

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

GABRIEL PEREIRA ASSIS

DETERMINAÇÃO DO EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO DE PRINCÍPIOS ATIVOS
FARMACÊUTICOS

São Carlos – SP

2020

UNIVERSIDADE DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA
GABRIEL PEREIRA ASSIS

DETERMINAÇÃO DO EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO DE PRINCÍPIOS ATIVOS
FARMACÊUTICOS

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Química da Universidade
Federal de São Carlos como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Mestre em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. André Bernardo

Coorientador: Prof. Dr. Silas Derenzo

São Carlos - SP

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Gabriel Pereira Assis, realizada em 22/02/2021.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Andre Bernardo (UFSCar)

Prof. Dr. Rafael Henrique Lazzari Garcia (IPEN)

Prof. Dr. Luiz Fernando de Moura (UFSCar)

AGRADECIMENTOS

Desejo agradecer profundamente a todos que me ajudaram, me apoiaram e que torceram por mim. Sobre tudo, à minha família como um todo, aos meus pais, Álvaro Assis Neto e Edilaine Pereira Assis e aos meus irmãos Andressa Pereira Assis e Pedro Pereira Assis.

Agradeço com imensa gratidão ao meu orientados Prof^o Dr. André Bernardo que me permitiu trabalhar da melhor forma possível contando sempre com seu apoio, ao meu coorientador Prof^o Dr. Silas Derenzo e ao Rafael Henrique Lazzari Garcia, ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química (PPGEQ) e os órgãos de fomento CAPES e CNPQ por tornar este projeto possível.

Por último, e não menos importante, aos amigos e colegas que participaram deste projeto comigo, direta ou indiretamente, sem vocês estes anos de trabalho seriam bem mais difíceis.

Enfim, Obrigado a TODOS!

“Simples! É você que controla a sua mente, se você acreditar e lutar pelo que quer, você conseguirá atingir tudo o que pretende”

RESUMO

A solubilidade é de grande importância para a produção dos princípios ativos farmacêuticos (PAFs), além de estar relacionada à sua biodisponibilidade. Nesse contexto, foram determinados o equilíbrio sólido-líquido do paracetamol e da nicotinamida, em temperaturas de 20 a 50°C, em dois sistemas-solvente, água-etanol e água-propileno glicol (PG), pelo método de refratometria. Os cristais formados foram caracterizados por microscopia óptica (MO), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e difração de raios X. Os resultados experimentais de solubilidade foram comparados com cinco modelos termodinâmicos (Apelblat, Wilson, UNIQUAC, NRTL e λh) e com dados da literatura, apresentando boas correlações entre eles para o modelo de Apelblat em todos os casos. Entre os modelos de coeficiente de atividade, aquele com melhor ajuste em todos os casos foi o modelo de NRTL utilizando os parâmetros de interação solvente-solvente determinados neste trabalho. Para o sistema água-etanol-paracetamol foram observados valores máximos de solubilidade na composição de 75% de etanol, sendo esse resultado não usual, mas observado em trabalhos anteriores encontrados na literatura, e que não ocorreu com o sistema água-PG. Para o sistema água-PG-nicotinamida foi observado um máximo local na concentração de 25% m/m e um mínimo local na concentração de 75% m/m. Para esse fármaco, às temperaturas de 20°C e 25°C, ocorreu um comportamento distinto daqueles observados na faixa entre 30°C e 50°C., As curvas de solubilidade para o sistema água-etanol-nicotinamida apresentaram diferenças em relação a cada uma das temperaturas estudadas. Os dados experimentais de solubilidade da nicotinamida em água pura e os em etanol puro se apresentaram muito próximos aos da literatura, validando a metodologia e os dados de nicotinamida em sistema água-PG. A microscopia óptica e difração de raios X dos cristais de paracetamol em equilíbrio com o líquido indicam que o máximo de solubilidade não está associado a uma mudança da estrutura cristalina do sólido, enquanto que os dados das análises de pH com paracetamol indicam que há uma protonação das moléculas deste PAF. A microscopia óptica da nicotinamida indica uma mudança no hábito cristalino, enquanto a difração de raios X indica uma possível formação de estruturas polimórficas ou orientação preferencial, sendo necessário mais estudos.

Palavras-chave: Equilíbrio sólido-líquido; solubilidade; paracetamol; nicotinamida; cristalização, modelos termodinâmicos

ABSTRACT

Solubility is one of most important property to produce active pharmaceutical ingredients (APIs), beyond of being related to its bioavailability. In this context, it was determined paracetamol and nicotinamide solid-liquid equilibrium in temperatures from 20 to 50°C for two solvent systems: water - ethanol and water- propylene glycol (PG), by refractometry method and the crystals formed were characterized by optical microscopy (OM), scanning electron microscopy (SEM) and X-ray Diffraction (XRD). The experimental results were compared with five thermodynamic models (Apelblat, Wilson, UNIQUAC, NRTL and λh) and data from the literature, showing good correlations among the correlative models for Apelblat in all cases among the activity coefficient models, the best adjustment, in all cases, were the NRTL model with the solvent-solvent parameters determined on this work. For water-ethanol-paracetamol system were observed maximum values of solubility with composition of 75% w/w of ethanol, which is not usual, but presented on previous works from literature, not occurring with PG. For water-PG-nicotinamide system was observed a point of local maximum on 25% w/w concentration and a point of local minimum on 75% w/w concentration. Beside that the temperatures of 20°C and 25°C showed a distinguished comportment compered to temperatures between 30°C and 50°C. The solubility curves on water-ethanol-nicotinamide system showed differences among the temperatures evaluated. The experimental data of nicotinamide solubility in pure water and pure ethanol showed similarity with literature data validating the methodology used and the water-PG system data. X-ray diffraction measurements on the crystals of paracetamol in equilibrium with the liquid indicate that maximum solubility is not associated with a change in the crystalline structure of the solid; optical microscopy of nicotinamide crystals indicated a possible change in the crystalline habit. X-ray diffraction of nicotinamide indicate a possible change in the crystalline structure or a possible preferred orientation, been necessary more studies.

Keywords: Solid-liquid Equilibrium; solubility; paracetamol; nicotinamide; crystallization; thermodynamics models.

SUMÁRIO

Capítulo 1.	14
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. OBJETIVOS	18
Capítulo 2.	19
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 PARACETAMOL	19
2.2 NICOTINAMIDA	20
2.3 SOLUBILIDADE.....	21
2.3.1 Solubilidade em fármacos	23
2.3.2 Efeitos da temperatura na solubilidade.....	24
2.3.3 Solubilidade em sistemas multicomponentes	24
2.3.4 Biodisponibilidade.....	25
2.4 POLIMORFISMO	26
2.5 MODELAGEM TERMODINÂMICA.....	28
2.5.1 Apelblat modificado	28
2.5.5 Equação de λh (Modelo de Buchowski).....	29
2.5.2 Wilson.....	30
2.5.3 NRTL.....	31
2.5.4 UNIQUAC.....	32
Capítulo 3.	34
3. MATERIAIS & MÉTODOS	34
3.1 SEÇÃO EXPERIMENTAL	34
3.1.1 Materiais	34
3.1.2 Análise de solubilidade.....	34
3.1.3 Análise de pH e condutividade.....	35
3.1.4 Caracterização da fase sólida.....	35
3.2 MODELOS TERMODINÂMICOS	36
3.2.1 Modelo de Apelblat modificado	36
3.2.2 Modelo de λh	36
3.2.3 Modelos de Coeficiente de Atividade	37
Capítulo 4.	38

4. RESULTADOS & DISCUSSÕES	38
4.1 CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO	38
4.2 SOLUBILIDADE EXPERIMENTAL	39
4.3 MODELOS TERMODINÂMICOS – PARÂMETROS DA LITERATURA	41
4.4 MODELOS TERMODINÂMICOS – PARÂMETROS EXPERIMENTAIS.....	52
4.5 FUNÇÕES TERMODINÂMICAS DAS SOLUÇÕES.....	58
4.5.1 Funções termodinâmicas para o paracetamol	59
4.5.2 Funções termodinâmicas para a nicotinamida.....	61
4.6 COMPARAÇÃO COM A LITERATURA.....	62
4.7 ANÁLISE DE PH E CONDUTIVIDADE.....	66
4.8 CARACTERIZAÇÃO DA FASE SÓLIDA	69
4.8.1 Caracterização da fase sólida do paracetamol	69
4.8.2 Caracterização da fase sólida da nicotinamida	75
Capítulo 5.	81
5. Conclusões Finais e Propostas para Trabalhos Futuros	81
REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	83
Anexos	92
Anexo A: Curvas de Calibração	92
Anexo B: Dados de Solubilidade e Modelos Termodinâmicos	101
Anexo C: Microscopia Eletrônica de Varredura	117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula Estrutural do paracetamol.....	19
Figura 2 - Fórmula Estrutural da nicotinamida	21
Figura 3 – Concentração de paracetamol em água, etanol e propileno glicol à 20°C de 4h a 54h	38
Figura 4 – Concentração de nicotinamida em água e propileno glicol à 20°C de 6h a 72h	39
Figura 5 - Curva de solubilidade Água – etanol – paracetamol em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Experimental, (B) Apelblat, (C) Wilson, (D) UNIQUAC, (E) NRTL, (F) λh.	46
Figura 6 - Curva de solubilidade Água – propileno glicol – paracetamol em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Experimental, (B) Apelblat, (C) Wilson, (D) UNIQUAC, (E) NRTL, (F) λh.	47
Figura 7 - Curva de solubilidade Água – etanol – nicotinamida em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Experimental, (B) Apelblat, (C) Wilson, (D) UNIQUAC, (E) NRTL, (F) λh	48
Figura 8 - Curva de solubilidade Água – Propileno glicol – nicotinamida em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Experimental, (B) Apelblat, (C) Wilson, (D) UNIQUAC, (E) NRTL, (F) λh	49
Figura 9 - Curva 2 de solubilidade Água – etanol – paracetamol em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Wilson, (B) UNIQUAC, (C) NRTL, (D) λh.	54
Figura 10 - Curva 2 de solubilidade Água – propileno glicol – paracetamol em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Wilson, (B) UNIQUAC, (C) NRTL, (D) λh	54
Figura 11 - Curva 2 de solubilidade Água – etanol – nicotinamida em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Wilson, (B) UNIQUAC, (C) NRTL, (D) λh	55
Figura 12 - Curva 2 de solubilidade Água – etanol – nicotinamida em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Wilson, (B) UNIQUAC, (C) NRTL, (D) λh.	55
Figura 13 – Gráfico do paracetamol de Ln X vs (1/T – 1/T _{hm}).....	60
Figura 14 - Gráfico da nicotinamida de Ln X vs (1/T – 1/T _{hm}).....	61
Figura 15 – Dados de solubilidade de paracetamol em água-etanol obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com BUSTAMANTE (1995) (símbolos vazados). ■ para 20°C, ● para 25°C, ◆ para 30°C, ▼ para 35°C, ♠ para 40°C.	63

Figura 16 - Dados de solubilidade de paracetamol em água-propileno glicol obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com JIMÉNEZ (2006) (símbolos vazados). ■ para 20°C, ● para 25°C, ◆ para 30°C, ▼ para 35°C, ◆ para 40°C.	63
Figura 17 – Dados de solubilidade da Nicotinamida em água-etanol obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com Hamedi e colaboradores (2007) (símbolos vazados) a 30°C.	64
Figura 18 - Dados de solubilidade da Nicotinamida em água obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com Wu colaboradores (2014) (símbolos vazados) em temperaturas de 15°C a 50°C.	65
Figura 19 - Dados de solubilidade da Nicotinamida em etanol obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com Ouyang e colaboradores (2018) (símbolos vazados) em temperaturas de 10°C a 50°C.	65
Figura 20 – Análise de pH e condutividade. ▲ paracetamol-água-etanol, ▼ água-etanol	66
Figura 21 – Análise de pH e condutividade. ▲ paracetamol-água-ppg, ▼ água-ppg....	67
Figura 22 – Análise de pH e condutividade. ▲ nicotinamida-água-etanol, ▼ água-etanol	68
Figura 23 – Análise de pH e condutividade. ▲ nicotinamida-água-propilenoglicol, ▼ água-propileno glicol.....	68
Figura 24 - MO com ampliação de 100x dos cristais de paracetamol em sistema Água – etanol. (A) Água, (B) Ag - Et 25%, (C) Ag – Et 50%, (D) Ag – Et 75%, (E) etanol, (F) paracetamol comercial.....	70
Figure 25 – MEV dos cristais de paracetamol (A) Água (B) Ag– Et50% (C) Etanol....	71
Figura 26 - MO com ampliação de 100x dos cristais de paracetamol em sistema Água – propileno glicol. (A) Água, (B) Ag - PG 25%, (C) Ag – PG 50%, (D) Ag – PG 75%, (E) propileno glicol, (F) paracetamol comercial.....	72
Figure 27 - MEV dos cristais de paracetamol (A) Água (B) Ag– PG50% (C) PG.....	73
Figura 28 - Análises de difração de raios X dos cristais de paracetamol comercial, suspensos em água, em etanol, em propileno-glicol e na mistura de 25% de água e 75% de etanol em massa.	74
Figura 29 - Nicotinamida em sistema Água – Etanol. (A) Água, (B) Ag - Et 25%, (C) Ag – Et 50%, (D) Ag – Et 75%, (E) Etanol, (F) Nicotinamida comercial.	75
Figura 30 - Nicotinamida em sistema Água – Propileno Glicol. (A) Água, (B) Ag - PG 25%, (C) Ag – PG 50%, (D) Ag – PG 75%, (E) Propileno Glicol, (F) Nicotinamida comercial.	76
Figura 31 - Análises de difração de raios X dos cristais de nicotinamida para todos os sistemas solventes.....	78
Figure 32 – DRX nicotinamida 10° a 30°	79

Figure 33 – DRX nicotinamida 30° a 60°	80
Figura A.1 – Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água.....	92
Figura A.2 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e etanol 25% m/m.	92
Figura A.3 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e etanol 50% m/m.	93
Figura A.4 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e etanol 75% m/m.	93
Figura A.5 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em etanol.	94
Figura A.6 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e propileno glicol 25% m/m.....	94
Figura A.7 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e propileno glicol 50% m/m.....	95
Figura A.8 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e propileno glicol 75% m/m.....	95
Figura A.9 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em propileno glicol.....	96
Figura A.10 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água.....	96
Figura A.11 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e etanol 25%.....	97
Figura A.12 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e etanol 50%.....	97
Figura A.13 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e etanol 75%	98
Figura A.14 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em etanol	98
Figura A.15 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e propileno glicol 25%	99
Figura A.16 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e propileno glicol 50%	99
Figura A.17 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e propileno glicol 75%	100
Figura A.18 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em propileno glicol.....	100

Figura C 1 – MEV água-paracetamol 1	117
Figura C 2 – MEV água-paracetamol 2.....	117
Figura C 3 – MEV etanol-paracetamol 1.....	117
Figura C 4 – MEV etanol-paracetamol 2.....	118
Figura C 5 – MEV água-etanol 50% - paracetamol 1	118
Figura C 6 - MEV água-etanol 50% - paracetamol 2.....	118
Figura C 7 – MEV PG-paracetamol 1	119
Figura C 8 – MEV PG-paracetamol 2	119
Figura C 9 - MEV água-PG 50% - paracetamol 1.....	119
Figura C 10 - MEV água-PG 50% - paracetamol 2.....	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Solubilidade experimental (fração molar) do paracetamol em sistema água-etanol e água-propileno glicol	40
Tabela 2 - Solubilidade experimental (fração molar) da nicotinamida em sistema água-etanol e água-propileno glicol	41
Tabela 3 - Parâmetros de interação pela literatura - Água (1) – etanol (2) – PG (2).....	42
Tabela 4 - Parâmetros estimados com os dados experimentais deste trabalho para solventes puros, paracetamol (1) – solvente (2)	43
Tabela 5 - Parâmetros estimados com os dados experimentais deste trabalho para solventes puros, nicotinamida (1) – solvente (2).....	44
Tabela 6 - Parâmetros de Apelblat para o paracetamol em diferentes concentrações em sistemas água-etanol e água-PG.	45
Tabela 7 - Parâmetros de Apelblat para nicotinamida em diferentes concentrações em sistemas água-etanol e água-PG.	45
Tabela 8 - ADD Médio e Máximo dos modelos utilizados com os parâmetros da literatura em relação aos dados experimentais para o Paracetamol	50
Tabela 9 - ADD Médio e Máximo dos modelos utilizados com os parâmetros da literatura em relação aos dados experimentais para a nicotinamida	51
Tabela 10 - Parâmetros Água (1) – Solvente (2) determinadas neste trabalho para o paracetamol.....	53
Tabela 11 - Parâmetros Água (1) – Solvente (2) determinadas neste trabalho para a nicotinamida	53
Tabela 12 - ADD Médio e Máximo dos modelos utilizados com os parâmetros deste trabalho em relação aos dados experimentais para o Paracetamol	56
Tabela 13 - ADD Médio e Máximo dos modelos utilizados com os parâmetros deste trabalho em relação aos dados experimentais para a nicotinamida	57
Tabela 14 - Funções Termodinâmicas relativas ao processo de mistura do Paracetamol (1) – água (2) – Etanol (3) / PG (3) pela equação de Apelblat	59
Tabela 15 - Funções Termodinâmicas relativas ao processo de mistura do paracetamol (1) – água (2) – etanol (3) / PG (3) pelos dados experimentais	60
Tabela 16 - Funções Termodinâmicas relativas ao processo de mistura da nicotinamida (1) – água (2) – Etanol (3) / PG (3) pela equação de Apelblat	61

Tabela 17 - Funções Termodinâmicas relativas ao processo de mistura do paracetamol (1) – água (2) – etanol (3) / PG (3) pelos dados experimentais	61
Tabela B.1 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos literatura em sistema água-etanol-paracetamol.....	101
Tabela B.2 – Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos literatura em sistema água-PG-paracetamol	103
Tabela B.3 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos dados experimentais em sistema água-etanol-paracetamol.....	105
Tabela B.4 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos dados experimentais em sistema água-PG-paracetamol	107
Tabela B.5 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos literatura em sistema água-etanol-nicotinamida	109
Tabela B.6 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos literatura em sistema água-PG-nicotinamida	111
Tabela B.7 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos dados experimentais em sistema água-etanol-nicotinamida	113
Tabela B.8 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos dados experimentais em sistema água-PG-nicotinamida	115

Capítulo 1.

1. INTRODUÇÃO

As descobertas de medicamentos capazes de combater doenças constituem uma das maiores realizações da humanidade, diminuindo drasticamente a mortalidade e melhorando a expectativa de vida da população (BEZERRA, 2016). Como característica peculiar, a indústria farmacêutica tem sua influência tanto no âmbito econômico quanto na esfera social (SILVA; CALIARI, 2017).

O setor farmacêutico industrial no cenário nacional têm se posicionado com uma nova conformação estrutural, gerando uma maior relevância as empresas nacionais e novas possibilidades de desenvolvimento (SILVA; CALIARI, 2017). Em 2014, Caliari e Rapini descreviam que as principais fontes de financiamento para inovação no setor farmacêutico vem, em sua maioria, pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e da Fundações de Assistência à Pesquisas Estaduais (FAPs) (CALIARI; RAPINI, 2016), demonstrando o impacto da pesquisa sobre este ramo de desenvolvimento ao cenário nacional.

De acordo com o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira de 2012, o insumo farmacêutico ativo, ou princípio ativo farmacêutico (PAF), é definido como: “substância química ativa, fármaco, droga ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa na qual se administra”. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012) Apenas em sua segunda edição há um total de 172 ativos farmacêuticos citados.

Entre as principais propriedades de um PAF está a biodisponibilidade, que pode ser definida como a fração de uma dose de um princípio ativo absorvida que atinge a circulação sistêmica e se torna disponível no local de ação. Esta propriedade depende

de vários fatores, sendo um dos principais a solubilidade em meios aquosos (SINGH; SAYYAD; SAWANT, 2010).

Drogas que apresentam baixa solubilidade em água apresentam uma taxa de dissolução baixa, geralmente levando a uma baixa absorção pelo organismo e assim uma baixa biodisponibilidade quando ingerida por via oral (PAWAR; BARHATE, 2019).

Mais de 90% dos fármacos são administrados por via oral, tornando a maior parte do perfil farmacocinético destes medicamentos dependentes da solubilidade em meio aquoso. Entre os medicamentos aprovados de 1995 a 2012 mais de 90% apresentam um perfil de baixa solubilidade, sendo um dos fatores que constituem um dos principais desafios da indústria farmacêutica (SIKARRA *et al.*, 2012).

O sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) é um sistema experimental criado para classificar drogas em relação à sua permeabilidade e solubilidade, a priori voltado para drogas de uso oral, e tem sido cada vez mais utilizado pela indústria no desenvolvimento de produtos, sendo uma ferramenta importante no desenvolvimento de fármacos. De acordo com a The Lubrizol Corporation (2019) o sistema é dividido em 4 categorias que correlacionam a permeabilidade com a solubilidade e indicam uma boa ou má aplicação de um PAF.

O paracetamol é um fármaco altamente empregado, sendo um dos analgésicos mais utilizados a nível mundial, possui venda livre, é barato e com perfil de segurança favorável. Assim, ele é um PAF já bem conhecido (GRANBERG; RASMUSON, 1999; MARUJO, 2011). Já classificado quanto ao BCS, o paracetamol está presente na classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade) (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004). Entretanto, outros estudos avaliam este PAF como sendo de baixa solubilidade.

A nicotinamida é uma PAF com alta solubilidade muito estudada como um co-formador na produção de co-cristais, apresentando capacidade de aumentar a solubilidade de outros princípios ativos (DUSZYŃSKA-KRUPA, 2015; SOARES, 2014). No entanto ela pura ainda é pobremente estudada e ainda não classificada dentro da BCS.

Devido aos vários casos referentes a problemas de biodisponibilidade de PAF em relação a sua solubilidade, várias técnicas para aumentar a solubilização destes ativos foram e estão sendo estudadas. Entre as técnicas utilizadas podem ser citadas novas

tecnologias como técnicas de micro emulsão e sistema de entrega de drogas auto emulsificantes. Técnicas de modificação química são as mais comumente aplicadas como a formação de sais, co-cristalização e entre as mais conhecidas o uso de cossolventes (PAWAR; BARHATE, 2019; SIKARRA *et al.*, 2012).

O uso de cossolventes (mistura de solventes) em água pode alterar drasticamente a solubilidade de um determinado ativo (PAWAR; BARHATE, 2019), possibilitando a utilização do ativo em forma de líquido encapsulado (KAWAKAMI, 2012) ou cristalizado a partir da solução e administrado por via oral ou parenteral (GATTANI; MOON, 2019).

É um método vantajoso pela sua velocidade e simplicidade na formulação e produção, sendo eficaz para moléculas eletrolíticas e para moléculas não polares, pois pode alterar a polaridade do solvente. Também permitem solubilizar maiores concentrações de componentes pouco solúveis se comparado a outros métodos (PAWAR; BARHATE, 2019; SINGH; SAYYAD; SAWANT, 2010).

Dentre os estudos sobre a solubilidade do paracetamol em soluções mistas algumas referências apontam um valor máximo de solubilidade deste PAFs em misturas ternárias de água-etanol (BUSTAMANTE; ROMERO; REILLO, 1995; JOUYBAN *et al.*, 2006; ROMERO *et al.*, 1996; SOLTANPOUR; JOUYBAN, 2010), enquanto o mesmo não ocorre na mistura de água-propileno glicol (JIMÉNEZ; MARTÍNEZ, 2006; JOUYBAN *et al.*, 2006). Entretanto, os valores reportados apresentam diferenças significativas, além de um comportamento não usual para o sistema água-etanol, com um valor máximo de solubilidade próximo a 80% (m/m) do álcool. As publicações de Jouyban e colaboradores (2006) e Romero e colaboradores (1996) sugerem uma possível alteração da forma cristalina nessa concentração, embora não reportem uma investigação sobre a estrutura da fase sólida.

Haisa e colaboradores (1974) reportaram a obtenção da forma ortorrômbica (II) do paracetamol por evaporação da solução de etanol. Esse mesmo grupo reporta em 1976 a forma monoclinica (I) obtida de soluções aquosas. Nichols e Frampton (1998) observaram que, dependendo da solução e condições de temperatura utilizadas a forma II pode convergir para forma I do paracetamol, enquanto Espeau e colaboradores (2005) reportam que a forma I pode convergir à forma II quando sob pressão.

Nos estudos sobre a solubilidade da nicotinamida, os dados publicados ainda são muito escassos. Pelo banco de dados da ThermoLit NIST (2016), acessado em fevereiro de 2020, há apenas uma literatura recomendada para solubilidade nicotinamida em água e etanol puros, por Wu et al. (2014), uma para o sistema-solvente água-etanol por Hamed et al. (2007) e nenhuma literatura recomendada para o propileno glicol.

A grande diversidade estrutural da nicotinamida, incluindo seus polimorfos e vários solvatos, ainda é muito pobremente entendida (KIRWAN; ORELLA, 2002; MYERSON; GINDE, 2002). Hamed et al. (2007) reportou uma curva de solubilidade da nicotinamida no sistema água-etanol e atribuiu a não idealidade da curva à alteração da estrutura dos cristais formados em solução sem, entretanto, reportar os dados de caracterização dos cristais.

O conhecimento e uso da termodinâmica é essencial para melhorar o desempenho e qualidade do produto final, podendo utilizar cálculos de comportamento de fases que ajudam a entender e otimizar processos na indústria farmacêutica (SHEIKHOLESLAMZADEH; ROHANI, 2015).

Modelos correlativos, modelos de coeficiente de atividade e modelos preditivos que permitem calcular a solubilidade em condições não reportadas na literatura ou com poucos dados experimentais, são de grande importância, foram desenvolvidos diferentes modelos termodinâmicos para auxiliar na previsão do comportamento de fases de sistemas líquido-líquido e líquido-vapor. No entanto, não existe uma formulação clássica para o comportamento líquido-sólido (DERENZO, 2003), de forma que os modelos capazes de calcular o coeficiente de atividade das misturas líquidas têm sido utilizados para representar os sistemas sólido-líquido, como os modelo de Wilson, NRTL, UNIQUAC, UNIFAC (SHEIKHOLESLAMZADEH; ROHANI, 2015). O ajuste destes modelos nem sempre representam bem o comportamento termodinâmico dos sistemas, de forma que o equilíbrio termodinâmico de sistemas sólido-líquido continua a ser previsto por modelos essencialmente experimentais (DERENZO, 2003).

O modelo de Wilson pode ser utilizado para o cálculo do coeficiente de atividade em soluções com bons resultados. Para misturas binárias não ideais pode ser preferível a modelos robustos como NRTL, por precisar de apenas dois parâmetros, ou ao UNIQUAC, por ser matematicamente mais simples. Além disso, para misturas ternárias

o modelo de NRTL necessita de uma quantidade maior de parâmetros, se tornando ainda mais complexo (OUYANG *et al.*, 2018).

Hojjati e Rohani (2006a) afirma ser preferível a utilização de modelos para predição da solubilidade de fármacos devido à grande quantidade de soluto e tempo necessários para obtenção de dados de solubilidade experimental, sendo o modelo de UNIQUAC bom para correlações em sistemas binários e ternários e em sistemas com moléculas com grande complexidade estrutural e, conseqüentemente, fármacos.

1.1. OBJETIVOS

Dada a importância da solubilidade e das técnicas de aumento da mesma para diferentes ativos farmacêuticos para elucidação, formulação, produção e uso em diferentes tipos de drogas, o presente trabalho tem como base o uso da técnica de mistura de solventes em dois PAF distintos, o paracetamol e a nicotinamida, em dois sistemas solventes, água-etanol e água-propileno glicol. Os resultados obtidos experimentalmente foram comparados a cinco modelos termodinâmicos (Apelblat, λh , Wilson, NRTL, UNIQUAC). Técnicas de microscopia óptica e de difração de raios X foram aplicadas nos cristais formados para verificação de possíveis formações polimórficas.

Capítulo 2.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

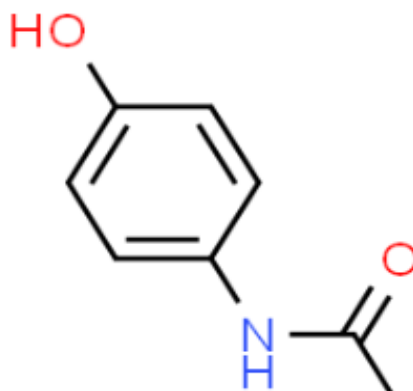
2.1 PARACETAMOL

O paracetamol, ou acetaminofeno (CAS 103-90-2), com massa molecular de 151,16 g/mol, é um dos fármacos mais empregados no mundo, muito importante entre os fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e não seletivos, o qual pode ser associado com outras substâncias. Trate-se de um derivado do *p*-aminofenol utilizado como analgésico e antipirético, com formato de um pó branco inodoro, com grande estabilidade em solução aquosa (ANICETO; FATIBELLO-FILHO, 2002; CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986; GRANBERG; RASMUSON, 1999; SUAREZ; VIEIRA; FATIBELLO-FILHO, 2005; WEBBOOK NIST, 2018).

O fármaco pode ser obtido pela redução do *p*-nitrofenol à *p*-aminofenol e em seguida acetilado por aquecimento de uma mistura de anidrido cético e ácido acético glacial, em seguida pode ser purificado por cristalização com o uso de uma solução hidroalcolica (MARTINELLO, 2005).

O paracetamol ou N- (4-hidroxifenil) etanamida possui também outros nomes: Acetamida, N- (4-hidroxifenil); Acetanilida, 4'-hidroxi-; p- (acetilamino) fenol; p-acetamidofenol; p-hidroxiacetanilida; p-hidroxifenolacetamida; Abensanil; Acamol; Acetagesic; Acetalgin; Acetaminofeno, entre outros (THERMOLIT NIST, 2016). A fórmula molecular do paracetamol é C₈H₉NO₂, cuja fórmula estrutural é apresentada na figura 1.

Figura 1 - Fórmula Estrutural do paracetamol



Fonte: (WEBBOOK NIST, 2018)

Seu pH em soluções aquosas saturadas está entre 5,3 a 6,5 e pKa entre 9,0 a 9,5, sua temperatura de fusão (T_{fus}) é 441,2 K e variação de entalpia de fusão (ΔH_{fus}) igual a 26,02 kJ/mol (MANZO; AHUMADA, 1990; WEBBOOK NIST, 2018).

Segundo CONNORS e colaboradores (1986) o paracetamol é classificado como tendo solubilidade moderada. Contudo, Lindenberg *et al.* (2004), com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), classifica o paracetamol como classe III (altamente solúvel e pouco permeável), enquanto a European Medicines Agency (EMA) (2017) reporta, também pelo sistema de classificação biofarmacêutica, como classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade).

A solubilidade do paracetamol a 25 °C, segundo Vieira (2006), é de 1 g em 70 mL de água, 7 mL de álcool, 40 mL de acetona, 40 mL de glicerina ou 9 mL de propilenoglicol. Segundo o mesmo autor, o paracetamol é dito solúvel em soluções de hidróxido de metal alcalino e insolúvel em benzeno e éter; apresenta a formação de complexos quando solubilizado em polietilenoglicol 400, resultando um aumento da sua solubilização em água e na velocidade de dissolução.

Segundo Ruether e Sadowski (2009), utilizando a estrutura do PAF e dos solventes é possível determinar o comportamento da solubilidade em misturas de solventes binárias e observar um aumento de solubilidade com solventes que poderiam se imaginar como antissolventes, como no caso dos sistemas água-etanol e água-acetona, em que uma pequena adição de água (o pior solvente puro em ambos os casos), aumenta a solubilidade do paracetamol.

2.2 NICOTINAMIDA

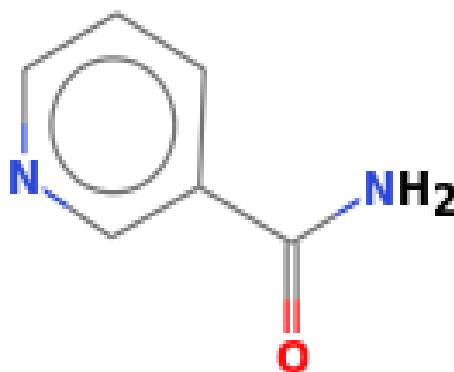
A nicotinamida, (CAS 98-92-0), é um PAF pertencente a um grupo de vitaminas solúveis em água. É uma forma da vitamina B3 com ação essencial dentro da fisiologia das células, incluindo a respiração celular, síntese de esteroides e colesterol, e na manutenção da integridade do genoma (HWANG; SONG, 2017; ZHAI *et al.*, 2018).

É obtida principalmente pela alimentação na ingestão da vitamina B (niacina), no fígado o triptofano pode ser convertido em nicotinamida pela via de quinurenina-antranilato (BAINS *et al.*, 2018). Pode ser produzida a partir do ácido nicotínico no

formato de pó branco cristalino, inodoro e estável, com pH em solução aquosa entre 3,5 e 7 e pKa igual a 3,35 à 20 °C (DUSZYŃSKA-KRUPA, 2015; SOARES, 2014).

A nicotinamida, ou 3-piridinocarboxamida, também possui outros nomes como: p-piridinocarboxamida; Aminicotina; Benicot; Delonin Amida, entre outros. A fórmula molecular da nicotinamida é $C_6H_6N_2O$, com massa molecular igual a 122,12 g/mol e sua fórmula estrutural está apresentada na figura 2 (THERMOLIT NIST, 2016). A nicotinamida funde a 402 K com entalpia de fusão de 26,94 kJ/mol (NIST,2019).

Figura 2 - Fórmula Estrutural da nicotinamida



Fonte: (WEBBOOK NIST, 2018)

Segundo (DUSZYŃSKA-KRUPA, 2015), a nicotinamida é totalmente solúvel em água (1:1 em massa), etanol (1:1,5 em massa) e glicerol (1:10 em massa). Estudos realizados com a nicotinamida apresentam aumento na solubilidade de outros PAF pela sua capacidade de formação de co-cristais como, por exemplo, com a carbamazepina e ibuprofeno (SOARES, 2014).

Há pouca literatura relativa à solubilidade da nicotinamida em diferentes solventes puros e misturas de solventes. Quando pesquisado no banco de dados do ThermoLit NIST (2016), há apenas uma literatura recomendada para solubilidade da nicotinamida em água e etanol (Wu *et al.*, 2014), enquanto que, na mistura água e propileno glicol nenhuma literatura é sugerida.

2.3 SOLUBILIDADE

A solubilidade pode ser definida como o equilíbrio de fases entre dois ou mais componentes; essa condição de equilíbrio é representada pela condição de igualdade entre

os potenciais químicos dos solutos e dos solventes nas duas fases (SCHWARTZ; MYERSON, 2002).

Soluções envolvendo componentes inorgânicos normalmente utilizam água como solvente, pois a maioria dos componentes inorgânicos são iônicos e os fatores determinantes para sua solubilidade baseiam-se em geral nas suas interações iônicas, reação de dissociação e pH. Porém, compostos orgânicos apresentam maior complexidade e podem exigir grandes quantidades de solventes puros ou misturas de solventes (SCHWARTZ; MYERSON, 2002).

Os estudos sobre solubilidade são empregados em diversas áreas da ciência, como, por exemplo, na de extração e separação de componentes, em diversas aplicações industriais, na análise de componentes tóxicos liberados ao meio ambiente e no setor farmacêutico para produção de medicamentos (SOARES, 2017).

Nývlt e colaboradores (2001) apresentam dois métodos para determinar a solubilidade experimentalmente: método politérmico e método isotérmico.

O método politérmico envolve a preparação de uma mistura solvente-soluto com composição conhecida e inicialmente com excesso de soluto dentro de um recipiente fechado sob agitação e controle de temperatura. A amostra é aquecida em uma taxa entre 1 a 5°C/min até que todos os cristais tenham se dissolvido completamente e em seguida é resfriada lentamente até a nucleação dos primeiros cristais. Após esta nucleação, a amostra é aquecida em uma taxa pequena entre 0,1 e 0,2°C/min até atingir a dissolução do último cristal, na temperatura de equilíbrio.

O método isotérmico se dá pelo equilíbrio da solução com excesso de soluto em uma temperatura fixa. São adicionadas pequenas quantidades de solução à amostra em intervalos regulares até o desaparecimento do último cristal.

Uma variante do método isotérmico foi apresentada por (SCHWARTZ; MYERSON, 2002), sugerindo que a solubilidade sempre pode ser determinada pelo método isotérmico com agitação, evitando grandes erros. O método consiste no uso de um reator encamisado com temperatura controlada e constante contendo a mistura de solvente-soluto com soluto em excesso. A mistura é mantida sob agitação até o equilíbrio e, então, retira-se uma amostra do líquido sobrenadante para análise da concentração de soluto.

2.3.1 Solubilidade em fármacos

A solubilidade é provavelmente a propriedade mais importante que se deve conhecer para a produção e purificação de princípios ativos farmacêuticos (PAFs) por cristalização, sendo esta crucial para indústria farmacêutica tanto na separação de produtos intermediários, como na etapa final da sua produção (LIN; ZHANG; CHENG, 2011; RUETHER; SADOWSKI, 2009).

A maior parte dos PAFs têm dimensão de 10 a 100 Daltons e grande diversidade estrutural, tendo ionizáveis e hidrofóbicas. Assim, suas interações entre si, com solventes ou antissolventes, e com cossolutos e impurezas em solução são muito diversas. Suas fases sólidas, incluindo polimorfos (uma mesma espécie química com mais de uma forma cristalina possível) e vários solvatos (formação de cristais com a presença de solvente ligados por natureza física) formados por tais moléculas são ainda muito pobremente entendidas (KIRWAN; ORELLA, 2002; MYERSON; GINDE, 2002; PALOSAARI; LOUHI-KULTANEN; SHA, 2006).

A solubilidade dos PAFs em água é uma das principais propriedades físicas que afeta tanto a rastreabilidade quanto as taxas de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação da droga no organismo (ADME). A estrutura dos cristais formados e sua morfologia também afetam a ação dos fármacos no organismo, além da estabilidade do produto até o momento de uso (Kirwan e Orella, 2002; Delaney, 2005). Florindo (2012) previu o aumento da solubilidade em fluídos biológicos com o aumento da solubilidade em água e verificou também que a redução da temperatura de fusão conduz ao aumento da solubilidade do fármaco.

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) estabelece critérios para solubilidade e permeabilidade dos PAF. O BCS está cada vez mais presente nas indústrias como uma ferramenta para o desenvolvimento de produtos e determinação de bons candidatos para uso clínico. Um princípio ativo classificado como tipo II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) é um mau candidato para uso clínico devido à sua baixa solubilidade, concluindo-se a importância de uma boa solubilidade para os PAFs (THE LUBRIZOL CORPORATION, 2019).

2.3.2 Efeitos da temperatura na solubilidade

A temperatura é dos principais fatores a serem avaliados quando se trata da solubilidade de componentes orgânicos, apresentando na maioria dos casos uma relação proporcional na solubilidade (KIRWAN; ORELLA, 2002).

Três *et al.* (2007) analisou a influência da temperatura na solubilidade do β -caroteno, e observou um aumento proporcional da mesma tanto em solventes puros como em solventes mistos. Estudos feitos para o paracetamol também indicam o aumento da solubilidade do mesmo em diferentes solventes com o aumento da temperatura, como apresentado por Romero S. *et al.* (1996), Smith *et al.* (2011), Shakeel *et al.* (2013), Bhesaniya e Baluja (2014).

Manzo e Ahumada (1990), em seu trabalho com água, etanol e ciclohexano, constataram que a variação de entalpia aumenta com o caráter lipofílico, e a variação de entropia de mistura é maior em solução de ciclohexano com etanol, diminuindo a variação de energia livre de gibbs de excesso, o que o autor relaciona ao aumento do conteúdo etanólico em solução. Assim, os autores concluem que a alteração da solubilidade com a variação da temperatura está relacionada à variação dos componentes entálpicos e entrópicos das mudanças de energia livre, os quais prevêm a afinidade de um soluto por uma única fase. Ainda, é importante considerar a sensibilidade do material em relação a temperatura para evitar a degradação deste (KIRWAN; ORELLA, 2002).

2.3.3 Solubilidade em sistemas multicomponentes

Misturas multicomponentes podem ser utilizadas para diferentes objetivos, podendo requerer diferentes solventes. Uma mistura de dois ou mais componentes pode levar a um aumento na solubilidade do soluto em estudo; esse processo se identifica como cossolvência (Guimarães *et al.*, 2013). Ainda, há casos de misturas de solventes no qual a solubilidade do PAF é alta e outro onde é baixa (antisolvente). A presença desses antissolventes pode ajudar a conduzir a cristalização ao polimorfo desejado, diminuir a capacidade dielétrica e diminuir a solubilidade da solução (KIRWAN; ORELLA, 2001; MYERSON; GINDE, 2002).

Na indústria farmacêutica, o aumento da solubilidade de PAFs é interessante para sua formulação, visto que a baixa solubilidade apresenta desafios nesta área. O uso de

PAFs que se encontram na classe II do BCS aumentou de 30% a 60% e a baixa solubilidade dentro da indústria farmacêutica é um dos temas mais comuns (THE LUBRIZOL CORPORATION, 2019).

O uso de antissolventes líquidos como forma de diminuir a solubilidade também são comumente utilizados na indústria farmacêutica por atingirem mais rápido uma alta supersaturação em comparação aos métodos de resfriamento ou evaporação. Esse método é comumente denominado “drowning-out”, quando ocorre a adição de água em um solvente orgânico para forçar a cristalização (KIRWAN; ORELLA, 2002; SCHWARTZ; MYERSON, 2002; WEY; KARPINSKI., 2002), Apesar de mais ser eficiente que os métodos de evaporação ou resfriamento, estes podem resultar em um aumento no custo do processo de produção.

2.3.4 Biodisponibilidade

A biodisponibilidade pode ser definida como a fração de uma dose administrada de um PAF que é absorvida pelo organismo, atinge a circulação sistêmica e fica disponível no local de ação (SINGH; SAYYAD; SAWANT, 2010), sendo que durante o processo uma porção é eliminada pelo organismo devido aos processos de ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção).

Esta propriedade depende de muitos fatores, se tornando muito complexa, mas entre os principais estão a capacidade do fármaco de atravessar as membranas lipofílicas e sua solubilidade em meio aquoso (AMIDON; PING; LIZABETH, 2001). Ela se torna uma problemática dentro da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos fármacos, pois boa parte dos PAFs, como visto anteriormente, possuem reduzida solubilidade em água, precisando então de modificações físico-químicas ou de aplicações tecnológicas na sua formulação para superar a baixa solubilidade.

Métodos para aumento da biodisponibilidade de PAF no organismo normalmente envolvem modificações físico-químicas destes. Kawakami (2012) conclui em seu trabalho que o uso de co-cristais e de formas metaestáveis não são uma solução tão simples de serem abordadas e que o uso de PAF em forma de sal são mais eficientes que ambos. Pawar e Barhate (2019) em sua revisão bibliográfica afirmam que o método de cossolvência consegue aumentar a solubilidade de uma quantidade maior de componentes, além de ser um método mais simples e rápido.

2.4 POLIMORFISMO

O polimorfismo pode ser definido como a capacidade de uma única espécie química de existir em mais de uma única estrutura cristalina (MYERSON; GINDE, 2002; PALOSAARI; LOUHI-KULTANEN; SHA, 2006), enquanto o pseudopolimorfismo, ou solvatomorfismo, ocorre quando há a cristalização do soluto com o solvente, como na formação de um hidrato em soluções aquosas e solvatos quando em outros solventes; a ligação entre o solvente e o soluto é de natureza física e não estão quimicamente ligados (PALOSAARI; LOUHI-KULTANEN; SHA, 2006).

Mesmo que compostos polimórficos possam ter a mesma natureza química, suas propriedades físico-químicas podem ser distantes entre si. Entre as diversas propriedades estão a densidade, capacidade calorífica, ponto de fusão, condutividade térmica, propriedades elétricas e ópticas, dureza, solubilidade, reatividade no estado sólido, estabilidade física e química (DE ARAUJO *et al.*, 2012; MYERSON; GINDE, 2002). Entre estas propriedades, aquelas de grande relevância para a indústria farmacêutica estão a variação entre os pontos de fusão e a dissolução entre os polimorfos (PALOSAARI; LOUHI-KULTANEN; SHA, 2006).

Devido à alteração de propriedades físicas e químicas entre as estruturas polimórficas, a segurança dos fármacos é posta em risco, se tornando um fator de grande relevância nos testes de drogas genéricas, além de poder interferir nas propriedades de direitos fundamentais e intelectuais dos fármacos (GAO *et al.*, 2017).

A princípio, deve-se considerar que todo o fármaco pode apresentar capacidade de formar polimorfos, mas devido às barreiras cinéticas e termodinâmicas, nem sempre é possível a formação de polimorfos (DE ARAUJO *et al.*, 2012). Chieng, Rades e Aaltonen (2011), em sua revisão sobre polimorfismo, afirmam que cerca de 80% a 90% dos compostos orgânicos são capazes de existirem em formas polimórficas. Stahly (2007) realizou um levantamento sobre polimorfos utilizando 245 compostos, encontrando que 90% apresentaram múltiplas formas cristalinas e não cristalinas e cerca de 50% exibiram polimorfismo.

Formas polimórficas podem ser um problema para indústria farmacêutica, visto que suas propriedades físico-químicas são alteradas e conseqüentemente suas ações no organismo sofrem modificações. A forma menos estável é normalmente a primeira a

cristalizar e depois sofrer alterações ao longo do tempo (KIRWAN; ORELLA, 2002). Os polimorfos também podem ser utilizados como estratégia na indústria farmacêutica para aumentar a solubilidade de um determinado ativo farmacêutico, sendo utilizadas formas metaestáveis (mais solúveis) ou estáveis (SIKARRA *et al.*, 2012).

Segundo Peterson *et al.* (2002) o paracetamol apresenta três formas polimórficas, sendo que a forma III foi apenas encontrada por microscopia térmica. A forma I, monoclinica, foi publicada pela primeira vez em Haisa *et al.* (1976) em solução aquosa com estabilidade em baixas pressões, enquanto a forma II, ortorrômbica, foi publicada pela primeira vez em Haisa *et al.* (1974) em solução etanólica com estabilidade em altas pressões (ESPEAU *et al.*, 2005). Heng e Williams (2006) determinaram a complexidade da superfície cristalina dos cristais de paracetamol; ambas as formas apresentaram comportamento muito distintos, concluindo que não é possível inferir suposições de uma das formas com base na outra.

As estruturas polimórficas da nicotinamida começaram a ser discutidas em 2001 a partir das evidências da análise de DSC em Hino *et al.* (2001), que determinaram quatro formas polimórficas para a nicotinamida, e até 2010 já haviam sido determinadas 27 estruturas de co-cristais contendo nicotinamida (LI; BOURNE; CAIRA, 2011).

O polimorfismo pode ser avaliado pelo estudo da solubilidade que consiste na determinação da solubilidade na pré-formulação, obtenção da curva de solubilidade em função da temperatura e na avaliação da transição de fases mediadas por solventes (CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011), constituindo desafios experimentais para baixas solubilidades as quais se limitam, entre outros fatores, principalmente pela dificuldade de atingir o equilíbrio termodinâmico entre as fases sólidas e líquidas (KIRWAN; ORELLA, 2002).

Para o estudo das diferentes estruturas polimórficas, podem ser utilizadas as técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria, difração de raios X (DRX), espectroscopia RAMAN e NMR (CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011).

2.5 MODELAGEM TERMODINÂMICA

Dentre os modelos termodinâmicos, pode-se citar os que representam dados de solubilidade em um determinado solvente para várias temperaturas, os quais aqui se entendem como modelos correlativos, modelos de Apelblat e λh (JOUYBAN, 2019).

Os modelos termodinâmicos, os quais aqui se entendem como modelos não correlativos, aplicáveis para determinação do coeficiente de atividade, são de grande importância para prever a solubilidade de sólidos em solventes puros e mistos. Estes modelos podem ser agrupados em duas categorias: modelos que necessitam de muitos dados experimentais (semipreditivos) e modelos que utilizam apenas propriedades químicas fundamentais das moléculas e poucos dados experimentais (preditivos). Entre os modelos semipreditivos de coeficiente de atividade de líquido estão os modelos de Wilson, NRTL e UNIQUAC (MIRMEHRABI; ROHANI; PERRY, 2006; SHEIKHOLESLAMZADEH; ROHANI, 2015).

2.5.1 Apelblat modificado

O modelo de Apelblat Modificado é uma equação desenvolvida com o intuito de determinar uma relação entre a solubilidade e a temperatura do sistema, originalmente desenvolvido para estudo da solubilidade de compostos orgânicos de importância biológica e industrial (APELBLAT; MANZUROLA, 1999). Este é o mesmo modelo desenvolvido por Nývlt et al (1985), e apresentado no livro “The kinetics of industrial crystallization”.

É um modelo correlativo, classificado como semiempírico (YANG *et al.*, 2013), capaz de determinar a solubilidade de um determinado sistema com concentração de solvente conhecida para qualquer temperatura. Proveniente de um ajuste da equação de Von't Hoff que tem sido muito utilizado, a equação ajustada de Von't Hoff e a equação geral do modelo de Apelblat modificado estão expressas nas equações 1 e 2 (APELBLAT; MANZUROLA, 1999; YANG *et al.*, 2013).

Equação 1

$$\left[\frac{\partial \ln(m/m^o)}{\partial \frac{1}{T}} \right] + \left\{ \frac{\partial \ln(\gamma)}{\partial \ln(m/m^o)} \right\} = - \frac{\Delta_{sol} H_m}{\{RT(1-hmM_1)\}}$$

Onde $\Delta_{sol}H_m$ é a entalpia molar da solução, R é a constante ideal dos gases, M_1 é a massa molar, T é a temperatura da solução, m e λ são a molaridade do soluto e o coeficiente de atividade, respectivamente.

Equação 2
$$\ln(x) = A + B \frac{1}{T} + C \ln(T)$$

Onde A, B e C são constantes empíricas. Fazendo uma correlação entre as equações os valores de A e B representam a variação do coeficiente de atividade e a não idealidade da solução real, o parâmetro C representa o efeito da temperatura na entalpia (YANG *et al.*, 2013). Ainda, é possível negligenciar o coeficiente de atividade não conhecido do sistema e determinar a entalpia aparente de solução, assim como a entropia do sistema idealizado (APELBLAT; MANZUROLA, 1999; HOJJATI; ROHANI, 2006b; SHAKEEL *et al.*, 2013). As equações para entalpia e entropia aparentes de soluções estão expressas nas equações 3 e 4, onde: $a = R*B$ e $b = R*C$.

Equação 3
$$\Delta H_{sol}^* = bT - a$$

Equação 4
$$\Delta S_{sol} = b - \frac{a}{T}$$

Entre outras literaturas, o modelo de Apelblat foi utilizado por HOJJATI e ROHANI (2006b) em sistema água-paracetamol, por BALUJA e TALAVIYA (2016) para a dihidropiridina e por (OUYANG *et al.*, 2018) para nicotinamida em diferentes solventes puros. Nos quais o ajuste se apresentou adequado aos dados reportados em todos os trabalhos citados.

2.5.5 Equação de λh (Modelo de Buchowski)

O modelo de Buchowski, também chamado em muitos trabalhos como “equação λh ”, ou apenas “Modelo λh ”, foi desenvolvido em 1980 para representar misturas com a presença de uma fase sólida em equilíbrio, apresentando boa representatividade dos dados experimentais (BUCHOWSKI; KSIAZCZAK; PIETRZYK, 1980). A equação de λh está expressa na equação 5.

Equação 5
$$\ln \left(1 + \frac{\lambda(1-x_A)}{x_A} \right)_{sat} = \lambda h \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right)$$

Em que, λ é o parâmetro que representa a não idealidade da solução saturada e h representa a variação de entalpia do sistema. Ambos os parâmetros podem ser ajustados por um método de otimização não linear (BUCHOWSKI; KSIAZCZAK; PIETRZYK, 1980).

O modelo de λh para sistemas multicomponentes foi proposto por Zhu, Yu e He em (1999), incorporando a regra de mistura aos parâmetros obtidos para soluções binárias e determinando um parâmetro k_{ij} como uma interação entre os solventes.

A regra de mistura para sistemas de solventes binários está expressa nas equações 6 e 7.

$$\text{Equação 6} \quad h = h_1(x_1^0)^2 + 2(1 - k_{12})(x_1^0)(x_2^0)\sqrt{h_1 h_2} + h_2(x_2^0)^2$$

$$\text{Equação 7} \quad \lambda = \lambda_1(x_1^0)^2 + 2(1 - k_{12})(x_1^0)(x_2^0)\sqrt{\lambda_1 \lambda_2} + \lambda_2(x_2^0)^2$$

Em que o valor de k_{12} pode ser considerado igual a 0 para solventes não alcóolicos, enquanto para solvente alcóolicos pode ser considerado igual a 0,453, o qual também foi determinado através de dados experimentais (ZHU; YU; HE, 1999).

2.5.2 Wilson

O modelo de Wilson foi desenvolvido utilizando o novo o conceito de composição local chegando a uma nova expressão para representar sistemas de equilíbrio líquido-vapor de n componentes com $n(n-1)$ parâmetros. Além de já ter sido utilizado em sistemas de equilíbrio líquido – líquido e sólido – líquido (WILHELM et al., 2007; WILSON, 1964)

A equação genérica da energia de Gibbs em excesso para o modelo de Wilson, equação 8, pode ser definida para Lei de Henry no limite de $x_i = 0$ e para Lei de Raoult no limite de $x_i = 1$ (WILSON, 1964).

$$\text{Equação 8} \quad \frac{\bar{G}^E}{RT} = - \sum_i x_i (1 - \sum_j x_j \Lambda_{ji})$$

A equação para o coeficiente de atividade pelo modelo de Wilson para sistemas multicomponentes, a partir da equação 5, pode ser descrito como apresentado na equação

9 (ORYE; PRAUSNITZ, 1965; POLING; PRAUSNITZ; O'CONNEL, 2000; WILSON, 1964).

Equação 9
$$\ln \gamma_k = -\ln\left(\sum_{j=1}^N x_j \Lambda_{kj}\right) + 1 - \sum_{i=1}^N \left(\frac{x_i \Lambda_{ik}}{\sum_{j=1}^N x_j \Lambda_{ij}}\right)$$

em que x é a fração molar dos componentes do sistema e Λ é o parâmetro de Wilson relacionado com o volume molar dos componentes puros, que pode ser determinado para equação 10.

Equação 10
$$\Lambda_{ij} = \frac{v_{ji}}{v_{ij}} \exp\left(-\frac{\Delta\lambda_{ij}}{RT}\right)$$

no qual v é o volume molar dos componentes puros e $\Delta\lambda$ é energia de interação entre as moléculas do sistema. A variação de $\Delta\lambda$ pela temperatura pode ser negligenciada sem erros significativos (ENGLEZOS; KALOGERAKIS, 2001).

Algumas vantagens para o modelo de Wilson são: a não dependência dos parâmetros com temperatura, se for considerado um pequeno intervalo de temperatura, a necessidade de apenas dois parâmetros de interação, ser matematicamente mais simples que outros modelos atuais, sendo assim provavelmente o modelo mais útil para soluções binárias fortemente não ideais de álcool com hidrocarbonetos (ORYE; PRAUSNITZ, 1965; POLING; PRAUSNITZ; O'CONNEL, 2000; SHEIKHOESLAMZADEH; ROHANI, 2015).

2.5.3 NRTL

O modelo de NRTL é um modelo de coeficiente de atividade derivado de uma combinação da teoria de composição local de Wilson modificada, por um parâmetro “ α ” que representa a não aleatoriedade da mistura, e da teoria dos dois – líquidos de Scott (SCOTT, 1956). A equação modificada da teoria de Wilson e a equação da teoria de Scott estão expressas nas equações 11 e 12 (RENON; PRAUSNITZ, 1968).

Equação 11
$$\frac{x_{21}}{x_{11}} = \frac{x_2 \exp(-\alpha_{12}g_{21}/RT)}{x_1 \exp(-\alpha_{12}g_{11}/RT)}$$

Equação 12
$$g^E = x_1 x_2 (g_{21} - g_{11}) + x_2 x_{12} (g_{12} - g_{22})$$

Aplicando a relação de $x_{ij} + x_{ji} = 1$ na equação 8, o coeficiente de atividade do modelo de NRTL é obtido, expresso na equação 13.

$$\text{Equação 13} \quad \ln(\gamma_i) = \frac{\sum_j G_{ji} X_j}{\sum_k G_{ki} X_k} + \sum_j \frac{x_j G_{ij}}{\sum_k G_{kj} x_k} \left(\tau_{ij} - \frac{\sum_k x_k \tau_{kj} G_{kj}}{\sum_k G_{kj} x_k} \right)$$

O modelo possui três parâmetros determinados a partir da regressão dos dados experimentais do sistema binário (GEBREYOHANNES; NEELY; GASEM, 2014a). Os parâmetros de interação são $\alpha_{ij} = \alpha_{ji}$, Δg_{ij} e Δg_{ji} que serão utilizados nas equações 14 e 15 e o valor de α_{ij} pode variar entre 0,2 e 0,47 (ENGLEZOS; KALOGERAKIS, 2001; POLING; PRAUSNITZ; O'CONNEL, 2000).

$$\text{Equação 14} \quad G_{ij} = \exp(-\alpha_{ij} \tau_{ij})$$

$$\text{Equação 15} \quad \tau_{ij} = \frac{\Delta g_{ij}}{RT}$$

O modelo de NRTL tem sido muito utilizado e apresenta uma representação precisa de sistemas altamente não ideais para equilíbrio líquido – vapor e líquido – líquido com boa representatividade para sistemas parcialmente miscíveis e já foi utilizado muitas vezes em sistemas com equilíbrio sólido – líquido (COUTINHO, 1999; LUO et al., 2019; WANG et al., 2019). Mesmo sendo um modelo de três parâmetros, ainda é matematicamente mais simples que outros modelos como da UNIQUAC (GEBREYOHANNES; NEELY; GASEM, 2014b; POLING; PRAUSNITZ; O'CONNEL, 2000; PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1998; WILHELM et al., 2007).

2.5.4 UNIQUAC

A equação universal quase-química (UNIQUAC) foi desenvolvida por Abrams D.S e Prausnitz J.M em 1975 como uma equação capaz de gerar uma boa representação para sistemas de equilíbrio líquido-vapor e de equilíbrio líquido-líquido tanto para misturas binárias como multicomponentes (ABRAMS; PRAUSNITZ, 1975).

Ao contrário do modelo de NRTL, o modelo de UNIQUAC utiliza apenas dois parâmetros de interação, independente do sistema ser binário ou multicomponente. Matematicamente é mais complexo que os modelos de Wilson e NRTL com a introdução da parte combinatória na equação, que leva em consideração os efeitos do tamanho e

geometria da molécula (ABRAMS; PRAUSNITZ, 1975; POLING; PRAUSNITZ; O'CONNEL, 2000).

O modelo de UNIQUAC vem da extensão do modelo de GUGGENHEIM (1952), com a utilização do conceito de composição local de Wilson (1964). A equação final para o modelo de UNIQUAC é separada em duas partes, a combinatória e a residual. A parte combinatória não carrega nenhum parâmetro binário ajustável e contém duas variáveis de composição, a fração média de área (θ) e a fração média de segmento ϕ , enquanto a parte residual carrega apenas uma variável de composição θ e dois parâmetros binários ajustáveis (ABRAMS; PRAUSNITZ, 1975). As equações do modelo de UNIQUAC para sistemas multicomponentes estão expressas nas equações 16 a 18 (PERES, 1996).

Equação 16
$$\ln(\gamma) = \ln(\gamma_i^C) + \ln(\gamma_i^R)$$

Equação 17
$$\ln(\gamma_i^C) = \ln\left(\frac{\phi_i}{x_i}\right) + \frac{z}{2}q_i \ln\frac{\theta_i}{\phi_i} + l_i - \frac{\phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j$$

Equação 18
$$\ln(\gamma_i^R) = q_i \left[1 - \ln\left(\sum_j \theta_j \tau_{ji}\right) - \sum_j \frac{\theta_j \tau_{ij}}{\sum_k \theta_k \tau_{kj}} \right]$$

Em que, $\phi_i = \frac{x_i r_i}{\sum_j x_j r_j}$; $\theta_i = \frac{x_i q_i}{\sum_j x_j q_j}$; $l_i = \frac{z}{2}(r_i - q_i) + 1 - r_i$ e $\tau_i = \exp\left(\frac{a_{ij}}{T}\right)$.

Os parâmetros q_i e r_i são parâmetros de estruturais dos componentes puros, τ_i um ajuste dos parâmetros binários com a temperatura, z é o número de coordenação entre 6 e 12 que normalmente pode ser adotado com valor igual a 10 (ABRAMS; PRAUSNITZ, 1975; PERES; MACEDO, 1997).

Grunbauer, Meere e Rooij, (1986) optaram pelo modelo UNIQUAC por ser o melhor modelo de composição local publicado na época e concluíram ser um método extremamente útil. Hojjati e Rohani, (2006a) utilizaram o modelo de UNIQUAC para representar a solubilidade de paracetamol em água pura e isopropanol puro, apresentando boas correlações para ambos os solventes puros.

Capítulo 3.

3. MATERIAIS & MÉTODOS

3.1 SEÇÃO EXPERIMENTAL

3.1.1 Materiais

Para os ensaios experimentais foram utilizados água desmineralizada, etanol com pureza de 99,81% em massa (NEON, Brasil) e propileno glicol com pureza de 99,5% em massa (LABSYNTH, Brasil). O paracetamol foi obtido comercialmente na pureza de 99,3% em massa (ANQIU LU'AN PHARMA, China) e a nicotinamida obtida comercialmente no teor de 99,5% (AMSAL CHEM).

3.1.2 Análise de solubilidade

A solubilidade foi medida experimentalmente pelo método isotérmico (SCHWARTZ; MYERSON, 2002). Foram avaliadas as condições de concentração do sistema-solvente contendo uma mistura aquosa com 0%, 25%, 50%, 75% e 100% de etanol ou propileno glicol, nas temperaturas de 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C e 50°C. Todas as condições propostas foram avaliadas em triplicata.

Quantidades desejadas de cada solvente, medidos em balança analítica QUIMIS modelo 0500B210C, com precisão de 0,1 mg, foram misturadas para o preparo do sistema solvente. Às soluções, foram adicionadas quantidades de PAF em excesso, de modo que permanecesse uma suspensão (presença de sólido) no sistema. As suspensões foram mantidas em Erlenmeyers sob agitação com temperatura constante em shaker termostatizado SOLAB por 48h, no mínimo. O tempo de agitação necessário para se atingir o equilíbrio foi determinado experimentalmente por ensaio específico de dissolução. Em seguida, as suspensões foram mantidas em repouso àquela temperatura constante por 4h para decantação da fase sólido. Amostras do líquido sobrenadante foram coletadas em triplicata para medição da concentração, e amostras do sólido foram coletadas por filtração para caracterização (microscopia óptica, microscopia eletrônica de varredura e difração de raios X).

As análises de concentração das soluções foram feitas pelo método de refratometria, utilizado por Crestani e colaboradores (2013). Previamente se obteve uma correlação

entre o índice de refração (IR) e a composição da solução de cada um dos solutos nos diferentes solventes empregados em temperatura fixa de 55°C. Todas as amostras líquidas foram retiradas com o uso de uma seringa pré-aquecida, para evitar formação de sólido na seringa durante a amostragem. As amostras foram adicionadas a frascos Eppendorfs e aquecidas até 55°C. O IR foi então medido em refratômetro tipo ABBE da Analytikjena e a concentração determinada a partir das correlações obtidas para o mesmo refratômetro. As curvas de calibração foram feitas com 5 a 9 pontos a obter um $R^2 > 99,00\%$, conforme apresentado no apêndice.

3.1.3 Análise de pH e condutividade

Para as análises de pH e condutividade foram preparadas soluções com a mesma concentração de PAF em todos os sistemas solventes estudados, em triplicata. As soluções foram lidas em temperatura ambiente (20°C). O medidor de pH utilizado foi o pH metro microprocessado de bancada modelo Q400MT da QUIMIS, e o medidor de condutividade utilizado foi o condutivímetro modelo Tec-4MP da TECNAL. Ambos os equipamentos foram previamente calibrados com suas respectivas soluções padrões.

3.1.4 Caracterização da fase sólida

A caracterização das fases cristalinas presentes do paracetamol foi realizada análise de difração de raios X no equipamento Bruker D8, equipado com detector de cintilação e monocromador de grafite. As análises foram realizadas com passo de 0,025°, 10 segundos por passo, 1080W de radiação Cu- α , fendas divergente e de espalhamento de 2,0mm (aproximadamente 1°), fenda de recepção de 0,4mm e raio do goniômetro de 250mm, com variação de 2teta de 8° a 60°. Para realização da análise, as amostras foram previamente moídas em almofariz de ágata.

Para caracterização das fases cristalinas presentes da nicotinamida foi realizada análise de difração de raios de X pelo Laboratório de Caracterização Estrutural (LCE) no equipamento Bruker D8 Advance ECO com sistema do tipo θ - θ configurado na geometria Bragg-Brentano que utiliza um tubo com ânodo de cobre com linha de emissão característica de 1,54 Å / 8,047 keV (Cu-K α 1) e opera na potência de 1,0 kW (40 kV x 25 mA). As análises foram realizadas com passo de 0,02° com variação de 2teta de 5° a 90°. Para realização da análise, as amostras foram previamente moídas em almofariz de ágata.

A microscopia óptica foi feita em um microscópio de marca BIOPTIKA modelo B20. A microscopia eletrônica de varredura foi feita em vácuo no MEV da marca Thermo, modelo prisma E. As imagens foram feitas utilizando elétrons secundários, e as demais condições de operação estão descritas nas legendas das fotos apresentadas neste trabalho. Todas as partículas foram previamente recobertas com ouro usando um equipamento de sputtering.

3.2 MODELOS TERMODINÂMICOS

3.2.1 Modelo de Apelblat modificado

O modelo de Apelblat utiliza três constantes empíricas (A, B, C) apresentadas anteriormente no tópico 2.5.1. Para cada concentração soluto-soluto foi obtido um conjunto de constantes através da ferramenta de regressão multilinear presente no Excel 365 (Análise de dados – Regressão) junto dos dados experimentais. Para todos os casos os ajustes tiveram um valor de R² acima de 95%. A solubilidade foi então obtida pela utilização dos parâmetros obtidos na equação 2.

3.2.2 Modelo de λh

Os parâmetros do modelo de λh foram obtidos pelo ajuste da equação 16, apresentada pela equação 19.

Equação 19

$$\frac{1-x_1}{x_1} = \frac{\exp\left(\lambda h \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m}\right)\right) - 1}{\lambda}$$

A partir da equação 19 e dos dados experimentais dos solventes puros o primeiro e segundo termo da equação foram minimizadas para cada temperatura pela ferramenta Solver do Excel 365, variando os valores de λ e h , obtendo-se um par de parâmetros para cada sistema soluto-solvente.

Os valores de solubilidade a partir do modelo foram calculados utilizando as equações 6 e 7 para as misturas solvente-solvente e minimizando o primeiro e segundo termo da equação 16 com a variação do valor de x_1 .

3.2.3 Modelos de Coeficiente de Atividade

Para o cálculo dos parâmetros e dos modelos de Wilson, NRTL e UNIQUAC foi utilizada a equação modificada de Van't Hoff para $\Delta C_p = \Delta S$ para obtenção do coeficiente de atividade ideal de solução, equação 20 (HOJJATI; ROHANI, 2006b).

Equação 20

$$\ln \gamma_2 x_2 = \frac{-\Delta H_m^{fus}}{RT_m} \ln(T_r)$$

Os parâmetros de interação dos modelos apresentados foram calculados a partir da minimização, ferramenta Solver do Excel 365, do coeficiente de atividade calculado pela equação 20 e dos calculados pelas equações de coeficiente de atividade de cada um dos modelos, apresentadas anteriormente, utilizando os dados experimentais de solubilidade em solventes puros variando-se os valores dos parâmetros respectivos a cada um dos modelos.

As solubilidades para cada um dos modelos também foram obtidas calculando-se os valores de coeficiente de atividade pelas equações dos modelos e pela equação 20, minimizando ambos os coeficientes de atividade e variando-se os valores de $x_{\text{sóluto}}$ e $x_{\text{água}}$. As frações molares de etanol/propileno glicol foram escritas nas equações em dependência da fração molar de água.

Capítulo 4.

4. RESULTADOS & DISCUSSÕES

4.1 CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO

Para os estudos de solubilidade foi estudado o tempo necessário de agitação em shaker termostatzado para dissolver o paracetamol e a nicotinamida nos solventes puros na temperatura de 20°C, figura 3.

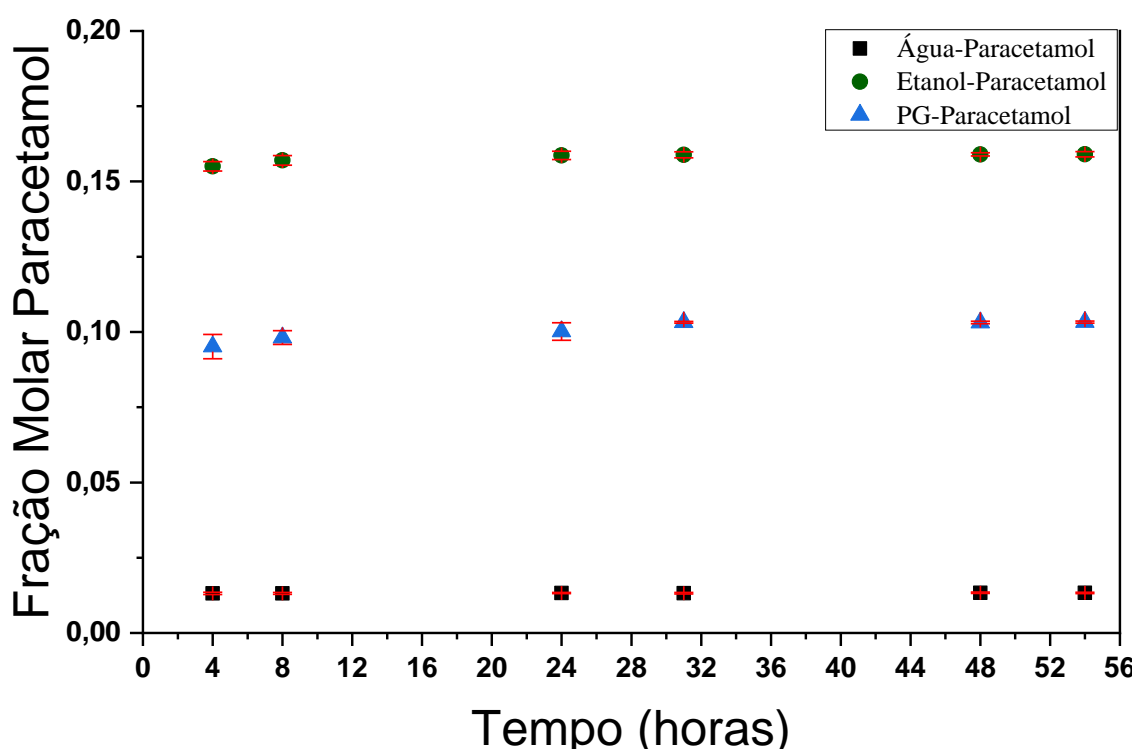


Figura 3 – Concentração de paracetamol em água, etanol e propileno glicol à 20°C de 4h a 54h

Pela Figura 3 é possível identificar que o período de 4h foi o suficiente para estabilizar a concentração do paracetamol em solução aquosa, enquanto em etanol e em propileno glicol a estabilidade da solução deste PAF ocorreu a partir de 31h de agitação.

A cinética de solubilidade da nicotinamida foi feita apenas com os solventes água e propileno glicol, pois a viscosidade de ambos os solventes é maior em relação ao etanol, sendo uma propriedade importante para a agitação das soluções. Estes ensaios estão representados na Figura 4.

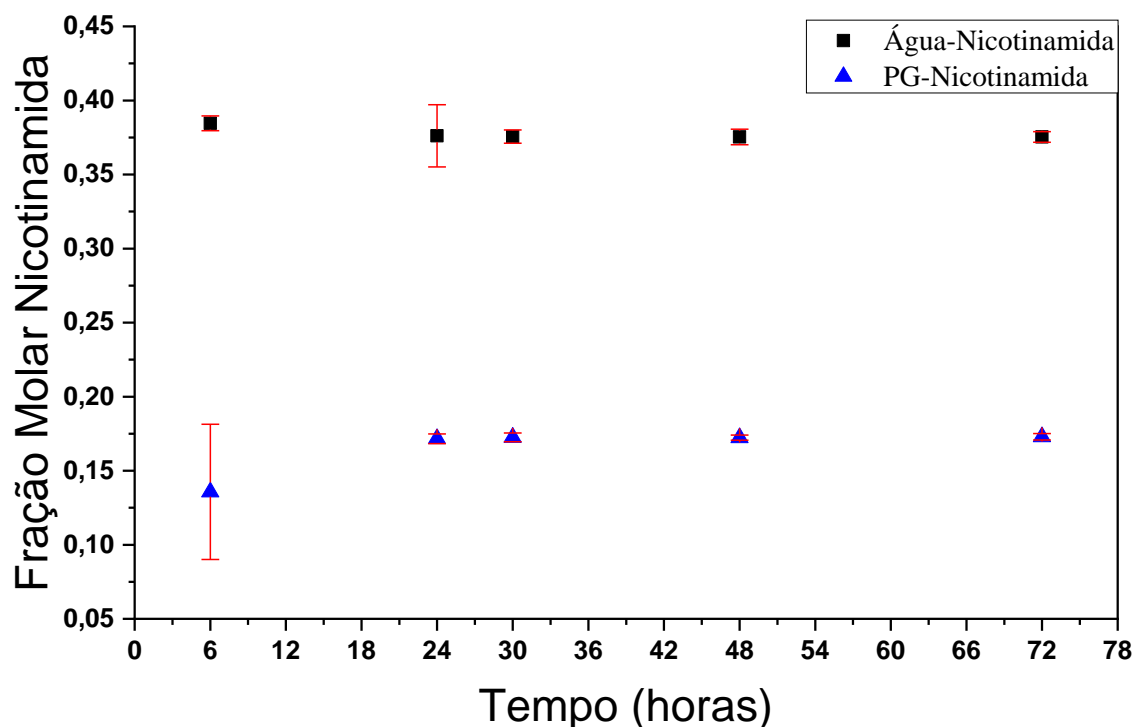


Figura 4 – Concentração de nicotinamida em água e propileno glicol à 20°C de 6h a 72h

Pela Figura 4 a concentração da nicotinamida em solução apresenta uma variação relativamente alta nas primeiras 24h. Após este período, a solubilidade da nicotinamida em ambos os solventes, e etanol-nicotinamida se mantiveram estáveis até 72h, quando os ensaios foram encerrados.

Em todos os casos o tempo mínimo de agitação para estabilizar as soluções dos sistemas soluto-solvente foram menores que 48h, justificando a escolha deste tempo de agitação adotada neste trabalho

4.2 SOLUBILIDADE EXPERIMENTAL

A partir dos valores médios dos dados experimentais de IR do paracetamol e da nicotinamida em diferentes temperaturas e concentrações, e das curvas obtidas para cada concentração soluto-solvente, as solubilidades foram obtidas e expressas nas tabelas 1 e 2.

A partir da tabela 1 é possível confirmar o aumento da solubilidade do paracetamol com o aumento da temperatura dos solventes. Comparado aos solventes puros, a ordem de solubilidade em fração molar do paracetamol, na faixa de temperatura empregada, se deu da seguinte forma: etanol > propileno glicol > água. Comparando os resultados das misturas multicomponentes observa-se um comportamento não monotônico na

solubilidade para o sistema água-etanol, apresentando um máximo de solubilidade na concentração de 75% m/m de água – etanol.

Tabela 1 - Solubilidade experimental (fração molar) do paracetamol em sistema água-etanol e água-propileno glicol

Etanol/Propileno glicol (%, m/m)	Fração molar				
	0%	25%	50%	75%	100%
Água-Etanol					
20(°C)	0,0011	0,0059	0,0219	0,0450	0,0435
25(°C)	0,0016	0,0091	0,0295	0,0562	0,0546
30(°C)	0,0020	0,0106	0,0353	0,0610	0,0590
35(°C)	0,0021	0,0126	0,0410	0,0668	0,0634
40(°C)	0,0027	0,0152	0,0489	0,0729	0,0676
45(°C)	0,0032	0,0203	0,0597	0,0823	0,0778
50(°C)	0,0034	0,0230	0,0655	0,0947	0,0921
Água-Propileno glicol					
20(°C)	0,0011	0,0029	0,0102	0,0298	0,0451
25(°C)	0,0016	0,0034	0,0123	0,0305	0,0536
30(°C)	0,0020	0,0044	0,0164	0,0369	0,0576
35(°C)	0,0021	0,0050	0,0192	0,0422	0,0636
40(°C)	0,0027	0,0055	0,0262	0,0473	0,0690
45(°C)	0,0032	0,0082	0,0304	0,0595	0,0767
50(°C)	0,0034	0,0095	0,0350	0,0655	0,0881

*Incerteza padrão para curva de concentração Água – etanol: 2,95E-4.

*Incerteza padrão para curva de concentração Água – propileno glicol: 6,78E-4

A partir da tabela 2 é possível confirmar que, assim como para o paracetamol, a solubilidade da nicotinamida aumenta com o aumento da temperatura dos solventes. Comparando-se os solventes puros, a ordem de solubilidade em fração molar da Nicotinamida, na faixa de temperatura de entre 20°C e 35°C, se deu da seguinte forma: propileno glicol > água > etanol; dentre as temperaturas de 40°C a 50°C, se dá por: água > propileno glicol > etanol. Comparando os resultados das misturas multicomponentes observa-se um comportamento não monotônico para ambos os sistemas-solventes.

Tabela 2 - Solubilidade experimental (fração molar) da nicotinamida em sistema água-etanol e água-propileno glicol

Etanol/Propileno glicol (%, m/m)	Fração molar				
	0%	25%	0%	75%	100%
Água+Etanol					
20(°C)	0,0815	0,0935	0,0895	0,0869	0,0392
25(°C)	0,1008	0,1166	0,1248	0,1103	0,0461
30(°C)	0,1181	0,1229	0,1322	0,1352	0,0545
35(°C)	0,1450	0,1286	0,1509	0,1560	0,0658
40(°C)	0,1773	0,1548	0,1690	0,1706	0,0769
45(°C)	0,2059	0,1586	0,1647	0,1838	0,0931
50(°C)	0,2346	0,1740	0,1846	0,2031	0,1122
Água-Propileno glicol					
20(°C)	0,0815	0,0902	0,0963	0,1087	0,1162
25(°C)	0,1008	0,1142	0,1156	0,1253	0,1307
30(°C)	0,1181	0,1321	0,1311	0,1383	0,1426
35(°C)	0,1450	0,1550	0,1496	0,1550	0,1561
40(°C)	0,1773	0,1742	0,1729	0,1670	0,1769
45(°C)	0,2059	0,2077	0,1956	0,1926	0,1972
50(°C)	0,2346	0,2555	0,2265	0,2201	0,2191

*Incerteza padrão para curva de concentração Água – Etanol: 4,01E-4.

*Incerteza padrão para curva de concentração Água – Propileno Glicol: 8,79E-4.

No sistema água-etanol a curva apresenta um pico de solubilidade na mistura 75% m/m em temperaturas superiores a 25°C. Já no sistema água-propileno glicol a curva apresenta um máximo de solubilidade em 25% m/m a 50°C.

Ambos os PAFs apresentam comportamento não usual, sendo o do paracetamol no sistema solvente água-etanol e a nicotinamida em ambos os sistemas estudados. Sendo que a nicotinamida apresenta um comportamento mais complexo ao variar a concentração dos solventes alcóolicos em relação a água.

4.3 MODELOS TERMODINÂMICOS – PARÂMETROS DA LITERATURA

Parâmetros de interação solvente – solvente para os modelos de coeficiente de atividade de líquido foram obtidos na literatura e apresentados na tabela 3 (GMEHLING; ONKEN, 1991; JÓNSDÓTTIR; KLEIN, 1997; JÓNSDÓTTIR; RASMUSSEN; FREDENSLUND, 1994; NAGATA, 1989; WANG et al., 2010). Para o modelo correlativo de λh foi utilizado o valor de K12 padrão para soluções alcóolicas igual a 0,453 (ZHU; YU; HE, 1999).

Tabela 3 - Parâmetros de interação pela literatura - Água (1) – etanol (2) – PG (2)

Solvente	WILSON		UNIQUAC		NRTL		
	λ_{12}	λ_{21}	a12	a21	g12	g21	α
Etanol	1,36	3,99	30,48	155,60	3,55	0,14	0,47
PG	-1678,13	-3118,64	-297,00	297,00	2,8113	-1,82	0,29

Os parâmetros utilizados para soluto – solvente nos modelos de coeficiente de atividade de líquidos foram determinados através da otimização dos mínimos quadrados relativos dos coeficientes de atividade, como proposto por Englezos e Kalogerakis (2001) e expresso na equação 21, onde o coeficiente de atividade experimental (γ^{exp}) foi obtido através da equação 20 e o coeficiente de atividade calculado (γ^{calc}) foi obtido pela respectiva equação de cada modelo.

$$\text{Equação 21} \quad S(k) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^2 \left(\frac{\gamma_j^{calc} - \gamma_j^{exp}}{\gamma_j^{exp}} \right)^2_i$$

Os parâmetros estão apresentados nas tabelas 4 e 5, correspondentes a cada um dos PAFs.

Os valores experimentais de solubilidade em solvente puro foram correlacionados com o modelo de Apelblat, Wilson e UNIQUAC. A média relativa de desvio (RAD), equação 22, e a raiz quadrada da média do desvio ao quadrado (RMSD), equação 23, foram utilizados para avaliar a aplicabilidade e precisão dos modelos.

$$\text{Equação 22} \quad RAD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{(x_{1,i}^{exp} - x_{1,i}^{calc})}{x_{1,i}^{exp}} \right|$$

$$\text{Equação 23} \quad RMSD = \left(\frac{\sum_{i=1}^N (x_{1,i}^{exp} - x_{1,i}^{calc})^2}{N} \right)^{\frac{1}{2}}$$

Onde, x^{exp} é a solubilidade experimental, x^{calc} é a solubilidade calculada e N é o número de pontos experimentais.

Tabela 4 - Parâmetros estimados com os dados experimentais deste trabalho para solventes puros, paracetamol (1) – solvente (2)

Parâmetros (kJ/mol)	Água	Etanol	PG	Água	Etanol	PG
	Wilson			UNIQUAC		
λ_{12} / a_{12}	3,2695	-3,3608	-3,5277	-9,6582	-319,7255	242,5473
λ_{21} / a_{21}	5,8950	4,1112	7,2673	64,8779	694,9511	-211,4090
10^2 RAD	7,1780	5,2250	2,0150	8,5449	7,4014	1,9995
10^3 RMSD	0,1930	4,0470	1,4790	0,1925	6,002	1,4523
	NRTL			λh		
g_{12} / λ	25,5271	-6,1555	60,6860	7,9420	0,4066	4,0451
g_{21} / h	8,6659	10,9699	-0,5147	1000,00	4749,989	1000,00
α	0,4700	0,2000	0,2000	-	-	-
10^2 RAD	6,9790	4,9830	2,0340	67,9600	5,2870	4,1800
10^3 RMSD	0,181	3,998	1,523	3,014	4,120	3,289

Os parâmetros soluto-solvente apresentados para o paracetamol foram determinados a partir dos dados de solubilidade experimental em solventes puros para todos os casos. As literaturas que apresentam estes parâmetros são escassas, Matsuda e colaboradores (2015) determinaram os parâmetros de interação em etanol-paracetamol para os modelos de NRTL ($g_{12} = -12,85$ kJ.mol⁻¹; $g_{21} = 20,75$ kJ.mol⁻¹ e $\alpha = 0,1$) e UNIQUAC ($a_{12} = -2,21$ kJ.mol⁻¹ e $a_{21} = 3,85$ kJ.mol⁻¹). Ambos os modelos apresentaram distinção em relação aos parâmetros calculados neste trabalho: o modelo de NRTL apresentou uma leve diferença em relação aos dados apresentados, a qual pode ser justificada pelo valor de “ α ” que não seguiu a condição de $0,2 < \alpha < 0,47$. Ressalva-se que o referido trabalho não apresentou um gráfico, ou o desvio relativo, para comparação com seus dados experimentais.

Em comparação aos parâmetros do sistema água-paracetamol, Hojjati e Rohani (2006a) apresentaram 4 pares de parâmetros de interação distintos para o modelo de UNIQUAC calculados a partir da regressão não-linear da solubilidade do paracetamol em relação a temperatura, sendo que o melhor par de parâmetros, dado pelo autor, foi $a_{12} = -4,319$ e $a_{21} = 47,69$. Os parâmetros não se distanciam dos apresentados neste trabalho, sendo que a diferença existente pode ser justificada pela divergência em relação aos dados experimentais.

Tabela 5 - Parâmetros estimados com os dados experimentais deste trabalho para solventes puros, nicotinamida (1) – solvente (2)

Parâmetros (kJ/mol)	Água	Etanol	PG	Água	Etanol	PG
	Wilson			UNIQUAC		
λ_{12} / a_{12}	20,76	-0,46	-4,14	-91,01	-354,17	56564,74
λ_{21} / a_{21}	0,72	2,85	7,62	-189,63	776,99	-465,46
10^2 RAD	6,651	1,713	1,484	3,973	1,711	6,310
10^3 RMSD	13,833	1,526	3,377	7,700	1,517	12,030
	NRTL			λh		
g_{12} / λ	-6,92	9,28	-3802,52	2,81	0,78	0,53
g_{21} / h	14,81	-4,86	-1,46	1331,37	4150,52	3280,86
α	0,2	0,2	0,2	-	-	-
10^2 RAD	4,371	1,624	1,937	2,969	2,113	1,518
10^3 RMSD	8,042	1,397	4,094	7,224	1,884	3,415

Os trabalhos da literatura que apresentam os parâmetros da nicotinamida apresentados na tabela 5 são ainda mais escassos do que os do paracetamol. Ouyang e colaboradores (2018) apresentam estes parâmetros dos modelos para a nicotinamida em vários solventes puros, incluindo o etanol. Os parâmetros de Wilson apresentados para o sistema de nicotinamida em etanol puro ($\lambda_{12} = 2,6587$ e $\lambda_{21} = 1,5298$ kJmol⁻¹) e para o modelo de NRTL ($g_{12} = 0,04181$ e $g_{21} = 0,40433$ kJmol⁻¹), ambos com desvio absoluto da média (AAD) de 0,35, são distantes dos parâmetros apresentados neste trabalho, porém com um desvio maior que os apresentados e disponíveis pela tabela 9, que apresenta os valores de AAD para todas as concentrações estudadas.

Os parâmetros para o ajuste de Apelblat foram feitos para cada uma das concentrações solvente-solvente propostas nesse trabalho, como realizado por Hojjati e Rohani (2006b) e Zhang e colaboradores (2014). Os resultados estão apresentados na tabela 5 e 6, correspondentes ao paracetamol e à nicotinamida, respectivamente.

Tabela 6 - Parâmetros de Apelblat para o paracetamol em diferentes concentrações em sistemas água-etanol e água-PG.

Solvent (%, m/m)	A	B	C	10² RAD	10³ RMSD
Ethanol					
0%	744,20	-37240,35	-109,83	4,90	0,13
25%	347,31	-19563,37	-50,28	5,89	0,96
50%	395,44	-21133,10	-57,59	2,80	1,64
75%	57,06	-4559,36	-7,85	4,23	3,45
100%	-73,60	1457,60	11,54	4,54	3,57
PG					
0%	744,20	-37240,35	-109,83	4,90	0,13
25%	-542,97	21413,38	81,70	5,76	0,44
50%	187,21	-12184,79	-26,45	3,82	0,96
75%	-441,67	17782,16	66,45	3,11	1,78
100%	-50,89	527,44	8,10	2,02	1,08

Shakeel e colaboradores (2013) e Hojjati e Rohani (2006b) também reportaram parâmetros de Apelblat para o sistema água-paracetamol. Os parâmetros reportados por Shakel (A=-62,23; B = 57,60; C = 10,970) e por Hojjati (A = -298,59288; B = 10495,9; C = 45,11344) não apresentam correlação aparente entre si e entre os resultados reportados neste trabalho, assim não há como se realizar comparação quanto aos parâmetros do modelo.

Tabela 7 - Parâmetros de Apelblat para nicotinamida em diferentes concentrações em sistemas água-etanol e água-PG.

Solvente (%, m/m)	A	B	C	10² RAD	10³ RMSD
Etanol					
0%	138,58	-9313,20	-19,25	2,926	7,160
25%	234,81	-12391,67	-34,31	8,559	15,965
50%	873,16	-41734,81	-129,06	6,810	11,723
75%	781,26	-38008,89	-115,13	4,141	8,119
100%	-247,05	8348,67	37,91	1,628	1,381
PG					
0%	138,58	-9313,20	-19,25	2,926	7,160
25%	-67,33	345,05	11,23	2,715	5,228
50%	-3,22	-2184,23	1,47	1,639	3,299
75%	-141,14	4544,91	21,73	1,631	3,390
100%	-150,38	5098,08	23,03	1,288	1,879

Ouyang e colaboradores (2018) também avaliam o modelo de Apelblat em seu trabalho para nicotinamida-etanol ($A = -161,80$; $B = 4393,01$ e $C = 25,31$) os quais apresentam as mesmas ordens de grandeza dos parâmetros apresentados na tabela 7. O AAD reportado pelo trabalho de Ouyang foi de 0,5 e o calculado para os dados experimentais deste trabalho foi de 0,0011, presente na tabela 9.

A partir dos parâmetros apresentados todos os modelos foram calculados e apresentados nas figuras 5 e 6, para o paracetamol, e nas figuras 7 e 8, para a nicotinamida.

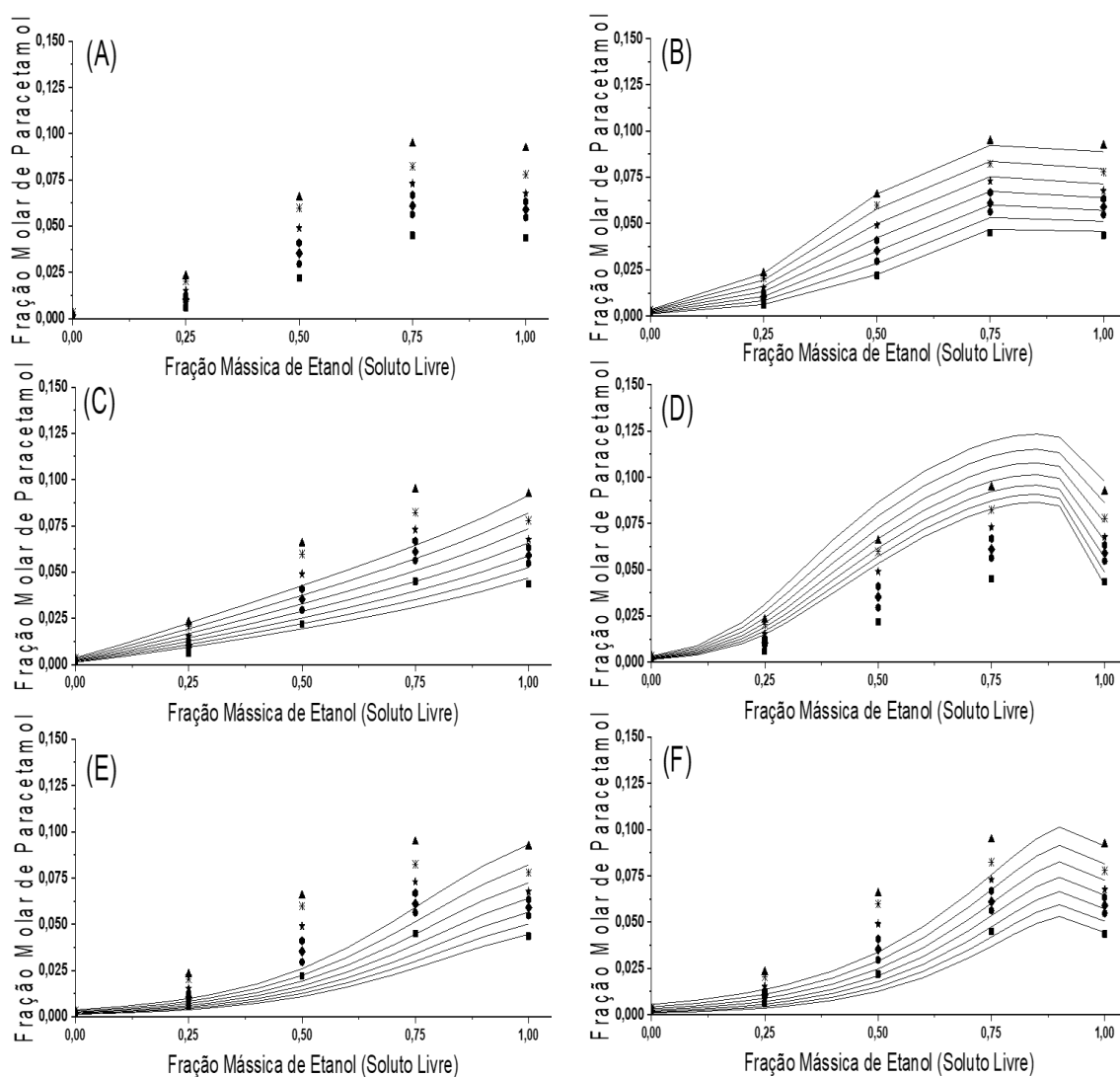


Figura 5 - Curva de solubilidade Água – etanol – paracetamol em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Experimental, (B) Apelblat, (C) Wilson, (D) UNIQUAC, (E) NRTL, (F) λh .

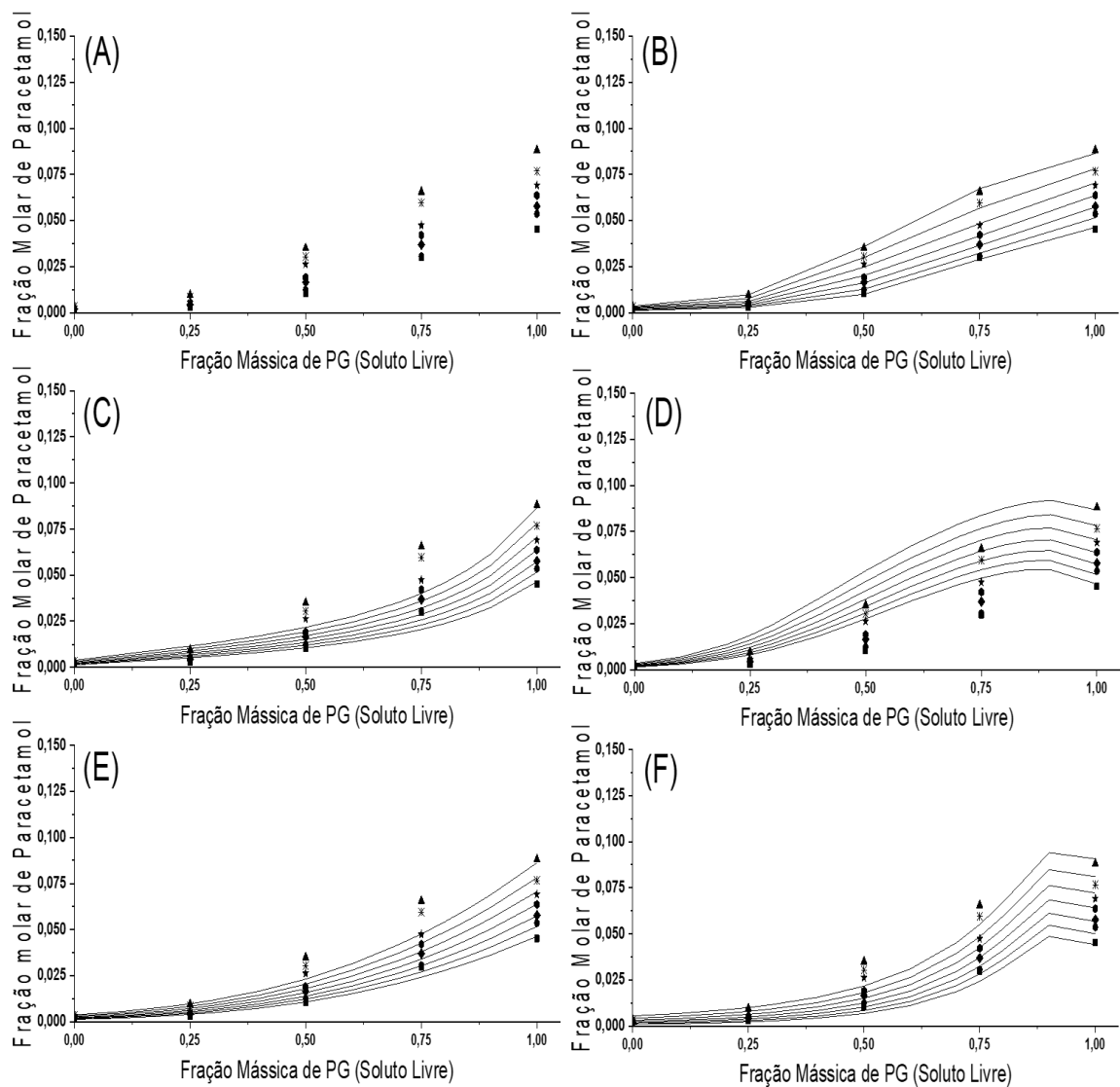


Figura 6 - Curva de solubilidade Água – propileno glicol – paracetamol em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ● 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Experimental, (B) Apelblat, (C) Wilson, (D) UNIQUAC, (E) NRTL, (F) λ h.

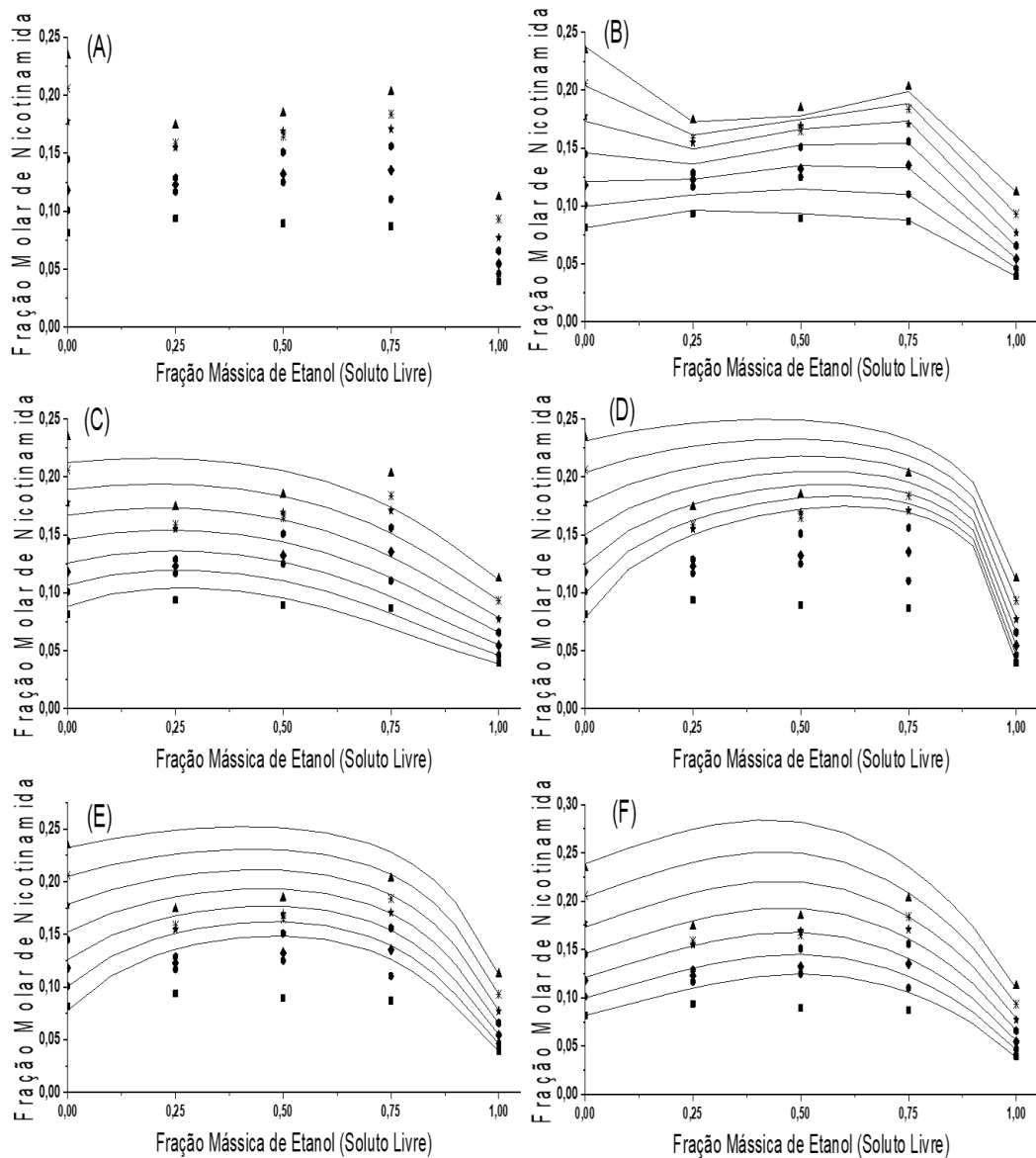


Figura 7 - Curva de solubilidade Água – etanol – nicotinamida em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ● 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Experimental, (B) Apelblat, (C) Wilson, (D) UNIQUAC, (E) NRTL, (F) λh

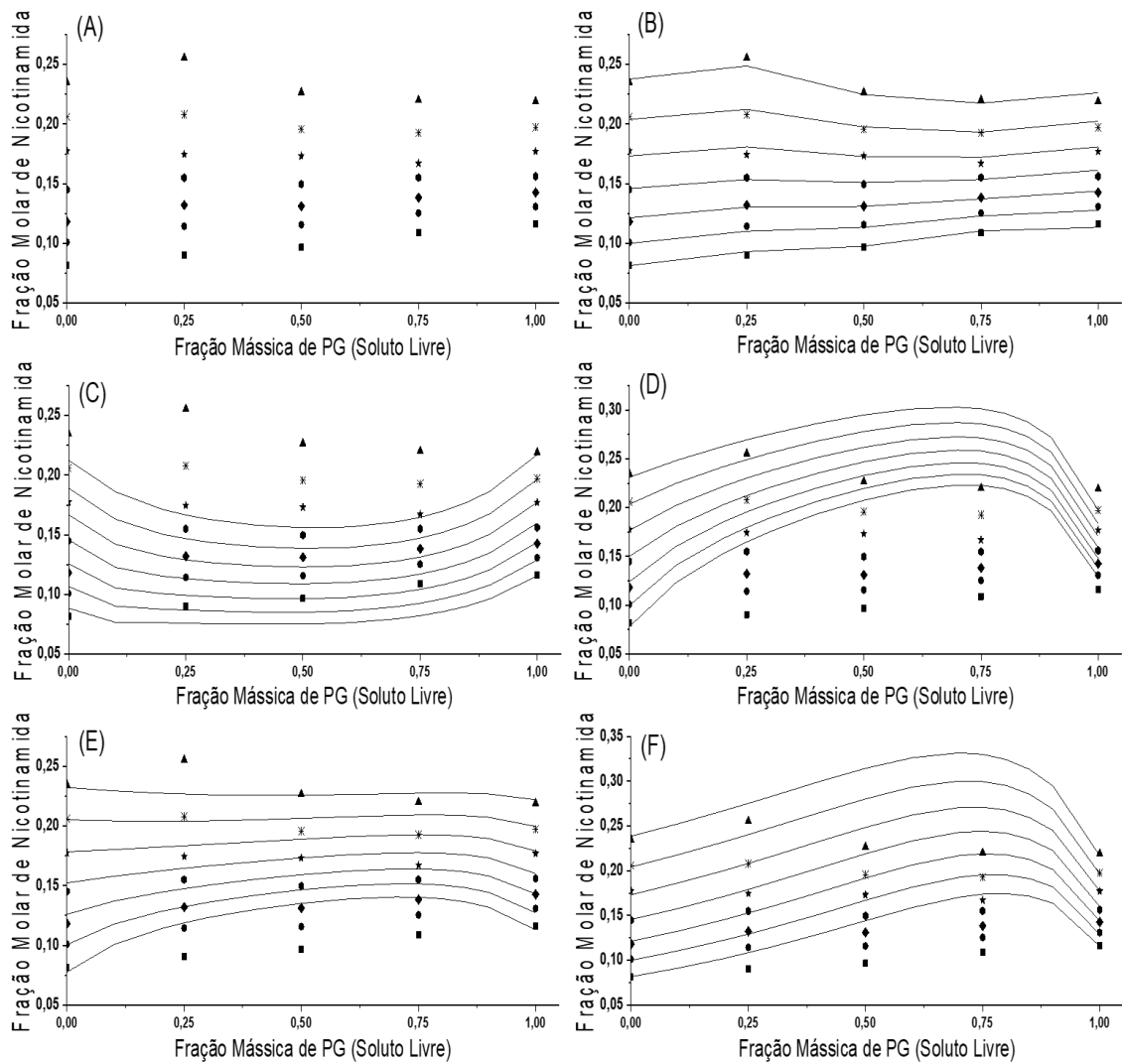


Figura 8 - Curva de solubilidade Água – Propileno glicol – nicotinamida em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ● 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Experimental, (B) Apelblat, (C) Wilson, (D) UNIQUAC, (E) NRTL, (F) λh

O desvio absoluto da média (AAD), médio e máximo, para comparação direta dos dados experimentais com os dados calculados para cada modelo termodinâmico são apresentados nas tabelas 8 e 9. A equação do AAD está apresentada na equação 24.

Equação 24

$$AAD = \sum_{i=1}^N (X_i^{exp} - X_i^{calc}) / N$$

Tabela 8 - ADD Médio e Máximo dos modelos utilizados com os parâmetros da literatura em relação aos dados experimentais para o Paracetamol

AAD Modelos	Solvente (% m/m)									
	0%	25%	50%	75%	100%	0%	25%	50%	75%	100%
	Etanol					PG				
Apelblat										
AADmédio	0,0001	0,0008	0,0012	0,0029	0,0030	0,0001	0,0003	0,0008	0,0014	0,0013
AADmáximo	0,0002	0,0013	0,0023	0,0044	0,0052	0,0002	0,0006	0,0015	0,0028	0,0020
Wilson										
AADmédio	0,0002	0,0019	0,0133	0,0220	0,0034	0,0002	0,0024	0,0059	0,0151	0,0013
AADmáximo	0,0004	0,0035	0,0228	0,0302	0,0059	0,0004	0,0033	0,0134	0,0255	0,0020
UNIQUAC										
AADmédio	0,0001	0,0082	0,0240	0,0301	0,0054	0,0002	0,0071	0,0180	0,0209	0,0012
AADmáximo	0,0003	0,0088	0,0279	0,0320	0,0082	0,0003	0,0091	0,0192	0,0237	0,0020
NRTL										
AADmédio	0,0001	0,0074	0,0257	0,0275	0,0033	0,0001	0,0010	0,0053	0,0097	0,0013
AADmáximo	0,0003	0,0131	0,0396	0,0356	0,0049	0,0003	0,0018	0,0119	0,0178	0,0020
λh										
AADmédio	0,0020	0,0059	0,0317	0,0502	0,0034	0,0020	0,0028	0,0100	0,0266	0,0028
AADmáximo	0,0067	0,0075	0,0419	0,0609	0,0061	0,0067	0,0085	0,0131	0,0330	0,0054

Tabela 9 - ADD Médio e Máximo dos modelos utilizados com os parâmetros da literatura em relação aos dados experimentais para a nicotinamida

AAD Modelos	Solvente (% m/m)									
	0%	25%	50%	75%	100%	0%	25%	50%	75%	100%
	Etanol					PG				
Apelblat										
AADmédio	0,0048	0,0115	0,0088	0,0062	0,0011	0,0048	0,0043	0,0024	0,0026	0,0027
AADmáximo	0,0130	0,0173	0,0126	0,0085	0,0015	0,0130	0,0068	0,0042	0,0051	0,0049
Wilson										
AADmédio	0,0105	0,0225	0,0131	0,0328	0,0012	0,0105	0,0445	0,0436	0,0383	0,0046
AADmáximo	0,0221	0,0469	0,0207	0,0433	0,0018	0,0221	0,0890	0,0706	0,0554	0,0079
UNIQUAC										
AADmédio	0,0060	0,0589	0,0623	0,0483	0,0012	0,0060	0,0532	0,0935	0,1017	0,0129
AADmáximo	0,0129	0,0724	0,0680	0,0667	0,0018	0,0129	0,0747	0,1113	0,1141	0,0274
NRTL										
AADmédio	0,0064	0,0530	0,0510	0,0237	0,0011	0,0064	0,0162	0,0213	0,0222	0,0033
AADmáximo	0,0134	0,0749	0,0664	0,0395	0,0014	0,0134	0,0287	0,0388	0,0314	0,0053
λh										
AADmédio	0,0050	0,0498	0,0524	0,0168	0,0015	0,0050	0,0234	0,0682	0,0895	0,0046
AADmáximo	0,0131	0,1007	0,0975	0,0325	0,0028	0,0131	0,0340	0,0878	0,1101	0,0080

Analisando os ajustes dos modelos termodinâmicos do paracetamol aos dados experimentais apresentados na figura 2, o modelo de UNIQUAC e de λh foram os únicos modelos preditivos capazes de representar qualitativamente o comportamento da curva do sistema água-etanol, utilizando os parâmetros apresentados nas tabelas 3 e 4, apresentando um pico de solubilidade em 85% m/m de etanol em água. Os modelos de coeficiente de atividade para a nicotinamida não foram capazes de representar qualitativamente o comportamento não usual da curva de solubilidade. Entre os modelos correlativos para a nicotinamida apenas o modelo de Apelblat foi capaz de representar qualitativamente a curva de solubilidade.

Comparando os valores da média relativa do desvio ($RAD 10^2$) e da raiz quadrada da média do desvio ao quadrado ($RMSD 10^3$) dos parâmetros para o paracetamol e nicotinamida em solventes puros pelos modelos apresentados é possível identificar o modelo de Apelblat como aquele capaz de apresentar uma correlação melhor com os resultados experimentais (ver tabelas 8 e 9).

Ao se avaliar os parâmetros dos modelos de coeficiente de atividade para o paracetamol, o modelo de NRTL apresentou ser o melhor com os solventes puros água e etanol, enquanto o modelo de UNIQUAC apresentou ser o melhor com solvente puro propileno glicol. Para os modelos de coeficiente de atividade da nicotinamida, cada solvente puro apresentou ser melhor em um modelo específico, sendo o modelo de λh melhor para água, o de NRTL para o etanol e o modelo de UNIQUAC para o propileno glicol.

Comparando os valores de AAD médio e AAD máximo, os modelos que apresentaram resultados mais próximos dos dados experimentais para o sistema água – etanol foram os modelos de Wilson e de Apelblat para ambos os PAFs. Para o sistema água – PG, o melhor modelo para ambos os PAFs foram os modelos de NRTL e Apelblat.

4.4 MODELOS TERMODINÂMICOS – PARÂMETROS EXPERIMENTAIS

Uma vez observado que os parâmetros de interação da literatura dos modelos termodinâmicos com base nos estudos de equilíbrio líquido-vapor e líquido-líquido não foram capazes de descrever a curva de solubilidade para todos os sistemas em estudo, os parâmetros de interação solvente-solvente dos modelos preditivos foram calculados pela

minimização da equação 24 a partir dos dados experimentais obtidos com concentração de 50% m/m solvente-solvente, mantendo os parâmetros solvente-soluto das Tabelas 4 e 5 constantes. Os novos parâmetros solvente-solvente são apresentados nas tabelas 10 e 11. Os valores de K12 nos sistemas água – etanol e água – PG foram calculados e são respectivamente iguais a 0,787 e 0,2048 para o paracetamol, 0,299 e 0,149 para a nicotinamida.

Tabela 10 - Parâmetros Água (1) – Solvente (2) determinadas neste trabalho para o paracetamol

Solvente	WILSON		UNIQUAC		NRTL		
	λ_{12}	λ_{21}	a12	a21	g12	g21	α
Etanol	774,29	2177,71	-226,48	1000,00	5,65	-1347,06	0,47
PG	3,33	-3,05	9986,48	-424,41	-1266,64	-1524,98	0,2

Tabela 11 - Parâmetros Água (1) – Solvente (2) determinadas neste trabalho para a nicotinamida

Solvente	WILSON		UNIQUAC		NRTL		
	λ_{12}	λ_{21}	a12	a21	g12	g21	α
Etanol	1,66	2,72	-306,70	301,99	-1,95	3,30	0,47
PG	-0,202	44,86	-961,00	-120,47	1,59	-2,64	0,47

A partir dos parâmetros apresentados nas Tabelas 4 e 5 e pelos novos parâmetros, apresentados nas tabelas 10 e 11, os modelos foram calculados e apresentados nas figuras 9 e 10 para o paracetamol, 11 e 12 para a nicotinamida. Os valores de AAD médio e máximo estão apresentados nas Tabelas 12 e 13.

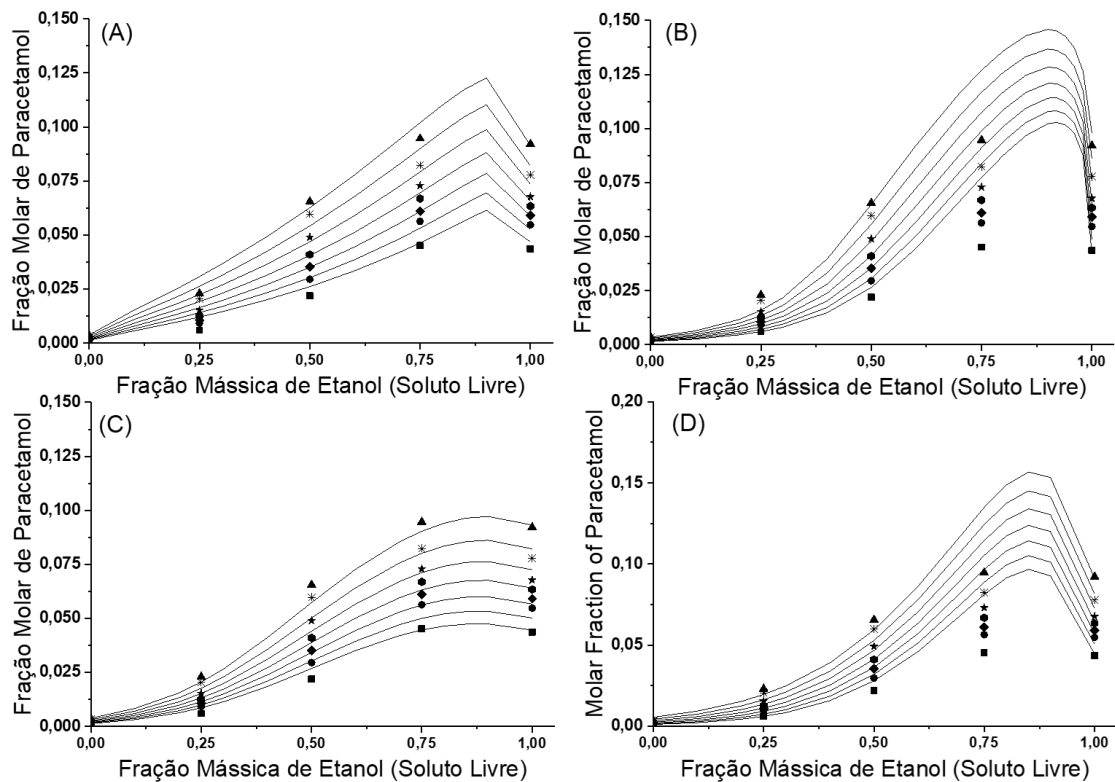


Figura 9 - Curva 2 de solubilidade Água – etanol – paracetamol em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Wilson, (B) UNIQUAC, (C) NRTL, (D) λh.

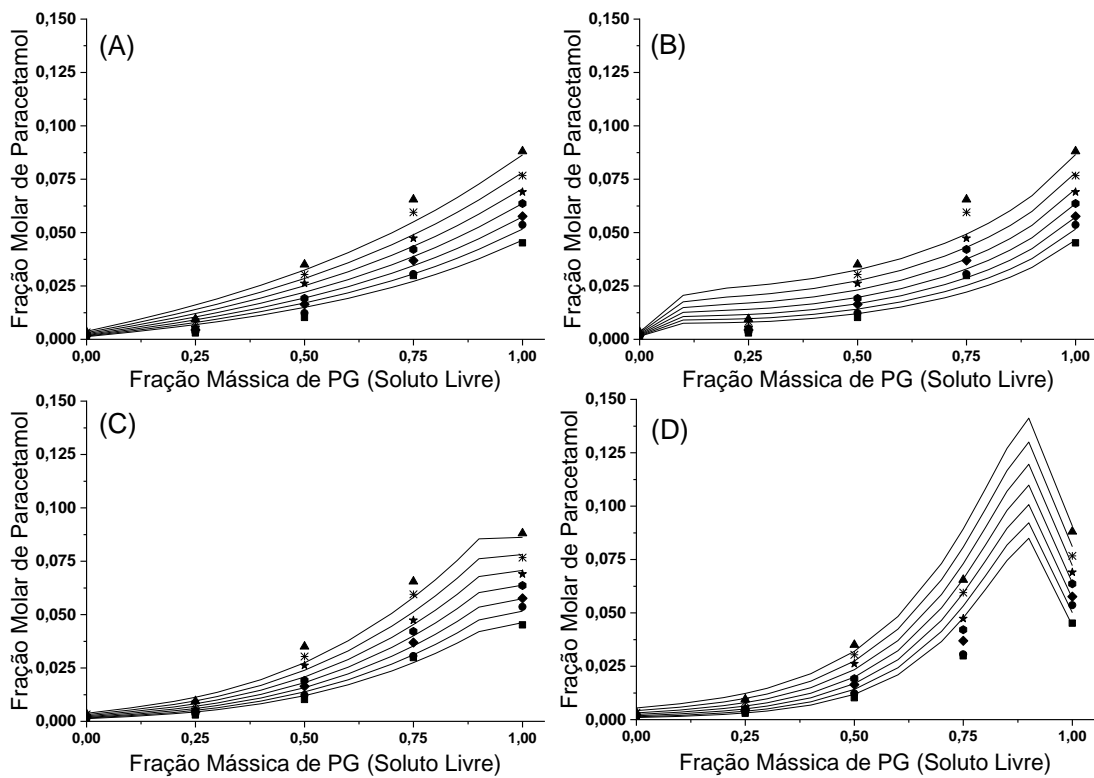


Figura 10 - Curva 2 de solubilidade Água – propileno glicol – paracetamol em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ♠ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Wilson, (B) UNIQUAC, (C) NRTL, (D) λh

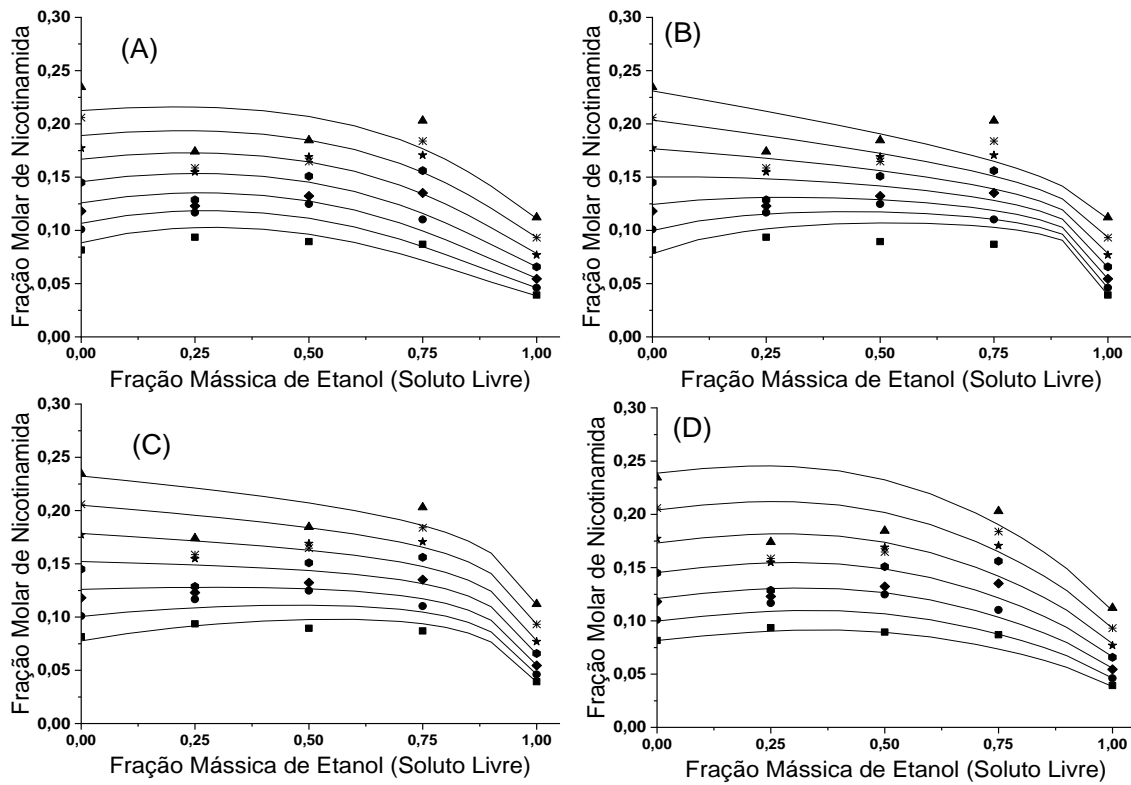


Figura 11 - Curva 2 de solubilidade Água – etanol – nicotinamida em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ◆ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Wilson, (B) UNIQUAC, (C) NRTL, (D) λh

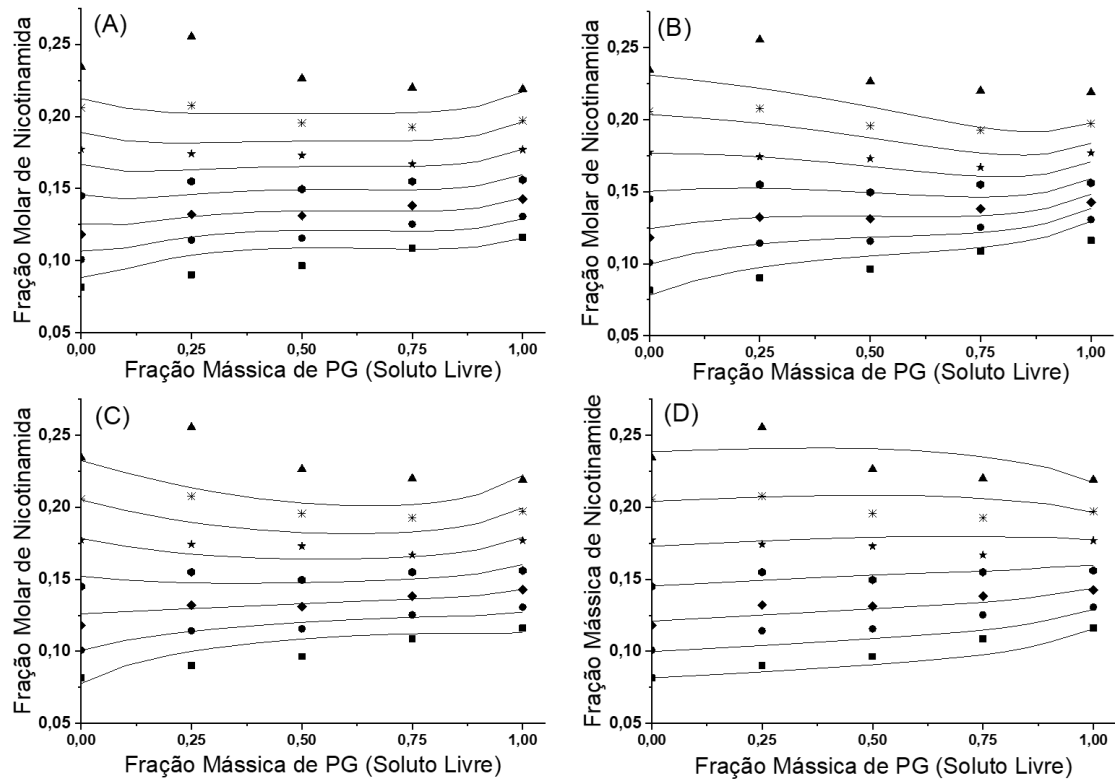


Figura 12 - Curva 2 de solubilidade Água – etanol – nicotinamida em diferentes temperaturas, ■ 20°C, ● 25°C, ◆ 30°C, ◆ 35°C, ★ 40°C, * 45°C e ▲ 50°C. (A) Wilson, (B) UNIQUAC, (C) NRTL, (D) λh .

Tabela 12 - ADD Médio e Máximo dos modelos utilizados com os parâmetros deste trabalho em relação aos dados experimentais para o Paracetamol

AAD Modelos	Solvente (% m/m)									
	0%	25%	50%	75%	100%	0%	25%	50%	75%	100%
	Etanol					PG				
Wilson										
AADmédio	0,0002	0,0063	0,0024	0,0045	0,0034	0,0002	0,0054	0,0030	0,0048	0,0013
AADmáximo	0,0004	0,0078	0,0055	0,0094	0,0059	0,0004	0,0066	0,0047	0,0105	0,0020
UNIQUAC										
AADmédio	0,0001	0,0042	0,0015	0,0321	0,0054	0,0002	0,0096	0,0019	0,0104	0,0012
AADmáximo	0,0003	0,0071	0,0041	0,0355	0,0082	0,0003	0,0154	0,0031	0,0165	0,0020
NRTL										
AADmédio	0,0001	0,0015	0,0045	0,0038	0,0033	0,0001	0,0018	0,0035	0,0035	0,0013
AADmáximo	0,0003	0,0027	0,0095	0,0062	0,0049	0,0003	0,0027	0,0076	0,0082	0,0020
λh										
AADmédio	0,0020	0,0069	0,0054	0,0121	0,0034	0,0020	0,0024	0,0058	0,0070	0,0145
AADmáximo	0,00673	0,01939	0,01717	0,02008	0,00611	0,0067	0,0073	0,0082	0,0135	0,0355

Tabela 13 - ADD Médio e Máximo dos modelos utilizados com os parâmetros deste trabalho em relação aos dados experimentais para a nicotinamida

AAD Modelos	Solvente (% m/m)									
	0%	25%	50%	75%	100%	0%	25%	50%	75%	100%
	Etanol					PG				
Wilson										
AADmédio	0,0105	0,0221	0,0131	0,0297	0,0012	0,0105	0,0170	0,0098	0,0064	0,0046
AADmáximo	0,0221	0,0471	0,0223	0,0401	0,0018	0,0221	0,0532	0,0245	0,0174	0,0079
UNIQUAC										
AADmédio	0,0060	0,0192	0,0114	0,0237	0,0012	0,0060	0,0086	0,0070	0,0096	0,0129
AADmáximo	0,0129	0,0440	0,0128	0,0383	0,0018	0,0129	0,0337	0,0176	0,0254	0,0274
NRTL										
AADmédio	0,0064	0,0219	0,0135	0,0162	0,0011	0,0064	0,0129	0,0097	0,0061	0,0033
AADmáximo	0,0134	0,0512	0,0225	0,0247	0,0014	0,0134	0,0419	0,0236	0,0182	0,0053
λh										
AADmédio	0,0050	0,0292	0,0198	0,0233	0,0015	0,0050	0,0066	0,0073	0,0097	0,0046
AADmáximo	0,0131	0,0716	0,0479	0,0345	0,0028	0,0131	0,0147	0,0142	0,0149	0,0080

Todos os sistemas apresentaram uma melhoria significativa com a utilização dos parâmetros solvente-solvente determinados a partir dos dados experimentais de 50% m/m, porém o modelo de λh para o sistema paracetamol-água-propileno glicol manteve a indicação de um pico de solubilidade.

Para o paracetamol todos os modelos utilizados foram capazes de apresentar um máximo de solubilidade no sistema água-etanol, como é possível visualizar na figura 9. Conforme mostrado na figura 14, o modelo de UNIQUAC não apresentou o pico de solubilidade para o sistema água – PG. Para os dois sistemas estudados com paracetamol, o modelo preditivo de NRTL foi o que melhor representou os dados experimentais, como é possível avaliar pelas figuras 9 e 10, e pela Tabela 12.

Mesmo apresentando valores mais próximos aos dados experimentais, com a utilização dos novos parâmetros, os modelos estudados para a nicotinamida não foram capazes de representar qualitativamente as curvas de solubilidade, figuras 11 e 12, sendo o modelo de NRTL o que mais se aproximou de representar qualitativamente a curva e também o que mais se aproximou aos dados experimentais.

4.5 FUNÇÕES TERMODINÂMICAS DAS SOLUÇÕES

A partir do modelo de Apelblat e dos valores experimentais de solubilidade é possível inferir a respeito da entalpia aparente de solução (ΔH^*_{sol}) e da entropia aparente da solução (ΔS^*_{sol}) dos solutos a partir das equações 32 e 33 (HOJJATI; ROHANI, 2006a; SHAKEEL et al., 2013).

$$\text{Equação 25} \quad \Delta H^*_{sol} = bT - a$$

$$\text{Equação 26} \quad \Delta S^*_{sol} = b - \frac{a}{T}$$

Onde, $a = B \cdot R$ e $b = C \cdot R$.

A partir dos dados experimentais, a variação de ΔH_{sol} também pode ser calculada pela equação 14, obtida pela equação de Van't Hoff modificada com a introdução da temperatura harmônica média para minimização de erros, equação 34 (HOLGUÍN et al., 2011).

Equação 27
$$\Delta^*_{sol}H = -R \left(\frac{\partial \ln x}{\partial (1/T - 1/T_{hm})} \right)_p$$

Equação 28
$$T_{hm} = \frac{n}{\sum_i^n (1/T)}$$

Em termos práticos, o ΔH_{sol} é obtido pela inclinação da curva do gráfico de $\ln x$ por $(1/T - 1/T_{hm})$. Considerando uma aproximação presente em Jiménez (2006), o valor de ΔG_{sol} pode ser obtido por $\Delta G_{sol} = -RT^* \text{Interseção}$. A ΔS_{sol} é então calculada pela equação 36.

Equação 29
$$\Delta S_{sol} = \frac{(\Delta H_{sol} - \Delta G_{sol})}{T_{hm}}$$

A contribuição relativa da entalpia ($\% \zeta_H$) e da entropia ($\% \zeta_{TS}$) na solução é dada pelas equações 37 e 38 (HOLGUÍN et al., 2011).

Equação 30
$$\% \zeta_H = \frac{|\Delta H_{sol}|}{|\Delta H_{sol}| + |T \Delta S_{sol}|}$$

Equação 31
$$\% \zeta_{TS} = \frac{|T \Delta S_{sol}|}{|\Delta H_{sol}| + |T \Delta S_{sol}|}$$

4.5.1 Funções termodinâmicas para o paracetamol

Os resultados obtidos pelas equações 32 e 33 para o paracetamol estão apresentados para os solventes puros na tabela 14.

Tabela 14 - Funções Termodinâmicas relativas ao processo de mistura do Paracetamol (1) – água (2) – Etanol (3) / PG (3) pela equação de Apelblat

Solvente	ΔH^*_{sol} kJ/mol*K	ΔS^*_{sol} J/mol*K
Puro		
Água	28,52	92,65
Etanol	17,41	56,55
PG	16,35	53,11

O gráfico de $\ln x$ por $(1/T - 1/T_{hm})$ e os valores obtidos para os dados experimentais estão presentes na figura 13 e na tabela 15, respectivamente.

Tabela 15 - Funções Termodinâmicas relativas ao processo de mistura do paracetamol (1) – água (2) – etanol (3) / PG (3) pelos dados experimentais

Solvente (%, m/m)	ΔH_{sol} kJ/mol*K	ΔG_{sol} kJ/mol*K	ΔS_{sol} J/mol*K	% ζ_H	% ζ_{TS}
Água	30,12	15,68	46,9268	67,589	13,809
Etanol	17,39	7,04	33,620	62,694	11,084
PG	16,34	7,06	30,141	63,777	11,738

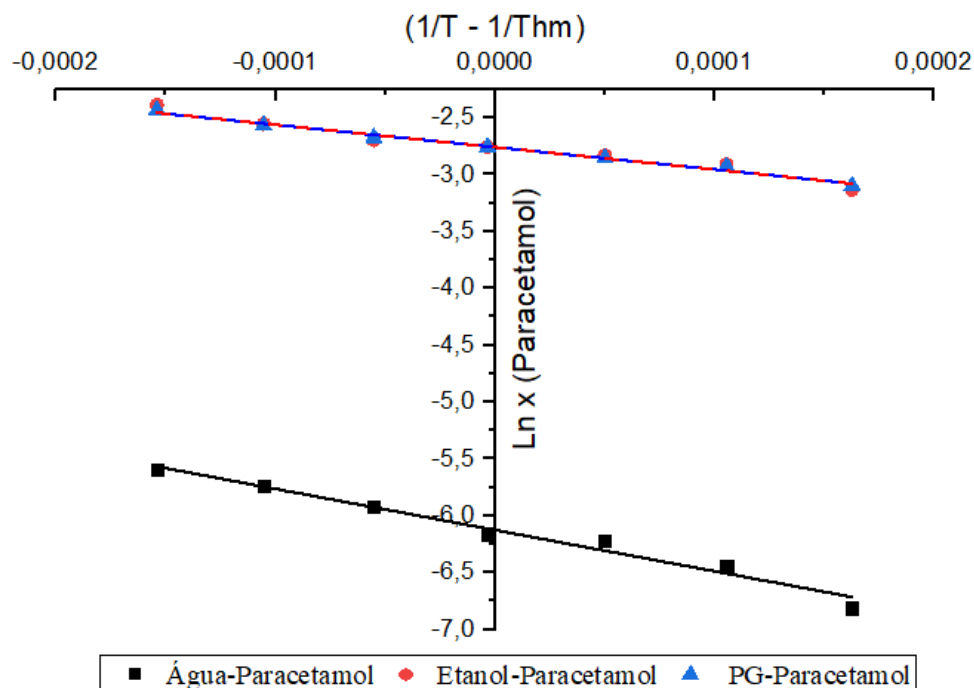


Figura 13 – Gráfico do paracetamol de Ln X vs $(1/T - 1/T_{hm})$

Os valores de ΔH_{sol}^* a partir de Apelblat (tabela 14) são próximos para os valores obtidos pelos dados experimentais (tabela 15), com exceção da água, que apresenta um desvio relativo de 5,31%.

Todos os valores de ΔG_{sol} são positivos, indicando que a solubilidade não ocorre de maneira espontânea, assim como os valores de ΔH_{sol} também são positivos, e indicam que a solubilidade dos sistemas se dá por um processo endotérmico. Os valores de entalpia são menores para o PG, o que indica necessitar de uma quantidade menor de energia para solubilização. Os valores de ΔS_{sol} são positivos para todos os casos, o que indica que a entropia é quem conduz o processo de solubilidade.

Em todos os casos a contribuição relativa da entalpia (% ζ_H) foi acima de 60%. Assim, o principal contribuinte para a energia molar de Gibbs padrão (positiva) da solução de paracetamol é a entalpia, em consonância com Jiménez e Martínez (2006).

4.5.2 Funções termodinâmicas para a nicotinamida

Os resultados das equações 32 e 33 aplicadas a nicotinamida com os solventes puros, assim como discutido para o paracetamol, estão apresentados na tabela 16.

Tabela 16 - Funções Termodinâmicas relativas ao processo de mistura da nicotinamida (1) – água (2) – Etanol (3) / PG (3) pela equação de Apelblat

Solvente Puro	ΔH^*_{sol} kJ/mol*K	ΔS^*_{sol} J/mol*K
Água	28,18	91,53
Etanol	27,60	89,67
PG	16,56	53,80

Os valores obtidos através dos dados experimentais e o gráfico de $\ln x$ por $(1/T - 1/T_{hm})$, os valores obtidos estão presentes na figura 14 e na tabela 17, respectivamente.

Tabela 17 - Funções Termodinâmicas relativas ao processo de mistura do paracetamol (1) – água (2) – etanol (3) / PG (3) pelos dados experimentais

Solvente (% m/m)	ΔH_{sol} kJ/mol*K	ΔG_{sol} kJ/mol*K	ΔS_{sol} J/mol*K	% ζ_H	% ζ_{TS}
Água	28,20	4,98	75,4366	54,845	5,158
Etanol	27,55	6,97	66,833	57,246	7,229
PG	16,53	4,70	38,412	58,296	8,055

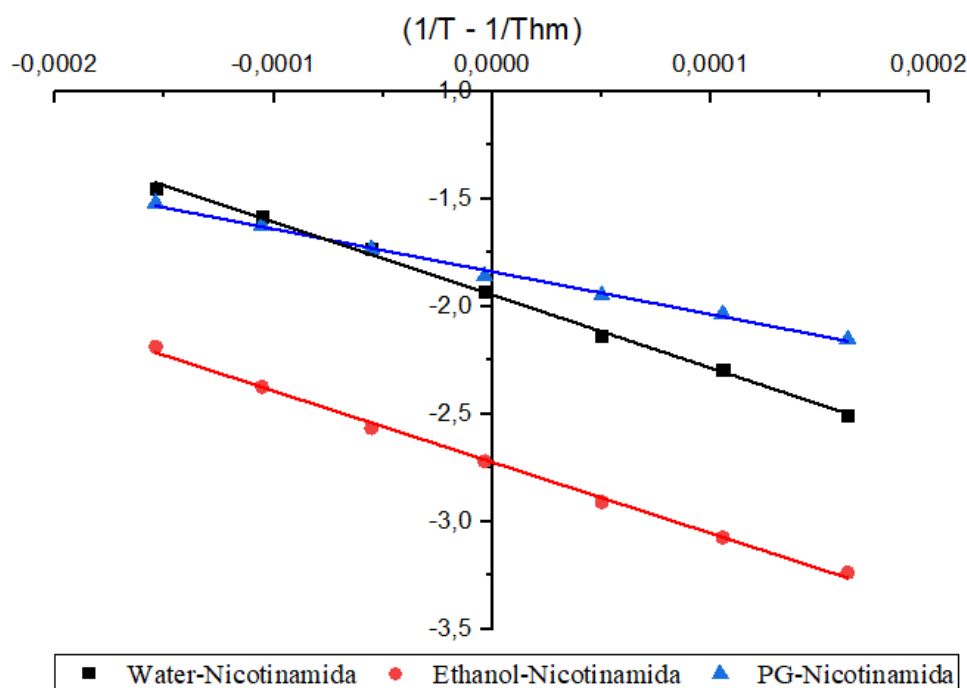


Figura 14 - Gráfico da nicotinamida de $\ln X$ vs $(1/T - 1/T_{hm})$

Todos os valores de ΔH_{sol}^* , tabela 16, são próximos aos valores de ΔH_{sol} obtidos pelos dados experimentais, comprovando a eficiência da aproximação dada pela variação de entalpia aparente para as soluções com nicotinamida.

Assim como para o paracetamol, os valores de ΔG_{sol} também são positivos e assim indicam que a solubilidade não ocorre de maneira espontânea. Os valores de ΔH_{sol} também são positivos e indicam que a solubilidade dos sistemas se dá por um processo endotérmico. Os valores de entalpia são menores para o PG, o que indica necessitar de uma quantidade menor de energia para dissolver. Os valores de ΔS_{sol} são positivos em todos os casos, indicando que a entropia é quem conduz o processo de solubilização.

Para todos os casos a contribuição relativa da entalpia ($\% \zeta_H$) foi acima de 50%. Assim o principal contribuinte para a energia molar de Gibbs padrão (positiva) da solução de paracetamol é a entalpia, assim como para o paracetamol. Entretanto os valores de $\% \zeta_{TS}$ são maiores para a nicotinamida, indicando uma influência maior da entropia na energia livre de Gibbs padrão.

4.6 COMPARAÇÃO COM A LITERATURA

Os resultados experimentais deste trabalho foram comparados com os disponíveis na literatura. Para o paracetamol os dados em solventes mistos puderam ser comparados por estarem disponíveis na literatura e a comparação foi realizada graficamente, por não terem sido obtidos nas mesmas concentrações de solventes. Para a nicotinamida, devido aos poucos dados disponíveis pela literatura, apenas os dados do sistema água-etanol puderam ser comparados; como não foram medidos nas mesmas concentrações de solventes deste trabalho, a comparação também foi feita por interpolação dos dados em gráfico. Para a validação dos dados da nicotinamida, foi feita a comparação dos dados de solubilidade em solventes puros água e etanol.

Para o sistema paracetamol-água-etanol, os dados de solubilidade foram comparados com os obtidos por Bustamante e colaboradores (1995), através da figura 15, e para o sistema paracetamol-água-propileno glicol, com Jiménez e Martínez (2006), pela figura 16.

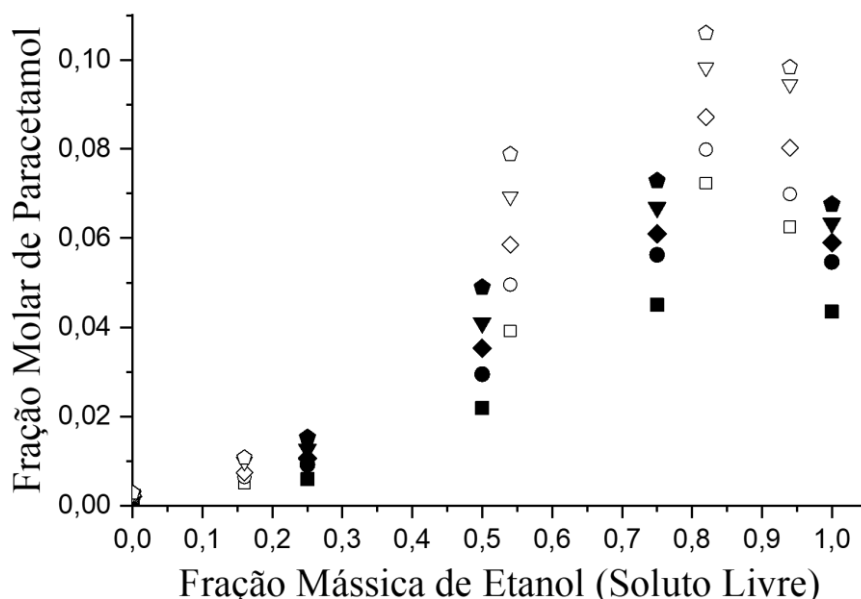


Figura 15 – Dados de solubilidade de paracetamol em água-etanol obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com BUSTAMANTE (1995) (símbolos vazados). ■ para 20°C, ● para 25°C, ◆ para 30°C, ▼ para 35°C, ◆ para 40°C.

Avaliando-se os resultados apresentados na figura 15, mesmo com uma dispersão entre os valores reportados, os quais são sistematicamente maiores que os apresentados neste trabalho, pode ser verificada a tendência de a curva de solubilidade apresentar um pico de solubilidade entre 75% m/m (este trabalho) e 80% m/m Bustamante e colaboradores (1995) de água-etanol.

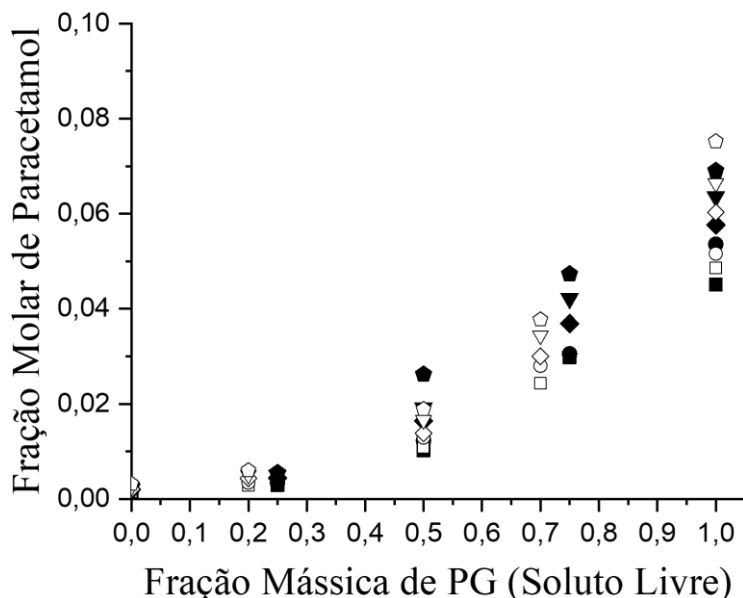


Figura 16 - Dados de solubilidade de paracetamol em água-propileno glicol obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com JIMÉNEZ (2006) (símbolos vazados). ■ para 20°C, ● para 25°C, ◆ para 30°C, ▼ para 35°C, ◆ para 40°C.

Os dados comparados do sistema água-propileno glicol, figura 16, apresentam muita similaridade identificando que a metodologia aplicada é eficiente, já que Jiménez (2006) utilizou a mesma metodologia aplicada neste trabalho, porém com diluição das soluções, enquanto que o presente trabalho não utilizou da mesma nas amostras a serem analisadas, a fim de diminuir a propagação de erros experimentais. A partir desses resultados é possível explicar também a diferença em relação aos dados de Bustamente (1995), que utilizou espectroscopia com diluição em 96% de etanol, o que pode ocasionar perdas de solvente por evaporação..

Os dados de solubilidade determinados para a nicotinamida foram comparados com aqueles obtidos por Hamedi e colaboradores (2007), para o sistema nicotinamida-água-etanol, conforme apresentado na figura 17, e comparados com aqueles obtidos por Wu e colaboradores (2014), para o sistema nicotinamida-água na figura 18, e com Ouyang e colaboradores (2018), para o sistema nicotinamida-etanol na figura 19.

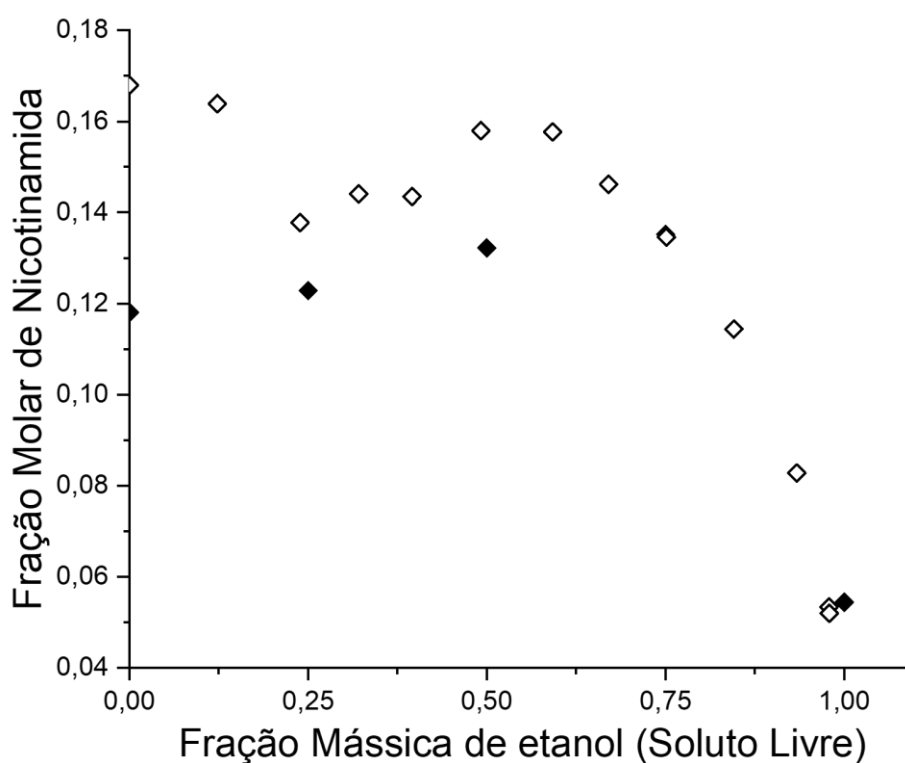


Figura 17 – Dados de solubilidade da Nicotinamida em água-etanol obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com Hamedi e colaboradores (2007) (símbolos vazados) a 30°C.

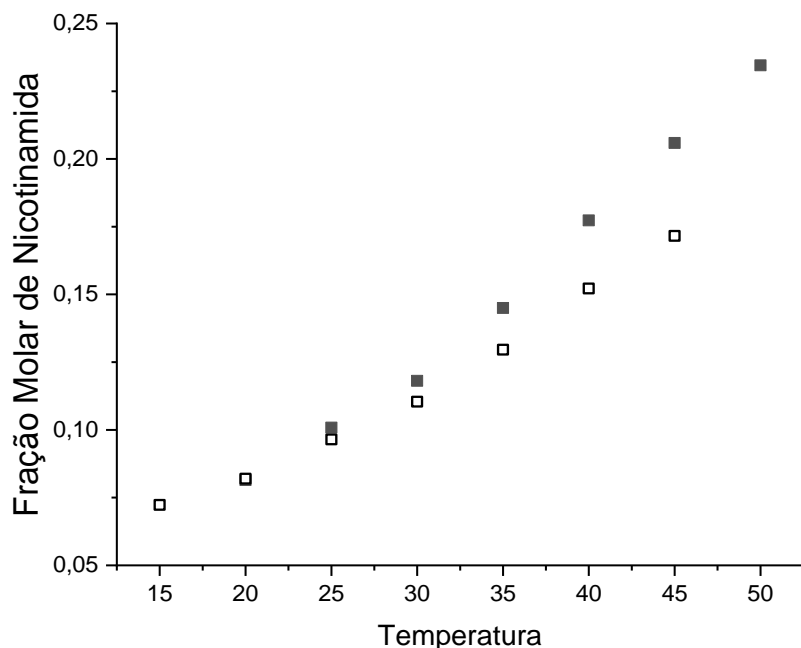


Figura 18 - Dados de solubilidade da Nicotinamida em água obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com Wu e colaboradores (2014) (símbolos vazados) em temperaturas de 15°C a 50°C.

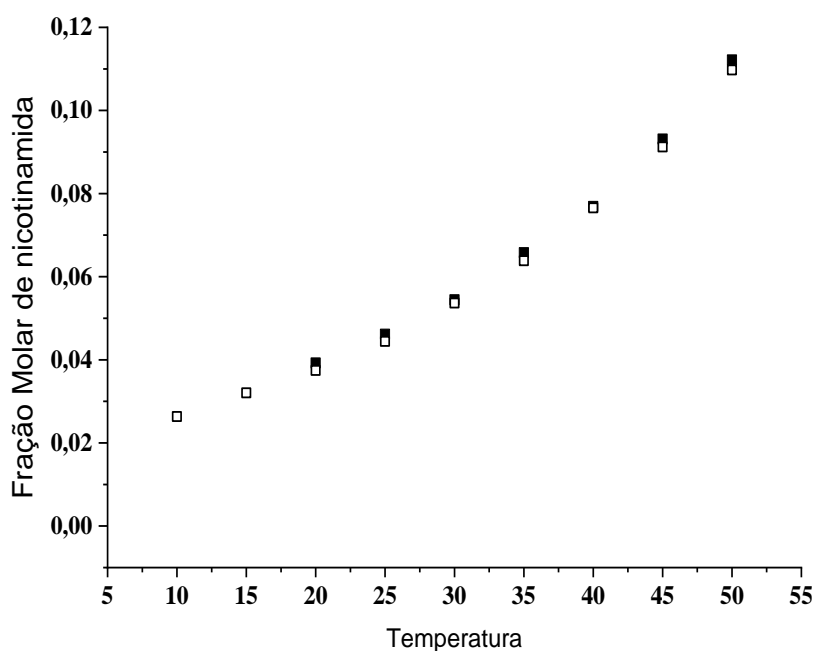


Figura 19 - Dados de solubilidade da Nicotinamida em etanol obtidos neste trabalho (símbolos cheios) em comparação com Ouyang e colaboradores (2018) (símbolos vazados) em temperaturas de 10°C a 50°C.

Comparando os dados apresentados na figura 18, os valores de solubilidade reportados por este trabalho são sistematicamente maiores que os reportados por Wu. Na temperatura de 30°C, os dados aparentam estar sobrepostos indicando alta similaridade. Ao se comparar com os dados de Hamedi e colaboradores (2007) o alto valor de solubilidade para água puro não condiz com ambos os valores deste trabalho e também

com o obtido por Wu. Na figura 19, os valores reportados por Ouyang são sistematicamente similares aos apresentados neste trabalho.

4.7 ANÁLISE DE PH E CONDUTIVIDADE

As análises de pH e condutividade foram feitas a 20°C em todos os sistemas estudados a fim de se verificar se há correlação com as variações não monotônicas de solubilidade em decorrência das concentrações solvente-solvente.

Pela figura 20, o pH das soluções com paracetamol apresentaram um comportamento monotônico não-crescente diferente do comportamento para o pH das soluções sem paracetamol. A condutividade das soluções de paracetamol apresentou um comportamento monotônico não-decrescente também diferente para com as soluções sem a presença do PAF. Assim, os valores de pH com a presença do PAF indicam solução mais alcalina em 25%, e uma solução mais ácida em 0%, 50%, 75%, 100%. O mesmo ocorre com a condutividade, a qual indica ionização nas concentrações de 0%, 50%, 75% e 100%.

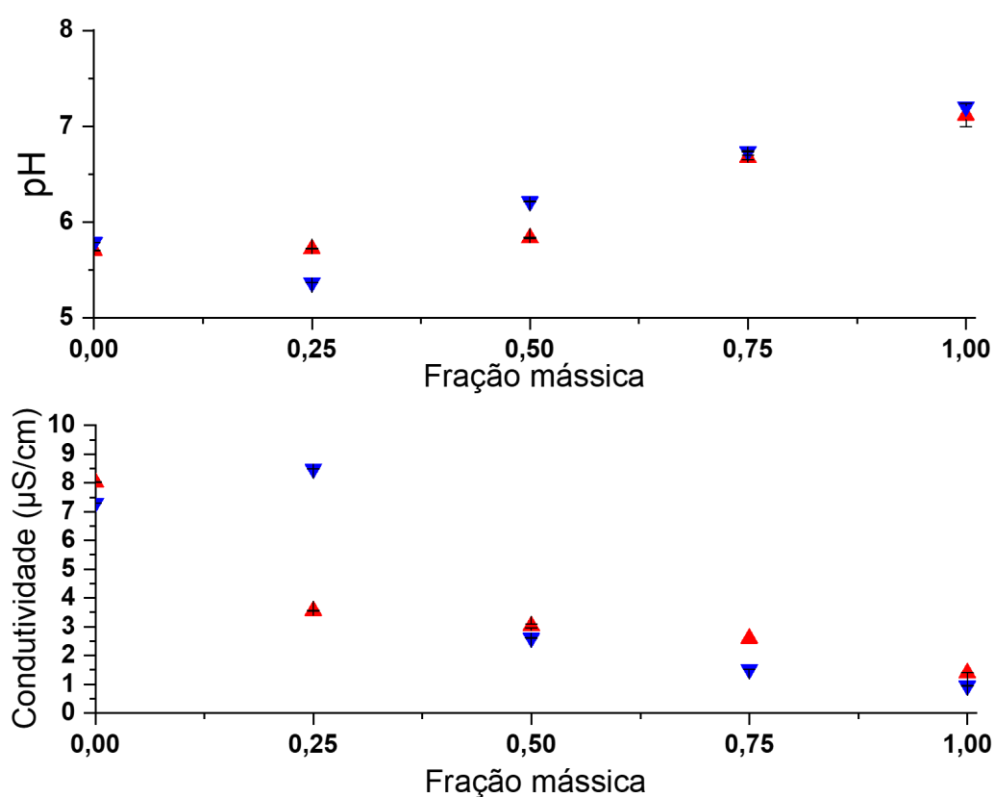


Figura 20 – Análise de pH e condutividade. ▲ paracetamol-água-etanol, ▼ água-etanol

Os valores da curva de pH para o sistema com propileno glicol, figura 21, apresentou comportamento monotônico crescente com paracetamol, de 0% a 75% a presença do PAF indica caráter mais ácido à solução, enquanto que em 100% de propileno glicol indica um caráter mais ácido. A condutividade no sistema com propileno glicol apresenta valores mais dispersos que para figura 20, não apresenta um comportamento monotônico, além de indicar ionização do paracetamol em todas as concentrações solvente-solvente.

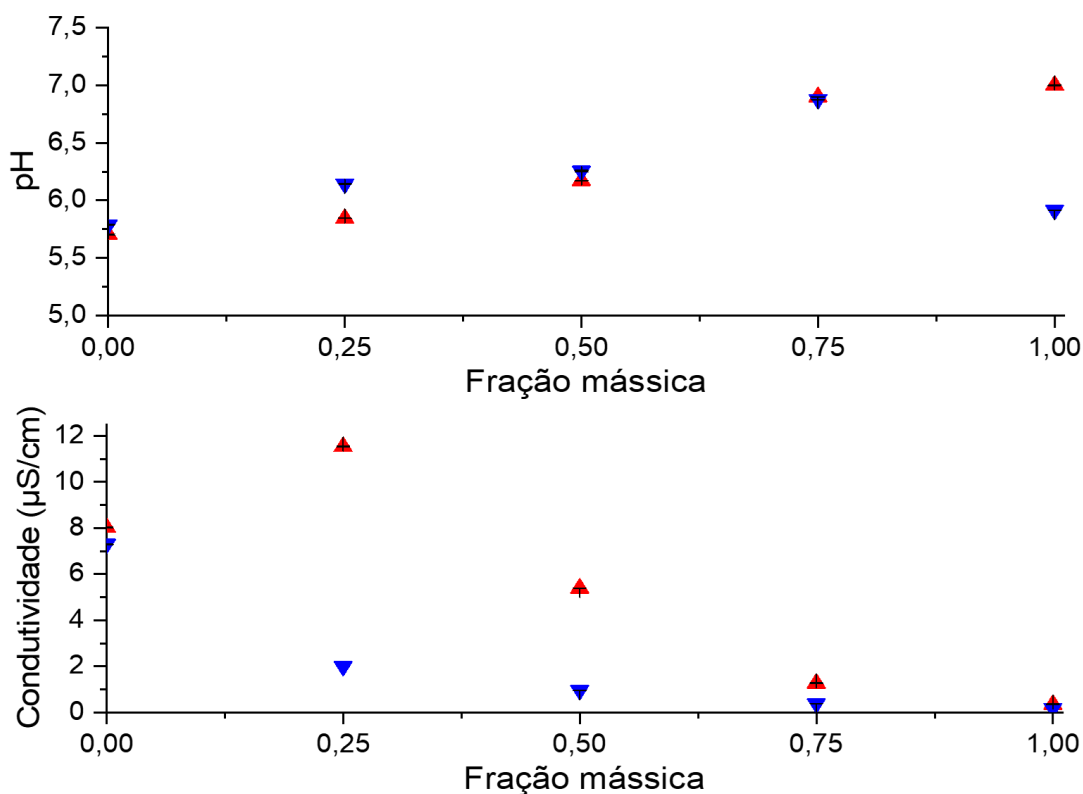


Figura 21 – Análise de pH e condutividade. \blacktriangle paracetamol-água-ppg, \blacktriangledown água-ppg

Ambas as curvas de pH e condutividade, não apresentaram comportamento monotônico (figura 22). O ponto que mais se distancia entre os valores de pH nas soluções com e sem a nicotinamida foi na concentração de 25% de água-etanol, ainda, as soluções com nicotinamida indicam caráter mais ácido em todas as concentrações. Os valores de condutividade apresentaram diferenças maiores com a presença de nicotinamida do que com a presença de paracetamol, principalmente em água pura variando de $7,52\mu\text{S/cm}$ para água e $24,82\mu\text{S/cm}$ para nicotinamida em água.

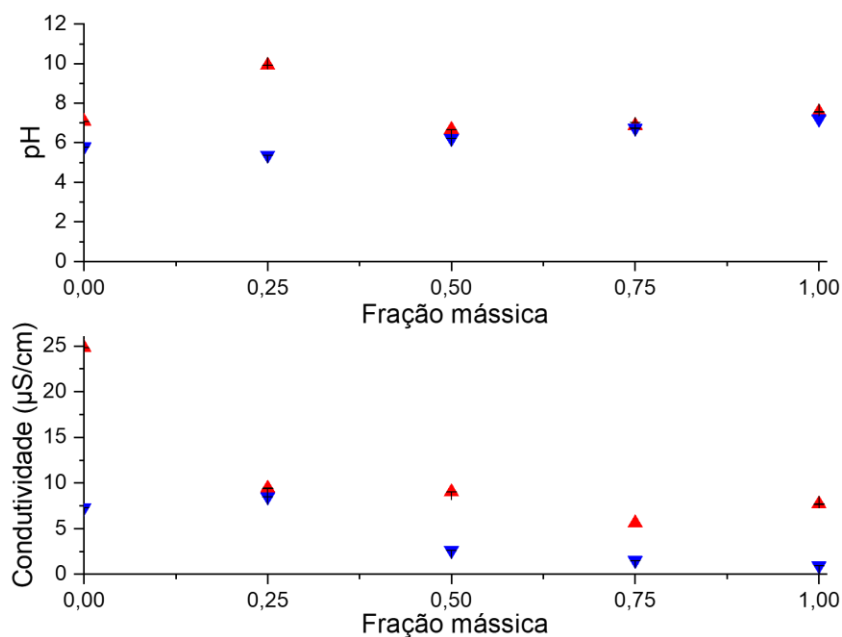


Figura 22 – Análise de pH e condutividade. ▲ nicotinamida-água-etanol, ▼ água-etanol

A variação de pH para as soluções com e sem nicotinamida em sistema água - propileno glicol, exibida na figura 23, apresentaram maiores diferenças em relação aos sistemas anteriores. Os valores de pH para o sistema com nicotinamida se apresentaram quase estáveis mesmo em diferentes concentrações solvente – solvente, além de indicarem caráter mais ácido em todas as concentrações. Os valores de condutividade com nicotinamida apresentaram comportamento monotônico decrescente e não indicam ionização da nicotinamida em toda as concentrações.

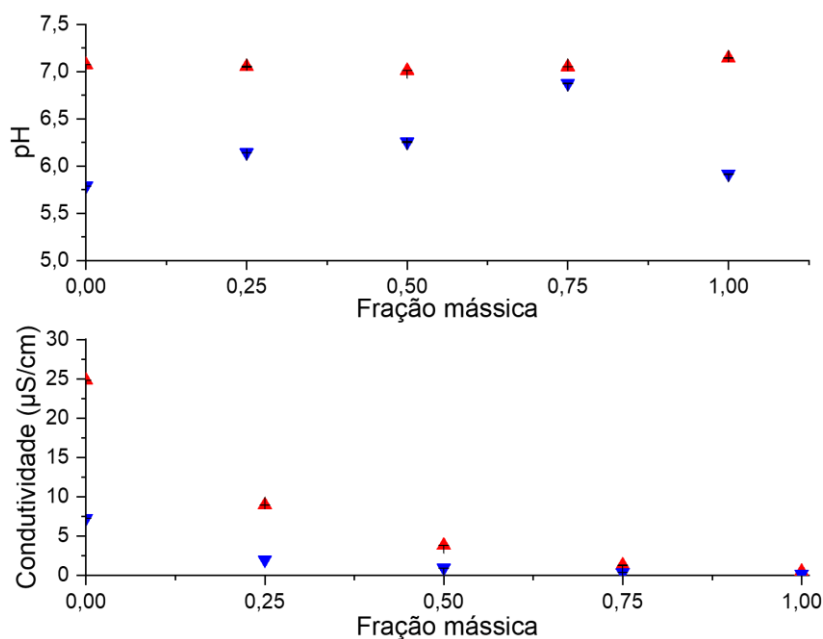


Figura 23 – Análise de pH e condutividade. ▲ nicotinamida-água-propilenoglicol, ▼ água-propileno glicol

As análises de pH para as soluções sem PAFs tiveram um comportamento esperado devido à adição de etanol e propileno glicol em água. A presença dos PAFs teve impacto tanto no pH quanto na condutividade em todos os casos, sendo o impacto na condutividade maior em relação ao pH. A presença de nicotinamida apresentou maior influência em ambas as propriedades em relação a presença de paracetamol.

Ainda, as soluções com nicotinamida não apresentaram mudança entre caráter mais básicos e mais ácidos em relação às soluções sem a presença de PAF, assim como os valores de condutividade não indicaram ionização em todas as concentrações estudadas. A presença de paracetamol em ambos os sistemas solventes apresentou variação no caráter ácido e básico da solução em relação às soluções sem o PAF, apenas o sistema água-etanol apresentou variação na relação da condutividade entre as soluções com e sem a presença de paracetamol.

Bahrami e Farrokhpour (2015) apresentaram três possíveis sítios de ionização do paracetamol, sendo um sítio termodinamicamente mais estável. Grazhdan e colaboradores (2009) estudaram o efeito da protonação da nicotinamida em misturas de água e etanol para reações com ferro III, cuja apresentou maior protonação com o aumento da concentração de etanol. Assim, ambos PAFs são suscetíveis a serem protonados nas soluções estudados, como as figuras 20 a 23 sugerem, a diferente contribuição aos valores de pH e condutividade pela presença de paracetamol pode estar relacionada aos seus diferentes sítios.

4.8 CARACTERIZAÇÃO DA FASE SÓLIDA

Foram feitas microscopias ópticas (MO) com ampliação de 100x e microscopia eletrônica de varredura (MEV) dos cristais em equilíbrio com a solução à temperatura ambiente em diferentes composições do solvente, para avaliar o efeito da composição do solvente no hábito dos cristais de paracetamol e de nicotinamida.

4.8.1 Caracterização da fase sólida do paracetamol

Conforme se pode verificar na figura 24, que apresenta as imagens obtidas por microscopia óptica dos cristais de paracetamol oriundos do sistema de água-etanol, é possível perceber semelhança de hábitos dos cristais apresentados nas figuras (A), (B), (C), nos quais as misturas continham até 50% de etanol. Contudo, nota-se uma possível

diferença no hábito dos cristais da figura (D), obtido a partir do sistema com 75% de etanol e (E), proveniente da solução com etanol puro.

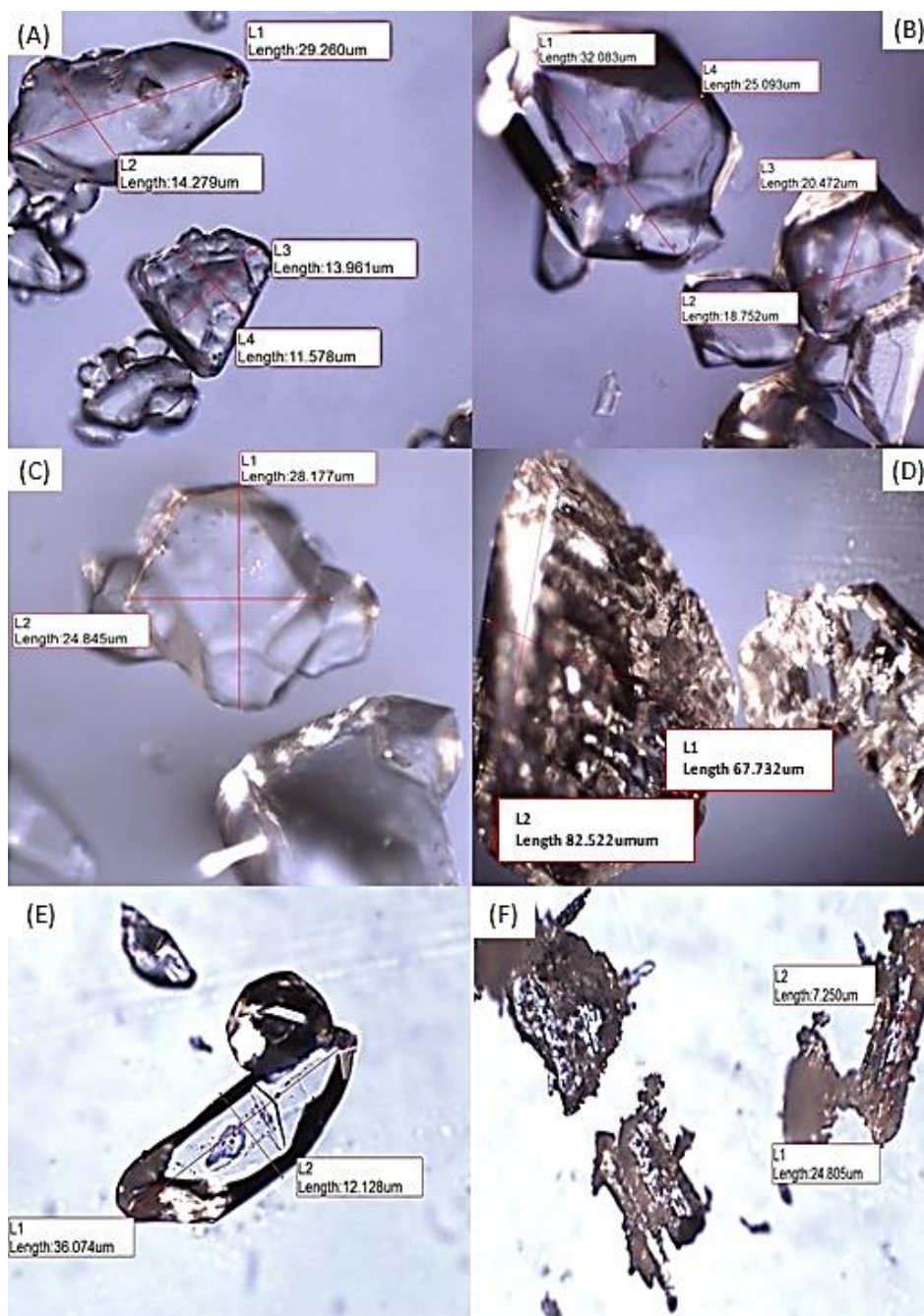


Figura 24 - MO com ampliação de 100x dos cristais de paracetamol em sistema Água – etanol. (A) Água, (B) Ag - Et 25%, (C) Ag – Et 50%, (D) Ag – Et 75%, (E) etanol, (F) paracetamol comercial

As fotomicrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) dos cristais de paracetamol obtidos no sistema água-etanol são apresentados na figura 25. As imagens obtidas permitem observar um aumento no tamanho dos cristais em relação ao paracetamol comercial, o que pode indicar uma possível recristalização que levou a

formação de um segundo hábito cristalino, que é coerente com a microscopia óptica apresentada anteriormente.

A partir das imagens apresentadas na figura 26, nota-se que não há mudanças significativas no hábito dos cristais com a mudança na composição do solvente para o sistema água – PG.

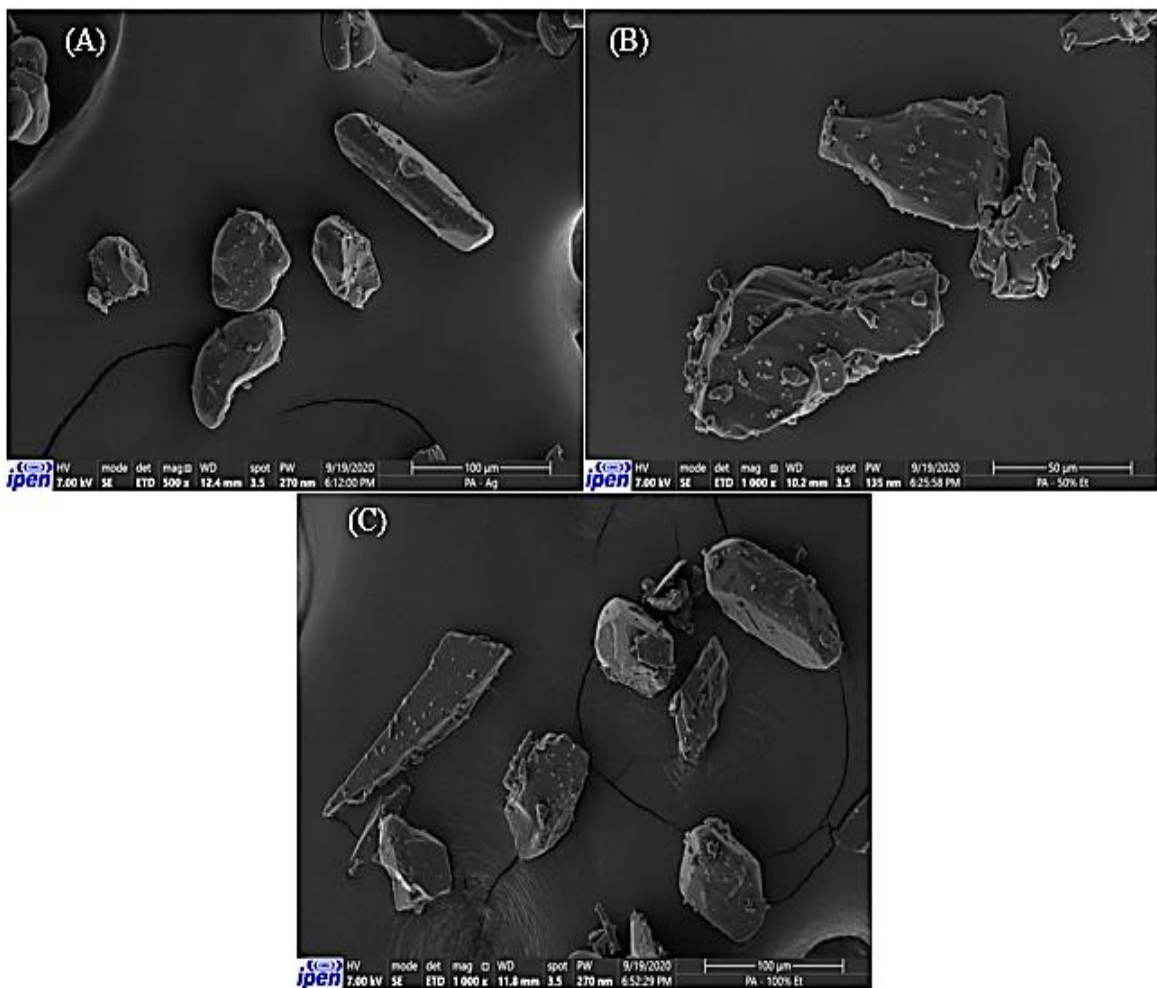


Figure 25 – MEV dos cristais de paracetamol (A) Água (B) Ag– Et50% (C) Etanol

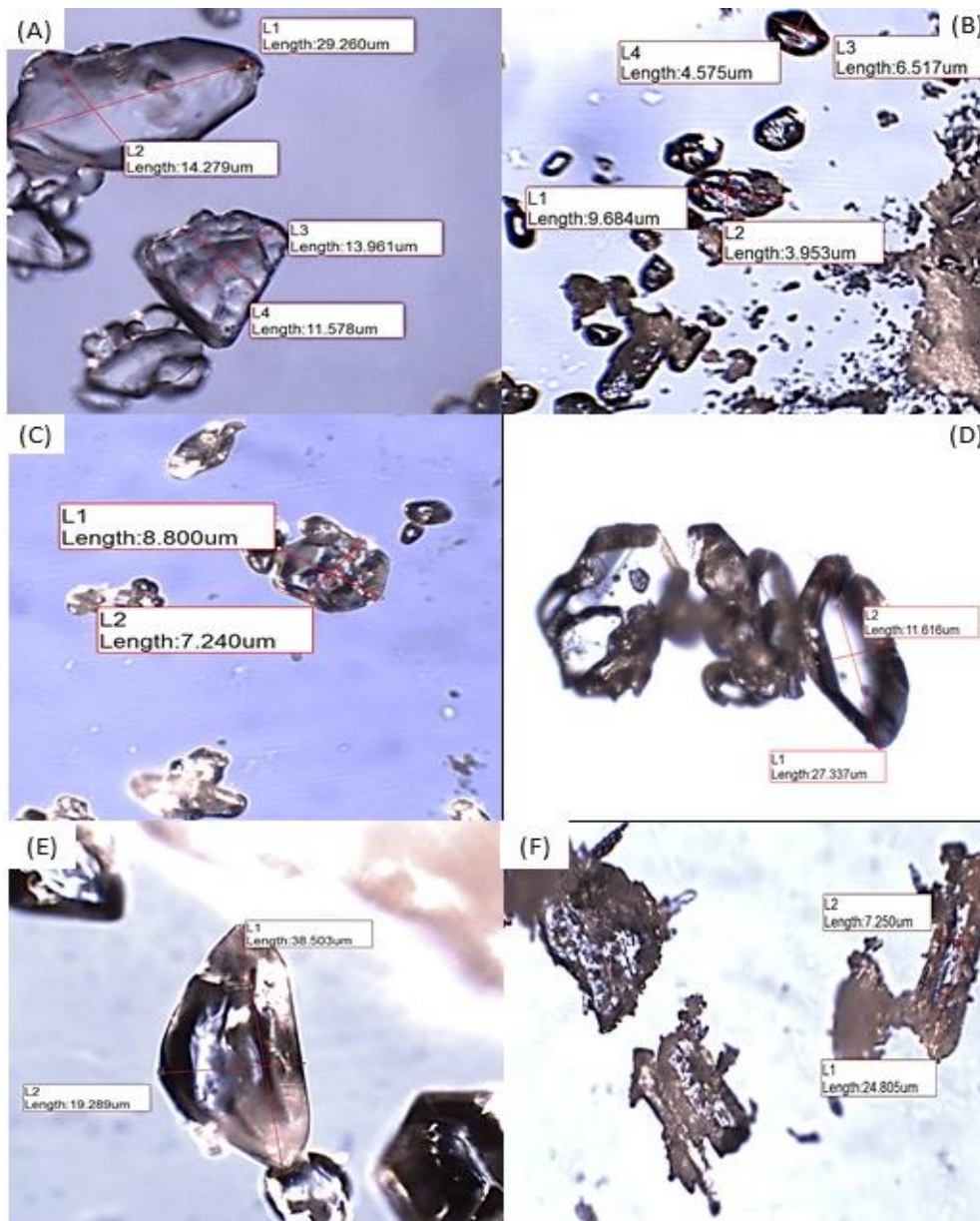


Figura 26 - MO com ampliação de 100x dos cristais de paracetamol em sistema Água – propileno glicol. (A) Água, (B) Ag - PG 25%, (C) Ag – PG 50%, (D) Ag – PG 75%, (E) propileno glicol, (F) paracetamol comercial

As micrografias obtidas por MEV dos cristais de paracetamol sistema água-PG estão apresentadas pela figura 27. Os cristais apresentados do sistema paracetamol-PG são maiores que os apresentados tanto no sistema em água quanto em etanol, indicando possível recristalização para estes cristais. Ainda há a formação de um segundo hábito cristalino devido a recristalização.

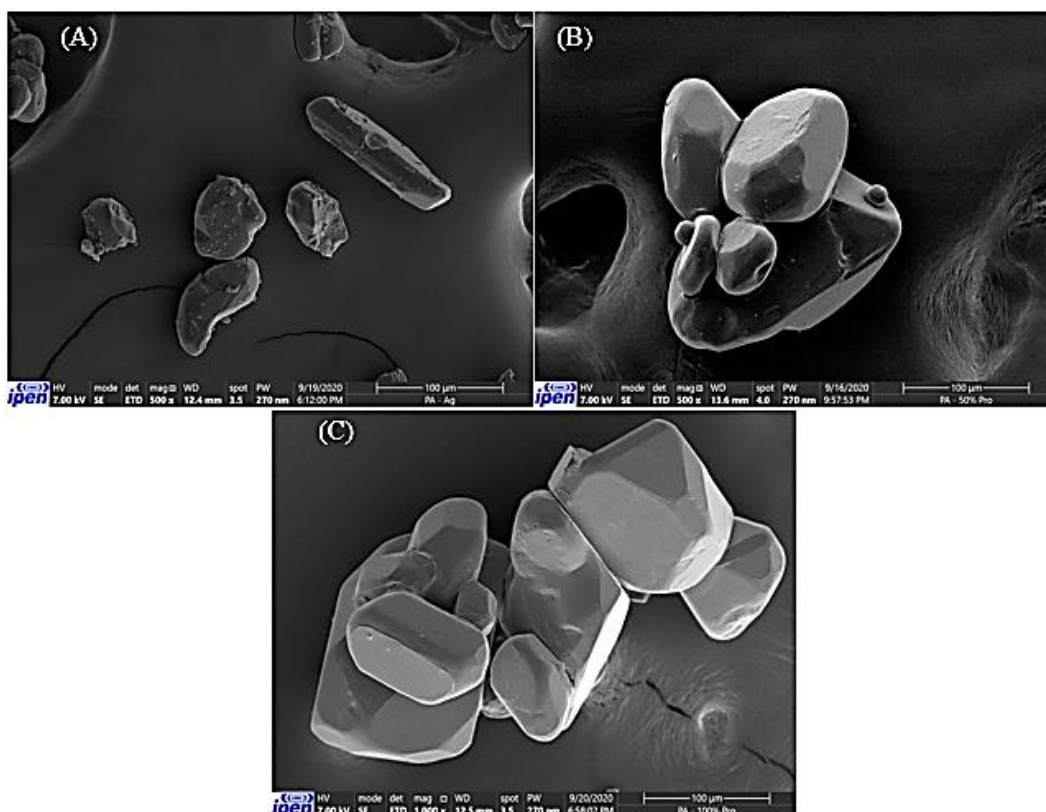


Figure 27 - MEV dos cristais de paracetamol (A) Água (B) Ag– PG50% (C) PG

A figura 28 apresenta os resultados da difração de raios X dos cristais de paracetamol. Foram analisados os cristais do paracetamol original, adquirido para a realização dos experimentos, bem como os cristais suspensos em água pura, em propileno-glicol, em etanol puro, e na mistura de 25% de água e 75% de etanol em massa.

A partir dos resultados das análises de difração de raios X é possível verificar que todas as amostras de paracetamol analisadas têm a mesma estrutura cristalina e que, portanto, não ocorreu nenhuma transição polimórfica durante os ensaios de solubilidade. Assim, o pico de solubilidade observado no sistema água-etanol não é resultado de uma mudança na estrutura cristalina dos cristais em equilíbrio com a solução.

Comparando os dados de DRX com os dados obtidos por NICHOLS e FRAMPTON (1998) que apresentam os principais picos de intensidade característicos para o paracetamol em suas duas formas polimórficas conhecidas. Para todos os picos referentes ao polimorfo I (monoclínico) há picos próximos presentes no DRX de todas os sistemas estudados. Os picos analisados foram 12,112°; 13,83°; 15,508°; 16,732°; 18,175°; 18,905°; 20,376°; 23,483°; 24,367°; 26,545°; 27,165°; 32,575°; 36,193°; 36,904°. Nenhuma das amostras estudadas apresentaram picos próximos a 14,986°, 17,508°, 21,844° que são os picos principais referentes ao polimorfo II do paracetamol.

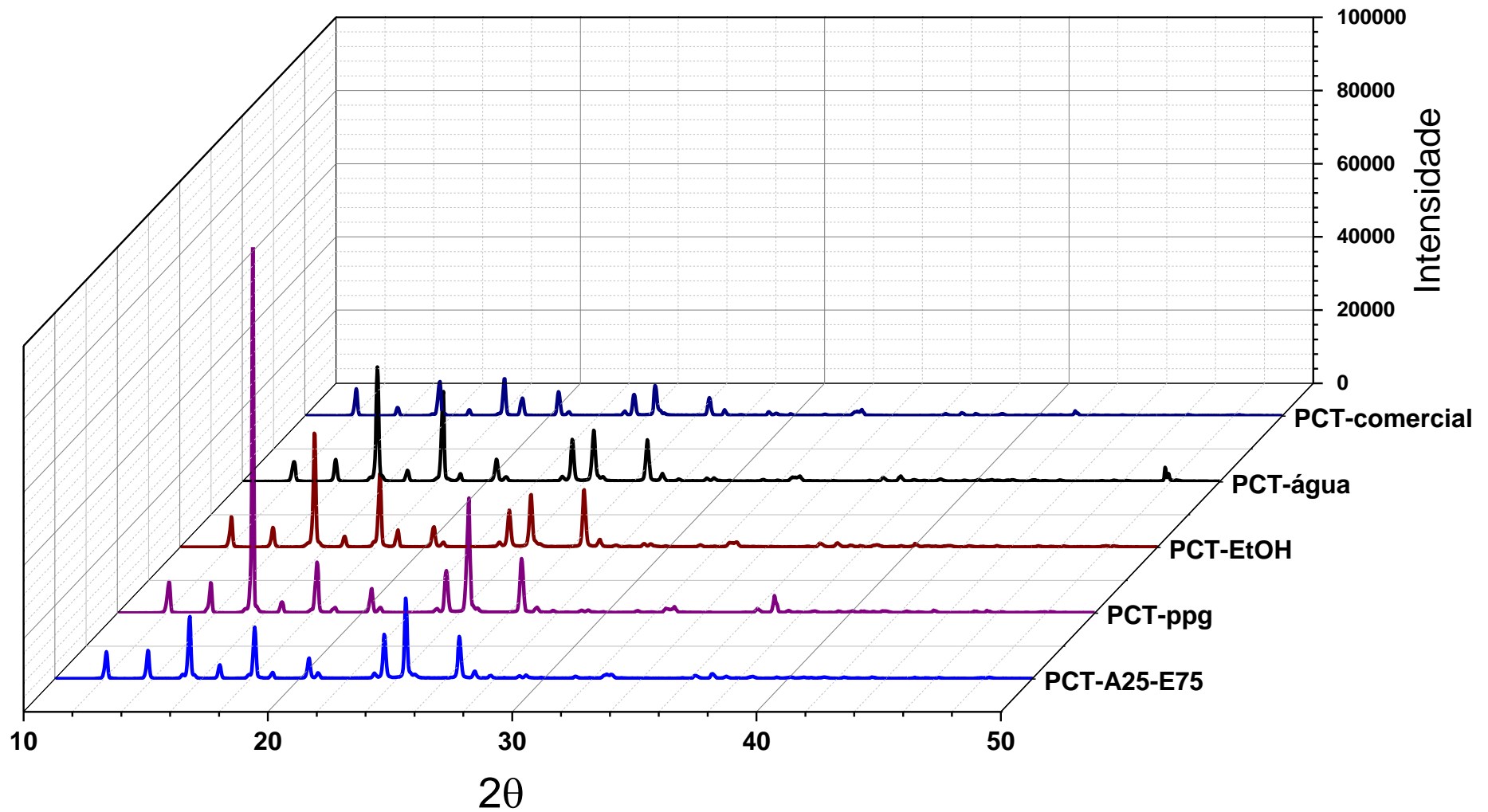


Figura 28 - Análises de difração de raios X dos cristais de paracetamol comercial, suspensos em água, em etanol, em propileno-glicol e na mistura de 25% de água e 75% de etanol em massa.

4.8.2 Caracterização da fase sólida da nicotinamida

Na Figura 27, as imagens dos cristais apresentados de A até D (obtidos em água pura até 75% m/m de água-etanol) não apresentam diferenças claras no hábito cristalino da Nicotinamida, enquanto que para os cristais em E (cristalizado em etanol puro) o hábito cristalino apresentou semelhança com as sementes de Nicotinamida utilizadas e apresentadas por F.

Na Figura 28 os cristais de nicotinamida apresentados em A até C (obtidos em água pura até 50% m/m de água-propileno glicol) não apresentam diferenças claras no hábito cristalino, enquanto que os cristais em D e E (obtidos a partir de mistura 75% m/m de água – propileno glicol e propileno glicol puro) os hábitos cristalinos são semelhantes entre si porém são diferentes dos anteriormente citados e das sementes de Nicotinamida utilizadas

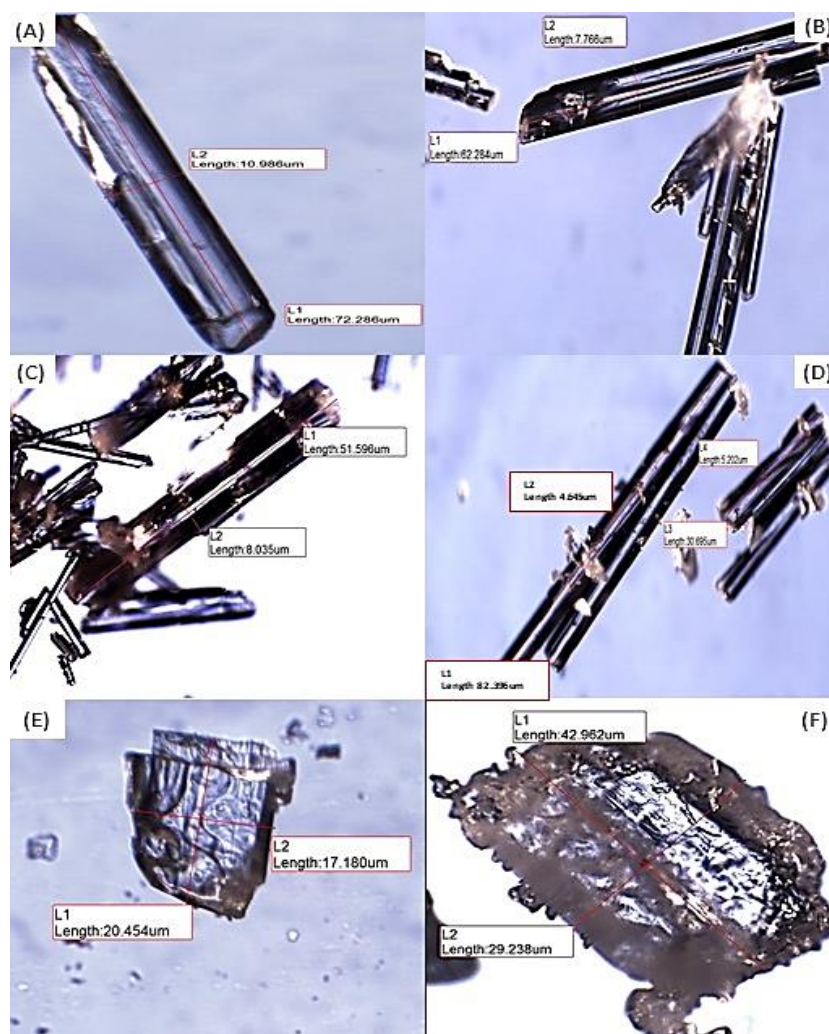


Figura 29 - Nicotinamida em sistema Água – Etanol. (A) Água, (B) Ag - Et 25%, (C) Ag - Et 50%, (D) Ag - Et 75%, (E) Etanol, (F) Nicotinamida comercial.

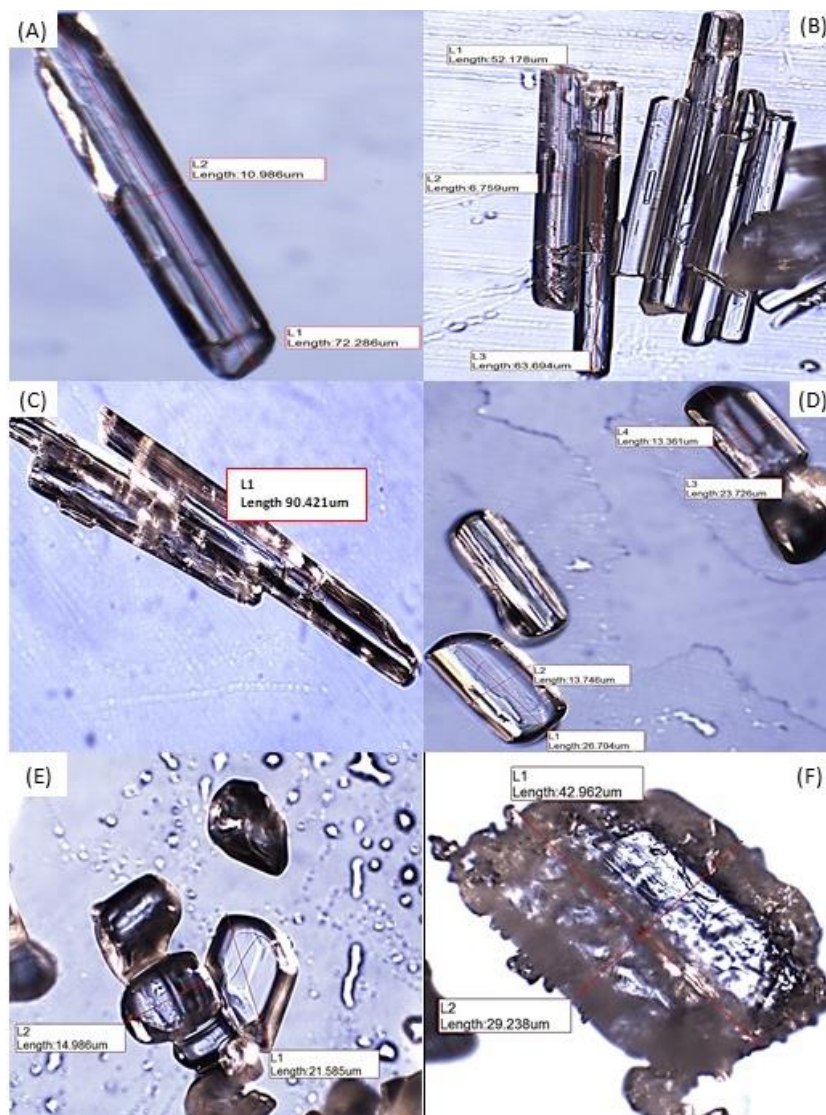


Figura 30 - Nicotinamida em sistema Água – Propileno Glicol. (A) Água, (B) Ag - PG 25%, (C) Ag – PG 50%, (D) Ag – PG 75%, (E) Propileno Glicol, (F) Nicotinamida comercial.

Devido à MO dos cristais de nicotinamida apresentarem possíveis diferenças em concentrações distintas para ambos os sistemas solventes estudados, as análises de difração de raios X para a nicotinamida foram feitas para todas as concentrações solvente-solvente estudadas neste trabalho e apresentada na figura 31, é exibida também nas figuras 32 e 33.

A partir dos resultados das análises de difração de raios X é possível verificar que a formação de picos distintos. No ângulo de 20 e 30° não houve a formação de picos para a solução de água-PG-nicotinamida, enquanto que para as outras soluções se obteve, no ângulo de 30° há a formação de pico para água-nicotinamida, ainda, também há diferença de picos na região de 48°. A diferença entre os picos apresentada pode indicar uma a

presença de forma de polimórfica, ou ter sido um efeito da orientação preferencial dos cristais na análise.

Os estudos presentes na literatura apresentam o difratograma da nicotinamida até 40°. Silva (2015) apresenta 4 picos característico dos cristais de nicotinamida monoclinicos em (14,6°; 14,9°; 22,1°; 22,3°; 25,7°) os quais estão o DRX da nicotinamida apresentado neste trabalho apresente picos próximos em todos os sistemas solventes estudados. Li e colaboradores (2011) apresentaram o DRX da nicotinamida II que apresenta picos próximos a 24,8° que estão presentes nos sistemas estudados com exceção do sistema nicotinamida-etanol 25% e nicotinamida-propileno glicol 75%, porém os picos presentes em 17,5° e 18° da nicotinamida II não estão presentes em nenhum dos sistemas estudados.

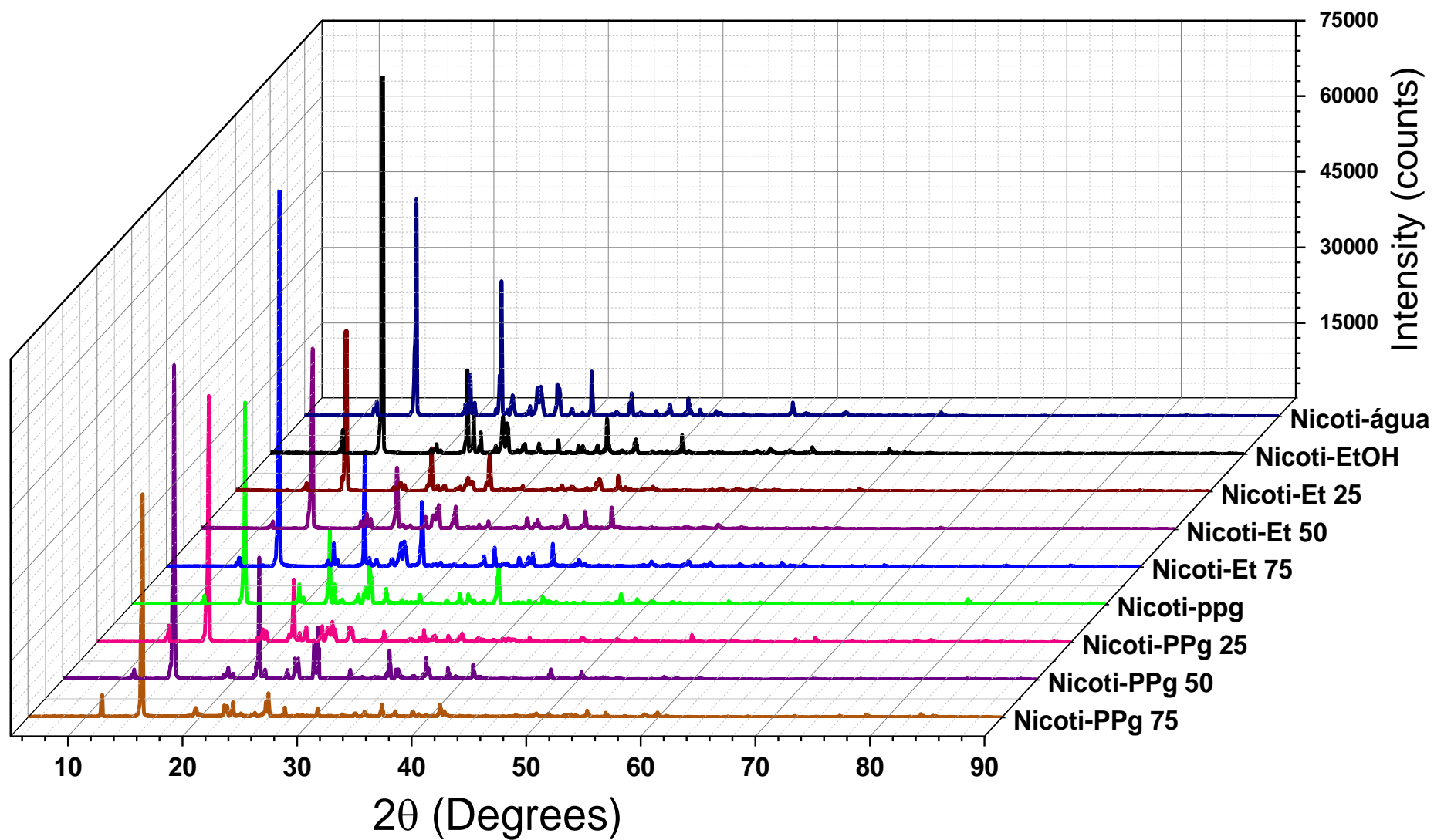


Figura 31 - Análises de difração de raios X dos cristais de nicotinamida para todos os sistemas solventes.

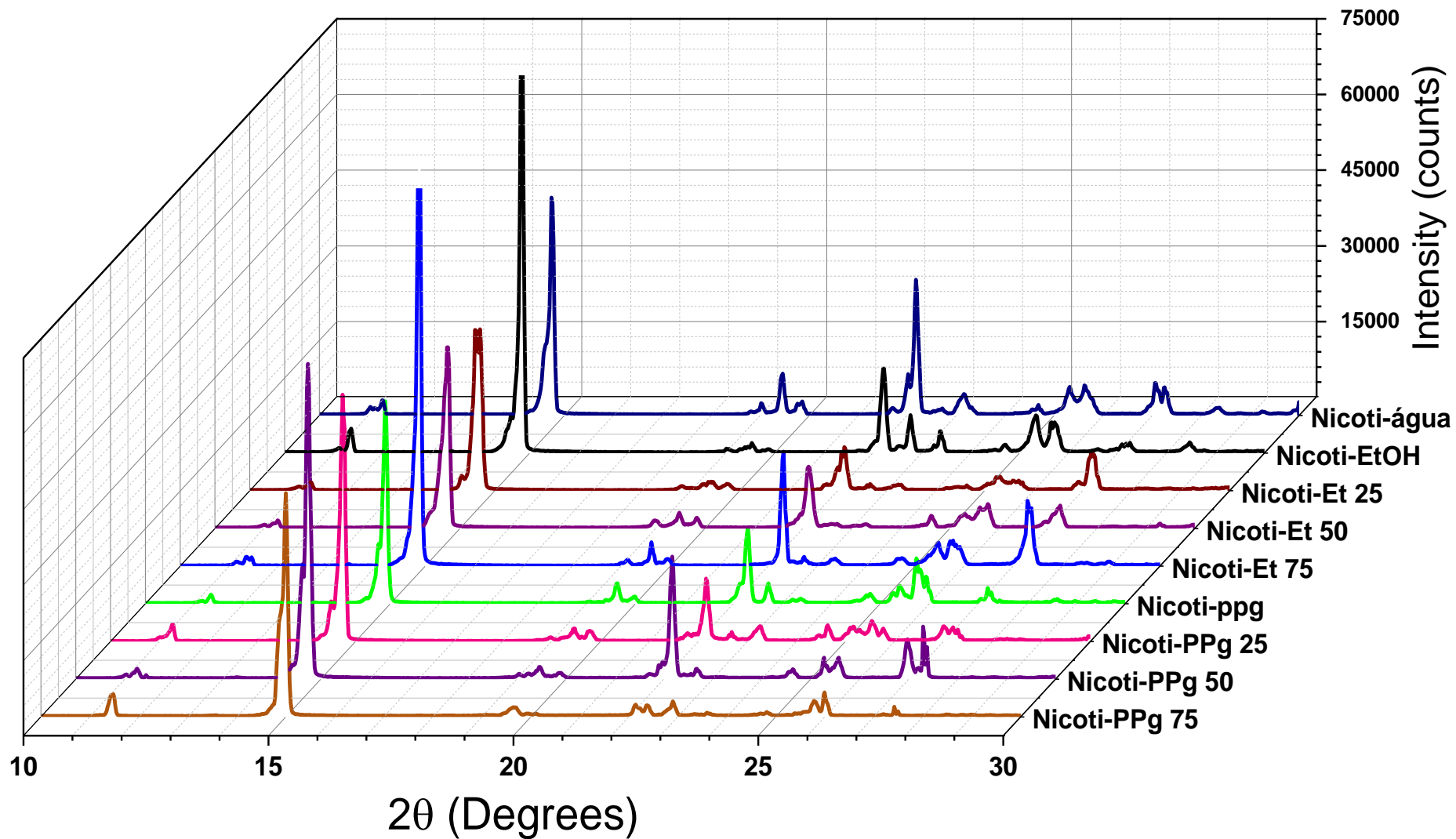


Figure 32 – DRX nicotinamida 10° a 30°

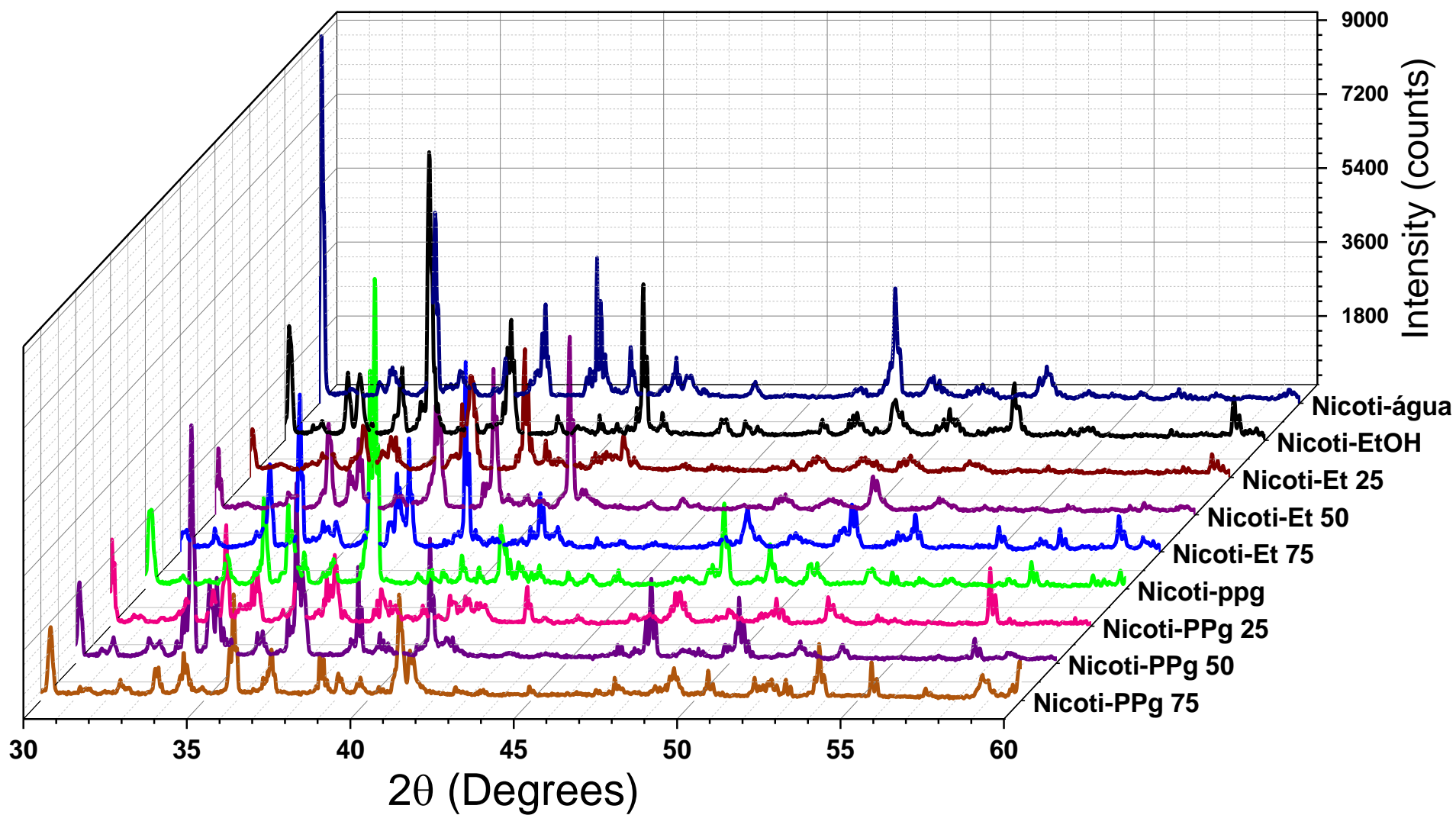


Figure 33 – DRX nicotinamida 30° a 60°

Capítulo 5.

5. Conclusões Finais e Propostas para Trabalhos Futuros

Com base nos resultados obtidos tanto experimentalmente quanto com a modelagem matemática utilizando cinco modelos diferentes, pode-se concluir:

Para o sistema água – PG a solubilidade do paracetamol entre 20°C a 50°C apresentou linearidade com máxima solubilidade em PG. Para a nicotinamida, no mesmo sistema, a solubilidade apresentou um máximo local em 25% m/m e um mínimo local em 75% m/m. As curvas de solubilidade da nicotinamida em relação à temperatura de 20°C e 25°C apresentaram um comportamento distinto em relação às temperaturas de 30°C a 50°C.

Para o sistema água-etanol a solubilidade do paracetamol apresentou um máximo de solubilidade na concentração de 75%, enquanto a solubilidade da nicotinamida não apresentou linearidade em nenhuma das temperaturas utilizadas.

Os modelos de coeficiente de atividade de líquidos utilizados apresentaram uma correlação melhor para as soluções de paracetamol do que para as soluções de nicotinamida. Em todos os casos o melhor modelo utilizado foi de NRTL com os parâmetros solvente-solvente determinados neste trabalho a partir dos dados experimentais de 50% massa/massa.

Os dados de difração de raios X determinados para os cristais de paracetamol indicaram a estrutura monoclinica para todos os sistemas estudados, concluindo que não houve transição polimórficas. A difração de raios-X da nicotinamida apresentou diferenças no difratograma, podendo ser devido a presença de um polimorfo ou devido a orientação preferencial.

Os valores de pH e condutividade estudados apresentaram maiores variações em relação as misturas solvente-solvente quando em presença de nicotinamida em relação ao paracetamol. A associação dos PAF aos sistemas solventes indica uma protonação das moléculas de PAF.

Para trabalhos futuros cabe a utilização de outros métodos de verificação de polimorfismo para os cristais de nicotinamida. A verificação da não linearidade dos sistema água-etanol-paracetamol, a qual não pode ser respondida neste trabalho pela formação de polimorfos, porém uma possível análise seria se há a ocorrência da protonação na estrutura do paracetamol, e a mesma possa influenciar na solubilidade do fármaco no sistema de água-etanol. Ainda, o uso de modelos mais robustos e modelos eletrolíticos podem ser verificados para um ajuste mais próximo aos dados experimentais.

REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

ABRAMS, D. S.; PRAUSNITZ, J. M. Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems. **AICHe Journal**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 116–128, 1975.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário Nacional Da Farmacopeia Brasileira 2ª edição - Revisão 02**. 2 Edição ed. Brasília: Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP, 2012.

AMIDON, G. L.; PING, I. L.; LIZABETH, M. **Transport processes in pharmaceutical systems**. Eds. Marce ed. New York: CRC Press., 2001.

ANICETO, C.; FATIBELLO-FILHO, O. Determinação espectrofotométrica por injeção em fluxo de paracetamol (acetaminofeno) em formulações farmacêuticas. **Quim. Nova**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 387–391, 2002.

APELBLAT, A.; MANZUROLA, E. Solubilities of o -acetylsalicylic , aspartate in water from T = (278 to 348) K. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, [s. l.], v. 31, p. 85–91, 1999.

BAHRAMI, H.; FARROKHPOUR, H. Corona discharge ionization of paracetamol molecule: Peak assignment. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s. l.], v. 135, p. 646–651, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.07.064>>

BAINS, P.; KAUR, M.; KAUR, J.; SHARMA, S. Nicotinamide: Mechanism of action and indications in dermatology. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, [s. l.], v. 84, n. 1, p. 234–237, 2018.

BALUJA, S.; TALAVIYA, R. Experimental determination of solubility of derivatives in organic solvents at different temperatures: Interactions and thermodynamic parameters relating to the solvation process. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 223, p. 436–447, 2016.

BEZERRA, I. M. **Estudo dos equilíbrios sólido-líquido presentes na síntese enzimática de antibióticos β -lactâmicos**. 2016. Universidade Federal da Bahia, [s. l.], 2016.

BHESANIYA, K.; BALUJA, S. Measurement and Correlation for Solubility of Some Pyrimidine Derivatives in Different Solvents. [s. l.], v. 2014, 2014.

BUCHOWSKI, H.; KSIAZCZAK, A.; PIETRZYK, S. Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogen-bonding solids. **The Journal of Physical Chemistry**, [s. l.], v. 84, n. 9, p. 975–979, 1980.

BUSTAMANTE, P.; ROMERO, S.; REILLO, A. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures. **Pharmacy and Pharmacology Communications**, [s. l.], v. 1, n. 11, p. 505–507, 1995.

CALIARI, T.; RAPINI, M. . A infraestrutura científica em saúde. In: **Revista Brasileira**

de Inovação. [s.l.] : Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2016. v. 16p. 637.

CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 618–644, 2011.

CONNORS, A. K.; AMIDON, L. G.; STELLA, J. V. **Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists**. 2. ed. [s.l.] : John Wiley & Sons, 1986.

COUTINHO, J. A. P. Predictive local composition models: NRTL and UNIQUAC and their application to model solid-liquid equilibrium of n-alkanes. **Fluid Phase Equilibria**, [s. l.], v. 158, p. 447–457, 1999.

CRESTANI, C. E.; BERNARDO, A.; COSTA, C. B. B.; GIULIETTI, M. Fructose solubility in mixed (ethanol + water) solvent: Experimental data and comparison among different thermodynamic models. **Journal of Chemical and Engineering Data**, [s. l.], v. 58, n. 11, p. 3039–3045, 2013.

DE ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA, A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. de O. P.; MATOS, J. do R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 27–36, 2012.

DELANEY, J. S.; DELANEY, J. S. Predicting aqueous solubility from structure challenging systems (e . g . solvents such as DMSO and charged solutes) is discussed . REVIEWS. [s. l.], v. 10, n. 4, 2005.

DERENZO, S. **Cristalização de ácido adípico em diferentes solventes**. 2003. Universidade Federal de São Carlos, [s. l.], 2003.

DUSZYŃSKA-KRUPA, A. M. **The rational design of topical formulations**. 2015. University College London, [s. l.], 2015.

EMA. Paracetamol oral use , immediate release formulations product-specific bioequivalence guidance. In: EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2017, **Anais...** [s.l.: s.n.]

ENGLEZOS, P.; KALOGERAKIS, N. **Applied parameter estimation for chemical engineers**. New York: MARCEL DEKKER, INC., 2001.

ESPEAU, P.; CÉOLIN, R.; TAMARIT, J. L.; PERRIN, M. A.; GAUCHI, J. P.; LEVEILLER, F. Polymorphism of paracetamol: Relative stabilities of the monoclinic and orthorhombic phases inferred from topological pressure-temperature and temperature-volume phase diagrams. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 94, n. 3, p. 524–539, 2005.

GAO, Z.; ROHANI, S.; GONG, J.; WANG, J. Recent Developments in the Crystallization Process: Toward the Pharmaceutical Industry. **Engineering**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 343–353, 2017.

GATTANI, S.; MOON, R. Formulation and in vitro evaluation of tablet containing gliclazide nanocrystals for solubility and dissolution enhancement using soluplus. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, [s. l.], v. 53, n. 9, p.

1689–1699, 2019.

GEBREYOHANNES, S.; NEELY, B. J.; GASEM, K. A. M. Generalized nonrandom two-liquid (NRTL) interaction model parameters for predicting liquid-liquid equilibrium behavior. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, [s. l.], v. 53, n. 31, p. 12445–12454, 2014. a.

GEBREYOHANNES, S.; NEELY, B. J.; GASEM, K. A. M. One-parameter modified nonrandom two-liquid (NRTL) activity coefficient model. **Fluid Phase Equilibria**, [s. l.], v. 379, p. 196–205, 2014. b.

GMEHLING, J.; ONKEN, U. **Vapor-Liquid Equilibrium Data Collection. Chemistry Data Series**. Second ed. [s.l.] : DECHEMA, 1991. v. I

GRANBERG, R. A.; RASMUSON, Å. C. Solubility of paracetamol in pure solvents. **Journal of Chemical and Engineering Data**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 1391–1395, 1999.

GRAZHDAN, K. V.; DUSHINA, S. V.; SHARNIN, V. A. The thermochemical characteristics of nicotinamide coordination by iron(iii) and ligand protonation in aqueous-ethanolic mixtures. **Russian Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 83, n. 10, p. 1734–1736, 2009.

GRUNBAUER, H. J. M.; MEERE, A. L. J. De; ROOIJ, H. H. Van. Local composition models in pharmaceutical chemistry . III . Prediction of drug solubility in binary aqueous mixtures. [s. l.], v. 32, p. 187–198, 1986.

GUGGENHEIM, E. A. **Mixtures: the theory of the equilibrium properties of some simple classes of mixtures, solutions and alloys**. [s.l.] : Clarendon Press, 1952.

GUIMARÃES, F. F. JÚNIOR, F. C. MARTINS, T.D. XAVIER, M. L. B. SALGADO, A. M. **Manual de laboratório físico-química experimental II**, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS: INSTITUTO DE QUÍMICA Manual, 2013.

HAISA, B. Y. M.; KASHINO, S.; MAEDA, H. The orthorhombic form of p-hydroxyacetanilide. **Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, [s. l.], v. 30, n. 10, p. 2510–2512, 1974.

HAISA, M.; KASHINO, S.; KAWAI, R.; MAEDA, H. The monoclinic form of p-hydroxyacetanilide. **Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 1283–1285, 1976.

HAMEDI, M. H.; PISON, L.; GROLIER, J. E. TERNARY SOLID-LIQUID EQUILIBRIA FOR CRYSTALLIZATION OF PHARMACEUTICAL COMPONENTS. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 663–668, 2007.

HENG, J. Y. Y.; WILLIAMS, D. R. Wettability of paracetamol polymorphic forms I and II. **Langmuir**, [s. l.], v. 22, n. 16, p. 6905–6909, 2006.

HINO, T.; FORD, J. L.; POWELL, M. W. Assessment of nicotinamide polymorphs by differential scanning calorimetry. **Thermochimica Acta**, [s. l.], v. 374, n. 1, p. 85–92, 2001.

HOJJATI, H.; ROHANI, S. Measurement and prediction of solubility of paracetamol in water-isopropanol solution. Part 2. Prediction. **Organic Process Research & Development**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 2–10, 2006. a.

HOJJATI, H.; ROHANI, S. Measurement and prediction of solubility of paracetamol in water - isopropanol solution. Part 1 . Measurement and data analysis. **Organic Process Research & Development**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 1101–1109, 2006. b.

HOLGUÍN, A. R.; DELGADO, D. R.; MARTÍNEZ, F.; MARCUS, Y. Solution thermodynamics and preferential solvation of meloxicam in propylene glycol +water mixtures. **Journal of Solution Chemistry**, [s. l.], v. 40, n. 12, p. 1987–1999, 2011.

HWANG, E. S.; SONG, S. B. Nicotinamide is an inhibitor of SIRT1 in vitro, but can be a stimulator in cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 74, n. 18, p. 3347–3362, 2017.

ISABEL, C.; FLORINDO, S. **Estudo da biodisponibilidade de princípios activos farmacêuticos por utilização de líquidos iónicos**. 2012. Universidade Nova de Lisboa, [s. l.], 2012.

JIMÉNEZ, J. A.; MARTÍNEZ, F. Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 125–134, 2006.

JÓNSDÓTTIR, S. Ó.; KLEIN, R. A. UNIQUAC interaction parameters for molecules with -OH groups on adjacent carbon atoms in aqueous solution determined by molecular mechanics - glycols, glycerol and glucose. **Fluid Phase Equilibria**, [s. l.], v. 132, n. 1–2, p. 117–137, 1997.

JÓNSDÓTTIR, S.; RASMUSSEN, K.; FREDENSLUND, A. UNIQUAC parameters determined by Molecular Mechanics. **Fluid Phase Equilibria**, [s. l.], v. 100, p. 121–138, 1994.

JOUYBAN, A. Review of the cosolvency models for predicting solubility in solvent mixtures: An update. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences**, [s. l.], v. 22, p. 466–485, 2019.

JOUYBAN, A.; CHAN, H.-K.; CHEW, N. Y. K.; KHOUBNASABJAFARI, M.; ACREE, JR., W. E. Solubility prediction of paracetamol in binary and ternary solvent mixtures using jouyban–acree model. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 54, n. 4, p. 428–431, 2006.

KAWAKAMI, K. Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and application of supersaturatable dosage forms for improving bioavailability of poorly absorbed drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 64, n. 6, p. 480–495, 2012.

KIRWAN, D. J.; ORELLA, C. J. Crystallization in the pharmaceutical and bioprocessing industries. In: ALLAN S. MYERSON (Ed.). **Handbook of Industrial Crystallization**. Second Edi ed. [s.l.] : Elsevier Science & Technology Books, 2001. p. 249–266.

KIRWAN, D. J.; ORELLA, C. J. “Crystallization in the pharmaceutical and

bioprocessing industries.” In: BUTTERWORTH-HEINEMANN (Ed.). **Handbook of Industrial Crystallization**. Second Edi ed. [s.l.] : Elsevier Science & Technology Books, 2002. p. 249–266.

LI, J.; BOURNE, S. A.; CAIRA, M. R. New polymorphs of isonicotinamide and nicotinamide. **Chemical Communications**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 1530–1532, 2011.

LIN, G.-Q.; ZHANG, J.-G.; CHENG, J.-F. “Overview of chirality and chiral drugs”. In: **Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action**. First Edit ed. [s.l.] : John Wiley & Sons, 2011. p. 14–18.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the world health organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 265–278, 2004.

LUO, W.; YAN, M.; SHENG, X. X.; TAO, B.; SHI, S.; DENG, W.; YANG, W.; LUO, S. A Unified Thermodynamics Model for Solid-Liquid Equilibrium, Liquid-Liquid Equilibrium, and Vapor-Liquid Equilibrium of Cyclohexane Oxidation Systems: NRTL Model. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, [s. l.], v. 58, n. 23, p. 10018–10030, 2019.

MANZO, R. H.; AHUMADA, A. A. Effects of solvent medium on solubility. V: Enthalpic and entropic contributions to the free energy changes of Di-substituted benzene derivatives in ethanol: Water and ethanol: Cyclohexane mixtures. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 79, n. 12, p. 1109–1115, 1990.

MARTINELLO, T. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura**. 2005. Universidade de São Paulo, [s. l.], 2005. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-31082006-160216/pt-br.php>>

MARUJO, V. Uso de paracetamol na enxaqueca. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 126–127, 2011.

MATSUDA, H.; MORI, K.; TOMIOKA, M.; KARIYASU, N.; FUKAMI, T.; KURIHARA, K.; TOCHIGI, K.; TOMONO, K. Determination and prediction of solubilities of active pharmaceutical ingredients in selected organic solvents. **Fluid Phase Equilibria**, [s. l.], v. 406, p. 116–123, 2015.

MIRMEHRABI, M.; ROHANI, O.; PERRY, L. Thermodynamic Modeling of Activity Coefficient and Prediction of Solubility: Part 2. Semipredictive or Semiempirical Models. **Journal of pharmaceutical sciences**, [s. l.], v. 95, n. 4, p. 798–809, 2006.

MYERSON, A. S.; GINDE, R. “Crystals, crystal growth, and nucleation.” In: BUTTERWORTH-HEINEMANN (Ed.). **Handbook of industrial crystallization**. [s.l.: s.n.]. p. 33–65.

NAGATA, I. Modification of the extended UNIQUAC model for ternary and quaternary liquid- liquid equilibrium calculations. **Fluid Phase Equilibria**, [s. l.], v. 51, p. 53–70, 1989.

NICHOLS, G.; FRAMPTON, C. S. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 87, n. 6, p. 684–693, 1998.

NÝVLT, J. HOSTOMSKÝ, J. GIULIETTI, M. **Cristalização**. São Carlos: EdUFSCAR/IPT, 2001.

ORYE, R. V.; PRAUSNITZ, J. M. Multicomponent equilibria: With the wilson equation. **Industrial and Engineering Chemistry**, [s. l.], v. 57, n. 5, p. 18–26, 1965.

OUYANG, J.; ZHANG, Y.; NA, B.; LIU, Z.; ZHOU, L.; HAO, H. Solubility determination of nicotinamide and its application for the cocrystallization with benzoic acid. **Journal of Chemical & engineering data**, [s. l.], v. 63, n. 11, p. 4157–4165, 2018.

PALOSAARI, S.; LOUHI-KULTANEN, M.; SHA, Z. Industrial crystallization. In: LLC (Ed.). **Handbook of Industrial Drying**. [s.l.] : Taylor & Francis Group, 2006. p. 1203–1223.

PAWAR, S. R.; BARHATE, S. D. Solubility enhancement (Solid Dispersions) novel boon to increase bioavailability. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 583–590, 2019.

PERES, A. M. Thermodynamic properties of sugars in aqueous solutions: correlation and prediction using a modified UNIQUAC model. **Fluid Phase Equilibria**, [s. l.], v. 123, p. 71–95, 1996.

PERES, A. M.; MACEDO, E. A. Phase equilibria of D-glucose and sucrose in mixed solvent mixtures: Comparison of UNIQUAC-based models. **Carbohydrate Research**, [s. l.], v. 303, n. 2, p. 135–151, 1997.

PETERSON, M. L.; MORISSETTE, S. L.; MCNULTY, C.; GOLDSWEIG, A.; SHAW, P.; LEQUESNE, M.; MONAGLE, J.; ENCINA, N.; MARCHIONNA, J.; JOHNSON, A.; GONZALEZ-ZUGASTI, J.; LEMMO, A. V.; ELLIS, S. J.; CIMA, M. J.; ALMARSSON, Ö. Iterative high-throughput polymorphism studies on acetaminophen and an experimentally derived structure for form III. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 124, n. 37, p. 10958–10959, 2002.

POLING, B. E.; PRAUSNITZ, M.; O'CONNEL, J. P. **The properties of gases and liquids**. Fifth Edit ed. [s.l.] : McGraw-Hill, 2000.

PRAUSNITZ, J. M.; LICHTENTHALER, R. N.; AZEVEDO, E. G. **Molecular thermodynamics of fluid-Phase equilibria**. 3. ed. [s.l.] : Pearson Education, 1998.

RENON, H.; PRAUSNITZ, J. M. Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. **AIChE Journal**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 135–144, 1968.

ROMERO, S.; REILLO, A.; ESCALERA, B.; BUSTAMANTE, P. The behavior of paracetamol in mixtures of amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvents. Relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 1061–1064, 1996.

RUETHER, F.; SADOWSKI, G. Modeling the solubility of pharmaceuticals in pure

solvents and solvent mixtures for drug process design. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 98, n. 11, p. 4205–4215, 2009.

SCHWARTZ, A. M.; MYERSON, A. S. “Solutions and solution properties.” In: BUTTERWORTH-HEINEMANN (Ed.). **Handbook of Industrial Crystallization**. Second Edt ed. [s.l: s.n.]. p. 1–31.

SCOTT, R. L. Corresponding States Treatment of Nonelectrolyte Solutions. **The Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 193–205, 1956.

SHAKEEL, F.; ALANAZI, F. K.; ALSARRA, I. A.; HAQ, N. Solubilization behavior of paracetamol in transcitol – water mixtures at (298 . 15 to 333 . 15)K. **Journal of Chemical & Engineering Data**, [s. l.], v. 58, p. 3551–3556, 2013.

SHEIKHOESLAMZADEH, E.; ROHANI, S. Prediction of solubility of active pharmaceutical ingredients in single solvents and their mixtures — solvent screening. In: **Recent Advances in Thermo and Fluid Dynamics**. [s.l.]: InTech, 2015.

SIKARRA, D.; SHUKLA, V.; KHARIA, A. A.; CHATTERJEE, D. P. Techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: an overview. **Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences**, [s. l.], v. 01, p. 1–22, 2012.

SILVA, P. B. Da. **APLICAÇÃO DE FERRAMENTAS ANALÍTICAS NA CARACTERIZAÇÃO DE PRODUTOS COM DIFERENTES PROPRIEDADES BIOFARMACOTÉCNICA**. 2015. Universidade Federal de Pernambuco, [s. l.], 2015. Disponível em: <<http://publications.lib.chalmers.se/records/fulltext/245180/245180.pdf%0Ahttps://hdl.handle.net/20.500.12380/245180%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jsames.2011.03.003%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.gr.2017.08.001%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2014.12>>

SILVA, R.; CALIARI, T. Indústria farmacêutica no brasil: evolução histórica, capacitação competitiva e políticas industriais. **Revista Economia Ensaios**, [s. l.], v. 31, n. 1, 2017.

SINGH, M. C.; SAYYAD, A. B.; SAWANT, S. D. Review on various techniques of solubility enhancement of poorly soluble drugs with special emphasis on solid dispersion. **Journal of Pharmacy Research**, [s. l.], v. 3, n. 10, p. 2494–2501, 2010.

SMITH, K. B.; BRIDSON, R. H.; LEEKE, G. A. Solubilities of pharmaceutical compounds in ionic liquids. **Journal of Chemical & Engineering Data**, [s. l.], v. 56, n. 5, p. 2039–2043, 2011.

SOARES, B. D. P. **Medições de solubilidade de compostos pouco solúveis em água**. 2017. Instituto Politécnico de Bragança, [s. l.], 2017.

SOARES, F. L. F. **Aplicação de espectroscopia ramam e análise multivariada na caracterização e monitoramento in situ da síntese de cocristais de carbamazepina-nicotinamida e ibuprofeno-nicotinamida**. 2014. Universidade Federal de São Carlos, [s. l.], 2014.

SOLTANPOUR, S.; JOUYBAN, A. Solubility of acetaminophen and ibuprofen in binary

and ternary mixtures of polyethylene glycol 600, ethanol and water. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 219–224, 2010.

STAHLY, G. P. Diversity in single- and multiple-component crystals. the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. **Crystal Growth and Design**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 1007–1026, 2007.

SUAREZ, W. T.; VIEIRA, H. J.; FATIBELLO-FILHO, O. Determinação de paracetamol em produtos farmacêuticos empregando um sistema de análise por injeção em fluxo com geração de ácido nitroso. **Ecletica Química**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 21–28, 2005.

THE LUBRIZOL CORPORATION. **Biopharmaceutical classification system**. 2019. Disponível em: <<https://lubrizolcdmo.com/wp-content/uploads/2019/10/TB-28-Biopharmaceutical-Classification-System.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2020.

THERMOLIT NIST. **ThermoLit, NIST Literature Report Builder for Thermophysical and Thermochemical Property Measurements**. 2016. Disponível em: <<https://trc.nist.gov/thermolit/main/home.html#home>>. Acesso em: 8 fev. 2020.

TRÊS, M. V.; FRANCHESCHI, E.; BORGES, G. R.; DARIVA, C.; CORAZZA, F. D. C.; OLIVEIRA, J. V.; CORAZZA, M. L. Influência da temperatura na solubilidade de β -caroteno em solventes orgânicos à pressão ambiente. **Ciencia e Tecnologia de Alimentos**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 737–743, 2007.

VIEIRA, H. J. **Desenvolvimento de procedimentos de análise por injeção em fluxo para a determinação de furosemida, paracetamol e acetilcisteína em formulações farmacêuticas**. 2006. UFSCar, [s. l.], 2006.

WANG, M. H.; SORIANO, A. N.; CAPARANGA, A. R.; LI, M. H. Binary mutual diffusion coefficient of aqueous solutions of propylene glycol and dipropylene glycol. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 279–285, 2010.

WANG, S.; CHEN, Y.; GONG, T.; DONG, W.; WANG, G.; LI, H.; WU, S. Solid-liquid equilibrium behavior and thermodynamic analysis of dipyrindamole in pure and binary solvents from 293.15 K to 328.15 K. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 275, p. 8–17, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.11.026>>

WEBBOOK NIST. “**Thermophysical properties of fluid systems**.” 2018. Disponível em: <<https://webbook.nist.gov/chemistry/fluid/>>. Acesso em: 8 fev. 2020.

WEY, J. S.; KARPINSKI, P. H. “Batch crystallization.” In: **Handbook of Industrial Crystallization**. [s.l.] : Butterworth-Heinemann, 2002.

WILHELM, E.; WAGHORNE, E.; HEFTER, G.; HUMMEL, W.; MAURER, G.; REBELO, L. P.; DOMANSKA-ZELAZNA, U. **Developments and applications in solubility**. [s.l.] : The Royal Society of Chemistry, 2007.

WILSON, M. Vapor - liquid equilibrium. XI. A new expression for the excess free energy of mixing. **J. Am. Chem. Soc.**, [s. l.], v. 86, n. 2, p. 127–130, 1964.

WU, H.; DANG, L.; WEI, H. Solid–liquid phase equilibrium of nicotinamide in different

pure solvents: Measurements and thermodynamic modeling. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, [s. l.], v. 53, p. 1707–1711, 2014.

YANG, L.; YIN, Q.; HOU, B.; WANG, Y.; BAO, Y.; WANG, J.; HAO, H. Solubility and thermodynamic stability of the enantiotropic polymorphs of 2,3,5-trimethyl-1,4-diacetoxybenzene. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, [s. l.], v. 52, n. 7, p. 2477–2485, 2013.

ZHAI, C.; HOU, B.; PENG, P.; ZHANG, P.; LI, L.; CHEN, X. Hydrogen bonding interaction of ascorbic acid with nicotinamide: Experimental and theoretical study. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 249, p. 9–15, 2018.

ZHANG, J.; WANG, Y.; WANG, G.; HAO, H.; WANG, H.; LUAN, Q.; JIANG, C. Determination and correlation of solubility of spironolactone form II in pure solvents and binary solvent mixtures. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, [s. l.], v. 79, p. 61–68, 2014.

ZHU, J. Q.; YU, Y. S.; HE, C. H. Calculation of solid's solubilities in mixed liquid solvents by the λh equation using mixing rules. **Fluid Phase Equilibria**, [s. l.], v. 155, n. 1, p. 85–94, 1999.

Anexos

Anexo A: Curvas de Calibração

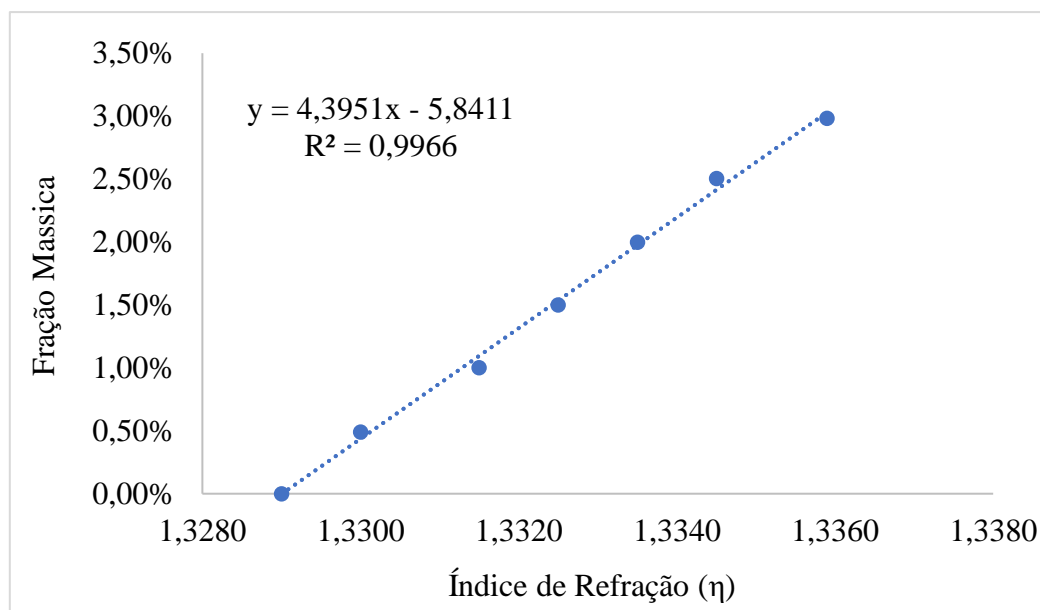


Figura A.1 – Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água.

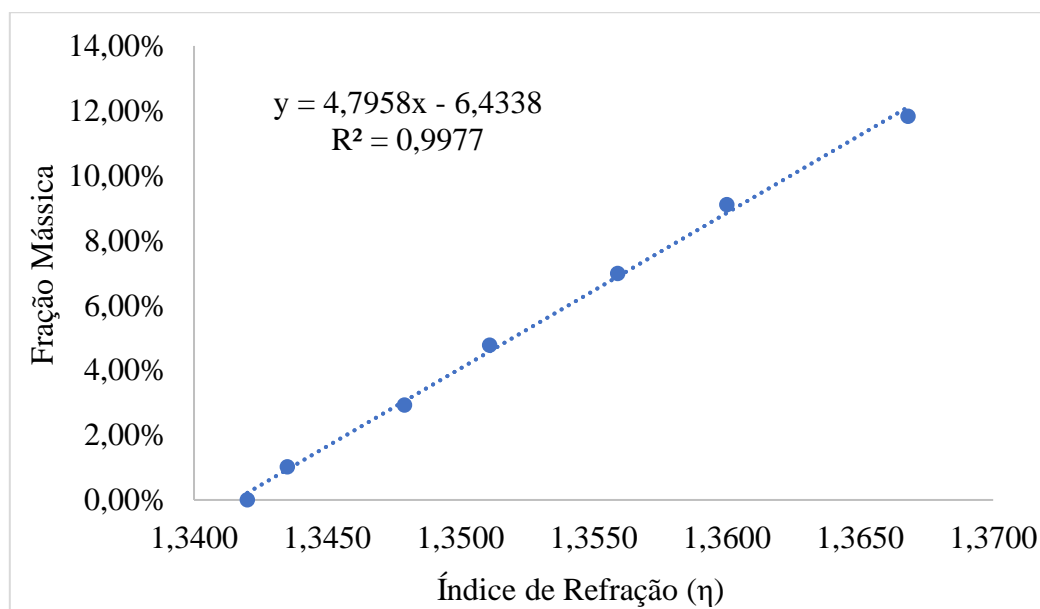


Figura A.2 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e etanol 25% m/m.

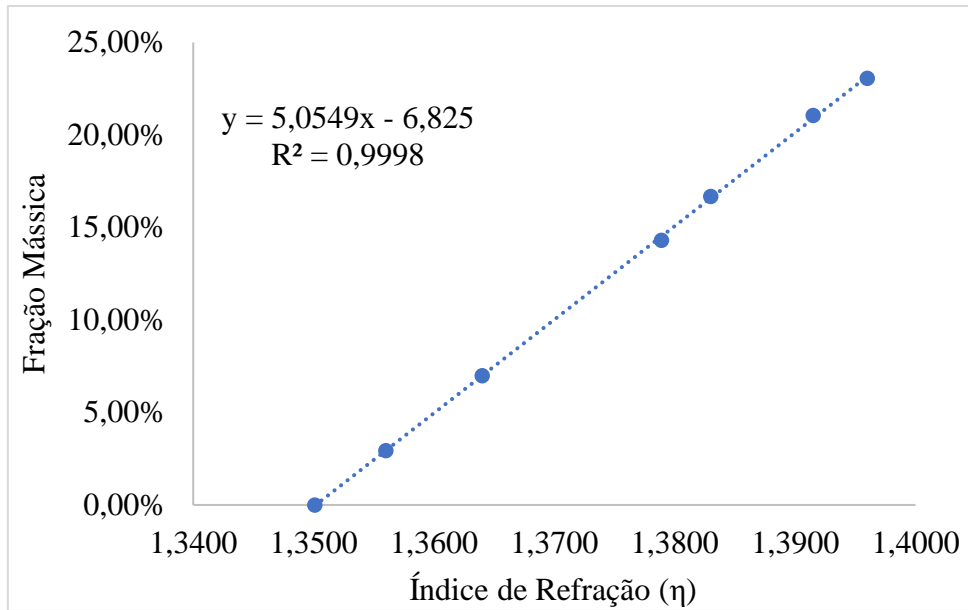


Figura A.3 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e etanol 50% m/m.

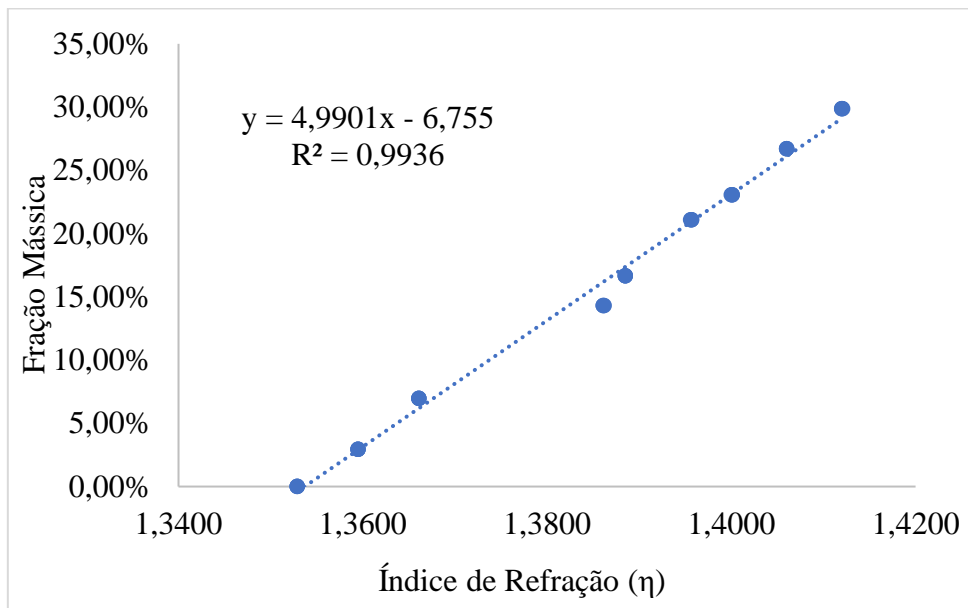


Figura A.4 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e etanol 75% m/m.

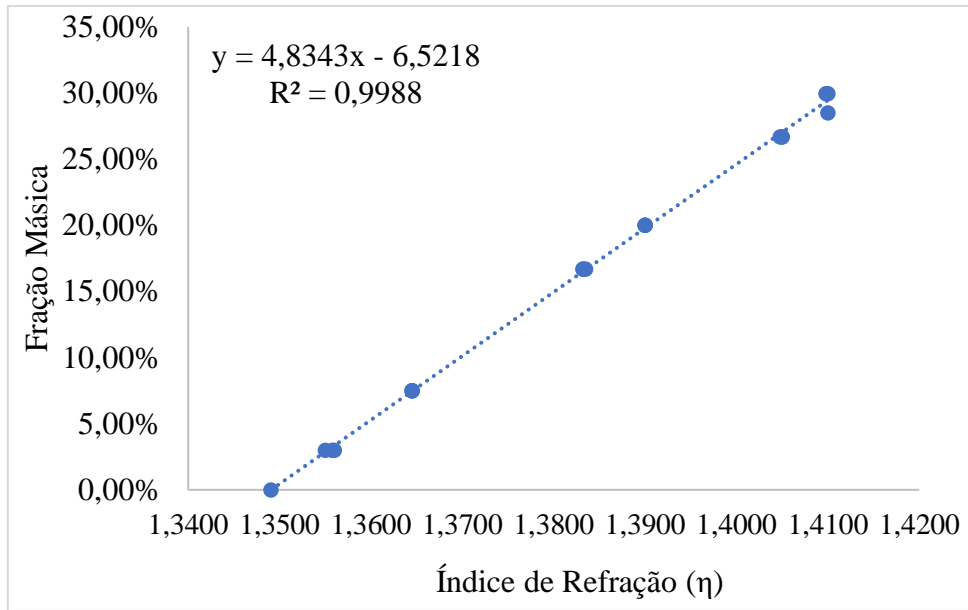


Figura A.5 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em etanol.

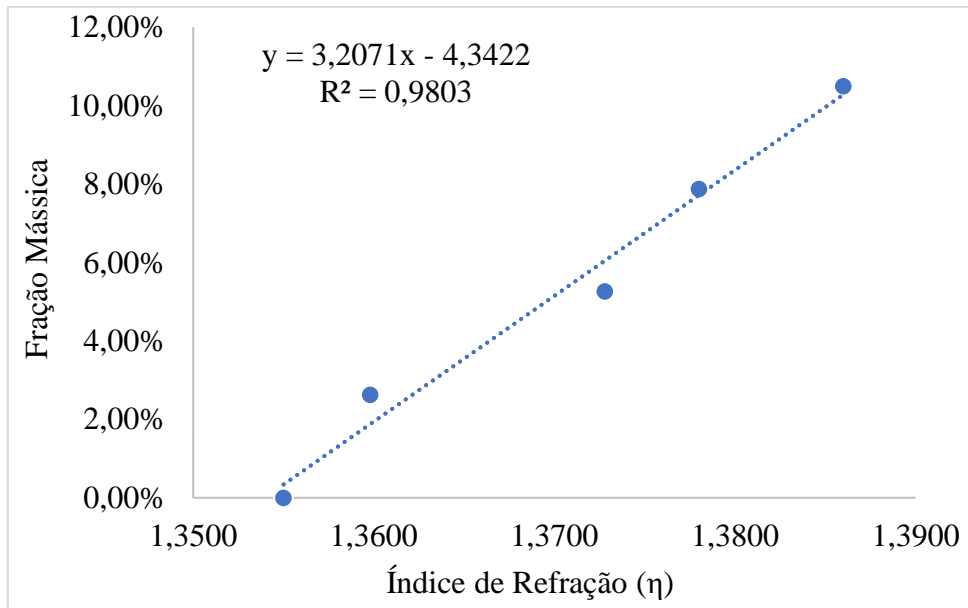


Figura A.6 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e propileno glicol 25% m/m

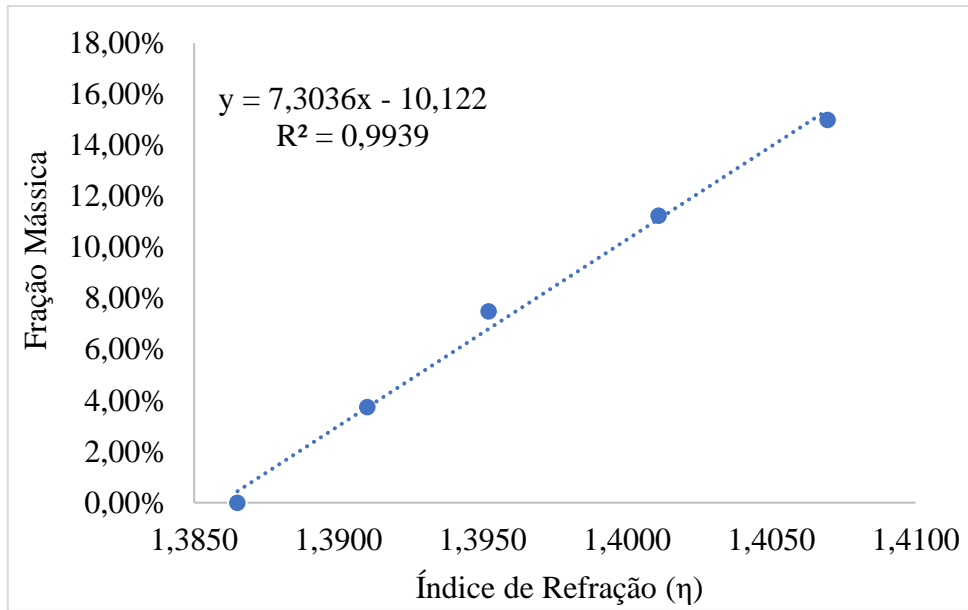


Figura A.7 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e propileno glicol 50% m/m.

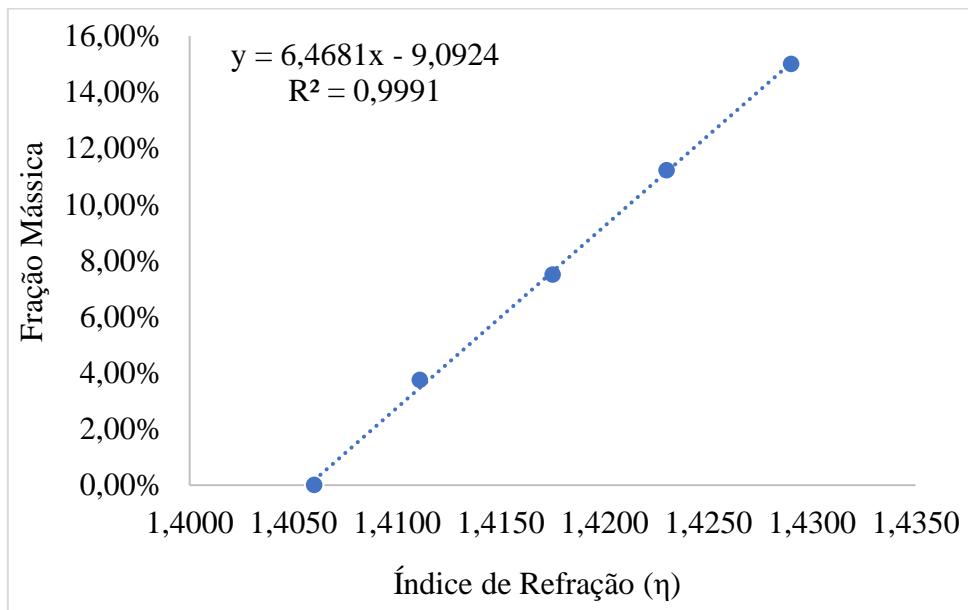


Figura A.8 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em água e propileno glicol 75% m/m.

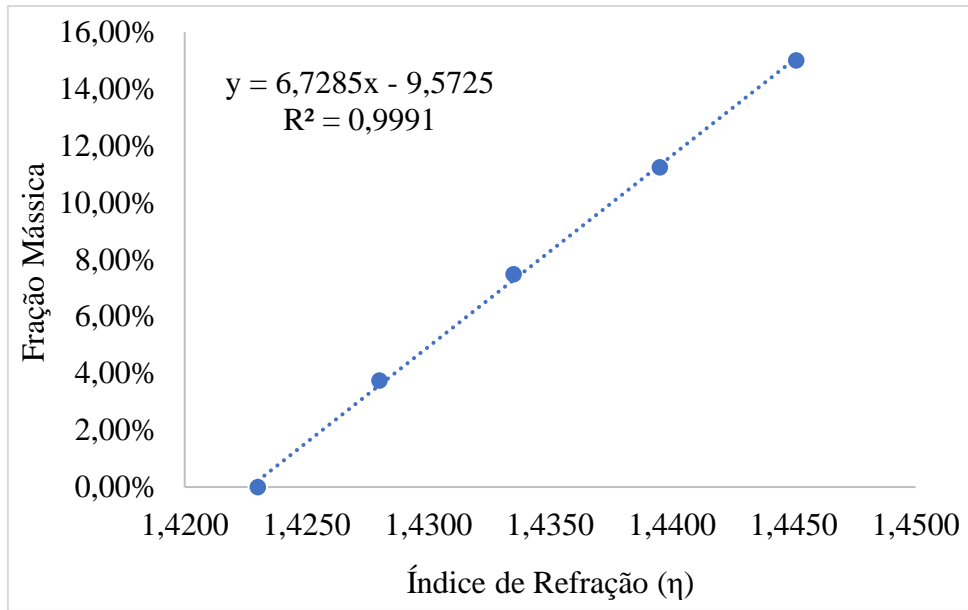


Figura A.9 - Curva de Calibração, índice de refração de paracetamol por fração mássica em propileno glicol.

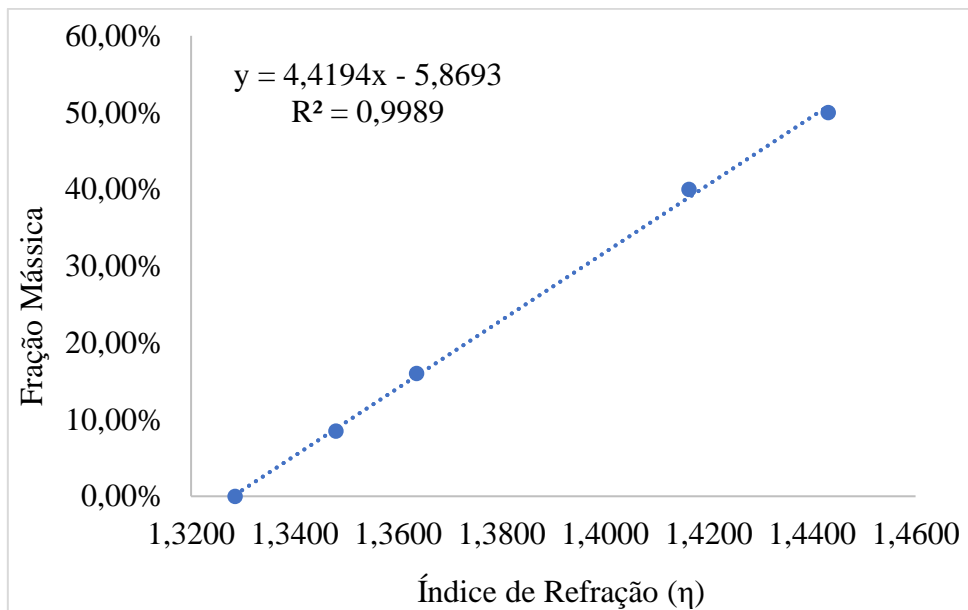


Figura A.10 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água.

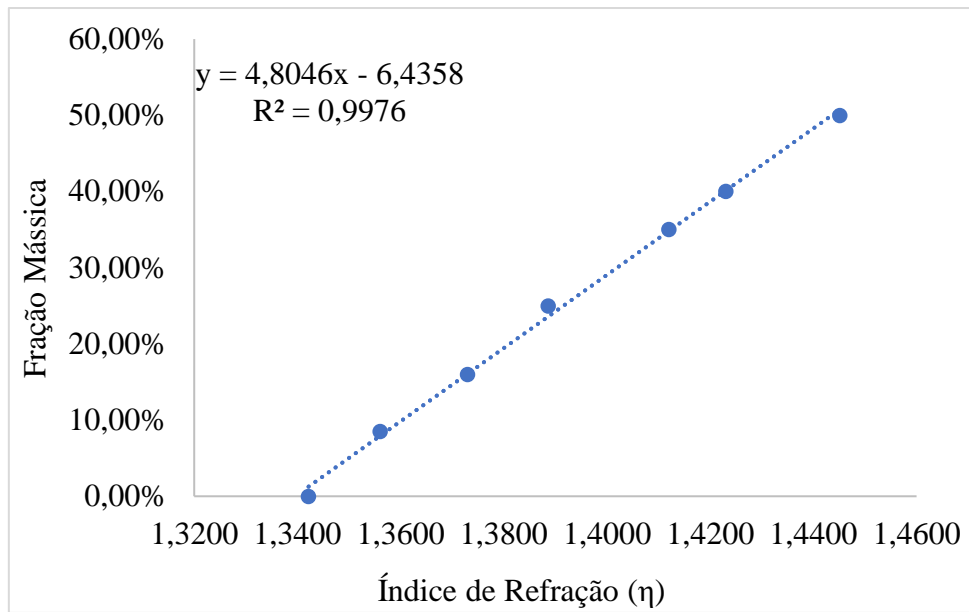


Figura A.11 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e etanol 25%.

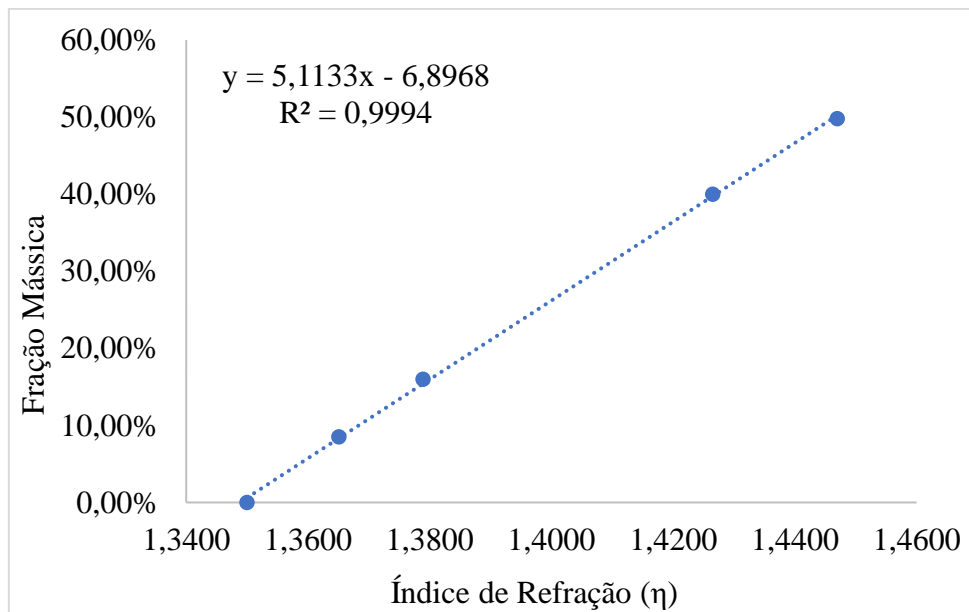


Figura A.12 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e etanol 50%.

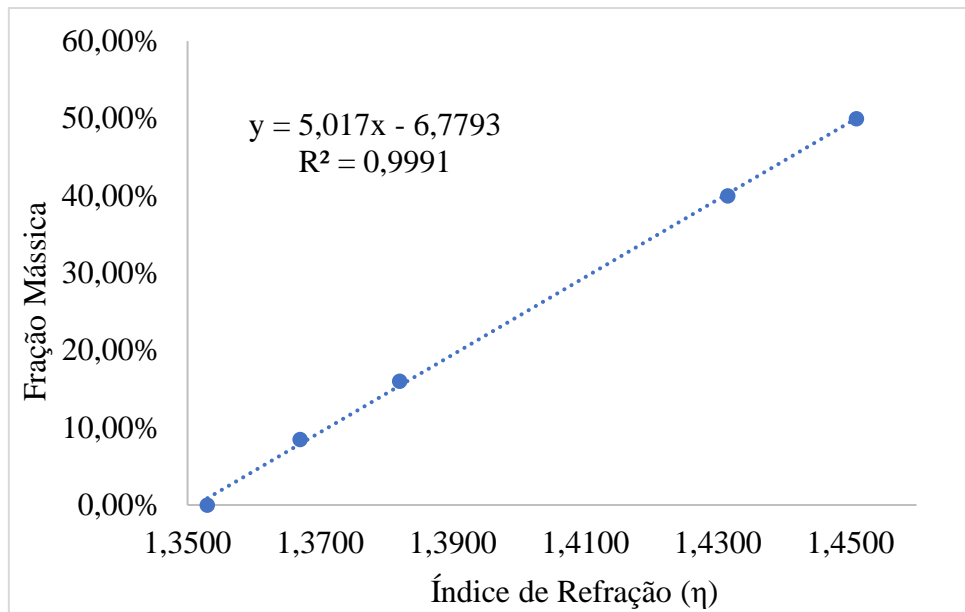


Figura A.13 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e etanol 75%

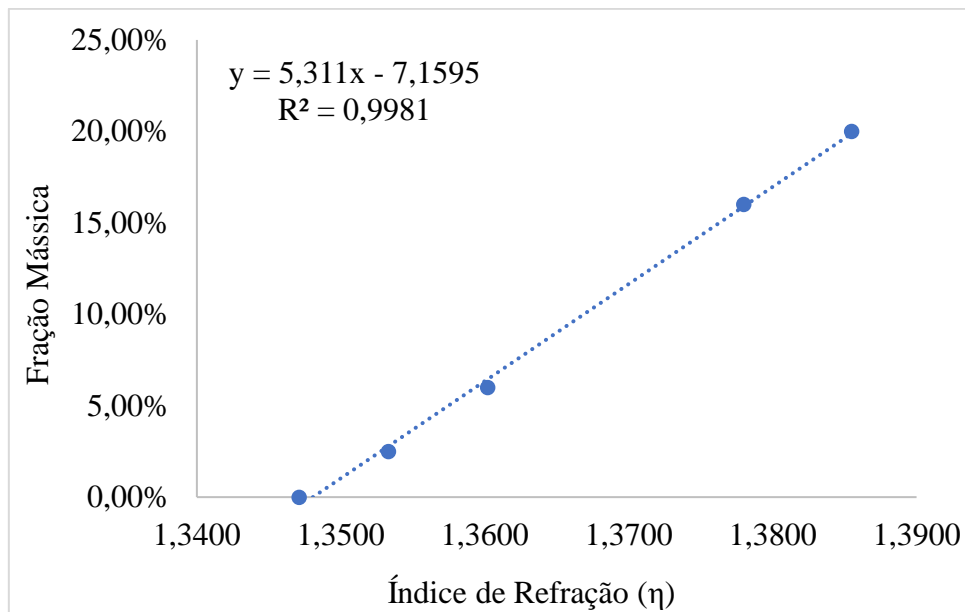


Figura A.14 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em etanol

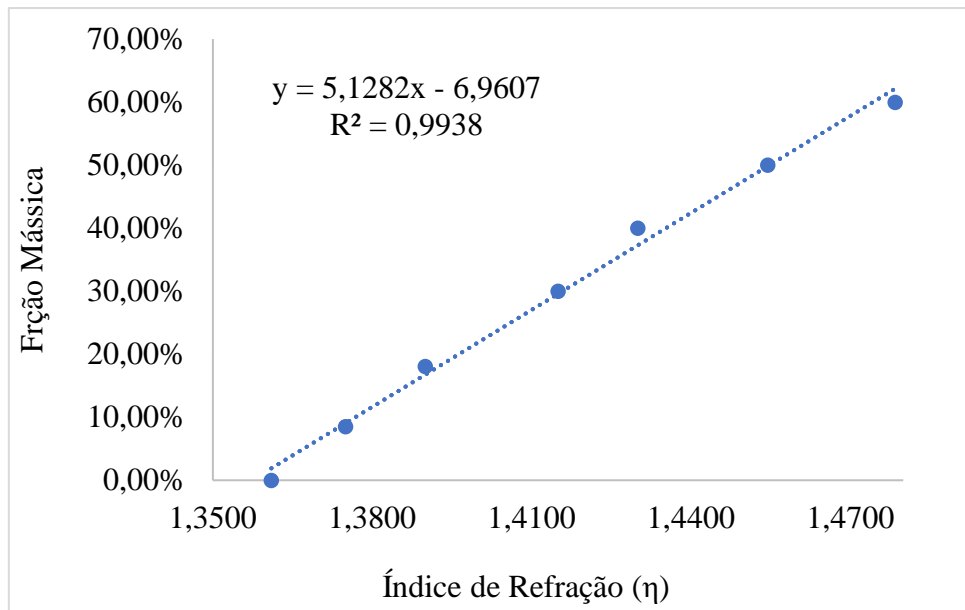


Figura A.15 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e propileno glicol 25%

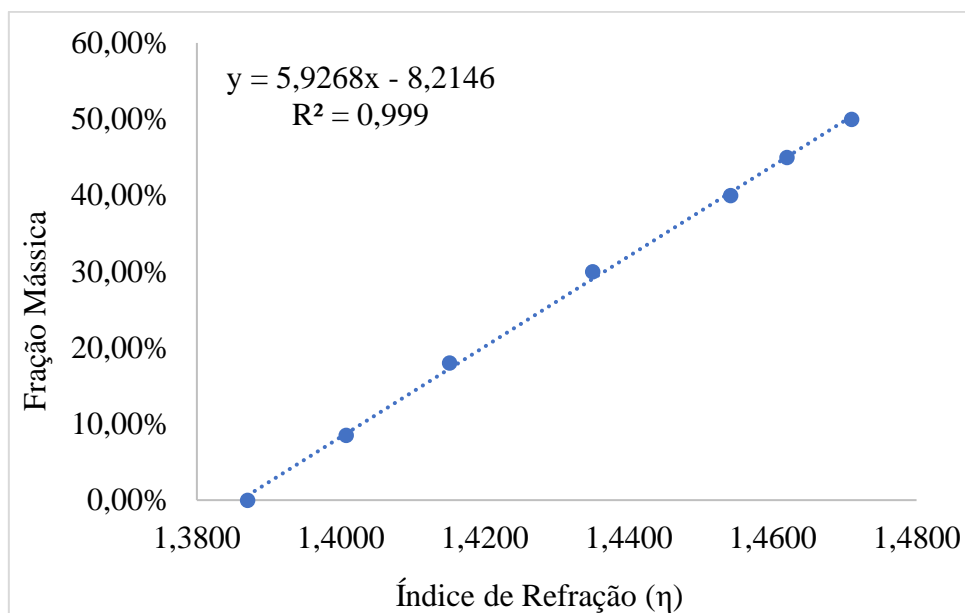


Figura A.16 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e propileno glicol 50%

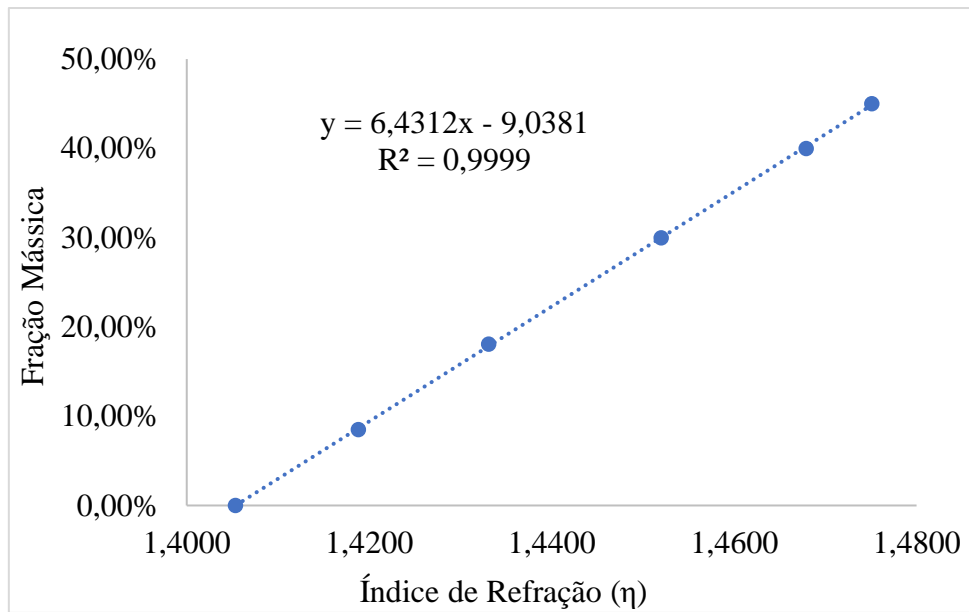


Figura A.17 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em água e propileno glicol 75%

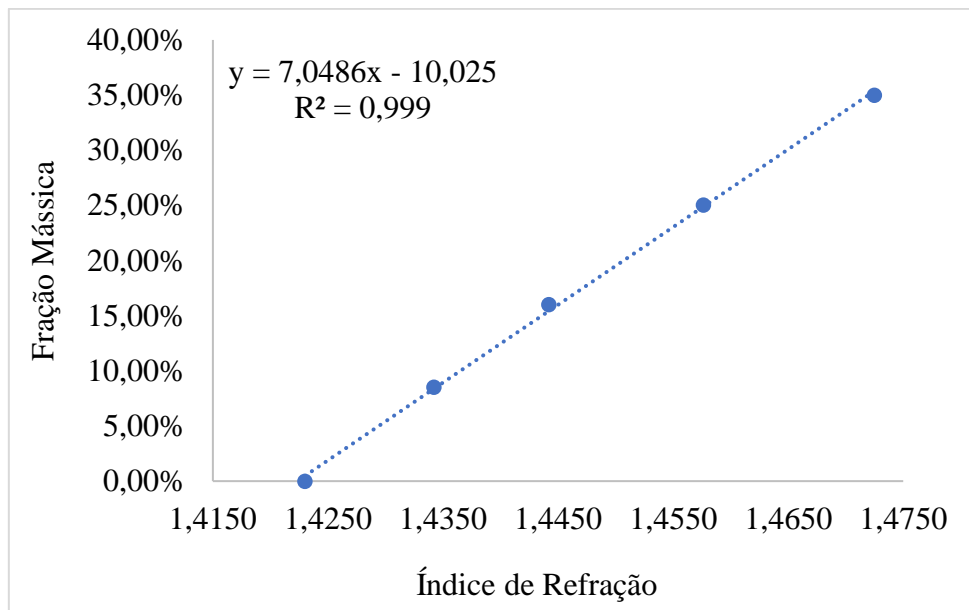


Figura A.18 - Curva de Calibração, índice de refração da nicotinamida por fração mássica em propileno glicol

Anexo B: Dados de Solubilidade e Modelos Termodinâmicos

Tabela B.1 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos literatura em sistema água-etanol-paracetamol

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	RAD	25%	RAD	50%	RAD	75%	RAD	100%	RAD
Experimental										
20(°C)	0,0011	-	0,0059	-	0,0219	-	0,0450	-	0,0435	-
25(°C)	0,0016	-	0,0091	-	0,0295	-	0,0562	-	0,0546	-
30(°C)	0,0020	-	0,0106	-	0,0353	-	0,0610	-	0,0590	-
35(°C)	0,0021	-	0,0126	-	0,0410	-	0,0668	-	0,0634	-
40(°C)	0,0027	-	0,0152	-	0,0489	-	0,0729	-	0,0676	-
45(°C)	0,0032	-	0,0203	-	0,0597	-	0,0823	-	0,0778	-
50(°C)	0,0034	-	0,0230	-	0,0655	-	0,0947	-	0,0921	-
Apelblat										
20(°C)	0,0011	0,0416	0,0063	0,0656	0,0224	0,0289	0,0468	0,0457	0,0458	0,0515
25(°C)	0,0015	0,0592	0,0082	0,0982	0,0283	0,0396	0,0532	0,0540	0,0512	0,0635
30(°C)	0,0019	0,0495	0,0105	0,0348	0,0349	0,0087	0,0601	0,0146	0,0572	0,0322
35(°C)	0,0023	0,1017	0,0131	0,0458	0,0422	0,0362	0,0674	0,0478	0,0639	0,0201
40(°C)	0,0027	0,0073	0,0161	0,0599	0,0499	0,0256	0,0753	0,0450	0,0713	0,0557
45(°C)	0,0031	0,0395	0,0194	0,0493	0,0579	0,0376	0,0836	0,0545	0,0796	0,0395
50(°C)	0,0034	0,0441	0,0229	0,0585	0,0660	0,0193	0,0923	0,0345	0,0888	0,0554
Wilson										
20(°C)	0,0013	0,1431	0,0095	0,6032	0,0193	0,1147	0,0311	0,3089	0,0468	0,0756
25(°C)	0,0015	0,0571	0,0109	0,1982	0,0221	0,2503	0,0352	0,3741	0,0525	0,0393
30(°C)	0,0018	0,0927	0,0126	0,1921	0,0252	0,2849	0,0398	0,3474	0,0588	0,0153
35(°C)	0,0022	0,0368	0,0145	0,1555	0,0288	0,2974	0,0450	0,3256	0,0658	0,0385
40(°C)	0,0026	0,0327	0,0168	0,1020	0,0328	0,3293	0,0507	0,2973	0,0735	0,0878
45(°C)	0,0031	0,0274	0,0194	0,0507	0,0374	0,3719	0,0572	0,2932	0,0820	0,0578
50(°C)	0,0038	0,1127	0,0224	0,0555	0,0427	0,3482	0,0645	0,3178	0,0914	0,0516
UNIQUAC										
20(°C)	0,0014	0,2692	0,0151	1,5621	0,0534	1,4461	0,0829	0,8417	0,0417	0,0420
25(°C)	0,0016	0,0359	0,0169	0,8530	0,0573	0,9462	0,0873	0,5522	0,0485	0,1130
30(°C)	0,0019	0,0589	0,0189	0,7908	0,0618	0,7517	0,0923	0,5132	0,0565	0,0424
35(°C)	0,0022	0,0390	0,0213	0,6927	0,0668	0,6312	0,0979	0,4686	0,0655	0,0338
40(°C)	0,0025	0,0639	0,0241	0,5811	0,0725	0,4820	0,1042	0,4435	0,0753	0,1150
45(°C)	0,0029	0,0915	0,0274	0,3467	0,0791	0,3266	0,1114	0,3757	0,0861	0,1077
50(°C)	0,0034	0,0398	0,0313	0,3695	0,0866	0,3215	0,1195	0,2633	0,0977	0,0642

Tabela B.1 - Continuação

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	RAD	25%	RAD	50%	RAD	75%	RAD	100%	RAD
NRTL										
20(°C)	0,0013	0,1407	0,0038	0,3533	0,0109	0,5005	0,0263	0,4144	0,0445	0,0234
25(°C)	0,0015	0,0560	0,0045	0,5093	0,0125	0,5742	0,0300	0,4670	0,0502	0,0818
30(°C)	0,0018	0,0887	0,0052	0,5045	0,0144	0,5902	0,0342	0,4397	0,0566	0,0402
35(°C)	0,0022	0,0412	0,0061	0,5130	0,0167	0,5929	0,0390	0,4143	0,0640	0,0209
40(°C)	0,0026	0,0310	0,0072	0,5293	0,0193	0,6062	0,0447	0,3807	0,0725	0,0730
45(°C)	0,0031	0,0307	0,0084	0,5874	0,0223	0,6254	0,0514	0,3658	0,0822	0,0591
50(°C)	0,0037	0,1002	0,0098	0,5709	0,0259	0,6039	0,0591	0,3750	0,0932	0,0504
LAMBH										
20(°C)	0,0008	0,2505	0,0020	0,6626	0,0034	0,8446	0,0070	0,8442	0,0467	0,0728
25(°C)	0,0013	0,1873	0,0030	0,6741	0,0048	0,8356	0,0093	0,8341	0,0525	0,0382
30(°C)	0,0020	0,0065	0,0044	0,5866	0,0068	0,8064	0,0123	0,7986	0,0590	0,0150
35(°C)	0,0031	0,4650	0,0063	0,4960	0,0095	0,7679	0,0160	0,7596	0,0660	0,0425
40(°C)	0,0046	0,7172	0,0091	0,4031	0,0131	0,7325	0,0207	0,7131	0,0737	0,0913
45(°C)	0,0069	1,1396	0,0129	0,3670	0,0178	0,7009	0,0265	0,6721	0,0821	0,0587
50(°C)	0,0101	1,9912	0,0180	0,2133	0,0240	0,6334	0,0337	0,6433	0,0913	0,0517

Tabela B.2 – Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos literatura em sistema água-PG-paracetamol

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	RAD	25%	RAD	50%	RAD	75%	RAD	100%	RAD
Experimental										
20(°C)	0,0011	-	0,0029	-	0,0102	-	0,0298	-	0,0451	-
25(°C)	0,0016	-	0,0034	-	0,0123	-	0,0305	-	0,0536	-
30(°C)	0,0020	-	0,0044	-	0,0164	-	0,0369	-	0,0576	-
35(°C)	0,0021	-	0,0050	-	0,0192	-	0,0422	-	0,0636	-
40(°C)	0,0027	-	0,0055	-	0,0262	-	0,0473	-	0,0690	-
45(°C)	0,0032	-	0,0082	-	0,0304	-	0,0595	-	0,0767	-
50(°C)	0,0034	-	0,0095	-	0,0350	-	0,0655	-	0,0881	-
Apelblat										
20(°C)	0,0011	0,0416	0,0030	0,0351	0,0100	0,0364	0,0290	0,0288	0,0463	0,0273
25(°C)	0,0015	0,0592	0,0035	0,0362	0,0128	0,0545	0,0322	0,0564	0,0516	0,0373
30(°C)	0,0019	0,0495	0,0041	0,0648	0,0162	0,0270	0,0364	0,0161	0,0573	0,0061
35(°C)	0,0023	0,1017	0,0050	0,0387	0,0201	0,0510	0,0417	0,0144	0,0636	0,0118
40(°C)	0,0027	0,0073	0,0061	0,1167	0,0247	0,0553	0,0483	0,0267	0,0705	0,0217
45(°C)	0,0031	0,0395	0,0076	0,0708	0,0300	0,0179	0,0567	0,0470	0,0781	0,0172
50(°C)	0,0034	0,0441	0,0096	0,0407	0,0359	0,0250	0,0673	0,0281	0,0863	0,0198
Wilson										
20(°C)	0,0013	0,1431	0,0052	0,7879	0,0106	0,0435	0,0206	0,3098	0,0464	0,0282
25(°C)	0,0015	0,0571	0,0060	0,7304	0,0120	0,0245	0,0230	0,2449	0,0516	0,0366
30(°C)	0,0018	0,0927	0,0068	0,5410	0,0135	0,1798	0,0258	0,3019	0,0573	0,0057
35(°C)	0,0022	0,0368	0,0077	0,5594	0,0152	0,2080	0,0288	0,3172	0,0636	0,0119
40(°C)	0,0026	0,0327	0,0088	0,6099	0,0171	0,3477	0,0321	0,3200	0,0705	0,0221
45(°C)	0,0031	0,0274	0,0101	0,2278	0,0192	0,3677	0,0359	0,3969	0,0781	0,0178
50(°C)	0,0038	0,1127	0,0115	0,2109	0,0216	0,3824	0,0400	0,3886	0,0864	0,0188
UNIQUAC										
20(°C)	0,0014	0,2692	0,0082	1,8003	0,0277	1,7122	0,0498	0,6685	0,0465	0,0301
25(°C)	0,0016	0,0359	0,0093	1,7104	0,0308	1,5138	0,0542	0,7765	0,0516	0,0365
30(°C)	0,0019	0,0589	0,0106	1,4175	0,0344	1,0916	0,0591	0,6007	0,0572	0,0069
35(°C)	0,0022	0,0390	0,0122	1,4549	0,0383	1,0015	0,0644	0,5275	0,0635	0,0113
40(°C)	0,0025	0,0639	0,0140	1,5489	0,0428	0,6364	0,0702	0,4861	0,0704	0,0207
45(°C)	0,0029	0,0915	0,0161	0,9606	0,0479	0,5773	0,0767	0,2891	0,0781	0,0176
50(°C)	0,0034	0,0398	0,0186	0,9572	0,0537	0,5345	0,0838	0,2794	0,0866	0,0169

Tabela B.2 - Continuação

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	RAD	25%	RAD	50%	RAD	75%	RAD	100%	RAD
NRTL										
20(°C)	0,0013	0,1407	0,0040	0,3798	0,0108	0,0558	0,0241	0,1923	0,0462	0,0255
25(°C)	0,0015	0,0560	0,0047	0,3578	0,0122	0,0211	0,0271	0,1129	0,0516	0,0368
30(°C)	0,0018	0,0887	0,0054	0,2286	0,0139	0,1535	0,0304	0,1770	0,0574	0,0039
35(°C)	0,0022	0,0412	0,0063	0,2626	0,0158	0,1756	0,0340	0,1925	0,0638	0,0128
40(°C)	0,0026	0,0310	0,0073	0,3226	0,0179	0,3152	0,0381	0,1937	0,0707	0,0241
45(°C)	0,0031	0,0307	0,0084	0,0405	0,0204	0,3303	0,0426	0,2832	0,0781	0,0181
50(°C)	0,0037	0,1002	0,0097	0,0422	0,0231	0,3399	0,0477	0,2720	0,0862	0,0214
LAMBH										
20(°C)	0,0008	0,2505	0,0020	0,3177	0,0034	0,6676	0,0070	0,7650	0,0467	0,0342
25(°C)	0,0013	0,1873	0,0030	0,1371	0,0048	0,6051	0,0093	0,6943	0,0525	0,0210
30(°C)	0,0020	0,0065	0,0044	0,0303	0,0068	0,5845	0,0123	0,6671	0,0590	0,0232
35(°C)	0,0031	0,4650	0,0063	0,2756	0,0095	0,5037	0,0160	0,6198	0,0660	0,0387
40(°C)	0,0046	0,7172	0,0091	0,6542	0,0131	0,4999	0,0207	0,5616	0,0737	0,0686
45(°C)	0,0069	1,1396	0,0129	0,5649	0,0178	0,4134	0,0265	0,5536	0,0821	0,0703
50(°C)	0,0101	1,9912	0,0180	0,8904	0,0240	0,3141	0,0337	0,4847	0,0913	0,0366

Tabela B.3 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos dados experimentais em sistema água-etanol-paracetamol

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	RAD	25%	RAD	50%	RAD	75%	RAD	100%	RAD
Experimental										
20(°C)	0,0011	-	0,0059	-	0,0219	-	0,0450	-	0,0435	-
25(°C)	0,0016	-	0,0091	-	0,0295	-	0,0562	-	0,0546	-
30(°C)	0,0020	-	0,0106	-	0,0353	-	0,0610	-	0,0590	-
35(°C)	0,0021	-	0,0126	-	0,0410	-	0,0668	-	0,0634	-
40(°C)	0,0027	-	0,0152	-	0,0489	-	0,0729	-	0,0676	-
45(°C)	0,0032	-	0,0203	-	0,0597	-	0,0823	-	0,0778	-
50(°C)	0,0034	-	0,0230	-	0,0655	-	0,0947	-	0,0921	-
Wilson										
20(°C)	0,0013	0,1431	0,0120	1,0383	0,0261	0,1950	0,0464	0,0402	0,0468	0,0756
25(°C)	0,0015	0,0571	0,0140	0,5423	0,0302	0,0312	0,0532	0,0543	0,0525	0,0393
30(°C)	0,0018	0,0927	0,0164	0,5539	0,0350	0,0069	0,0609	0,0091	0,0588	0,0153
35(°C)	0,0022	0,0368	0,0192	0,5256	0,0405	0,0181	0,0695	0,0428	0,0658	0,0385
40(°C)	0,0026	0,0327	0,0224	0,4741	0,0469	0,0421	0,0792	0,0966	0,0735	0,0878
45(°C)	0,0031	0,0274	0,0263	0,2927	0,0542	0,0907	0,0900	0,1184	0,0820	0,0578
50(°C)	0,0038	0,1127	0,0308	0,3460	0,0626	0,0439	0,1020	0,0787	0,0914	0,0516
UNIQUAC										
20(°C)	0,0014	0,2692	0,0060	0,0401	0,0264	0,2096	0,0774	0,7197	0,0417	0,0420
25(°C)	0,0016	0,0359	0,0070	0,2276	0,0306	0,0400	0,0839	0,4920	0,0485	0,1130
30(°C)	0,0019	0,0589	0,0082	0,2205	0,0354	0,0045	0,0910	0,4929	0,0565	0,0424
35(°C)	0,0022	0,0390	0,0096	0,2325	0,0411	0,0215	0,0988	0,4828	0,0655	0,0338
40(°C)	0,0025	0,0639	0,0113	0,2547	0,0478	0,0235	0,1074	0,4870	0,0753	0,1150
45(°C)	0,0029	0,0915	0,0134	0,3413	0,0556	0,0662	0,1167	0,4417	0,0861	0,1077
50(°C)	0,0034	0,0398	0,0159	0,3058	0,0649	0,0242	0,1270	0,3428	0,0977	0,0642
NRTL										
20(°C)	0,0013	0,1407	0,0086	0,4576	0,0268	0,2277	0,0446	0,0267	0,0445	0,0234
25(°C)	0,0015	0,0560	0,0099	0,0855	0,0302	0,0314	0,0500	0,1105	0,0502	0,0818
30(°C)	0,0018	0,0887	0,0114	0,0781	0,0342	0,0300	0,0562	0,0785	0,0566	0,0402
35(°C)	0,0022	0,0412	0,0131	0,0451	0,0388	0,0531	0,0632	0,0659	0,0640	0,0209
40(°C)	0,0026	0,0310	0,0152	0,0301	0,0441	0,0995	0,0711	0,0259	0,0725	0,0730
45(°C)	0,0031	0,0307	0,0176	0,1326	0,0502	0,1576	0,0802	0,0338	0,0822	0,0591
50(°C)	0,0037	0,1002	0,0205	0,1037	0,0573	0,1245	0,0903	0,0502	0,0932	0,0504

Tabela B.3 - Continuação

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	RAD	25%	RAD	50%	RAD	75%	RAD	100%	RAD
LAMBH										
20(°C)	0,0008	0,2505	0,0067	0,1337	0,0201	0,0820	0,0295	0,3452	0,0467	0,0728
25(°C)	0,0013	0,1873	0,0094	0,0448	0,0260	0,1169	0,0362	0,3571	0,0525	0,0382
30(°C)	0,0020	0,0065	0,0130	0,2273	0,0334	0,0521	0,0440	0,2779	0,0590	0,0150
35(°C)	0,0031	0,4650	0,0177	0,4099	0,0425	0,0404	0,0532	0,2014	0,0660	0,0425
40(°C)	0,0046	0,7172	0,0240	0,5748	0,0536	0,0950	0,0639	0,1149	0,0737	0,0913
45(°C)	0,0069	1,1396	0,0320	0,5770	0,0669	0,1223	0,0762	0,0608	0,0821	0,0587
50(°C)	0,0101	1,9912	0,0423	0,8520	0,0827	0,2628	0,0903	0,0504	0,0913	0,0517

Tabela B.4 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos dados experimentais em sistema água-PG-paracetamol

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	RAD	25%	RAD	50%	RAD	75%	RAD	100%	RAD
Experimental										
20(°C)	0,0011	-	0,0029	-	0,0102	-	0,0298	-	0,0451	-
25(°C)	0,0016	-	0,0034	-	0,0123	-	0,0305	-	0,0536	-
30(°C)	0,0020	-	0,0044	-	0,0164	-	0,0369	-	0,0576	-
35(°C)	0,0021	-	0,0050	-	0,0192	-	0,0422	-	0,0636	-
40(°C)	0,0027	-	0,0055	-	0,0262	-	0,0473	-	0,0690	-
45(°C)	0,0032	-	0,0082	-	0,0304	-	0,0595	-	0,0767	-
50(°C)	0,0034	-	0,0095	-	0,0350	-	0,0655	-	0,0881	-
Wilson										
20(°C)	0,0013	0,1431	0,0069	1,3606	0,0149	0,4619	0,0272	0,0893	0,0464	0,0282
25(°C)	0,0015	0,0571	0,0079	1,3050	0,0170	0,3862	0,0306	0,0141	0,0516	0,0366
30(°C)	0,0018	0,0927	0,0091	1,0713	0,0194	0,1782	0,0345	0,0657	0,0573	0,0057
35(°C)	0,0022	0,0368	0,0105	1,1158	0,0220	0,1501	0,0388	0,0799	0,0636	0,0119
40(°C)	0,0026	0,0327	0,0121	1,2055	0,0251	0,0440	0,0436	0,0775	0,0705	0,0221
45(°C)	0,0031	0,0274	0,0140	0,6992	0,0285	0,0612	0,0490	0,1764	0,0781	0,0178
50(°C)	0,0038	0,1127	0,0161	0,6938	0,0325	0,0726	0,0550	0,1598	0,0864	0,0188
UNIQUAC										
20(°C)	0,0014	0,2692	0,0080	1,7508	0,0120	0,1767	0,0221	0,2584	0,0465	0,0301
25(°C)	0,0016	0,0359	0,0097	1,8134	0,0141	0,1525	0,0253	0,1723	0,0516	0,0365
30(°C)	0,0019	0,0589	0,0117	1,6477	0,0166	0,0180	0,0288	0,2184	0,0572	0,0069
35(°C)	0,0022	0,0390	0,0141	1,8331	0,0196	0,0260	0,0329	0,2185	0,0635	0,0113
40(°C)	0,0025	0,0639	0,0170	2,0951	0,0231	0,1156	0,0376	0,2034	0,0704	0,0207
45(°C)	0,0029	0,0915	0,0206	1,5016	0,0274	0,0987	0,0431	0,2759	0,0781	0,0176
50(°C)	0,0034	0,0398	0,0249	1,6200	0,0325	0,0721	0,0493	0,2466	0,0866	0,0169
NRTL										
20(°C)	0,0013	0,1407	0,0044	0,5150	0,0120	0,1786	0,0275	0,0788	0,0462	0,0255
25(°C)	0,0015	0,0560	0,0052	0,5019	0,0138	0,1247	0,0312	0,0253	0,0516	0,0368
30(°C)	0,0018	0,0887	0,0060	0,3697	0,0158	0,0375	0,0353	0,0425	0,0574	0,0039
35(°C)	0,0022	0,0412	0,0070	0,4193	0,0181	0,0534	0,0400	0,0506	0,0638	0,0128
40(°C)	0,0026	0,0310	0,0082	0,5002	0,0208	0,2053	0,0453	0,0413	0,0707	0,0241
45(°C)	0,0031	0,0307	0,0096	0,1716	0,0239	0,2140	0,0513	0,1378	0,0781	0,0181
50(°C)	0,0037	0,1002	0,0113	0,1834	0,0275	0,2159	0,0580	0,1136	0,0862	0,0214

Tabela B.4 - Continuação

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	RAD	25%	RAD	50%	RAD	75%	RAD	100%	RAD
LAMBH										
20(°C)	0,0008	0,2505	0,0017	0,4095	0,0046	0,5501	0,0163	0,4538	0,0368	0,1847
25(°C)	0,0013	0,1873	0,0026	0,2423	0,0066	0,4634	0,0217	0,2904	0,0460	0,1401
30(°C)	0,0020	0,0065	0,0039	0,1177	0,0093	0,4334	0,0285	0,2287	0,0571	0,0094
35(°C)	0,0031	0,4650	0,0057	0,1518	0,0130	0,3210	0,0370	0,1219	0,0702	0,1039
40(°C)	0,0046	0,7172	0,0083	0,5136	0,0180	0,3140	0,0476	0,0154	0,0855	0,2390
45(°C)	0,0069	1,1396	0,0119	0,4504	0,0245	0,1936	0,0607	0,0273	0,1032	0,3453
50(°C)	0,0101	1,9912	0,0169	0,7740	0,0331	0,0559	0,0765	0,1684	0,1236	0,4033

Tabela B.5 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos literatura em sistema água-etanol-nicotinamida

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	ARD	25%	ARD	50%	ARD	75%	ARD	100%	ARD
Experimental										
20(°C)	0,0815	-	0,0935	-	0,0895	-	0,0869	-	0,0392	-
25(°C)	0,1008	-	0,1166	-	0,1248	-	0,1103	-	0,0461	-
30(°C)	0,1181	-	0,1229	-	0,1322	-	0,1352	-	0,0545	-
35(°C)	0,1450	-	0,1286	-	0,1509	-	0,1560	-	0,0658	-
40(°C)	0,1773	-	0,1548	-	0,1690	-	0,1706	-	0,0769	-
45(°C)	0,2059	-	0,1586	-	0,1647	-	0,1838	-	0,0931	-
50(°C)	0,2346	-	0,1740	-	0,1846	-	0,2031	-	0,1122	-
Apelblat										
20(°C)	0,0812	0,0087	0,0965	0,0779	0,0936	0,1167	0,0877	0,0442	0,0392	0,0235
25(°C)	0,0998	0,0272	0,1097	0,0720	0,1148	0,0798	0,1100	0,0261	0,0462	0,0250
30(°C)	0,1214	0,0280	0,1231	0,0632	0,1351	0,0682	0,1328	0,0423	0,0547	0,0049
35(°C)	0,1458	0,0253	0,1363	0,1039	0,1527	0,0398	0,1544	0,0476	0,0650	0,0199
40(°C)	0,1733	0,0414	0,1491	0,1162	0,1662	0,0272	0,1734	0,0499	0,0776	0,0146
45(°C)	0,2039	0,0612	0,1613	0,0750	0,1748	0,0825	0,1886	0,0383	0,0931	0,0127
50(°C)	0,2376	0,0131	0,1726	0,0910	0,1778	0,0625	0,1989	0,0415	0,1120	0,0134
Wilson										
20(°C)	0,0883	0,0848	0,1040	0,1197	0,0955	0,1234	0,0691	0,2027	0,0386	0,0183
25(°C)	0,1066	0,0612	0,1194	0,0435	0,1103	0,1158	0,0819	0,2570	0,0461	0,0239
30(°C)	0,1257	0,0649	0,1360	0,1150	0,1265	0,0889	0,0964	0,2847	0,0551	0,0110
35(°C)	0,1458	0,0251	0,1538	0,2114	0,1440	0,0664	0,1127	0,2755	0,0657	0,0189
40(°C)	0,1668	0,0582	0,1730	0,1572	0,1629	0,0375	0,1310	0,2289	0,0784	0,0191
45(°C)	0,1890	0,0774	0,1935	0,2302	0,1833	0,1211	0,1513	0,1756	0,0933	0,0131
50(°C)	0,2125	0,0939	0,2156	0,2843	0,2054	0,1166	0,1736	0,1437	0,1111	0,0156
UNIQUAC										
20(°C)	0,0781	0,0416	0,1499	0,6137	0,1722	0,9623	0,1691	0,9517	0,0393	0,0245
25(°C)	0,0997	0,0270	0,1624	0,3976	0,1820	0,4587	0,1769	0,6060	0,0458	0,0203
30(°C)	0,1243	0,0532	0,1762	0,4446	0,1928	0,4733	0,1856	0,3776	0,0544	0,0073
35(°C)	0,1502	0,0411	0,1914	0,5074	0,2048	0,3606	0,1953	0,2552	0,0653	0,0195
40(°C)	0,1767	0,0397	0,2081	0,3718	0,2180	0,2916	0,2062	0,2135	0,0783	0,0190
45(°C)	0,2036	0,0606	0,2264	0,4390	0,2327	0,4229	0,2184	0,1901	0,0936	0,0134
50(°C)	0,2310	0,0149	0,2463	0,4425	0,2490	0,3536	0,2320	0,1447	0,1110	0,0158

Tabela B.5 - Continuação

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	ARD	25%	ARD	50%	ARD	75%	ARD	100%	ARD
NRTL										
20(°C)	0,0776	0,0469	0,1357	0,4614	0,1486	0,6934	0,1263	0,4577	0,0390	0,0219
25(°C)	0,1006	0,0283	0,1509	0,2985	0,1620	0,2987	0,1394	0,2654	0,0462	0,0252
30(°C)	0,1260	0,0676	0,1675	0,3731	0,1768	0,3511	0,1539	0,1422	0,0548	0,0064
35(°C)	0,1521	0,0500	0,1856	0,4612	0,1931	0,2826	0,1699	0,0919	0,0652	0,0196
40(°C)	0,1784	0,0390	0,2051	0,3521	0,2108	0,2487	0,1875	0,1037	0,0778	0,0153
45(°C)	0,2051	0,0635	0,2262	0,4377	0,2301	0,4071	0,2069	0,1274	0,0931	0,0128
50(°C)	0,2324	0,0108	0,2488	0,4570	0,2511	0,3651	0,2280	0,1247	0,1117	0,0125
λ_h										
20(°C)	0,0816	0,0103	0,1098	0,1824	0,1246	0,4193	0,1055	0,2173	0,0383	0,0227
25(°C)	0,0998	0,0272	0,1304	0,1226	0,1450	0,1622	0,1221	0,1085	0,0463	0,0260
30(°C)	0,1210	0,0251	0,1537	0,2601	0,1677	0,2815	0,1407	0,0646	0,0555	0,0197
35(°C)	0,1454	0,0242	0,1797	0,4152	0,1928	0,2806	0,1612	0,0501	0,0663	0,0181
40(°C)	0,1730	0,0419	0,2086	0,3747	0,2202	0,3042	0,1838	0,0845	0,0787	0,0239
45(°C)	0,2041	0,0616	0,2402	0,5267	0,2500	0,5284	0,2085	0,1366	0,0930	0,0127
50(°C)	0,2386	0,0175	0,2746	0,6080	0,2821	0,5338	0,2356	0,1623	0,1095	0,0249

Tabela B.6 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos literatura em sistema água-PG-nicotinamida

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	ARD	25%	ARD	50%	ARD	75%	ARD	100%	ARD
Experimental										
20(°C)	0,0818	-	0,0902	-	0,0963	-	0,1087	-	0,1162	-
25(°C)	0,0994	-	0,1142	-	0,1156	-	0,1253	-	0,1307	-
30(°C)	0,1101	-	0,1321	-	0,1311	-	0,1383	-	0,2629	-
35(°C)	0,1383	-	0,1550	-	0,1496	-	0,1550	-	0,2891	-
40(°C)	0,1622	-	0,1742	-	0,1729	-	0,1670	-	0,3492	-
45(°C)	0,1644	-	0,2077	-	0,1956	-	0,1926	-	0,3455	-
50(°C)	0,2353	-	0,2555	-	0,2265	-	0,2201	-	0,4026	-
Apelblat										
20(°C)	0,0812	0,0087	0,0929	0,0296	0,0975	0,0245	0,1104	0,0154	0,1169	0,0083
25(°C)	0,0998	0,0272	0,1101	0,0443	0,1133	0,0232	0,1229	0,0187	0,1289	0,0161
30(°C)	0,1214	0,0280	0,1302	0,0185	0,1310	0,0093	0,1372	0,0099	0,1426	0,0015
35(°C)	0,1458	0,0253	0,1536	0,0115	0,1508	0,0107	0,1535	0,0098	0,1583	0,0268
40(°C)	0,1733	0,0414	0,1808	0,0376	0,1729	0,0247	0,1721	0,0307	0,1761	0,0045
45(°C)	0,2039	0,0612	0,2122	0,0220	0,1975	0,0143	0,1933	0,0084	0,1963	0,0234
50(°C)	0,2376	0,0131	0,2486	0,0266	0,2247	0,0081	0,2174	0,0213	0,2194	0,0095
Wilson										
20(°C)	0,0883	0,0848	0,0759	0,1592	0,0749	0,2212	0,0821	0,2446	0,1156	0,0111
25(°C)	0,1066	0,0612	0,0868	0,2387	0,0850	0,2645	0,0926	0,2611	0,1290	0,0159
30(°C)	0,1257	0,0649	0,0993	0,2485	0,0963	0,2659	0,1042	0,2466	0,1436	0,0071
35(°C)	0,1458	0,0251	0,1133	0,2691	0,1088	0,2725	0,1170	0,2451	0,1597	0,0314
40(°C)	0,1668	0,0582	0,1290	0,2594	0,1229	0,2890	0,1313	0,2136	0,1772	0,0065
45(°C)	0,1890	0,0774	0,1467	0,2937	0,1385	0,2915	0,1471	0,2362	0,1964	0,0233
50(°C)	0,2125	0,0939	0,1665	0,3483	0,1560	0,3115	0,1646	0,2517	0,2172	0,0085
UNIQUAC										
20(°C)	0,0781	0,0416	0,1649	0,8283	0,2076	1,1574	0,2229	1,0496	0,1294	0,1140
25(°C)	0,0997	0,0270	0,1797	0,5751	0,2198	0,9022	0,2338	0,8660	0,1384	0,0588
30(°C)	0,1243	0,0532	0,1955	0,4799	0,2330	0,7766	0,2455	0,7755	0,1482	0,0391
35(°C)	0,1502	0,0411	0,2123	0,3701	0,2470	0,6509	0,2580	0,6646	0,1590	0,0287
40(°C)	0,1767	0,0397	0,2302	0,3216	0,2620	0,5160	0,2715	0,6263	0,1707	0,0349
45(°C)	0,2036	0,0606	0,2493	0,2004	0,2780	0,4219	0,2860	0,4848	0,1836	0,0685
50(°C)	0,2310	0,0149	0,2695	0,0551	0,2950	0,3024	0,3014	0,3702	0,1977	0,0977

Tabela B.6 - Continuação

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	ARD	25%	ARD	50%	ARD	75%	ARD	100%	ARD
NRTL										
20(°C)	0,0776	0,0469	0,1188	0,3166	0,1351	0,4040	0,1402	0,2890	0,1130	0,0287
25(°C)	0,1006	0,0283	0,1323	0,1597	0,1464	0,2671	0,1515	0,2094	0,1273	0,0261
30(°C)	0,1260	0,0676	0,1475	0,1170	0,1591	0,2135	0,1640	0,1860	0,1430	0,0027
35(°C)	0,1521	0,0500	0,1645	0,0619	0,1732	0,1580	0,1777	0,1461	0,1603	0,0335
40(°C)	0,1784	0,0390	0,1834	0,0527	0,1890	0,0936	0,1927	0,1542	0,1791	0,0126
45(°C)	0,2051	0,0635	0,2041	0,0184	0,2064	0,0559	0,2092	0,0864	0,1996	0,0181
50(°C)	0,2324	0,0108	0,2267	0,1123	0,2257	0,0036	0,2274	0,0337	0,2220	0,0138
λ_h										
20(°C)	0,0816	0,0103	0,1083	0,2006	0,1441	0,4975	0,1737	0,5979	0,1155	0,0115
25(°C)	0,0998	0,0272	0,1291	0,1317	0,1668	0,4431	0,1955	0,5605	0,1290	0,0155
30(°C)	0,1210	0,0251	0,1526	0,1556	0,1917	0,4624	0,2190	0,5838	0,1438	0,0080
35(°C)	0,1454	0,0242	0,1790	0,1550	0,2190	0,4640	0,2442	0,5750	0,1598	0,0319
40(°C)	0,1730	0,0419	0,2082	0,1952	0,2486	0,4386	0,2711	0,6237	0,1773	0,0066
45(°C)	0,2041	0,0616	0,2403	0,1573	0,2804	0,4343	0,2998	0,5564	0,1963	0,0234
50(°C)	0,2386	0,0175	0,2753	0,0778	0,3144	0,3877	0,3301	0,5008	0,2170	0,0093

Tabela B.7 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos dados experimentais em sistema água-etanol-nicotinamida

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	ARD	25%	ARD	50%	ARD	75%	ARD	100%	ARD
Experimental										
20(°C)	0,0818	-	0,0935	-	0,0895	-	0,0869	-	0,0392	-
25(°C)	0,0994	-	0,1166	-	0,1248	-	0,1103	-	0,0461	-
30(°C)	0,1101	-	0,1229	-	0,1322	-	0,1352	-	0,0545	-
35(°C)	0,1383	-	0,1286	-	0,1509	-	0,1560	-	0,0658	-
40(°C)	0,1622	-	0,1548	-	0,1690	-	0,1706	-	0,0769	-
45(°C)	0,1644	-	0,1586	-	0,1647	-	0,1838	-	0,0931	-
50(°C)	0,2353	-	0,1740	-	0,1846	-	0,2031	-	0,1122	-
Wilson										
20(°C)	0,0883	0,0848	0,1026	0,1046	0,0964	0,1297	0,0719	0,1709	0,0386	0,0183
25(°C)	0,1066	0,0612	0,1184	0,0408	0,1114	0,1074	0,0848	0,2303	0,0461	0,0239
30(°C)	0,1257	0,0649	0,1353	0,1092	0,1277	0,0837	0,0995	0,2618	0,0551	0,0110
35(°C)	0,1458	0,0251	0,1534	0,2082	0,1453	0,0619	0,1159	0,2550	0,0657	0,0189
40(°C)	0,1668	0,0582	0,1728	0,1563	0,1643	0,0320	0,1343	0,2098	0,0784	0,0191
45(°C)	0,1890	0,0774	0,1936	0,2304	0,1848	0,1303	0,1545	0,1578	0,0933	0,0131
50(°C)	0,2125	0,0939	0,2158	0,2852	0,2069	0,1251	0,1768	0,1279	0,1111	0,0156
UNIQUAC										
20(°C)	0,0781	0,0416	0,1014	0,0920	0,1071	0,2198	0,1029	0,1872	0,0393	0,0245
25(°C)	0,0997	0,0270	0,1153	0,0473	0,1173	0,0600	0,1103	0,0258	0,0458	0,0203
30(°C)	0,1243	0,0532	0,1310	0,0818	0,1288	0,0797	0,1187	0,1191	0,0544	0,0073
35(°C)	0,1502	0,0411	0,1484	0,1688	0,1417	0,0743	0,1281	0,1765	0,0653	0,0195
40(°C)	0,1767	0,0397	0,1677	0,1287	0,1561	0,0751	0,1388	0,1830	0,0783	0,0190
45(°C)	0,2036	0,0606	0,1889	0,2004	0,1724	0,0798	0,1510	0,1772	0,0936	0,0134
50(°C)	0,2310	0,0149	0,2118	0,2657	0,1906	0,0463	0,1648	0,1868	0,1110	0,0158
NRTL										
20(°C)	0,0776	0,0469	0,0917	0,0763	0,0978	0,1395	0,0938	0,0822	0,0390	0,0219
25(°C)	0,1006	0,0283	0,1087	0,0767	0,1112	0,1089	0,1047	0,0495	0,0462	0,0252
30(°C)	0,1260	0,0676	0,1278	0,0699	0,1265	0,0890	0,1172	0,1303	0,0548	0,0064
35(°C)	0,1521	0,0500	0,1489	0,1721	0,1436	0,0676	0,1314	0,1558	0,0652	0,0196
40(°C)	0,1784	0,0390	0,1715	0,1490	0,1628	0,0380	0,1474	0,1322	0,0778	0,0153
45(°C)	0,2051	0,0635	0,1956	0,2432	0,1839	0,1248	0,1656	0,0973	0,0931	0,0128
50(°C)	0,2324	0,0108	0,2211	0,3116	0,2071	0,1261	0,1861	0,0821	0,1117	0,0125

Tabela B.7 - Continuação

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	ARD	25%	ARD	50%	ARD	75%	ARD	100%	ARD
λh										
20(°C)	0,0816	0,0103	0,0903	0,0774	0,0893	0,1265	0,0736	0,1513	0,0383	0,0227
25(°C)	0,0998	0,0272	0,1089	0,0753	0,1067	0,1450	0,0875	0,2058	0,0463	0,0260
30(°C)	0,1210	0,0251	0,1303	0,0785	0,1265	0,0890	0,1034	0,2324	0,0555	0,0197
35(°C)	0,1454	0,0242	0,1545	0,2166	0,1488	0,0500	0,1215	0,2191	0,0663	0,0181
40(°C)	0,1730	0,0419	0,1817	0,2044	0,1739	0,0363	0,1419	0,1647	0,0787	0,0239
45(°C)	0,2041	0,0616	0,2121	0,3479	0,2018	0,2338	0,1648	0,1017	0,0930	0,0127
50(°C)	0,2386	0,0175	0,2455	0,4376	0,2325	0,2641	0,1903	0,0618	0,1095	0,0249

Tabela B.8 - Solubilidade experimental e modelos termodinâmicos dados experimentais em sistema água-PG-nicotinamida

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	ARD	25%	ARD	50%	ARD	75%	ARD	100%	ARD
Experimental										
20(°C)	0,0818	-	0,0902	-	0,0963	-	0,1087	-	0,1162	-
25(°C)	0,0994	-	0,1142	-	0,1156	-	0,1253	-	0,1307	-
30(°C)	0,1101	-	0,1321	-	0,1311	-	0,1383	-	0,2629	-
35(°C)	0,1383	-	0,1550	-	0,1496	-	0,1550	-	0,2891	-
40(°C)	0,1622	-	0,1742	-	0,1729	-	0,1670	-	0,3492	-
45(°C)	0,1644	-	0,2077	-	0,1956	-	0,1926	-	0,3455	-
50(°C)	0,2353	-	0,2555	-	0,2265	-	0,2201	-	0,4026	-
Wilson										
20(°C)	0,0883	0,0848	0,1038	0,1501	0,1088	0,1308	0,1081	0,0062	0,1156	0,0111
25(°C)	0,1066	0,0612	0,1165	0,0328	0,1211	0,0482	0,1206	0,0376	0,1290	0,0159
30(°C)	0,1257	0,0649	0,1305	0,0168	0,1346	0,0284	0,1342	0,0291	0,1436	0,0071
35(°C)	0,1458	0,0251	0,1460	0,0580	0,1493	0,0138	0,1492	0,0377	0,1597	0,0314
40(°C)	0,1668	0,0582	0,1630	0,0644	0,1654	0,0430	0,1655	0,0156	0,1772	0,0065
45(°C)	0,1890	0,0774	0,1817	0,1250	0,1829	0,0644	0,1833	0,0483	0,1964	0,0233
50(°C)	0,2125	0,0939	0,2023	0,2082	0,2021	0,1081	0,2027	0,0787	0,2172	0,0085
UNIQUAC										
20(°C)	0,0781	0,0416	0,0974	0,0799	0,1054	0,0955	0,1113	0,0236	0,1294	0,1140
25(°C)	0,0997	0,0270	0,1137	0,0292	0,1184	0,0241	0,1217	0,0285	0,1384	0,0588
30(°C)	0,1243	0,0532	0,1321	0,0080	0,1330	0,0187	0,1333	0,0357	0,1482	0,0391
35(°C)	0,1502	0,0411	0,1524	0,0172	0,1494	0,0137	0,1463	0,0563	0,1590	0,0287
40(°C)	0,1767	0,0397	0,1742	0,0109	0,1675	0,0343	0,1608	0,0372	0,1707	0,0349
45(°C)	0,2036	0,0606	0,1974	0,0495	0,1874	0,0454	0,1768	0,0819	0,1836	0,0685
50(°C)	0,2310	0,0149	0,2218	0,1318	0,2090	0,0775	0,1946	0,1152	0,1977	0,0977
NRTL										
20(°C)	0,0776	0,0469	0,1000	0,1089	0,1087	0,1291	0,1122	0,0318	0,1130	0,0287
25(°C)	0,1006	0,0283	0,1139	0,0288	0,1201	0,0393	0,1236	0,0134	0,1273	0,0261
30(°C)	0,1260	0,0676	0,1297	0,0216	0,1331	0,0191	0,1362	0,0146	0,1430	0,0027
35(°C)	0,1521	0,0500	0,1476	0,0477	0,1477	0,0175	0,1502	0,0309	0,1603	0,0335
40(°C)	0,1784	0,0390	0,1675	0,0383	0,1640	0,0506	0,1657	0,0152	0,1791	0,0126
45(°C)	0,2051	0,0635	0,1896	0,0872	0,1824	0,0669	0,1829	0,0505	0,1996	0,0181
50(°C)	0,2324	0,0108	0,2136	0,1638	0,2029	0,1043	0,2019	0,0823	0,2220	0,0138

Tabela B.8 - Continuação

Temperatura	Solubilidade (m/m de solvente)									
	0%	ARD	25%	ARD	50%	ARD	75%	ARD	100%	ARD
λ h										
20(°C)	0,0816	0,0103	0,0858	0,0494	0,0908	0,0614	0,0976	0,1020	0,1155	0,0115
25(°C)	0,0998	0,0272	0,1041	0,0876	0,1089	0,0578	0,1148	0,0838	0,1290	0,0155
30(°C)	0,1210	0,0251	0,1252	0,0520	0,1296	0,0134	0,1341	0,0303	0,1438	0,0080
35(°C)	0,1454	0,0242	0,1493	0,0362	0,1530	0,0228	0,1556	0,0089	0,1598	0,0319
40(°C)	0,1730	0,0419	0,1766	0,0147	0,1793	0,0376	0,1796	0,0755	0,1773	0,0066
45(°C)	0,2041	0,0616	0,2071	0,0079	0,2085	0,0667	0,2060	0,0696	0,1963	0,0234
50(°C)	0,2386	0,0175	0,2408	0,0573	0,2407	0,0627	0,2350	0,0682	0,2170	0,0093

Anexo C: Microscopia Eletrônica de Varredura

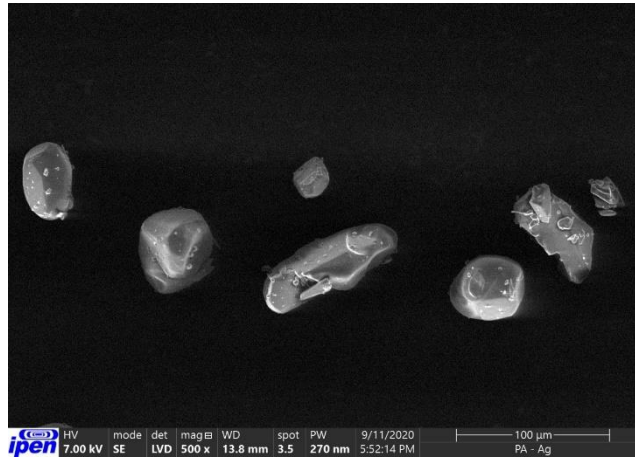


Figura C 1 – MEV água-paracetamol 1

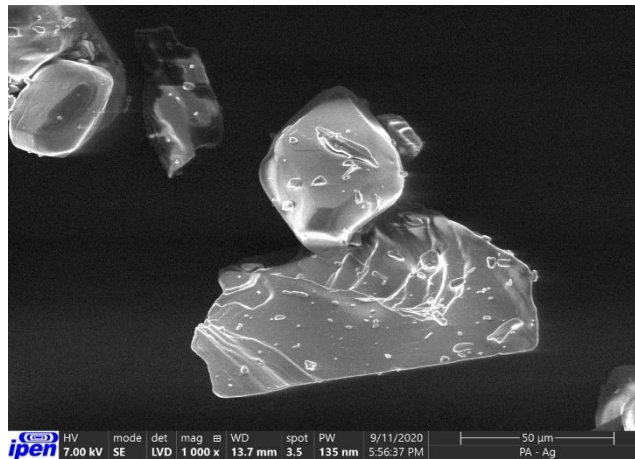


Figura C 2 – MEV água-paracetamol 2

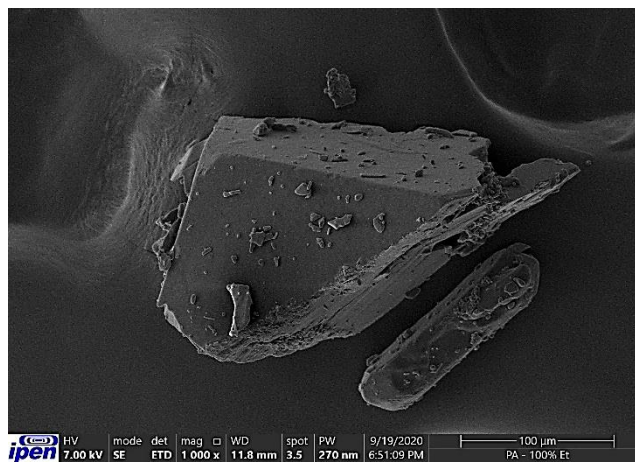


Figura C 3 – MEV etanol-paracetamol 1

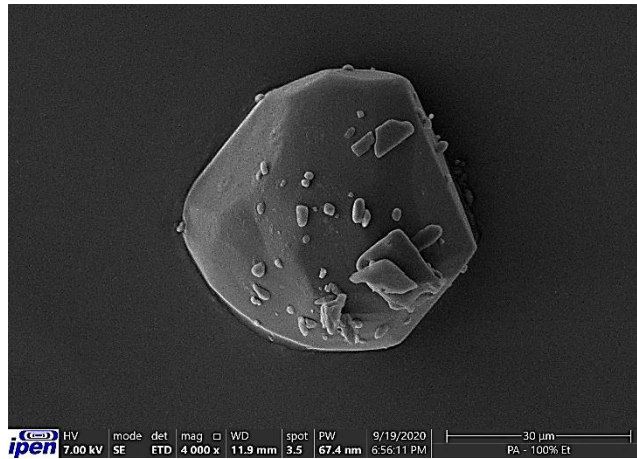


Figura C 4 – MEV etanol-paracetamol 2

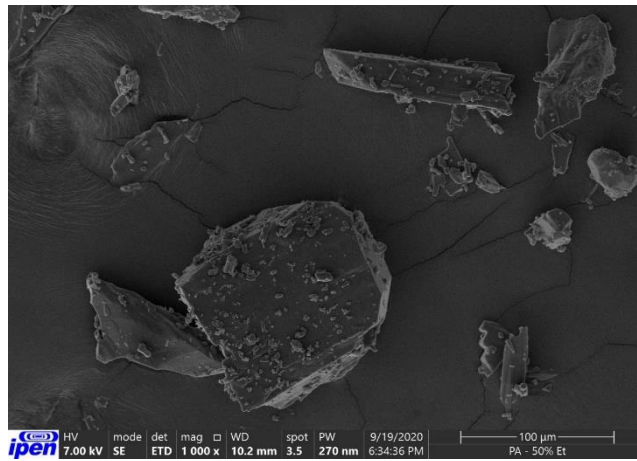


Figura C 5 – MEV água-etanol 50% - paracetamol 1

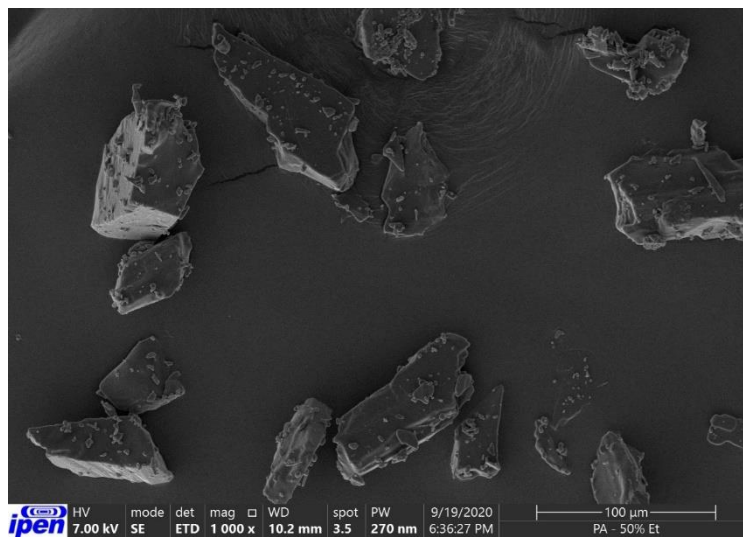


Figura C 6 - MEV água-etanol 50% - paracetamol 2

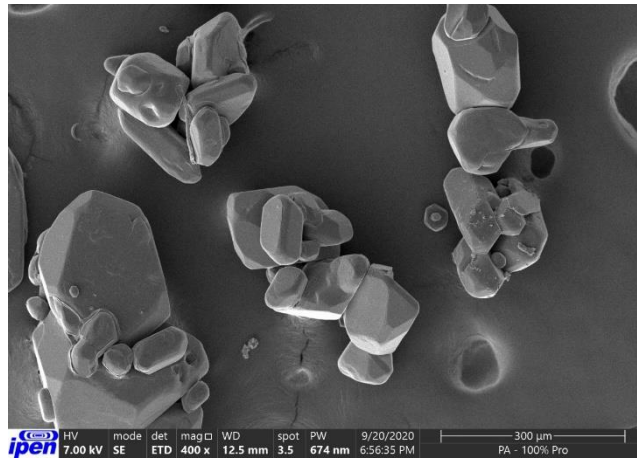


Figura C 7 – MEV PG-paracetamol 1

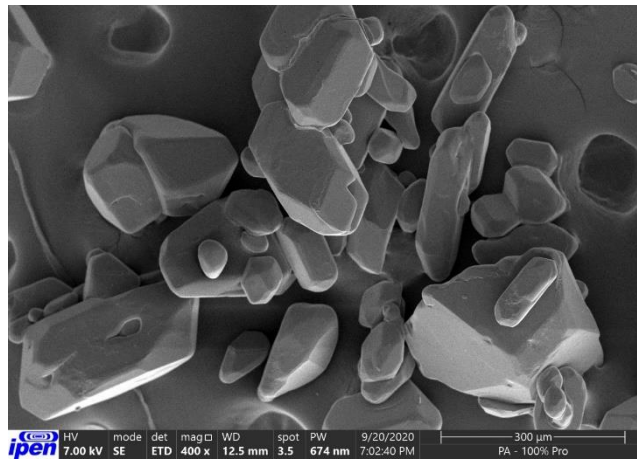


Figura C 8 – MEV PG-paracetamol 2

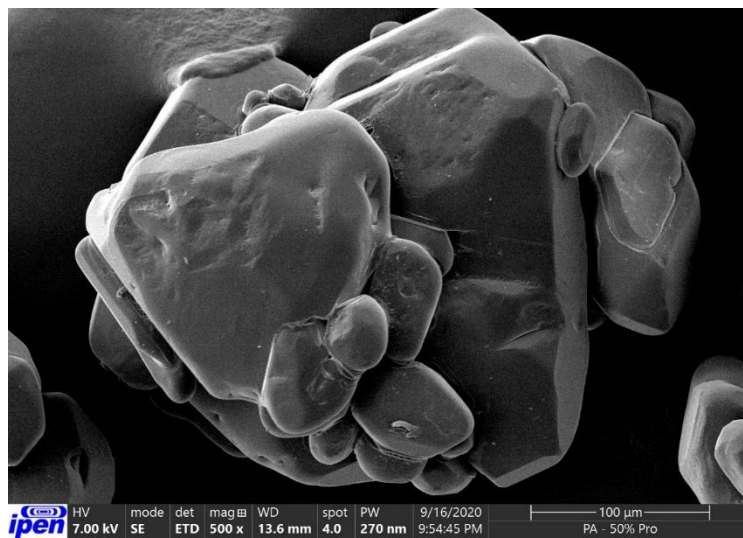


Figura C 9 - MEV água-PG 50% - paracetamol 1

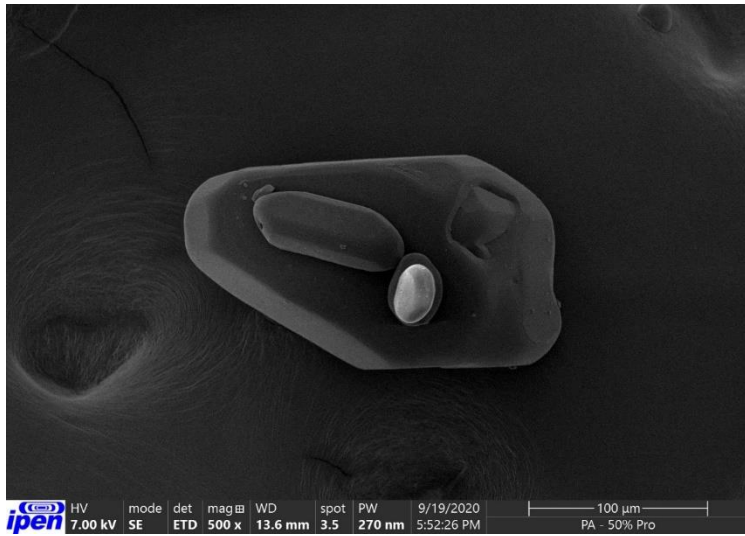


Figura C 10 - MEV água-PG 50% - paracetamol 2