

ESTUDO DA SOLUBILIDADE DO PARACETAMOL EM ALGUNS SOLVENTES UTILIZANDO O MODELO NRTL

H. A. R. GOMES¹, A. B. N. BRITO¹

¹ Universidade Federal do Espírito Santo, Centro Universitário Norte do Espírito Santo,
Departamento de Engenharias e Tecnologia
E-mail para contato: ana.brito@ufes.br

RESUMO – O paracetamol é um composto amplamente utilizado na indústria farmacêutica como princípio ativo de fármacos. Esse composto pode ser obtido com elevado grau de pureza pelo processo de cristalização com um solvente adequado. Dessa forma, esse trabalho tem por objetivo estudar a solubilidade do paracetamol em alguns solventes. A partir de dados experimentais de solubilidade, foi possível realizar modelagens matemáticas utilizando o modelo NRTL. Ajustando as curvas experimentais obtiveram-se os parâmetros para traçar as curvas de solubilidade modeladas. Assim, foi possível comparar as solubilidades previstas pelo modelo matemático com as solubilidades experimentais obtidas, bem como com as solubilidades de um sistema ideal. Ajustes satisfatórios foram obtidos para a maioria dos solventes, com coeficientes de determinação acima de 0,91.

1. INTRODUÇÃO

Os dados de solubilidade de compostos orgânicos têm uma ampla aplicação e importância na indústria farmacêutica. Uma variedade de solventes pode ser empregada em um processo de cristalização, muito utilizado na obtenção de produtos de elevada pureza, como os fármacos.

O paracetamol, cuja estrutura é mostrada na figura 1, é um composto orgânico extremamente utilizado em analgésicos e antipiréticos.

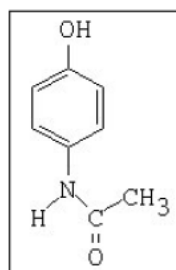


Figura 1 – Estrutura molecular do paracetamol

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.

Através da curva de solubilidade pode-se avaliar o grau de recuperação de um produto por cristalização. A influência do solvente é estudada pela predição do coeficiente de atividade obtido por modelos matemáticos.

O presente projeto de pesquisa tem como objetivo promover o estudo sistemático do comportamento termodinâmico da solubilidade do paracetamol em água, propanol e isopropanol, determinando as curvas de solubilidade em função da temperatura, e comparando-as com os valores ideais, bem como com os valores modelados matematicamente.

2. METODOLOGIA

Para esse trabalho, foram obtidas três diferentes curvas de solubilidade: a curva de solubilidade ideal, a curva de solubilidade experimental e a curva de solubilidade utilizando o modelo NRTL.

2.1. Curvas de Solubilidade Experimentais

O procedimento para a obtenção dos pontos da curva de solubilidade experimental foi realizado por Brito (2009) e consistiu na adição de uma determinada massa de paracetamol a um reator de vidro encamisado em 100 g de solvente. Aquecia-se lentamente com incremento de 0,1°C até completa dissolução. Anotava-se esta temperatura na qual o paracetamol se dissolvia completamente após o aquecimento. Todos os ensaios foram realizados em triplicata. A partir destes dados, os pontos das curvas experimentais foram plotados e a curva foi traçada.

2.2. Curvas de Solubilidade Modeladas

As curvas modeladas são obtidas através da equação 1, que relaciona a solubilidade com o coeficiente de atividade (γ_{st}) e outros parâmetros termodinâmicos. Para que os valores de solubilidade sejam encontrados, é necessária a utilização de um modelo matemático para estimar os valores dos coeficientes de atividade. Assim, estima-se os valores de solubilidade baseados nos valores de γ_{st} encontrados com o modelo (Nordström e Rasmuson, 2008).

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

O modelo matemático escolhido para traçar essas curvas foi o modelo NRTL (*Non-Random Two-Liquids*). Esse modelo se baseia no princípio de que a composição em volta de uma molécula, composição local, é diferente da composição global devido às diferentes forças intermoleculares existentes no meio, a diferença de tamanho entre as moléculas e à energia de interação das moléculas

envolvidas (Cunha, 2008; Sandler, *apud* Uematsu, 2007; Schuhli, 2007).

A equação 2 é a equação do modelo NRTL. A partir dessa equação, a curva de solubilidade do paracetamol para cada solvente é traçada.

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

2.3. Curvas de Solubilidade Ideais

As curvas de solubilidade ideais consideram o coeficiente de atividade do soluto (γ_{st}) igual a um. Os valores ideais de solubilidade foram calculados através da equação 3, obtida a partir da equação 1. (Nordström e Rasmuson, 2008).

$$\ln x_{st} = \frac{\Delta H_{fus,T_{fus}}}{R} \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left[\ln \frac{T_{fus}}{T} - \frac{T_{fus}}{T} + 1 \right] \quad (3)$$

A partir dessa equação obtêm-se um gráfico da solubilidade em função da temperatura.

3. RESULTADOS

3.1. Solubilidade do Paracetamol em Água

As curvas de solubilidade ideal e experimental para a água podem ser observadas na figura 2.

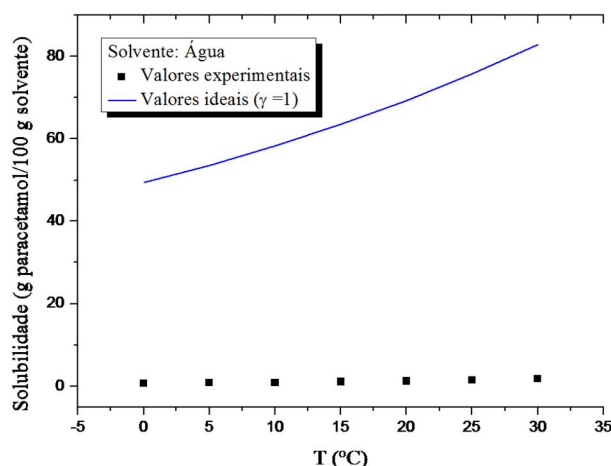


Figura 2 – Gráficos das solubilidades ideal e experimental do paracetamol em água

Os gráficos relacionados ao modelo matemático NRTL podem ser observados na figura 3. A figura 3a mostra o ajuste do modelo aos valores experimentais para o cálculo dos parâmetros. A figura 3b mostra o gráfico obtido experimentalmente e o gráfico obtido pela equação do modelo NRTL.

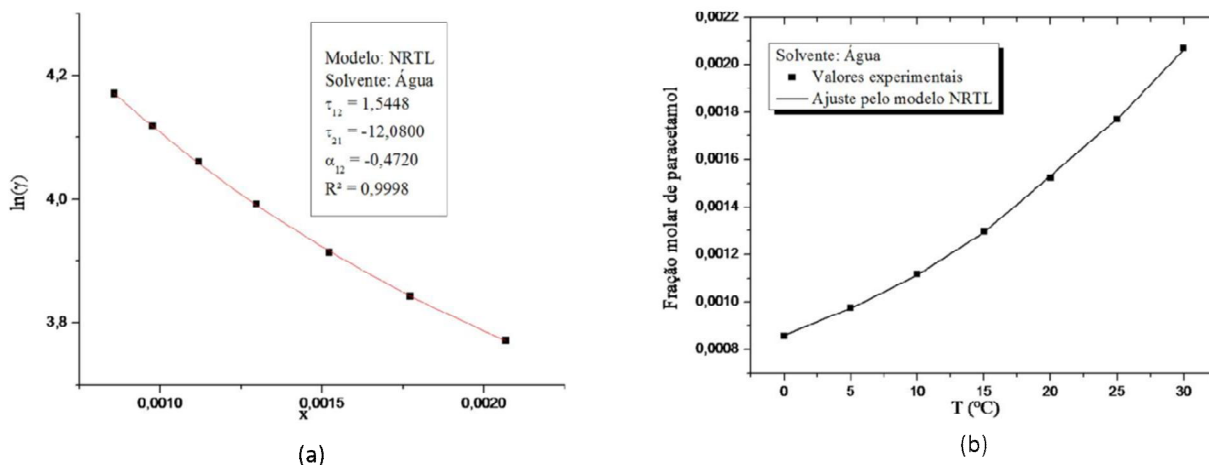


Figura 3 – (a) Ajuste do modelo à curva experimental para a água. (b) Curvas de solubilidades experimental e modeladas do paracetamol em água

3.2. Solubilidade do Paracetamol em Propanol

A figura 4 mostra as curvas de solubilidade ideal e experimental para o paracetamol em propanol.

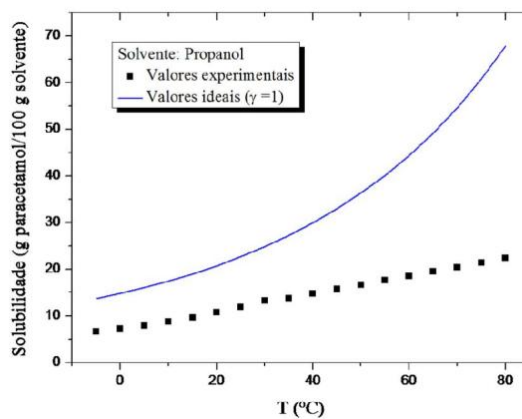


Figura 4 – Curva de solubilidade do paracetamol em propanol e da solubilidade ideal.

A curva de ajuste do modelo pode ser observado na figura 5a. A curva de solubilidade obtida experimentalmente e a curva obtida pelo modelo NRTL são mostradas na figura 5b.

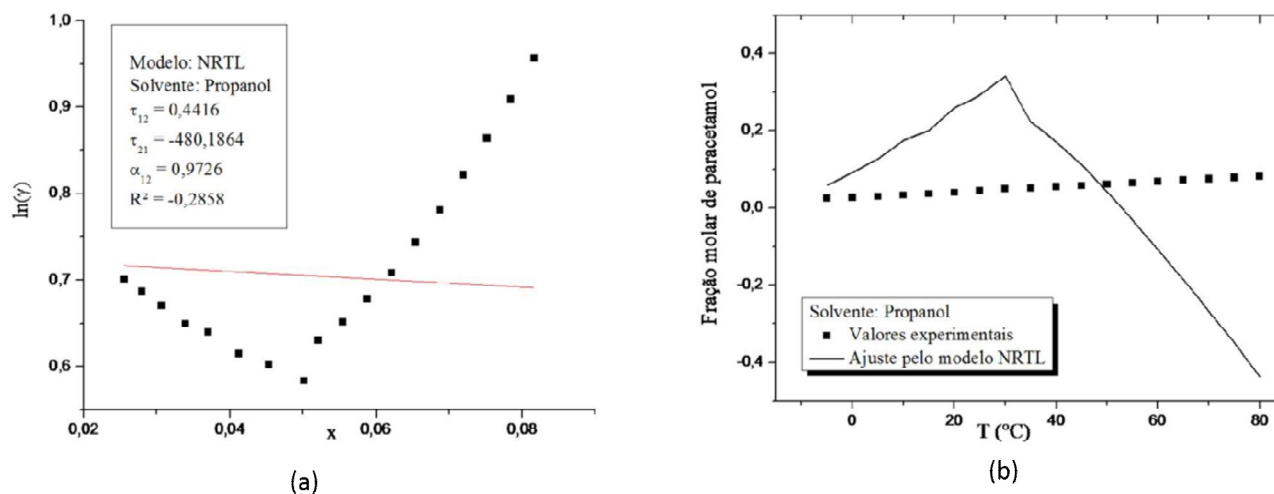


Figura 5 - (a) Ajuste do modelo à curva experimental para o propanol. (b) Curvas de solubilidades experimental e modeladas do paracetamol em propanol

3.3. Solubilidade do Paracetamol em Isopropanol

A curva de solubilidade ideal é mostrada na figura 6 juntamente com a curva de solubilidade experimental.

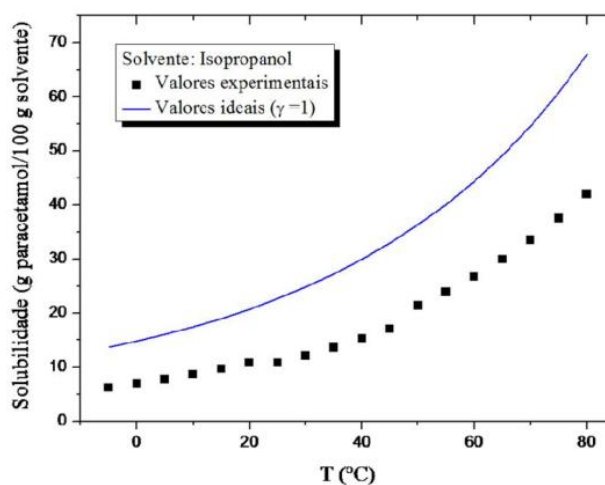


Figura 6 - Gráficos das solubilidades ideal e experimental do paracetamol em isopropanol

A figura 7a mostra o ajuste do modelo matemático para o cálculo dos parâmetros. Na figura 7b, podem-se observar as curvas de solubilidade modelada e experimental.

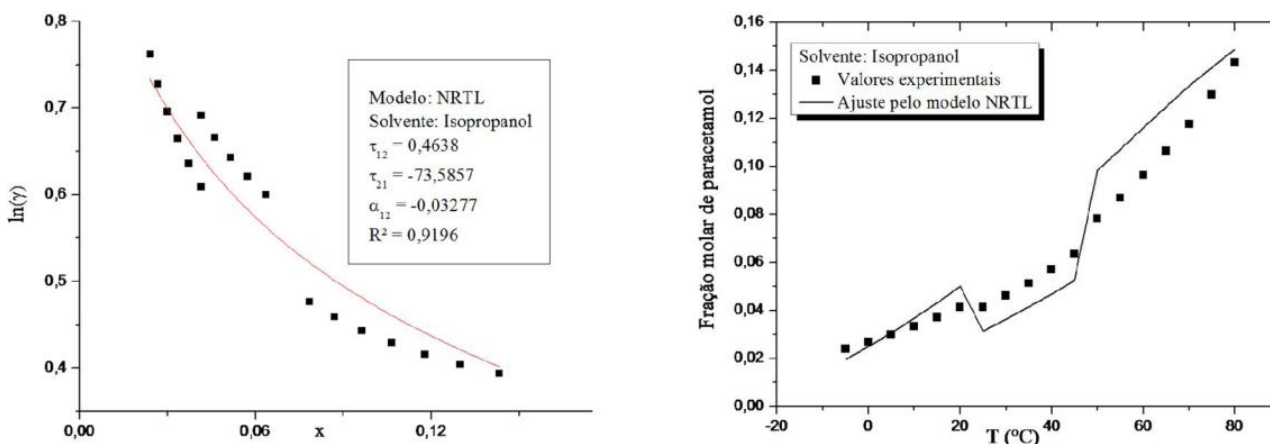


Figura 7 - (a) Ajuste do modelo à curva experimental para o isopropanol. (b) Curvas de solubilidades experimental e modeladas do paracetamol em isopropanol

4. DISCUSSÕES

A Tabela 1 mostra os resultados dos parâmetros do modelo NRTL calculados para os três solventes, bem como os valores de correlação do ajuste (R^2) e os desvios do modelo em relação aos valores obtidos experimentalmente.

Tabela 1 – Resultados obtidos com o modelo NRTL

Solventes	τ_{12}	τ_{21}	α_{12}	R^2	Desvio (%)
Água	1,5448	-12,0800	-0,4720	0,9998	0,30
Propanol	0,4416	-480,1864	0,9726	-0,2858	347,05
Isopropanol	0,4638	-73,5857	-0,03277	0,9196	15,93

Analisando a Tabela 1, pode-se observar que o modelo obteve um resultado satisfatório para a água, com um desvio menor que 1% e R^2 muito próximo de 1. O modelo foi menos preciso para o isopropanol, obtendo resultados com cerca de 15% de erro, porém, foi um resultado aceitável com valor de R^2 maior que 0,9. Para o propanol o modelo não foi satisfatório, com valor de R^2 baixo e desvio de aproximadamente 350%, logo esse modelo não deve ser usado para obter uma curva de solubilidade para tal solvente.

5. CONCLUSÃO

A partir deste trabalho conclui-se que a solubilidade ideal é sempre maior que a experimental, como pode ser observado comparando as figuras 2, 4 e 6. Observa-se também que, para todos os solventes testados, a solubilidade aumenta com a temperatura. O modelo utilizado obteve níveis variados de precisão, o que pode ser explicado pelas interações existentes entre as moléculas para cada sistema binário analisado no trabalho. Assim, o modelo NRTL pode ser usado para a curva de solubilidade da água e do propanol com níveis adequados de erro.

6. REFERÊNCIAS

- BRITO, A. B. N. Estudo Termodinâmico das Soluções de Alguns Fármacos. 2009. Relatório (Projeto de Pós-Doutorado em Engenharia Química) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de São Carlos.
- CUNHA, E. V. C. Equilíbrio líquido-líquido em sistemas aquosos bifásicos água + PEG 8000 + sal: determinação experimental e modelagem termodinâmica. 2008. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) (Área de concentração em Desenvolvimento de Processos Químicos) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2008.
- 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.
- SCHUHLLI, J. B. Previsão de equilíbrio líquido-vapor de misturas contendo água-hidrocarboneto-sal. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências em Engenharia Química) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.
- UEMATSU, M. M. Estudo experimental e ajuste de modelos para previsão da solubilidade sólido-líquido no sistema ácido salicílico-etanol-água. 2007. Dissertação (Mestre em Engenharia) (Área de concentração em Engenharia Química) – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.