau_{21}))} \right)^2 + \frac{\tau_{12} \exp(-a_{12} \tau_{12})}{(1-x_{st}) + x_{st} \exp(-a_{12} \tau_{12})} \right] \quad (8)$$

Após a determinação dos parâmetros obteve-se o coeficiente de atividade corrigido por cada modelo e conseqüentemente a solubilidade corrigida por cada modelo termodinâmico através da equação (2).

Todos os cálculos, ajustes, gráficos e modelagens foram feitos através do software MATLAB®. As solubilidades modeladas foram comparadas com as solubilidades experimentais.

3 ALGUNS RESULTADOS

3.1 CURVA DE SOLUBILIDADE IDEAL E EXPERIMENTAL

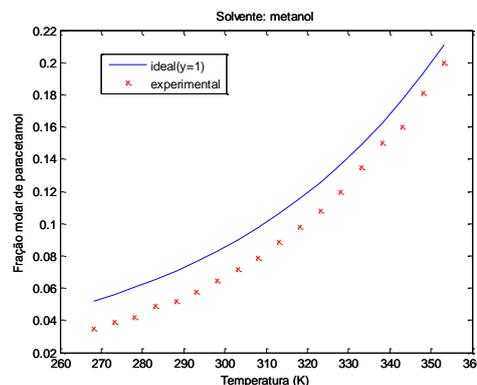


Figura 1 – Curva de solubilidade ideal do metanol

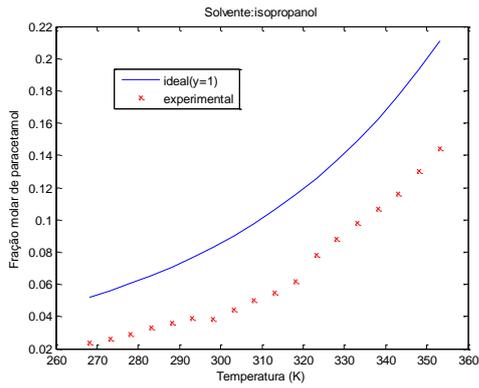


Figura 2 – Curva de solubilidade ideal do isopropanol

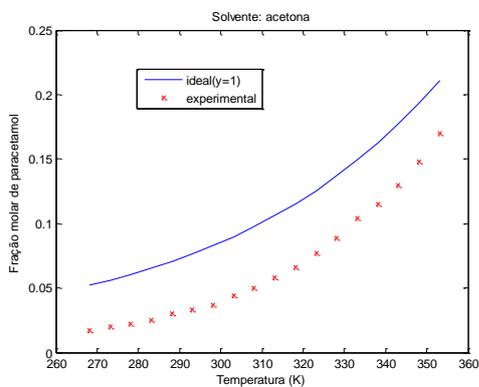


Figura 3 – Curva de solubilidade ideal da acetona

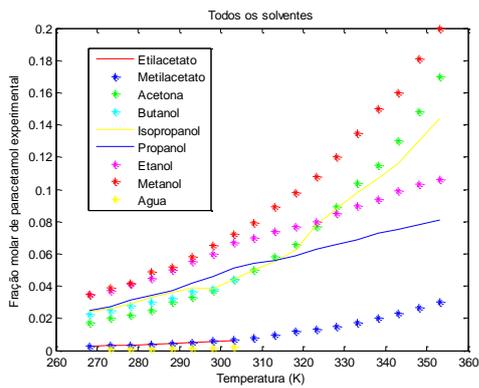


Figura 4 – Curva de solubilidade ideal em todos os solventes

3.2 MODELO DE MARGULES

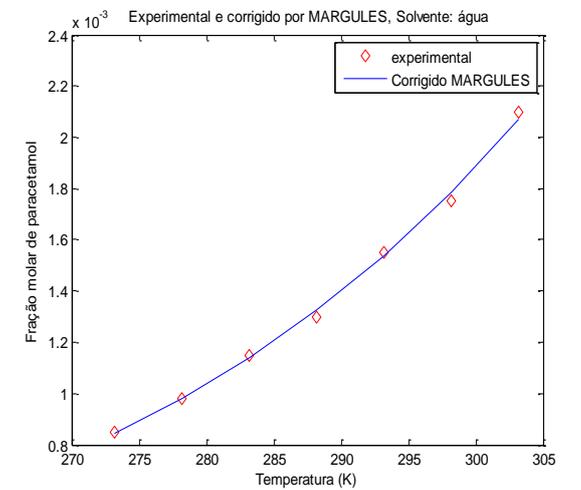
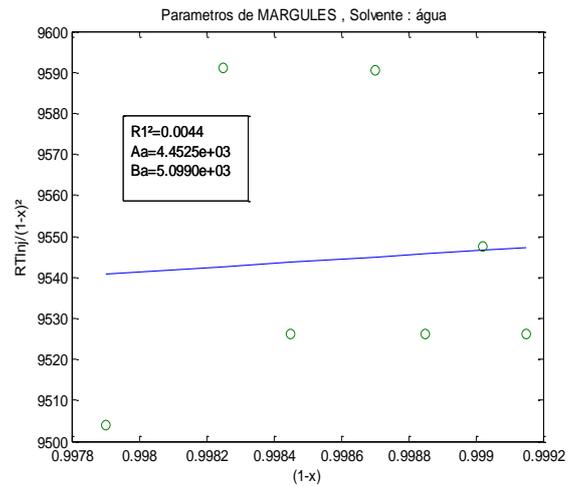
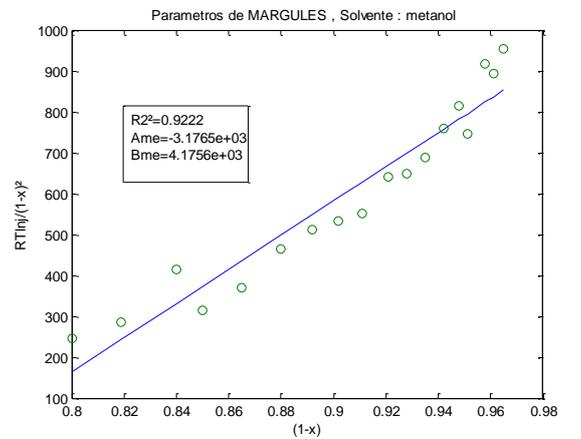
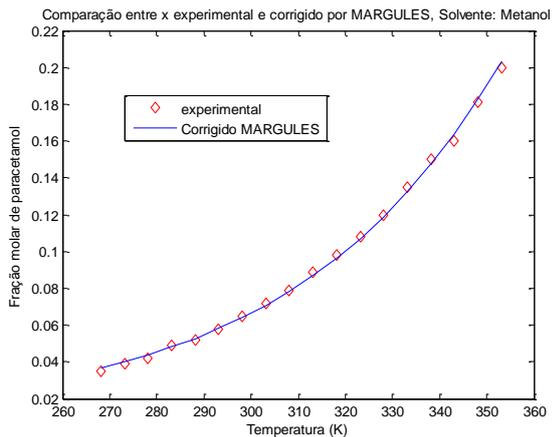


Figura 5 –Ajuste do modelo de Margules à curva experimental(cima).Curvas de solubilidade experimental e modelada de Margules para a água(baixo).





3.3 MODELO DE VAN LAAR

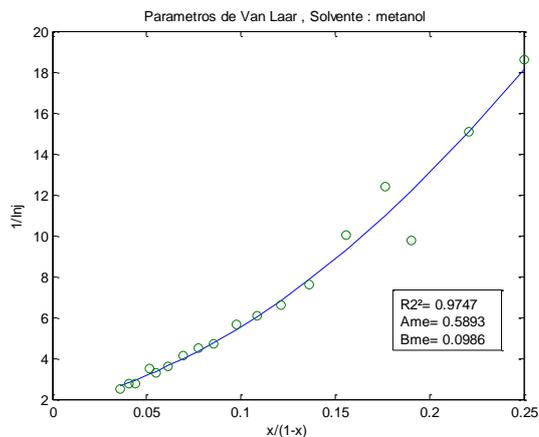


Figura 6 – Ajuste do modelo de Margules à curva experimental(cima-pág anterior).Curvas de solubilidade experimental e modelada de Margules para o metanol(baixo).

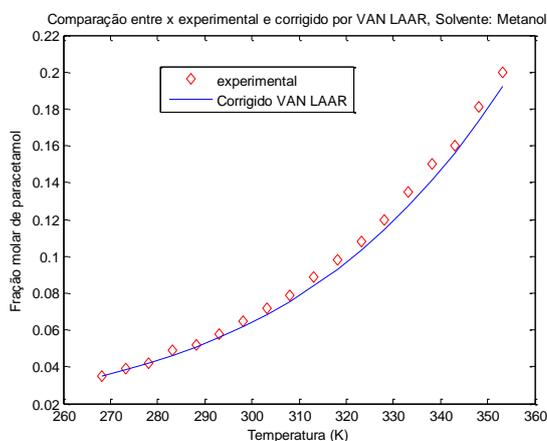
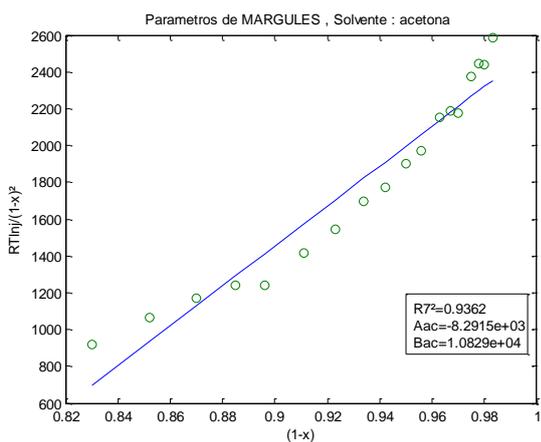


Figura 8 –Ajuste do modelo de Van Laar à curva experimental(cima).Curvas de solubilidade experimental e modelada de Van Laar parao metanol(baixo).

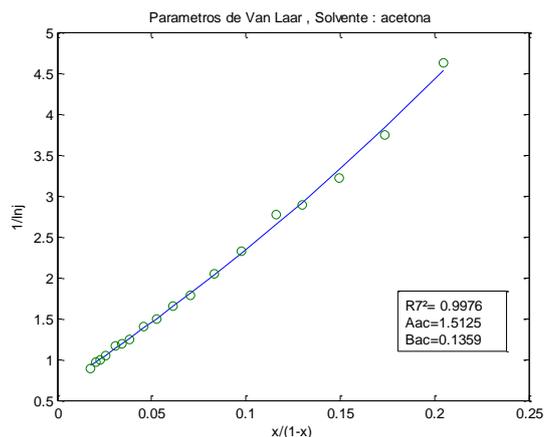
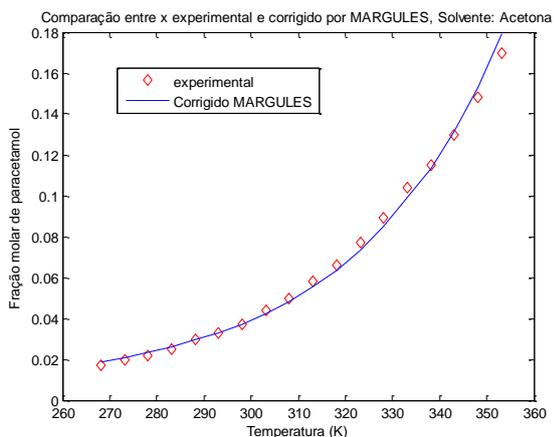


Figura 7 –Ajuste do modelo de Margules à curva experimental(cima).Curvas de solubilidade experimental e modelada de Margules para a acetona(baixo).

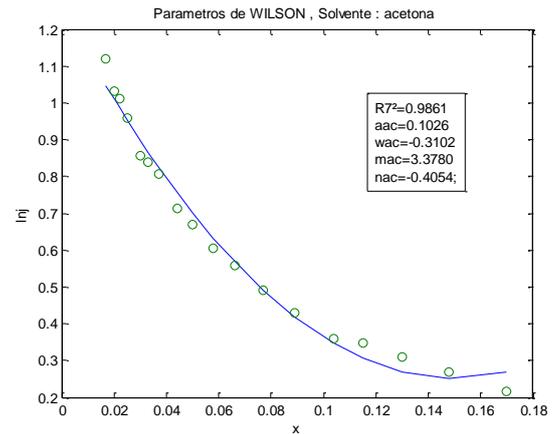
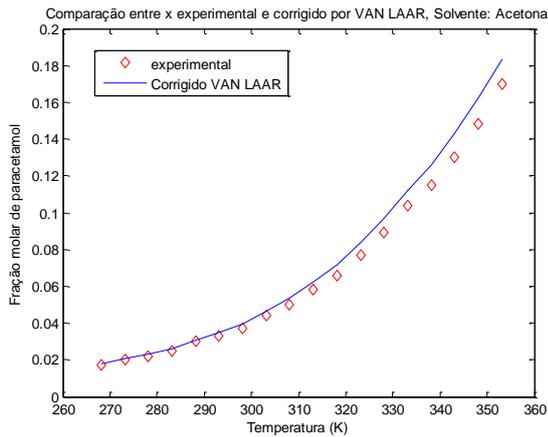


Figura 9 – Ajuste do modelo de Van Laar à curva experimental(cima- pág anterior).Curvas de solubilidade experimental e modelada de Van Laar para a acetona(baixo).

3.4 MODELO DE WILSON

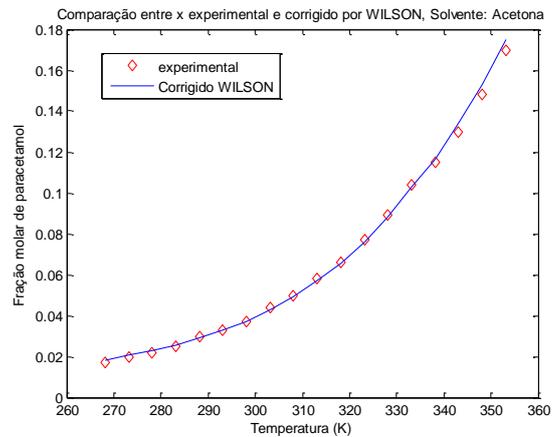
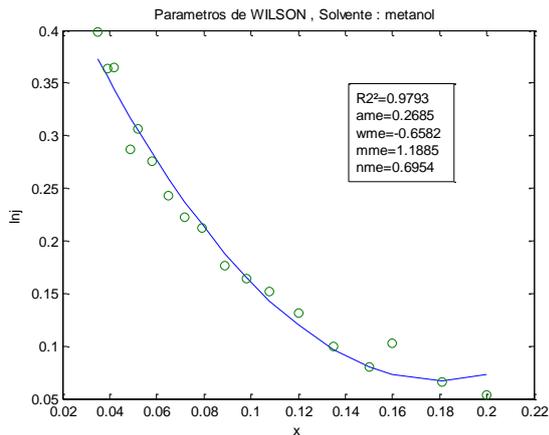


Figura 11 – Ajuste do modelo de Wilson à curva experimental(cima).Curvas de solubilidade experimental e modelada de Wilson

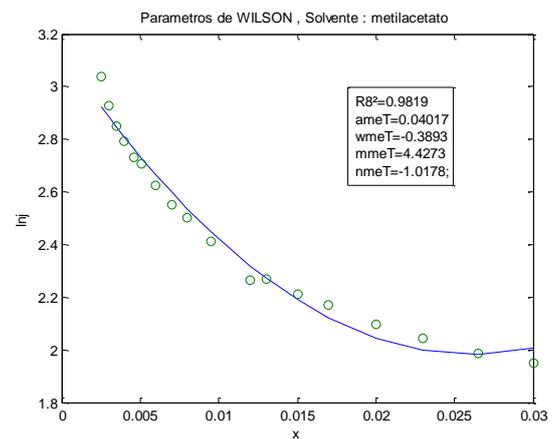
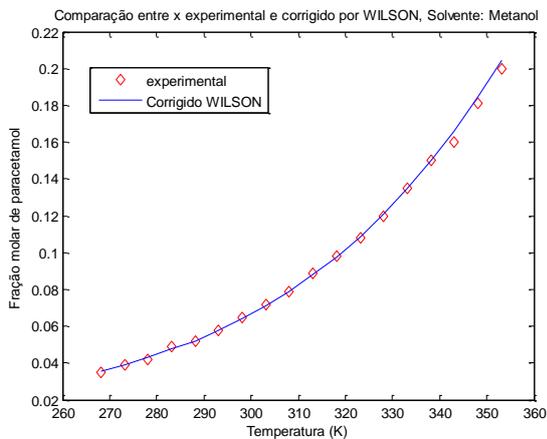


Figura 10 –Ajuste do modelo de Wilson à curva experimental(cima).Curvas de solubilidade experimentale modelada de Wilson para o metanol(baixo).

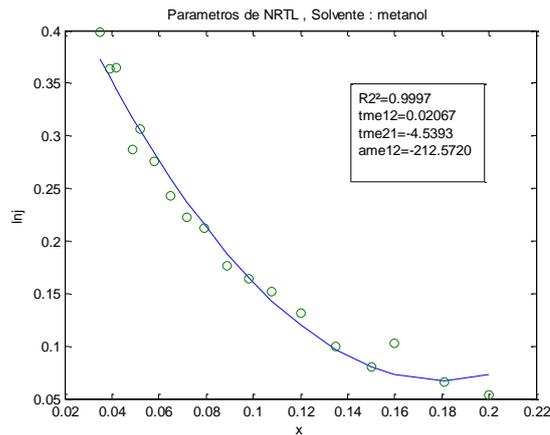
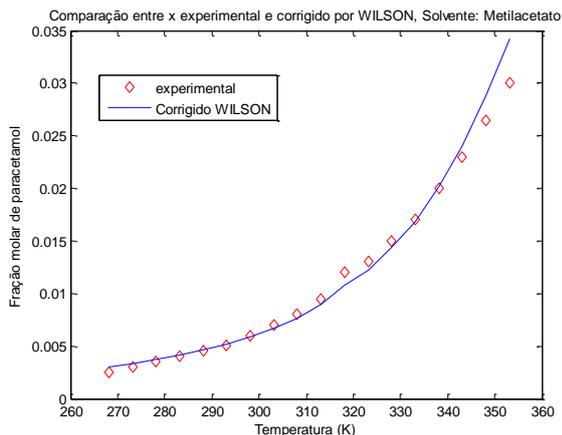


Figura 12 – Ajuste do modelo de Wilson à curva experimental(cima – pág anterior).Curvas de solubilidade experimental e modelada de Wilson para o metilacetato(baixo).

3.5 MODELO DE NRTL

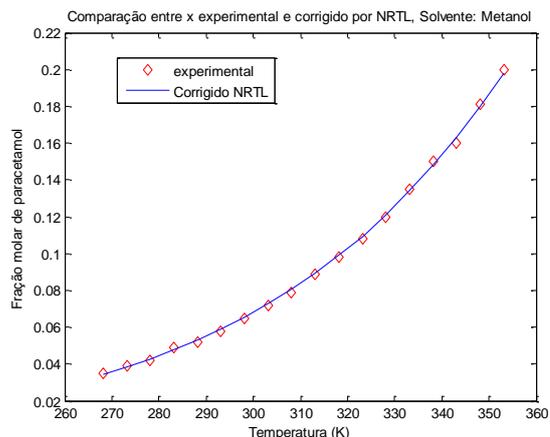
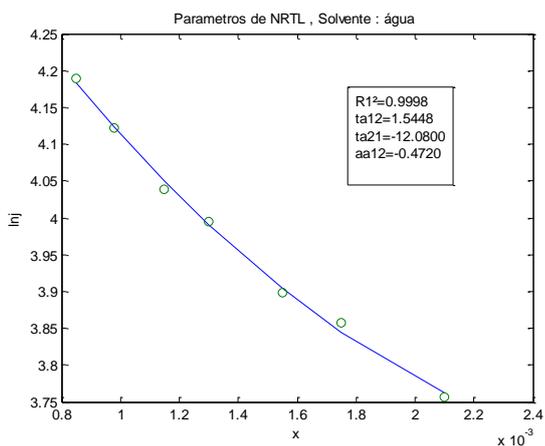


Figura 14 – Ajuste do modelo de NRTL à curva experimental(cima).Curvas de solubilidade experimental e modelada de NRTL para o metanol(baixo).

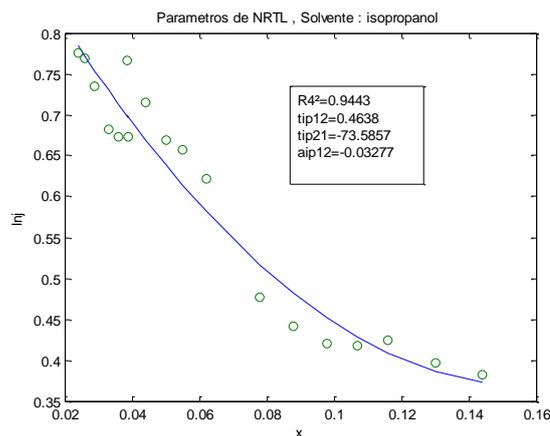
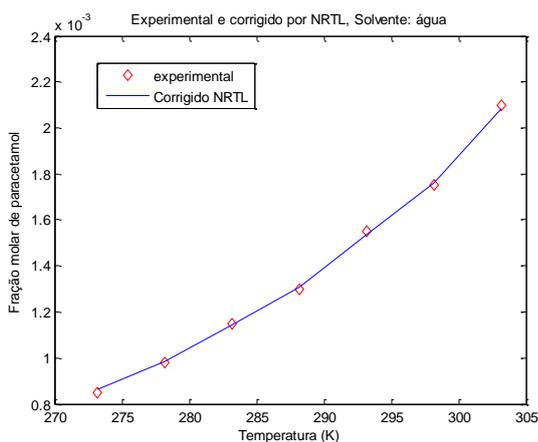


Figura 13 – Ajuste do modelo de NRTL à curva experimental(cima).Curvas de solubilidade experimental e modelada de NRTL para a água(baixo).

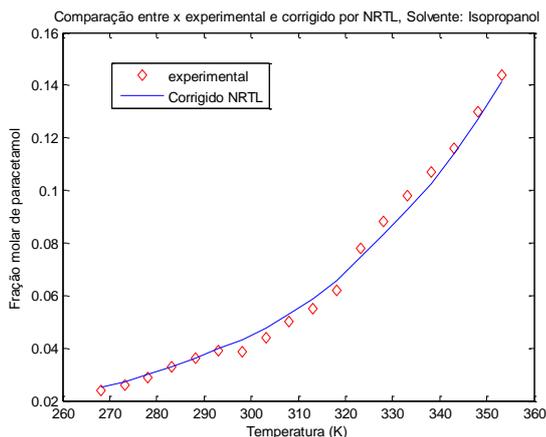


Figura 15 – Ajuste do modelo de NRTL à curva experimental(cima- pág anterior).Curvas de solubilidade experimental e modelada de NRTL para o isopropanol(baixo).

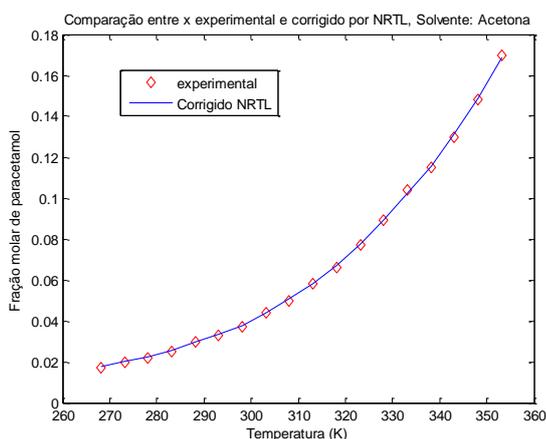
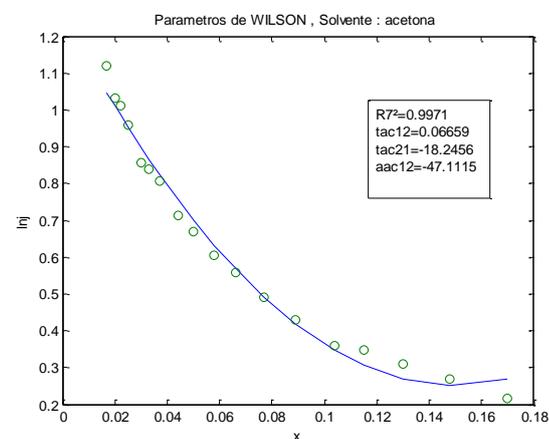


Figura 16 – Ajuste do modelo de NRTL à curva experimental(cima).Curvas de solubilidade experimental e modelada de NRTL para a acetona(baixo).

4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Na construção das curvas ideais pôde-se notar que seus valores foram maiores que os experimentais em todos os solventes.

As Tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 mostram os valores das correlações do ajuste e dos desvios dos modelos utilizados para todos os solventes.

Tabela 1

Correlação do ajuste e desvio para a água

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,0044	1,1186
Van Laar	0,9974	23,4840
Wilson	0,9823	18,5582
NRTL	0,9998	0,7901

Tabela 2

Correlação do ajuste e desvio para o metanol

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,9222	1,7768
Van Laar	0,9747	3,9642
Wilson	0,9793	1,2297
NRTL	0,9997	1,1447

Tabela 3

Correlação do ajuste e desvio para o etanol

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,7589	7,3726
Van Laar	0,8388	43,5772
Wilson	0,5759	5,7180
NRTL	0,9633	13,3889

Tabela 4

Correlação do ajuste e desvio para o propanol

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,7340	8,5176
Van Laar	0,9220	72,4802
Wilson	0,3899	7,1909
NRTL	0,9791	9,4294

Tabela 5

Correlação do ajuste e desvio para o isopropanol

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,5728	3,8425
Van Laar	0,9514	13,2402
Wilson	0,9104	3,7383
NRTL	0,9443	4,3991

Tabela 6

Correlação do ajuste e desvio para o butanol

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,2421	1,2814
Van Laar	0,8943	8,6906
Wilson	0,8860	1,2960
NRTL	0,9504	1,6669

Tabela 7

Correlação do ajuste e desvio para a acetona

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,9362	3,8641
Van Laar	0,9976	6,7927

Wilson	0,9861	2,1953
NRTL	0,9971	1,2398

Tabela 8

Correlação do ajuste e desvio para o metilacetato

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,8405	2,5766
Van Laar	0,9934	30,3276
Wilson	0,9819	6,3236
NRTL	0,9985	2,0323

Tabela 9

Correlação do ajuste e desvio para o etilacetato

Modelo	R^2	Desvio(%)
Margules	0,4936	1,0995
Van Laar	0,9967	27,8547
Wilson	0,9777	1,5938
NRTL	0,9857	1,4270

Na análise das Tabelas acima, pode-se notar que o modelo NRTL foi o que obteve melhores resultados para todos os solventes, com desvios por volta de 1%, e R^2 muito próximo de 1.

Deste modo pode-se concluir a partir deste trabalho que para todos os solventes testados, a solubilidade aumenta com a temperatura.

Com os nove solventes e quatro modelos utilizados, viu-se que o modelo que obteve melhores resultados foi o NRTL, por possuir os coeficientes de correlação (R^2) muito próximos de 1 para todos os solventes, e também apresentou os menores desvios comparando-o com os demais modelos, assim o modelo NRTL pode ser usado para a curva de solubilidade destes solventes com

níveis adequados de erro.

5 REFERÊNCIAS

- BRITO, A. B. N. Estudo termodinâmico das soluções de alguns fármacos, UFSCar, Relatório do projeto de pós-doutorado referente à bolsa CAPES / PNPD 0274089, 2009.
- ETMAN, M. A.; NAGGAR, V. F. *Thermodynamics of Paracetamol Solubility in Sugar-Water Cosolvents Systems*, Int. Journal of Pharm., v.6, n.44, p. 1391-1395, 1999.
- GRANBERG, R. A.; RASMUSON, A. C. *Solubility of Paracetamol in Pure Solvents*. J. Chem. Eng. Data, v. 44, n. 6, p. 1391-139.
- NORDSTRÖM, F. L.; RASMUSON, A. C. *Determination of the activity of a molecular solute in saturated solution*, J. Chem. Thermodynamics, 40, p. 1684-1692, 2008.
- NÝVLT, J.; HOSTOMSKY, J.; GIULIETTI, M. **Cristalização**. Brasil: EdUFSCar/IPT, 2001, 160 p.
- REIS, L.R. Estudo termodinâmico da solubilidade do paracetamol em alguns solventes, UFES, Trabalho de conclusão de curso, 2013.
- SUBRAHMANYAM, C.V.S.; SREENIVASA REDDY, M.; VENKATA RAO, J.; GUNDU RAO, P. *Irregular solution behaviour of paracetamol in binary solvents*, International Journal of Pharmaceutics, 78, p. 17-24, 1992.