



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA  
QUÍMICA**

**TACIANA BARROS E SILVA**

**SOLUBILIDADE DA ARGININA, DO GLUTAMATO DE SÓDIO E DO IBUPROFENO EM  
SOLUÇÕES ORGANO-AQUOSAS**

**SÃO CARLOS – SP**

**2025**

TACIANA BARROS E SILVA

SOLUBILIDADE DA ARGININA, DO GLUTAMATO DE SÓDIO E DO IBUPROFENO EM  
SOLUÇÕES ORGANO-AQUOSAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química (PPGEQ) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) como requisito para obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. André Bernardo

SÃO CARLOS – SP

2025



**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 da candidata Taciana Barros e Silva, realizada em 21/03/2025.

**Comissão Julgadora:**

Prof. Dr. Andre Bernardo (UFSCar)

Prof. Dr. Carlos Eduardo Crestani (IFSP)

Prof. Dr. João Paulo Silva Queiroz (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, aos meus pais, que sempre me apoiam e me apoiaram na decisão de fazer mestrado e mudar de cidade, que me deram todo o suporte emocional e financeiro durante toda a minha trajetória acadêmica, principalmente agora no mestrado, e que estão sempre na torcida por mim, mesmo de longe.

A meus irmãos e minha família em geral, que também sempre me apoiaram e torcem por mim.

Ao professor Dr. André Bernardo, que me aceitou na pesquisa quando eu já estava com poucas esperanças de conseguir um novo orientador, que fez crescer novamente minha vontade de continuar estudando, que me deu condições para eu voltar a acreditar em mim mesma e que sou capaz, que mostrou que a relação entre orientador e orientanda por ser boa e leve e que acreditou que eu conseguiria “dar conta”, gratidão eterna.

Aos amigos de Recife, especialmente e principalmente Daiane e Blender, que sempre estiveram ao meu lado, me dando conselhos, me apoiando, me escutando mesmo nas horas mais difíceis, me distraíndo quando precisava e se preocupando comigo nos tempos que foram mais difíceis.

Ao meu namorado, que no caminho tornou-se esposo, Gabriel, que me aguentou e me apoiou totalmente durante todo o processo, que me deu forças para continuar, que ofereceu diversas vezes um ombro amigo quando eu desabava, que segurou minha mão quando eu mais precisava de alguém ao meu lado.

Ao amigo de São Carlos, João Emanuel, que foi um amigo desde o início do mestrado e me ajudou, e me ajuda até hoje, várias vezes e também nos momentos de descontração fora da universidade.

A Luís Fernando Ferreira Filho, aluno de iniciação científica do professor Dr. André Bernardo, que tirou os dados experimentais de solubilidade dos compostos estudados.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e

Tecnológico (CNPq) – Projeto 404629/2021-0 “Cristalização de moléculas complexas por adição de antissolvente e resfriamento”, da atividade de extensão Proex-UFSCar 23112.004386/2023-61 “Treinamento Cristalização Cargill”, e dos Processos 165723/2021-1 e 130518/2024-7 do CNPq.

Obrigada a todos, sem vocês esse trabalho não seria possível.

*A eudaimonia é o bem supremo,  
a que todos os outros bens servem.*

*(Aristóteles)*

## RESUMO

O estudo da solubilidade apresenta extrema relevância para a produção e absorção de fármacos e para a purificação de produtos através da cristalização, bem como o conhecimento sobre equilíbrio sólido-líquido. Dessa forma, neste trabalho foi determinada experimentalmente, através do método isotérmico, e analisada a solubilidade da arginina, do glutamato de sódio e do ibuprofeno no sistema solvente água-etanol e água-propileno glicol em temperaturas de 25 a 50 °C. Os sólidos em equilíbrio foram caracterizados por difração de raios x (DRX) e microscopia óptica (MO). Os resultados da solubilidade obtidos foram usados para ajustar a modelos termodinâmicos, no caso da arginina e do glutamato de sódio apenas Apelblat e  $\lambda h$ , e para o ibuprofeno Apelblat,  $\lambda h$  e Wilson. Para todos os compostos e todos os sistemas, houve aumento da solubilidade com o aumento da temperatura. Os dados experimentais de solubilidade obtidos para a arginina e para o ibuprofeno apresentaram comportamento semelhante a trabalhos da literatura. Para o glutamato de sódio, até onde foi possível buscar, não se encontrou trabalhos sobre o estudo da sua solubilidade. Para todas as condições estudadas e no intervalo de temperatura analisado, o modelo de Apelblat foi o que apresentou melhores ajustes. De acordo com o modelo de Wilson, em certas temperaturas, todos os componentes presentes no sistema influenciam nas interações e ao aumentar a temperatura (a partir de 35 °C), o modelo de Wilson não consegue mais representar bem a solubilidade do ibuprofeno. Para os três compostos, o processo de solubilização é endotérmico, favorecido pela entropia, ainda que limitado pela endotermia, não espontâneo, visto que os valores de  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  e  $\Delta G$  foram positivos,  $\Delta S$  negativo apenas para a água pura no caso do glutamato, e conduzido pela entalpia. A difração de raios x mostrou, para a arginina e para o glutamato, que existem duas possíveis formas diferentes em equilíbrio nos sistemas. Para a arginina, a microscopia óptica indicou hábitos de cristais semelhantes entre os sistemas água-etanol 15%, água-etanol 30% e água-propileno glicol 15%, e uma semelhança entre o sistema água-propileno glicol 30% e em água pura, diferentemente do que foi observado no DRX, o que pode ser explicado por uma possível recristalização que ocorreu; para o glutamato de sódio, os cristais de todos os sistemas apresentaram semelhantes hábitos de cristais, e para o ibuprofeno, o DRX mostrou que nenhum dos sistemas estudados se assemelham totalmente ao enantiômero (S)-ibuprofeno ou (R)-ibuprofeno, nem ao (R,S)-ibuprofeno e que pode existir uma mistura com diferentes proporções do (S)-ibuprofeno e do (R,S)-ibuprofeno nos sistemas, entretanto a microscopia óptica indicou hábitos de cristais semelhantes entre os cristais do sistema água-etanol, para todas as composições, e do propileno glicol puro.

Palavras-chave: solubilidade; equilíbrio sólido-líquido; modelos termodinâmicos; arginina; glutamato de sódio; ibuprofeno.

## ABSTRACT

The study of solubility is extremely relevant for drug production and absorption, as well as for the purification of products through crystallization, and for understanding solid-liquid equilibrium. In this work, the solubility of arginine, monosodium glutamate, and ibuprofen in the water-ethanol and water-propylene glycol solvent systems was experimentally determined through the isothermal method and analyzed at temperatures ranging from 25 to 50°C. The solids in equilibrium were characterized by X-ray diffraction (XRD) and optical microscopy (OM). The solubility results obtained were used to fit thermodynamic models: for arginine and monosodium glutamate, only Apelblat and  $\lambda h$  models were used, while for ibuprofen, the Apelblat,  $\lambda h$  and Wilson models were applied. For all compounds and solvent systems, solubility increased with temperature. The experimental solubility data for arginine and ibuprofen showed behavior similar to that reported in the literature. For sodium glutamate, no previous studies on its solubility were found, to the best of our knowledge. Among all the studied conditions and within the analyzed temperature range, the Apelblat model provided the best fits. According to the Wilson model, at certain temperatures, all components in the system influence molecular interactions, and as the temperature rises above 35 °C, the model becomes less accurate in representing the solubility of ibuprofen. For all three compounds, the solubilization process is endothermic, favored by entropy, although limited by endothermicity, non-spontaneous, as the values of  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ , and  $\Delta G$  were positive, except for sodium glutamate in pure water, where  $\Delta S$  was negative, and driven by enthalpy. X-ray diffraction showed that, for both arginine and glutamate, there are two possible different forms in equilibrium in the systems. For arginine, optical microscopy indicated similar crystal habits between the water-ethanol 15%, water-ethanol 30%, and water-propylene glycol 15% systems, and a similarity between the water-propylene glycol 30% system and pure water. This differs from the XRD results and may be explained by a possible recrystallization. For monosodium glutamate, the crystals in all systems showed similar crystal habits. For ibuprofen, the XRD revealed that none of the studied systems closely resembled the enantiomer (S)-ibuprofen or (R)-ibuprofen, nor the (R,S)-ibuprofen, suggesting the possible presence of mixtures with varying proportions of (S)- and (R,S)-ibuprofen. However, optical microscopy indicated similar crystal habits between the crystals of the water-ethanol system for all compositions and pure propylene glycol.

Keywords: solubility; solid-liquid equilibrium; thermodynamic models; arginine; monosodium glutamate; ibuprofen.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Fórmula estrutural da arginina (A) e do glutamato de sódio (B) .....	20
Figura 2.2 - Fração molar da arginina no sistema água-etanol a 298,15 K. ▪ Este trabalho; • Bowden, Sanders e Bruins, 2018.....	26
Figura 2.3 - Curva de solubilidade da arginina para o sistema água-etanol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo $\lambda h$ .....	28
Figura 2.4 - Curva de solubilidade da arginina para o sistema água-propileno glicol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo $\lambda h$ .....	29
Figura 2.5 - Curva de solubilidade do glutamato de sódio para o sistema água-etanol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo $\lambda h$ .....	29
Figura 2.6 - Curva de solubilidade do glutamato de sódio para o sistema água-propileno glicol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo $\lambda h$ .....	30
Figura 2.7 - Gráfico de $\ln x$ por $(1/T-1/T_m)$ da arginina.....	33
Figura 2.8 - Gráfico de $\ln x$ por $(1/T-1/T_m)$ do glutamato de sódio.....	33
Figura 2.9 - Difração de raios-x da arginina comercial, arginina em água pura, no sistema água-etanol 15%, no sistema água-etanol 30%, no sistema água-propileno glicol 15% e no sistema água-propileno glicol 30%.....	36
Figura 2.10 - Microscopias ópticas com ampliação de 100x dos cristais de arginina no sistema água-etanol 15% (A), água-etanol 30% (B), água-propileno glicol 15% (C), água-propileno glicol 30% (D) e em água pura (E).....	37
Figura 2.11 - Difração de raios-x do glutamato de sódio em água pura, no sistema água-etanol 15% e no sistema água-etanol 30%.....	38
Figura 2.12 - Difração de raios-x do glutamato de sódio em água pura, no sistema água-propileno glicol 15% e no sistema água-propileno glicol 30%.....	38
Figura 2.13 - Microscopias ópticas com ampliação de 100x dos cristais de glutamato de sódio no sistema água-etanol 15% (A), água-etanol 30% (B), água-propileno glicol 15% (C), água-propileno glicol 30% (D) e em água pura (E).....	39
Figura 3.1 - Fórmula estrutural do ibuprofeno.....	45
Figura 3.2 - Fração molar do ibuprofeno em etanol puro em diferentes temperaturas. ▪ Este trabalho; Wang et al. (2010); ▪ Manrique e Martínez, 2007.....	50

Figura 3.3 - Fração molar do ibuprofeno em propileno glicol puro em diferentes temperaturas. • Este trabalho; ▪ Manrique, Pacheco e Martínez, 2008.....	51
Figura 3.4 - Curva de solubilidade do ibuprofeno para o sistema água-etanol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo $\lambda h$ .....	53
Figura 3.5 - Curva de solubilidade do ibuprofeno para o propileno glicol puro em diferentes temperaturas. Os losangos representam os dados experimentais, os quadrados representam o modelo de Apelblat, os x o modelo $\lambda h$ e os triângulos o modelo de Wilson.....	54
Figura 3.6 - Curva de solubilidade da ibuprofeno para o sistema água-etanol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Wilson 1 e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo de Wilson 2.....	55
Figura 3.7 - Gráfico de $\ln x$ por $(1/T-1/T_m)$ .....	58
Figura 3.8 - Difração de raios-x do ibuprofeno no sistema água-etanol 50%, no sistema água-etanol 65%, no sistema água-etanol 85%, em etanol puro e em propileno glicol puro.....	60
Figura 3.9 - Microscopias ópticas com ampliação de 100x dos cristais de ibuprofeno no sistema água-etanol 50% (A), água-etanol 65% (B), água-etanol 85% (C) e etanol puro (D).....	61
Figura 3.10 - Microscopias ópticas dos cristais de ibuprofeno em propileno glicol puro com ampliação de 100x (A) e 400x (B).....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Solubilidade experimental, expressa em fração molar, da arginina nos sistemas água-etanol e água-propileno glicol. As percentagens indicadas são as quantidades em massa do etanol ou do propileno glicol na mistura com água.....	24
Tabela 2.2 - Solubilidade experimental, expressa em fração molar, do glutamato de sódio nos sistemas água-etanol e água-propileno glicol. As percentagens indicadas são as quantidades em massa do etanol ou do propileno glicol na mistura com água.....	25
Tabela 2.3 - Parâmetros de Apelblat para a arginina nas diferentes concentrações dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.....	26
Tabela 2.4 - Parâmetros de Apelblat para o glutamato de sódio nas diferentes concentrações dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.....	27
Tabela 2.5 - Parâmetros do modelo $\lambda h$ para a arginina nas diferentes concentrações dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.....	27
Tabela 2.6 - Parâmetros do modelo $\lambda h$ para o glutamato de sódio nas diferentes concentrações dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.....	27
Tabela 2.7 – AAD médio e máximo da arginina para os modelos Apelblat e $\lambda h$ .....	31
Tabela 2.8 – AAD médio e máximo do glutamato de sódio para os modelos Apelblat e $\lambda h$ .....	31
Tabela 2.9 - Funções termodinâmicas dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol da arginina e do glutamato de sódio a partir da equação de Apelblat.....	32
Tabela 2.10 - Funções termodinâmicas dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol para a arginina a partir dos dados experimentais.....	34
Tabela 2.11 - Funções termodinâmicas dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol para o glutamato de sódio a partir dos dados experimentais.....	34
Tabela 3.1 - Solubilidade experimental, expressa em fração molar, do ibuprofeno nos sistemas água-etanol e do propileno glicol (100%). As percentagens indicadas são as quantidades em massa do etanol ou do propileno glicol na mistura com água.....	49
Tabela 3.2 - Parâmetros de Apelblat nas diferentes concentrações do sistema água-etanol e propileno glicol puro.....	52
Tabela 3.3 - Parâmetros do modelo $\lambda h$ nas diferentes concentrações do sistema água-etanol e propileno glicol puro.....	52
Tabela 3.4 - RAD e RMSD dos modelos de Wilson (1 e 2) para as diferentes composições do sistema água-etanol e propileno glicol puro.....	53
Tabela 3.5 - AAD médio e máximo dos modelos Apelblat e $\lambda h$ para o sistema água-etanol e propileno glicol puro.....	56

Tabela 3.6 - AAD médio e máximo dos modelos de Wilson (1 e 2).....	56
Tabela 3.7 - Funções termodinâmicas do sistema água-etanol e propileno glicol puro a partir da equação de Apelblat a 298,15 K.....	57
Tabela 3.8 - Funções termodinâmicas do sistema água-etanol e propileno glicol puro a partir dos dados experimentais a 298,15 K.....	59
Tabela 3.9 - Funções termodinâmicas do sistema água-etanol 100% e do propileno glicol a 303,15 K deste trabalho, de Manrique e Martínez (2007) e de Manrique, Pacheco e Martínez (2008).....	59

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1 ESCOPO .....	16
1.2 OBJETIVOS.....	17
<b>1.2.1 Objetivo Geral .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>18</b>
1.3 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO .....	18
<b>2. SOLUBILIDADE DA ARGININA E DO GLUTAMATO DE SÓDIO .....</b>	<b>19</b>
2.1. Introdução .....	20
2.2. Metodologia.....	21
<b>2.2.1 Materiais .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.2 Medidas de solubilidade .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.3 Ajuste dos modelos termodinâmicos .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2.4 Caracterização do sólido .....</b>	<b>22</b>
2.3 Modelos termodinâmicos .....	23
2.4 Resultados e discussão .....	23
<b>2.4.1 Medidas de solubilidade .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4.2 Ajuste aos modelos termodinâmicos.....</b>	<b>26</b>
<b>2.4.3 Funções termodinâmicas.....</b>	<b>31</b>
<b>2.4.4 Caracterização do sólido .....</b>	<b>35</b>
2.5 Conclusão .....	40
Referências.....	40
<b>3. SOLUBILIDADE DO IBUPROFENO .....</b>	<b>44</b>
3.1. Introdução .....	44
3.2. Modelos termodinâmicos .....	45
<b>3.2.1 Equação de Apelblat modificada.....</b>	<b>45</b>
<b>3.2.2 Modelo <math>\lambda h</math> (Buchowski).....</b>	<b>46</b>
<b>3.2.3 Wilson .....</b>	<b>46</b>
3.3 Metodologia .....	47
<b>3.3.1 Materiais .....</b>	<b>47</b>
<b>3.3.2 Medidas de solubilidade .....</b>	<b>47</b>
<b>3.3.3 Ajuste dos modelos termodinâmicos .....</b>	<b>47</b>
<b>3.3.4 Caracterização do sólido .....</b>	<b>48</b>
3.4 Resultados e discussão .....	48

3.4.1 Medidas de solubilidade .....	48
3.4.2 Ajuste aos modelos termodinâmicos.....	51
3.4.3 Funções termodinâmicas.....	57
3.4.4 Caracterização do sólido .....	60
3.5 Conclusão .....	62
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>5. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 ESCOPO

Ingredientes farmacêuticos ativos ou Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), em inglês *Active Pharmaceutical Ingredients* (APIs), são o princípio ativo, ou o fármaco, do medicamento, ou seja, a substância química ativa que possui propriedades farmacológicas utilizadas em tratamentos (ANVISA, 2018). São cruciais para a indústria farmacêutica, sendo que a sua atividade farmacológica depende principalmente da interação com a matriz biológica ou com o alvo do medicamento (LIN, ZHANG, CHENG, 2011; YUAN *et al.*, 2024).

Para melhorar algumas propriedades dos fármacos, recentes pesquisas demonstram que os aminoácidos podem ser utilizados. Por possuírem em sua estrutura grupo amina, grupo carboxila e cadeias laterais, eles conseguem estabelecer interações intermoleculares por ponte de hidrogênio, interações hidrofóbicas e iônicas com os medicamentos (BONGIOANNI *et al.*, 2022).

Os IFAs são geralmente utilizados na sua forma sólida pela indústria farmacêutica, sendo a forma cristalina a mais desejada, pois consegue oferecer um melhor processo de síntese, além de diminuir a incorporação de impurezas e apresentar uma maior estabilidade química (GONZAGA, 2019; VIOGLIO, CHIEROTTI, GOBETTO, 2017).

Pode haver diferenças na característica do estado sólido, como diferentes formas cristalinas e tamanho das partículas, e essas características podem influenciar na qualidade final do medicamento produzido (NOGUEIRA, RAFFIN, AYALA, 2015; SVERSUT *et al.*, 2019). Além disso, as diversas formas cristalinas podem apresentar propriedades físico-químicas diferentes e essas podem ser exploradas de várias formas para diversas finalidades (BRAGA, GREPIONI, MAINI, 2010). Portanto, características como essas que podem afetar também a estabilidade do sólido devem ser monitoradas e, devido a isso, a caracterização física dos sólidos se tornou bastante importante para as indústrias (NOGUEIRA, RAFFIN, AYALA, 2015).

Os medicamentos sólidos administrados por via oral são, primeiramente, dissolvidos nos fluidos secretados no trato gastrointestinal e, em seguida, as moléculas atravessam as membranas do trato gastrointestinal. Dessa forma, a solubilidade e a permeabilidade dos compostos são parâmetros importantes a serem

estudados e que impactam na eficiência da absorção (SHAN *et al.*, 2014). Ainda, a solubilidade é de extrema importância pois é necessária para, além da produção, a purificação dos produtos por cristalização (RUETHER, SADOWSKI, 2009; WAN *et al.*, 2023).

De modo geral, o conhecimento de propriedades termodinâmicas é importante para entender o efeito do tipo e da composição do solvente na solubilidade (WAN *et al.*, 2023). Para a produção de IFAs, o conhecimento sobre o equilíbrio sólido-líquido em solventes e misturas de solventes é de extrema importância e em muitos casos há pouca quantidade de soluto disponível, assim a estimativa da solubilidade é a melhor escolha (HOJJATI, ROHANI, 2006b; LEE *et al.*, 2024). Para isso, dois tipos de modelos termodinâmicos podem ser usados, modelos preditivos e semipreditivos (HOJJATI, ROHANI, 2006b).

Modelos preditivos ou teóricos, como UNIFAC, utilizam informações da composição e da estrutura do soluto e dos solventes para estimar o coeficiente de atividade, entretanto eles apresentam limitações devido à complexidade das moléculas de soluto ou da não idealidade da solução. Já os modelos semiempíricos ou semipreditivos, como Wilson, NRTL e UNIQUAC, necessitam de dados experimentais para estimar parâmetros de ajuste e assim calcular o coeficiente de atividade (HOJJATI, ROHANI, 2006b; MIRMEHRABI, ROHANI, PERRY, 2006). Modelos como Apelblat e  $\lambda h$  são considerados como modelos correlativos, pois apresentam correlações com os dados de solubilidade em um determinado solvente para várias temperaturas utilizando parâmetros ajustáveis (HOJJATI, ROHANI, 2006a; JOUYBAN, 2019).

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

Com base na importância da determinação da solubilidade de compostos utilizados na produção de medicamentos, o objetivo desse trabalho é determinar e analisar a solubilidade de dois aminoácidos, arginina e glutamato de sódio, e um fármaco, ibuprofeno, em água pura, e nos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Determinar os valores de solubilidade experimental dos três compostos (arginina, glutamato de sódio e ibuprofeno) em cada sistema-solvente
- Comparar a solubilidade experimental com o modelo semipreditivo (Wilson) e modelos correlativos (Apelblat e  $\lambda h$ )
- Analisar o sólido no equilíbrio através de microscopia óptica e de difração de raios X.

### 1.3 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação está organizada no formato de artigos, em conformidade com as diretrizes do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da UFSCar. Ao invés da estrutura tradicional composta por introdução, fundamentação teórica, metodologia, resultados e discussão e conclusão, optou-se pela estrutura alternativa composta por uma introdução geral, dois artigos científicos, seguidos de uma conclusão geral. O primeiro artigo aborda a solubilidade da arginina e do glutamato de sódio em soluções organo-aquosas, enquanto o segundo foca na solubilidade do ibuprofeno em soluções organo-aquosas, ambos analisando os dados de solubilidade e ajustando a modelos termodinâmicos.

## 2. SOLUBILIDADE DA ARGININA E DO GLUTAMATO DE SÓDIO

### Solubilidade da arginina e do glutamato de sódio em água e soluções organo-aquosas

Taciana Barros e Silva<sup>1</sup>, Luís Fernando Ferreira Filho<sup>2</sup>, João Paulo Silva Queiroz<sup>2</sup>, André Bernardo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da UFSCar

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Química da UFSCar

#### RESUMO

A arginina é um aminoácido precursor de diversos compostos, como ureia e outros aminoácidos, e com diversas funções na indústria farmacêutica. O glutamato monossódico é um sal proveniente do ácido glutâmico e que possui alta solubilidade em água. Neste trabalho, foi determinada experimentalmente, através do método isotérmico, a solubilidade da arginina e do glutamato de sódio em água pura, nos sistemas água-etanol e água-propileno glicol de 25 a 50 °C, e os resultados foram usados para ajustar os modelos termodinâmicos de Apelblat e  $\lambda h$ . Observou-se que houve aumento da solubilidade com o aumento da temperatura para todos os sistemas dos dois compostos. No caso da arginina, o sistema água-propileno glicol foi o que apresentou maior solubilidade, sendo na temperatura de 50 °C e composição de 30% em massa de propileno glicol, e para o sistema água-etanol a maior solubilidade foi para a composição de 15% em massa de etanol na temperatura de 50 °C. Para o glutamato, a maior solubilidade foi para a água pura, seguido do sistema água-propileno glicol e por fim o água-etanol. Para os dois sistemas, água-propileno glicol e água-etanol, a maior solubilidade foi para a composição de 15% (em massa) na temperatura 50 °C e, em ambos, ocorreu a diminuição da solubilidade com o aumento do solvente. Os modelos termodinâmicos ajustaram-se bem aos valores experimentais, com o modelo de Apelblat apresentando menores desvios em relação aos pontos experimentais para todos os casos. O ajuste retornou valores positivos para  $\Delta H$ , indicando que o processo é endotérmico,  $\Delta S$  também positivo, exceto para a água pura no caso do glutamato, indicando que a entropia favorece a formação da solução, ainda que limitada pela endotermia, e  $\Delta G$  positivo, indicando que a solubilização não ocorre de maneira espontânea. As contribuições da entalpia foram maiores que as da entropia para todos os sistemas, logo a entalpia conduziu o processo. Existem duas possíveis formas diferentes em equilíbrio nos sistemas com a arginina e com o glutamato, o que pode explicar o comportamento da solubilidade. Para a arginina, a microscopia óptica indicou hábitos de cristais semelhantes entre os sistemas água-etanol 15%, água-etanol 30% e água-propileno glicol 15%, e uma semelhança entre o sistema água-propileno glicol 30% e em água pura. Já para o glutamato de sódio, os cristais de todos os sistemas apresentaram semelhantes hábitos cristalinos.

## 2.1. Introdução

A arginina ( $C_6H_{14}N_4O_2$ ) (Figura 2.1 A) é um aminoácido estável em solução aquosa e essencial para a maioria dos mamíferos (CARNEIRO, CAL-VIDAL, 2000; GOMES, STELLA, 2018; WU, MORRIS, 1998). A sua grande importância se dá por ela ser precursora de proteínas, óxido nítrico, ureia, poliaminas, outros aminoácidos, como prolina, glutamato e ornitina, e outros compostos nitrogenados (FALCI, 2016; WU, MORRIS, 1998). Além disso, ela também está presente na síntese da creatina, um composto de aminoácidos formado pela arginina, glicina e metionina (VOGEL, ROMAN, SIQUEIRA, 2019; WU, MORRIS, 1998).

Estudos observaram que a suplementação com o uso da arginina, juntamente com nucleotídeos e ácidos graxos de cadeia média e curta, apresenta efeito positivo na resposta imunológica de pacientes portadores de câncer gastrointestinal (NOVAES, PANTALEÃO, 2005). Também é utilizada pela indústria como redutor de viscosidade e estabilizante de proteínas, pois assim permite que seja utilizada altas concentrações de proteínas na administração subcutânea de proteínas terapêuticas (REN, 2023).

O glutamato monossódico ou glutamato de sódio ( $C_5H_8NO_4Na^+$ ) (Figura 2.1 B) é utilizado como realçador de sabor e foi primeiramente usado em carnes, peixes, molhos, sopas e vegetais. Possui alta solubilidade em água e baixa solubilidade em solventes orgânicos (GIOVANNI, 2002; NGUYEN THUY *et al.*, 2020). Ele é um sal proveniente do ácido glutâmico e, em sua forma seca, é um pó cristalino, branco e sem odor (GIOVANNI, 2002; NGUYEN THUY *et al.*, 2020).

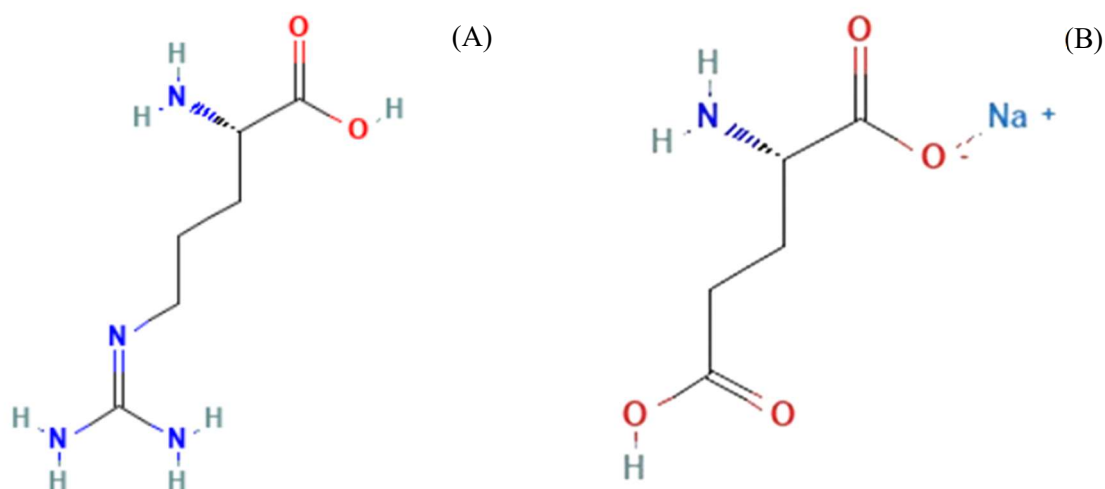


Figura 2.1: Fórmula estrutural da arginina (A) e do glutamato de sódio (B).  
Fonte: PubChem (2025).

Muitas das formulações das proteínas são no estado líquido e, por isso, o estudo da solubilidade da arginina é de extrema importância, para mensurar a solubilidade em água e em misturas de solventes por exemplo (BOWDEN, SANDERS, BRUINS, 2018; REN, 2023). Além disso, uma das formas de produção do glutamato

de sódio é pelo método de extração, que possui as etapas de hidrólise, filtração e cristalização e, por isso, o estudo da solubilidade se faz importante, para se ter mais informações sobre solubilidade em diferentes solventes e para uma futura cristalização (NGUYEN THUY *et al.*, 2020).

Bowden, Sanders e Bruins (2018) mediram a solubilidade da arginina, entre outros aminoácidos, em sistemas de etanol puro. Até onde foi possível buscar, não se encontrou trabalhos sobre o estudo do comportamento da solubilidade do glutamato de sódio em solventes como o etanol e o propileno glicol, logo, o presente trabalho se faz necessário acerca do tema, com a finalidade de preencher a lacuna.

A escolha dos solventes, etanol e propileno glicol, se deu por serem substâncias com baixa toxicidade e conseqüentemente usadas na indústria farmacêutica, alimentícia e até de cosméticos (MARTIN, MURPHY, 2000; MILANEZ, FAVERET FILHO, ROSA, 2008). Especialmente no caso do etanol, ele apresenta também uma maior biodegradabilidade, baixo custo, e, devido a produção de etanol no Brasil, tem uma disponibilidade alta e independe do mercado internacional de petróleo (LAGO, FREITAS, 2006; MATOS, SILVA, VIEIRA, 2008).

Esse trabalho tem como objetivo determinar experimentalmente a solubilidade da arginina e a do glutamato monossódico em água pura, sistema água-etanol e água-propileno glicol, observando o efeito da mistura de solventes no comportamento do soluto, ajustar aos modelos termodinâmicos de Apelblat e  $\lambda h$  e avaliar a estrutura cristalina do sólido no equilíbrio.

## **2.2. Metodologia**

### **2.2.1 Materiais**

Foram usados água desmineralizada, etanol com pureza de 99,81% em massa (NEON, Brasil) e propileno glicol com pureza de 99,5% em massa (LABSYNTH, Brasil). A arginina e o glutamato de monossódico foram gentilmente doados pela Ajinomoto Brasil (pureza 99,5%) e foi utilizada sem qualquer etapa de purificação adicional.

### **2.2.2 Medidas de solubilidade**

A solubilidade foi medida experimentalmente através do método isotérmico (SCHWARTZ, MYERSON, 2002). As condições de concentração do sistema-solvente foram avaliadas usando uma mistura aquosa de 0%, 15% e 30% em massa de etanol ou propileno glicol nas temperaturas de 25, 30, 35, 40, 45 e 50 °C para a arginina e para o glutamato. As composições de 15% e 30% de etanol em massa correspondem a fração molar igual a 0,06 e 0,14 respectivamente e 15% e 30% de propileno glicol, a fração molar igual a 0,04 e 0,09 respectivamente. Todas as condições propostas foram analisadas em triplicata. Os dados experimentais foram utilizados para ajustar os modelos termodinâmicos.

Cada solvente foi pesado em balança analítica (QUIMIS) com precisão de 0,1 mg e quantidades necessárias foram misturadas para a preparação do sistema-solvente. Arginina e o glutamato em excesso foram adicionados, a fim de que houvesse a presença do sólido em suspensão nos sistemas. As suspensões foram mantidas em Erlenmeyer a temperatura constante sob agitação de 120 rpm em *shaker* termostaticado (SOLAB) por 48h. O tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio foi determinado experimentalmente por ensaio específico de dissolução. Em seguida, as suspensões foram mantidas em repouso, ainda em temperatura constante, por 4h para que ocorresse a decantação do sólido. Foram coletadas amostras do líquido sobrenadante em triplicata para medida da concentração e amostras do sólido foram coletadas por filtração para caracterização (microscopia óptica e difração de raios-x).

Uma correlação foi previamente construída entre o índice de refração (IR) e a composição de solução do soluto nos diferentes solventes usados na temperatura fixa de 55 °C e, em seguida, as análises de concentração das soluções foram realizadas através do método de refratometria (CRESTANI *et al.*,2013). As amostras de líquido foram retiradas utilizando uma seringa pré-aquecida para evitar a formação de sólidos na seringa e as amostras foram transferidas para frascos *ependorfs* e esses foram mantidos aquecidos a 55 °C. O IR foi medido em refratômetro ABBE (Analytikjena) e a concentração foi determinada a partir das curvas de calibração obtidas.

### 2.2.3 Ajuste dos modelos termodinâmicos

O modelo de Apelblat foi realizado por regressão múltipla e o modelo lh pelo método dos mínimos quadrados, ambos realizados no Excel.

A temperatura de fusão ( $T_m$ ) da arginina usada para os cálculos do modelo lh foi de 244 °C (517,15 K) (DRUGBANK, 2025; NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2025); a do glutamato de sódio foi de 232 °C (505,15 K) (ChemicalBook, 2025).

### 2.2.4 Caracterização do sólido

Amostras dos sólidos em suspensão nos ensaios de solubilidade foram coletadas após o término das medidas de solubilidade, e caracterizadas por microscopia óptica e difração de raios-X.

As imagens de microscopia óptica foram feitas em um microscópio de marca BIOPTIKA modelo B20, utilizando ampliação de 100 vezes, conforme indicado nas imagens.

As análises de difração de raios de X foram feitas no equipamento Bruker D8 Advance ECO com sistema do tipo  $\theta$ - $\theta$  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 $\alpha$ 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 2 $\theta$  de 5° a 90°.

## 2.3 Modelos termodinâmicos

### 2.3.1 Equação de Apelblat modificada

A equação foi desenvolvida com a finalidade de estabelecer uma relação entre a solubilidade de um sólido e a temperatura (Equação 2.1) (APELBLAT, MANZUROLA, 1997; APELBLAT, MANZUROLA, 1999).

$$\ln x_i = A + \frac{B}{T} + C \ln T \quad (\text{Equação 2.1})$$

Onde  $x_i$  é a fração molar do soluto  $i$  e  $A$ ,  $B$  e  $C$  são constantes obtidas através de dados experimentais, em que  $A$  e  $B$  estão relacionados com a variação do coeficiente de atividade e o comportamento não ideal da solução e  $C$  com o efeito da temperatura sobre a entalpia de fusão do soluto (YANG *et al.*, 2013).

Pode-se calcular a entalpia de solução aparente (Equação 2.2) negligenciando o coeficiente de atividade, visto que ele é desconhecido para os sistemas estudados, e calcular também a entropia do sistema (Equação 2.3) (APELBLAT, MANZUROLA, 1997; APELBLAT, MANZUROLA, 1999; HOJJATI, ROHANI, 2006; SHAKEEL *et al.*, 2013).

(Equação 2.2)

$$\Delta H_{sol} = bT - a$$

(Equação 2.3)

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

Em que  $a = R \cdot B$  e  $b = R \cdot C$ ,  $R$  sendo a constante universal dos gases.

### 2.3.2 Modelo $\lambda h$ (Buchowski)

O modelo relaciona a temperatura e a fração molar do soluto através da Equação 2.4, utilizando dois parâmetros ( $\lambda$  e  $h$ ) obtidos através de dados experimentais,

(Equação 2.4)

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

em que  $x_A$  é a fração molar do soluto  $A$  na solução,  $T$  a temperatura e  $T_m$  a temperatura de fusão do soluto. O parâmetro  $\lambda$  representa a não idealidade da solução e  $h$  a variação da entalpia da solução (BUCHOWSKI, ZSIAZCZAK, PIETRZYK, 1980).

## 2.4 Resultados e discussão

### 2.4.1 Medidas de solubilidade

As concentrações das soluções foram calculadas a partir dos dados experimentais de IR e da curva de calibração. A partir das concentrações, as solubilidades em termos de fração molar foram então calculadas para cada sistema solvente nas diferentes temperaturas e estão expressas na Tabela 2.1 (arginina) e 2.2 (glutamato) a seguir.

Tabela 2.1: Solubilidade experimental, expressa em fração molar, da arginina nos sistemas água-etanol e água-propileno glicol. As percentagens indicadas são as quantidades em massa do etanol ou do propileno glicol na mistura com água.

Temperatura (°C)	Fração molar do soluto	
	Água pura	
25	0,0158 ± 0,0011	
30	0,0206 ± 0,0004	
35	0,0246 ± 0,0003	
40	0,0293 ± 0,0009	
45	0,0358 ± 0,0016	
50	0,0399 ± 0,0006	
	15%	30%
	Sistema água-etanol	
25	0,0143 ± 0,0001	0,0095 ± 0,0003
30	0,0178 ± 0,0003	0,0127 ± 0,0002
35	0,0219 ± 0,0003	0,0162 ± 0,0002
40	0,0278 ± 0,0005	0,0202 ± 0,0007
45	0,0343 ± 0,0006	0,0262 ± 0,0003
50	0,0407 ± 0,0010	0,0332 ± 0,0004
	Sistema água-propileno glicol	
25	0,0150 ± 0,0002	0,0217 ± 0,0008
30	0,0182 ± 0,0003	0,0240 ± 0,0008
35	0,0226 ± 0,0003	0,0286 ± 0,0011
40	0,0271 ± 0,0003	0,0336 ± 0,0008
45	0,0329 ± 0,0011	0,0400 ± 0,0006
50	0,0398 ± 0,0015	0,0478 ± 0,0006

A partir dos dados da Tabela 2.1, pode-se afirmar que ocorreu aumento da solubilidade da arginina com o aumento da temperatura do sistema em todo o intervalo estudado. Para o sistema água-etanol, a maior solubilidade foi para a composição de 15% de etanol na temperatura de 50 °C ( $0,0407 \pm 0,0010$ ) e a composição de 30% na temperatura de 50 °C para o sistema água-propileno glicol ( $0,0478 \pm 0,0006$ ), ou seja, a solubilidade da arginina no sistema água-etanol diminui com o aumento do teor de etanol.

Para o glutamato (Tabela 2.2), a solubilidade também aumenta com o aumento da temperatura em todo o intervalo de estudo. A maior solubilidade para o sistema água-etanol foi para a composição de 15% de etanol (em massa) na temperatura de 50 °C ( $0,0635 \pm 0,0048$ ) e para o sistema água-propileno glicol foi para a composição de 15% também na temperatura de 50 °C ( $0,0657 \pm 0,0007$ ). Entre os dois sistemas, água-propileno glicol apresentou maior solubilidade do glutamato em relação ao sistema água-etanol, entretanto menor solubilidade em relação à água pura, ou seja, água pura > água-propileno glicol > água-etanol.

Era esperada a maior solubilidade nos sistemas água-etanol e água-propileno glicol ser na composição de 15% visto que o glutamato é bastante solúvel em água e pouco solúvel em solventes orgânicos, então à medida que aumenta a proporção de água, maior será a solubilidade do glutamato no sistema (THUY *et al.*, 2020).

Tabela 2.2: Solubilidade experimental, expressa em fração molar, do glutamato de sódio nos sistemas água-etanol e água-propileno glicol. As percentagens indicadas são as quantidades em massa do etanol ou do propileno glicol na mistura com água.

Temperatura (°C)	Fração molar	
	Água pura	
20	0,0708 ± 0,0007	
25	0,0723 ± 0,0006	
30	0,0747 ± 0,0012	
35	0,0781 ± 0,0007	
40	0,0793 ± 0,0016	
45	0,0834 ± 0,0007	
50	0,0891 ± 0,0035	
	15%	30%
	Sistema água-etanol	
20	0,0416 ± 0,0005	0,0281 ± 0,0004
25	0,0446 ± 0,0009	0,0312 ± 0,0008
30	0,0479 ± 0,0020	0,0355 ± 0,0027
35	0,0502 ± 0,0003	0,0382 ± 0,0005
40	0,0522 ± 0,0046	0,0427 ± 0,0004
45	0,0572 ± 0,0005	0,0459 ± 0,0013
50	0,0635 ± 0,0048	0,0496 ± 0,0012
	Sistema água-propileno glicol	
20	0,0490 ± 0,0010	0,0425 ± 0,0011
25	0,0511 ± 0,0009	0,0441 ± 0,0015
30	0,0542 ± 0,0005	0,0471 ± 0,0004
35	0,0569 ± 0,0003	0,0492 ± 0,0008
40	0,0596 ± 0,0005	0,0535 ± 0,0005
45	0,0624 ± 0,0006	0,0570 ± 0,0008
50	0,0657 ± 0,0007	0,0602 ± 0,0006

A Figura 2.2 mostra que os resultados da arginina para o sistema água-etanol a 298,15 K desse trabalho estão em concordância com os de Bowden, Sanders e Bruins (2018). As tendências obtidas são semelhantes, em ambos a solubilidade diminui com o aumento da fração molar de etanol, apesar de os resultados desse trabalho serem ligeiramente menores que o de Bowden, Sanders e Bruins (2018). Os dados de Bowden, Sanders e Bruins (2018) foram extraídos utilizando o software Digitizelt versão 2.5.

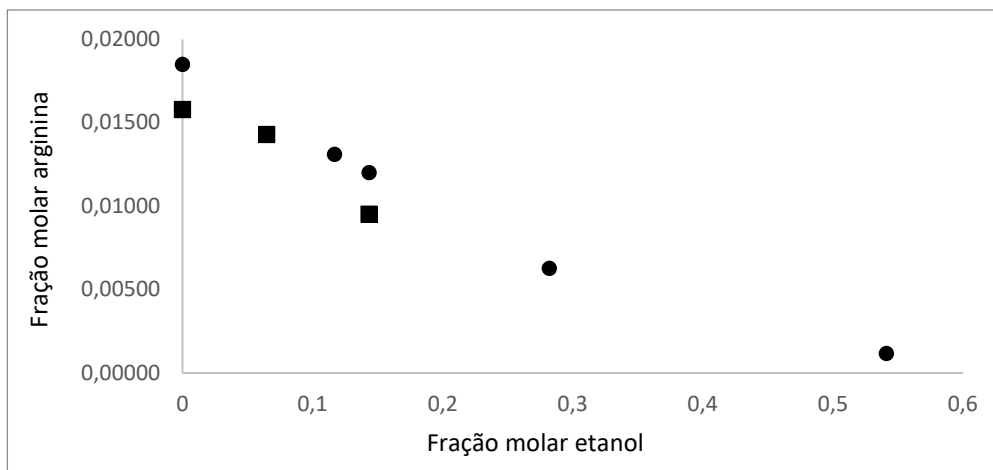


Figura 2.2: Fração molar da arginina no sistema água-etanol a 298,15 K. ■ Este trabalho; ● Bowden, Sanders e Bruins, 2018.

## 2.4.2 Ajuste aos modelos termodinâmicos

Os valores de solubilidade experimental foram relacionados com a equação de Apelblat modificada e com o modelo lh. O desvio relativo médio (RAD- *relative average deviation*) (Equação 2.5) e o desvio quadrático médio (RMSD- *root mean square deviation*) (Equação 2.6) foram calculados para analisar a aplicabilidade e a precisão dos modelos, em que  $x^{exp}$  é a solubilidade experimental,  $x^{calc}$  a solubilidade calculada e N o número de pontos.

$$RAD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|x_{1,i}^{exp} - x_{1,i}^{calc}|}{x_{1,i}^{exp}} \quad (\text{Equação 2.5})$$

$$RMSD = \left( \frac{\sum_{i=1}^N (x_{1,i}^{exp} - x_{1,i}^{calc})^2}{N} \right)^{1/2} \quad (\text{Equação 2.6})$$

Os parâmetros da equação de Apelblat e do modelo lh foram calculados para cada uma das composições dos sistemas. Os parâmetros de Apelblat para a arginina e o glutamato estão expostos nas Tabelas 2.3 e 2.4, respectivamente.

Tabela 2.3: Parâmetros de Apelblat para a arginina nas diferentes concentrações dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.

Solvente (% m/m)	A	B	C	10 <sup>2</sup> RAD	10 <sup>3</sup> RMSD
Água pura					
	504,5	-2,644 x 10 <sup>4</sup>	-73,70	1,371	0,4304
Sistema água-etanol					
15%	37,25	-5376	-4,119	1,025	0,3388
30%	-22,24	-3215	4,981	0,9049	0,1871
Sistema água-propileno glicol					
15%	-44,38	-1341	7,840	0,4017	0,1155
30%	-478,7	1,925 x 10 <sup>4</sup>	72,02	0,8516	0,2708

Tabela 2.4: Parâmetros de Apelblat para o glutamato de sódio nas diferentes concentrações dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.

Solvente (% m/m)	A	B	C	10 <sup>2</sup> RAD	10 <sup>3</sup> RMSD
			Água pura		
	-185,5	7770	27,52	0,6406	0,6242
			Sistema água-etanol		
15%	-201,1	7993	30,04	1,365	0,8071
30%	140,7	-8121	-20,52	0,7220	0,3259
			Sistema água-propileno glicol		
15%	-29,64	433,2	4,426	0,2218	0,1434
30%	-140,5	5317	20,98	0,7495	0,4115

Já os parâmetros de  $\lambda h$  para a arginina e o glutamato estão expostos nas Tabelas 2.5 e 2.6 a seguir, respectivamente

Tabela 2.5: Parâmetros do modelo  $\lambda h$  para a arginina nas diferentes concentrações dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.

Solvente (% m/m)	$\lambda$	h (J/mol)	10 <sup>2</sup> RAD	10 <sup>3</sup> RMSD
			Água pura	
	3,236	1150	2,552	0,9022
			Sistema água-etanol	
15%	12,10	393,8	5,454	2,422
30%	9,430	513,9	0,9063	0,2220
			Sistema água-propileno glicol	
15%	3,414	1118	0,5976	0,1853
30%	1,502	1996	2,551	1,052

Tabela 2.6: Parâmetros do modelo  $\lambda h$  para o glutamato de sódio nas diferentes concentrações dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol.

Solvente (% m/m)	$\lambda$	h (J/mol)	10 <sup>2</sup> RAD	10 <sup>3</sup> RMSD
			Água pura	
	$9,762 \times 10^{-6}$	9335	1,043	1,044
			Sistema água-etanol	
15%	0,1037	8229	1,407	1,117
30%	0,2979	5673	1,192	0,6040
			Sistema água-propileno glicol	
15%	0,03526	$1,034 \times 10^4$	0,2164	0,1476
30%	0,07305	9389	0,9651	0,5375

Ao analisar os dados da Tabela 2.5, pode-se dizer que, de acordo com o modelo  $\lambda h$ , o sistema água-etanol 15% (em massa) é o que apresenta menor idealidade e a menor variação de entalpia. Em contrapartida, o sistema água-propileno glicol 30% (em massa) apresenta a maior idealidade e a maior variação de entalpia. Em relação

ao glutamato (Tabela 2.6), é possível dizer que o glutamato em água pura se aproxima bastante de uma solução ideal de acordo com o modelo  $\lambda h$ , pois possui  $\lambda$  próximo a zero, os demais sistemas também não apresentam um grande desvio da idealidade, todos apresentaram um valor de  $\lambda$  baixo, mas quanto a variação de entalpia, todos os sistemas, incluindo a água pura, apresentaram valores altos.

A partir dos dados experimentais, da equação de Apelblat e do modelo  $\lambda h$ , construíram-se os gráficos da fração molar da arginina (Figuras 2.3 e 2.4) e do glutamato de sódio (Figura 2.5 e 2.6) em função da fração molar dos solventes (etanol e propileno glicol) e estão apresentados a seguir.

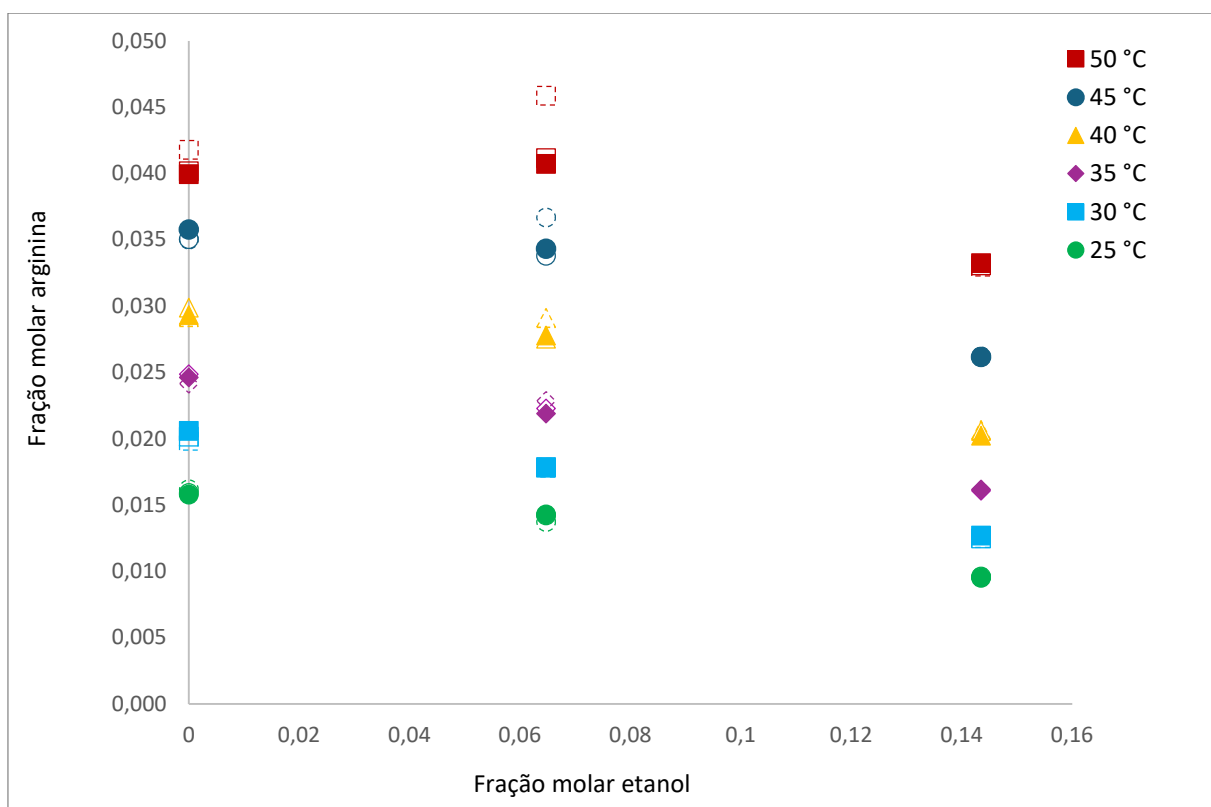


Figura 2.3: Curva de solubilidade da arginina para o sistema água-etanol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo  $\lambda h$ .

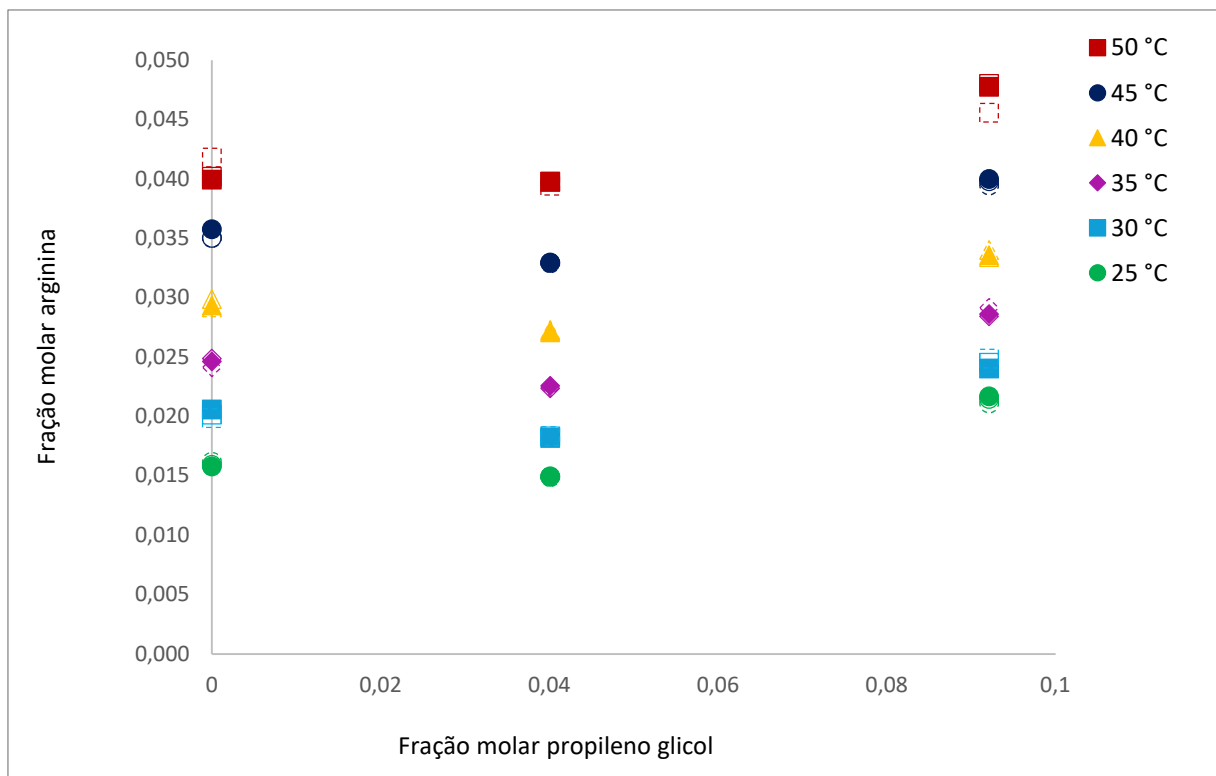


Figura 2.4: Curva de solubilidade da arginina para o sistema água-propileno glicol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo  $\lambda h$ .

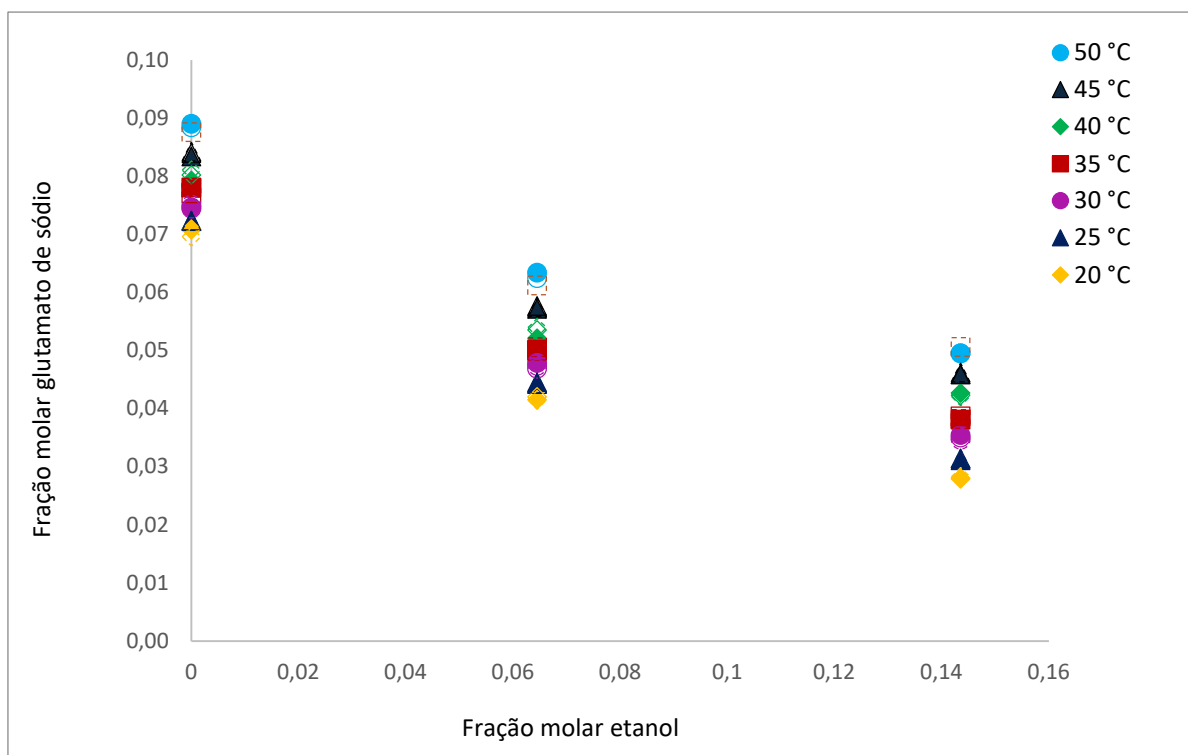


Figura 2.5: Curva de solubilidade do glutamato de sódio para o sistema água-etanol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo  $\lambda h$ .

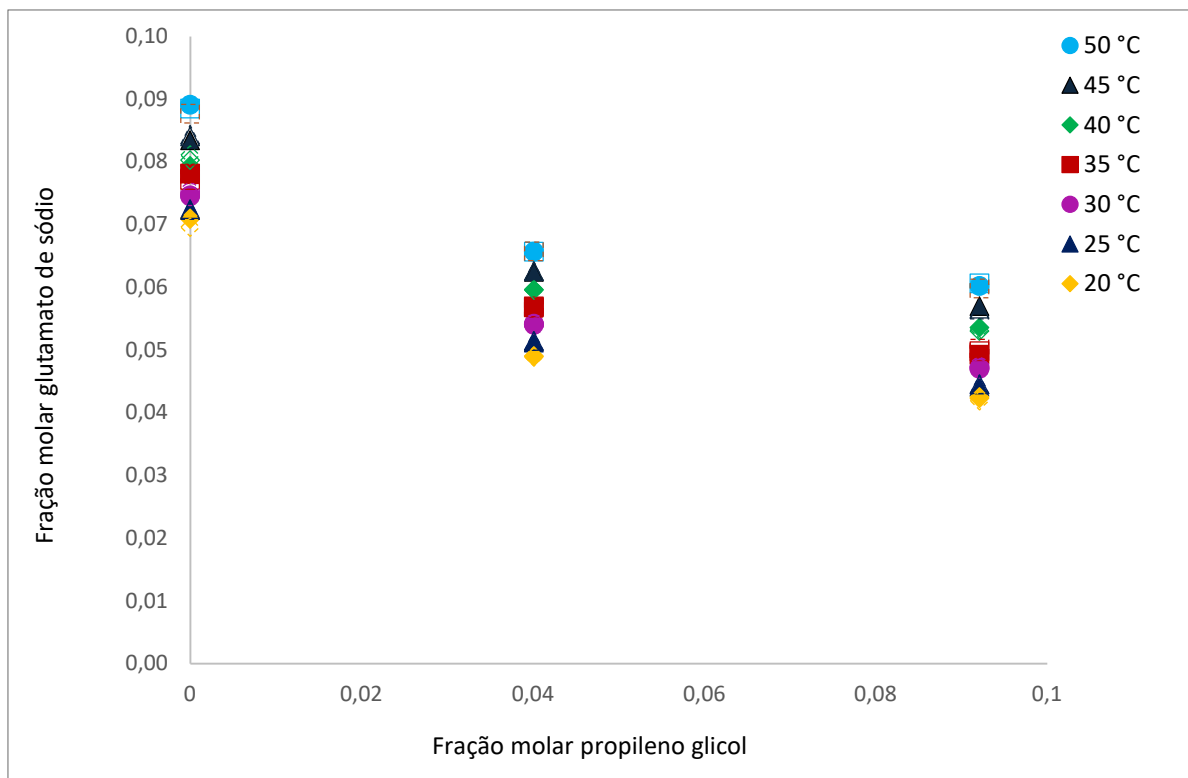


Figura 2.6: Curva de solubilidade do glutamato de sódio para o sistema água-propileno glicol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo  $\lambda h$ .

A partir da Figura 2.3, pode-se perceber que há uma diminuição da solubilidade da arginina com o aumento da quantidade de etanol (de 0 para 0,06 de fração molar) para todas as condições, entretanto, para 50 °C, há, dentro do desvio experimental, um pequeno aumento da solubilidade quando a composição de etanol aumenta para 15% (fração molar=0,06) e, ao continuar aumentando a quantidade de etanol, a solubilidade segue o comportamento das demais temperaturas. Para o propileno glicol (Figura 2.4), todas as condições seguem o mesmo comportamento, com o aumento da quantidade do solvente (fração molar=0,04), há uma pequena diminuição da solubilidade da arginina e, com o contínuo aumento da quantidade de propileno glicol, o comportamento muda e há um aumento da solubilidade.

Em relação ao glutamato, para os dois solventes (etanol e propileno glicol, Figura 2.5 e 2.6 respectivamente) o comportamento é o mesmo, há uma diminuição da solubilidade como aumento da quantidade do solvente para todas as temperaturas.

O desvio absoluto médio (AAD- Absolute average deviation) foi calculado (Equação 2.7) para comparar os valores experimentais com os obtidos através dos modelos. Os valores do AAD médio e máximo para a arginina e glutamato para os modelos de Apelblat e  $\lambda h$  estão expostos nas Tabelas 2.7 e 2.8, respectivamente.

$$AAD = \frac{\sum_{i=1}^N |x_{1,i}^{exp} - x_{i,i}^{calc}|}{N} \quad (\text{Equação 2.7})$$

Tabela 2.7: AAD médio e máximo da arginina para os modelos Apelblat e  $\lambda h$ .

Solvente (% m/m)	AADmédio		AADmáximo	
	Apelblat	$\lambda h$	Apelblat	$\lambda h$
		Água pura		
	$3,786 \times 10^{-4}$	$7,252 \times 10^{-4}$	$7,201 \times 10^{-4}$	$1,840 \times 10^{-3}$
		Sistema água-etanol		
15%	$2,896 \times 10^{-4}$	$1,731 \times 10^{-3}$	$5,316 \times 10^{-4}$	$5,153 \times 10^{-3}$
30%	$1,511 \times 10^{-4}$	$1,697 \times 10^{-4}$	$3,482 \times 10^{-4}$	$4,247 \times 10^{-4}$
		Sistema água-propileno glicol		
15%	$8,954 \times 10^{-5}$	$1,554 \times 10^{-4}$	$2,152 \times 10^{-4}$	$3,460 \times 10^{-4}$
30%	$2,444 \times 10^{-4}$	$8,537 \times 10^{-4}$	$5,000 \times 10^{-4}$	$8,539 \times 10^{-4}$

Tabela 2.8: AAD médio e máximo do glutamato de sódio para os modelos Apelblat e  $\lambda h$ .

Solvente (% m/m)	AADmédio		AADmáximo	
	Apelblat	$\lambda h$	Apelblat	$\lambda h$
		Água pura		
	$5,146 \times 10^{-4}$	$8,303 \times 10^{-4}$	$1,017 \times 10^{-3}$	$1,764 \times 10^{-3}$
		Sistema água-etanol		
15%	$7,021 \times 10^{-4}$	$7,793 \times 10^{-4}$	$1,418 \times 10^{-3}$	$2,218 \times 10^{-3}$
30%	$2,661 \times 10^{-4}$	$4,836 \times 10^{-4}$	$5,269 \times 10^{-4}$	$1,112 \times 10^{-3}$
		Sistema água-propileno glicol		
15%	$1,207 \times 10^{-4}$	$1,174 \times 10^{-4}$	$2,832 \times 10^{-4}$	$2,811 \times 10^{-4}$
30%	$3,835 \times 10^{-4}$	$4,787 \times 10^{-4}$	$5,919 \times 10^{-4}$	$9,896 \times 10^{-4}$

A partir das Figuras 2.3 a 2.6, dos dados de RAD, RMSD (Tabelas 2.3 a 2.6) e AAD (Tabelas 2.7 e 2.8), pode-se afirmar que a equação de Apelblat apresentou uma correlação melhor com os dados experimentais que os modelos  $\lambda h$  para todos os sistemas da arginina e do glutamato, pois apresentou valores menores de RAD, RMSD e também de AAD.

### 2.4.3 Funções termodinâmicas

A partir da equação de Apelblat e dos dados experimentais, é possível calcular a entalpia aparente da solução  $\Delta H^*_{sol}$  (Equação 2.2) e a entropia aparente da solução  $\Delta S^*_{sol}$  (Equação 2.3) da arginina. Os valores foram calculados para a temperatura de 298,15 K e estão expostos na Tabela 2.9 abaixo.

Comparando os dados obtidos a partir da equação de Apelblat e do modelo  $\lambda h$ , observa-se que não estão em concordância. Enquanto o sistema água-propileno glicol 30% (em massa) apresentou a menor variação de entalpia na equação de Apelblat, o mesmo sistema apresentou a maior variação de entalpia no modelo  $\lambda h$ , entretanto o sistema apresentou, em ambos os modelos, o menor desvio da idealidade de acordo com o modelo  $\lambda h$  ou menor valor de desordem de acordo com a equação de de Apelblat. Para a equação de Apelblat, o sistema água-etanol 30% apresentou a maior variação de entalpia e de desordem do sistema, o que é diferente do observado para o modelo  $\lambda h$ , sendo o sistema água-etanol 15% o com maior desvio da idealidade.

Tabela 2.9: Funções termodinâmicas dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol da arginina e do glutamato de sódio a partir da equação de Apelblat.

Solvente (% m/m)	$\Delta H^*_{sol}$ (kJ·mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S^*_{sol}$ (J·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> )	$\Delta H^*_{sol}$ (kJ·mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S^*_{sol}$ (J·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> )
	Arginina		Glutamato de sódio	
		Água pura		
	37,14	124,6	3,617	12,13
		Sistema água-etanol		
15%	34,47	115,6	8,020	26,90
30%	39,06	131,0	16,65	55,84
		Sistema água-propileno glicol		
15%	30,56	102,5	7,369	24,72
30%	18,48	61,98	7,801	26,16

Para o glutamato, o sistema que apresenta menor variação de entalpia é o sistema água-etanol 30% (em massa) para o modelo  $\lambda h$  e a água pura para a equação de Apelblat. A maior variação de entalpia é para o sistema água-propileno glicol 15% (em massa) para o modelo  $\lambda h$  e, para a equação de Apelblat, o sistema água-etanol 30%. Já em relação ao parâmetro da entropia, ligado a desordem, há concordância entre os modelos. O sistema água-etanol 30% apresenta o maior desvio da idealidade, ou desordem, e a água pura apresenta o menor desvio da idealidade para ambos os modelos.

Para os dados experimentais, a variação da entropia  $\Delta H_{sol}$  pode ser calculada a partir da equação de Van't Hoff modificada acrescentando a temperatura harmônica a fim de minimizar erros (HOLGUÍN *et al.*, 2011), como mostra a Equação 2.8, em que  $n$  é o número de pontos experimentais.

$$\Delta H = -R \left( \frac{\partial \ln x}{\partial \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right)} \right)_p \quad (\text{Equação 2.8})$$

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum_i^n \left( \frac{1}{T} \right)} \quad (\text{Equação 2.9})$$

Na prática,  $\Delta H_{sol}$  é calculada (Equação 2.10) a partir da inclinação do gráfico  $\ln x$  por  $(1/T - 1/T_{hm})$  da arginina e do glutamato de sódio, Figuras 2.7 e 2.8 respectivamente.

$$\Delta H = -R * \text{Inclinação} \quad (\text{Equação 2.10})$$

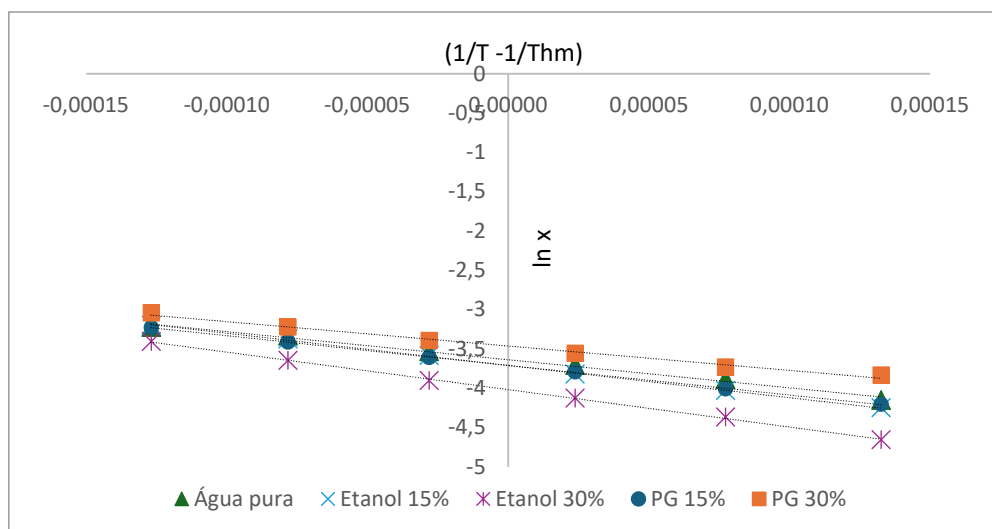


Figura 2.7: Gráfico de  $\ln x$  por  $(1/T-1/Thm)$  da arginina.

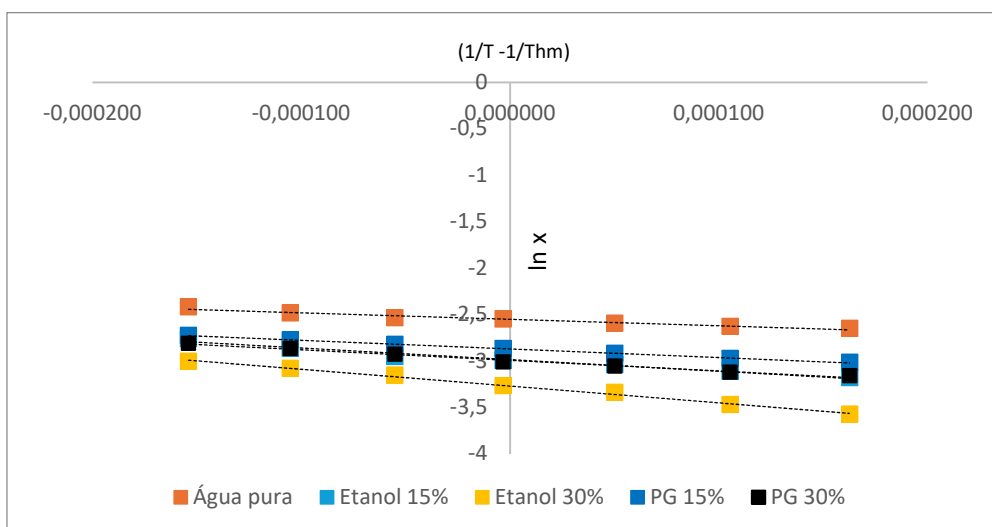


Figura 2.8: Gráfico de  $\ln x$  por  $(1/T-1/Thm)$  do glutamato de sódio.

De acordo com Jiménez e Martínez (2006),  $\Delta G$  e  $\Delta S$  podem ser calculados a partir das Equações 2.11 e 2.12, respectivamente.

$$\Delta G = -RT * \text{Interseção} \quad (\text{Equação 2.11})$$

$$\Delta S = \frac{(\Delta H_{sol} - \Delta G_{sol})}{T_{hm}} \quad (\text{Equação 2.12})$$

Já as contribuições relativas da entalpia ( $\% \zeta_H$ ) e a da entropia ( $\% \zeta_{TS}$ ) da solução são calculadas pelas Equações 2.13 e 2.14 abaixo.

$$\% \zeta_H = \frac{|\Delta H_{sol}|}{|\Delta H_{sol}| + |T\Delta S_{sol}|} \quad (\text{Equação 2.13})$$

$$\% \zeta_{TS} = \frac{|T\Delta S_{sol}|}{|\Delta H_{sol}| + |T\Delta S_{sol}|} \quad (\text{Equação 2.14})$$

Os resultados estão expostos nas Tabelas 2.10 e 2.11 abaixo.

Tabela 2.10: Funções termodinâmicas dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol para a arginina a partir dos dados experimentais.

Solvente (% m/m)	$\Delta H_{sol}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G_{sol}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S_{sol}$ (J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	% $\zeta_H$	% $\zeta_{TS}$
Água pura					
	29,70	9,013	66,64	59,92	40,08
Sistema água-etanol					
15%	34,05	9,189	80,09	58,78	41,22
30%	39,56	9,949	95,40	58,18	41,82
Sistema água-propileno glicol					
15%	31,36	9,186	71,42	59,56	40,44
30%	25,75	8,576	55,32	60,95	39,05

Tabela 2.11: Funções termodinâmicas dos sistemas água-etanol e água-propileno glicol para o glutamato de sódio a partir dos dados experimentais.

Solvente (% m/m)	$\Delta H_{sol}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G_{sol}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S_{sol}$ (J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	% $\zeta_H$	% $\zeta_{TS}$
Água pura					
	5,790	6,323	-1,730	91,82	8,18
Sistema água-etanol					
15%	10,39	7,398	9,728	78,18	21,82
30%	15,03	8,104	22,50	69,14	30,86
Sistema água-propileno glicol					
15%	7,719	7,113	1,966	92,94	7,06
30%	9,458	7,418	6,625	82,72	17,28

Todos os valores de  $\Delta H$  são positivos e, com isso, pode-se afirmar que o processo de solubilização é endotérmico para a arginina e o glutamato de sódio, que pode ser confirmado pelo aumento da temperatura resultando em maior solubilidade, bem como o  $\Delta S$ , também positivo, exceto para a água pura no caso do glutamato, indicando que a formação de solução é um processo termodinamicamente favorecido ainda que limitado pela entalpia endotérmica (HOLGUIN *et al.*, 2011; OU *et al.*, 2020; SHAKEEL *et al.*, 2013). Os valores de  $\Delta G$  para todos os casos são positivos e indicam que a solubilização não ocorre de maneira espontânea e quanto maior o  $\Delta G$ , menor a solubilidade (SUN *et al.*, 2021). As contribuições da entalpia são maiores que a da entropia e, portanto, a entalpia conduz o processo.

A arginina se apresenta como uma estrutura tridimensional ligada por forças intermoleculares, as pontes de hidrogênio entre os átomos N, H e O, e, para ocorrer a dissolução, é preciso quebrá-las (HUGHES *et al.*, 2017; LOWER, 2024). Os solventes por sua vez, etanol e propileno glicol, também possuem pontes de hidrogênios entre suas moléculas e é necessária energia para quebrá-las e assim poder introduzir a arginina no líquido. O aumento da entropia, ao dispersar a arginina no solvente, e as novas forças intermoleculares que irão surgir entre a arginina e o solvente possuem energia suficiente e conseguem compensar a energia necessária para quebrar as pontes de hidrogênio entre as moléculas de arginina e entre as

moléculas de solvente (LOWER, 2024; TAO *et al.*, 2013). Devido a isso, pode-se dizer que o processo é favorecido termodinamicamente em termos de energia (LOWER, 2024).

Para a arginina, entre os sistemas apresentados, o sistema água-propileno glicol 30% (em massa) apresentou o menor valor de  $\Delta H$ , e também o menor valor de  $\Delta G$ , correspondendo ao sistema com maior solubilidade ( $x=0,04775$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), e o sistema água-etanol 30% apresentou o maior valor de  $\Delta H$  e  $\Delta G$  e a menor solubilidade ( $0,03324$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Dessa forma, pode-se afirmar que o sistema água-propileno glicol 30% é mais favorecido energeticamente para a dissolução da arginina, já o sistema água-etanol 30% é menos favorecido energeticamente e, por isso, apresenta menor solubilidade.

No caso do glutamato, a água pura apresentou o menor valor de  $\Delta H$  e de  $\Delta G$  e corresponde ao sistema que apresentou maior solubilidade, já o sistema água-etanol 30% (em massa) apresentou o maior valor de  $\Delta H$  e de  $\Delta G$ , além de  $\Delta S$ , e é o sistema com menor solubilidade. Assim, é possível dizer que água pura é o sistema mais favorecido energeticamente para a dissolução do glutamato monossódico e o sistema água-etanol 30% o menos favorecido energeticamente.

#### **2.4.4 Caracterização do sólido**

Com a análise de difração de raios-x (DRX) da arginina, é possível observar algumas diferenças no difratograma dos sistemas, apresentados na Figura 2.9. O pico entre  $18^{\circ}$  e  $20^{\circ}$  apresenta intensidades diferentes nos sistemas, com maior intensidade nos sistemas água-etanol 15% e água-propileno glicol 15%. Já entre  $22^{\circ}$  e  $24^{\circ}$ , o pico apresenta maior intensidade para a arginina comercial e para o sistema água-propileno glicol 30%. A partir de  $34^{\circ}$ , há picos no difratograma da arginina comercial, da arginina em água pura e do sistema água-etanol 15% que não estão presentes nos outros sistemas, especialmente o pico entre  $38$  e  $40^{\circ}$  que só está presente para o sistema água-etanol 15% e o pico de  $44^{\circ}$  presente apenas na arginina em água pura. A diferença entre os picos pode indicar a presença de diferentes formas da arginina nos sistemas.

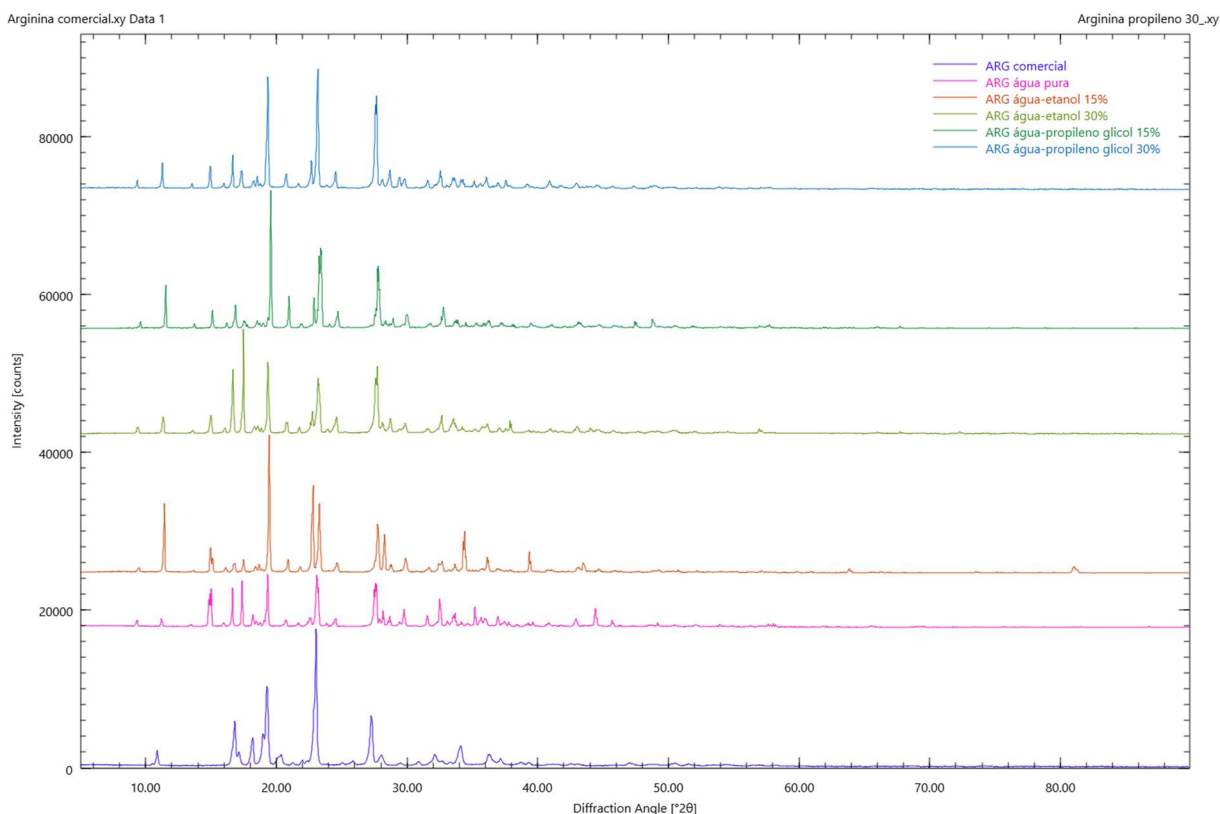


Figura 2.9: Difração de raios-x da arginina comercial, arginina em água pura, no sistema água-etanol 15%, no sistema água-etanol 30%, no sistema água-propileno glicol 15% e no sistema água-propileno glicol 30%.

Hughes *et al.* (2017) analisaram a forma anidra da arginina, Kingsford-Adaboh *et al.* (2000) analisaram a arginina monohidratada e Suresh, Padmanabhan e Vijayan (1994), a arginina di-hidratada. Assim, os diferentes difratogramas podem ser referentes as diferentes formas encontradas da arginina e essas formas diferentes podem explicar o comportamento da solubilidade, em que para o etanol a solubilidade diminui com o aumento da quantidade de solvente e para o propileno glicol a solubilidade aumenta.

As imagens obtidas por microscopia óptica dos cristais da arginina no sistema água-etanol nas composições de 15% e 30% (de etanol em massa), no sistema água-propileno glicol 15% e 30% (de propileno glicol em massa) e em água pura estão expostas na Figura 2.12. Observa-se semelhanças de hábitos dos cristais apresentados entre as imagens A, B e C, e semelhanças de hábitos entre as imagens D e E. Portanto, a partir da Figura 2.12, pode-se dizer que há uma estrutura comum nos sistemas água-etanol 15%, água-etanol 30% e água-propileno glicol 15%, e uma mudança no sistema água-propileno glicol 30% e em água pura em relação aos demais. Entretanto, as informações da microscopia não estão em concordância com os dados do DRX, pois a microscopia apresenta semelhanças entre o sistema água-propileno glicol 30% e em água pura, enquanto o DRX apresenta semelhanças entre a água pura e o sistema água-etanol 15%. Isso pode ser devido a uma possível recristalização que ocorreu durante a formação de cristais.

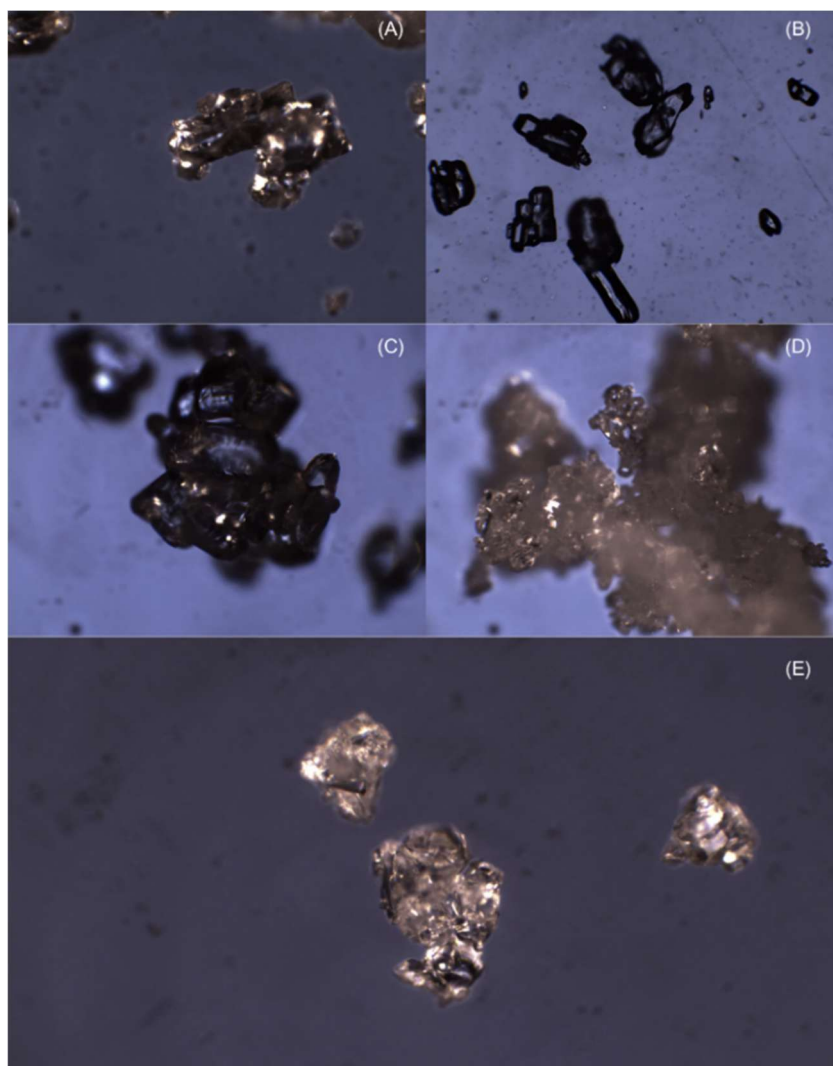


Figura 2.10: Microscopias ópticas com ampliação de 100x dos cristais de arginina no sistema água-etanol 15% (A), água-etanol 30% (B), água-propileno glicol 15% (C), água-propileno glicol 30% (D) e em água pura (E).

Em relação ao glutamato, observa-se também diferenças entre os difratogramas (Figuras 2.11 e 2.12). Os difratogramas do glutamato no sistema água-etanol 15% e 30% (Figura 2.11) apresentam diversos picos diferentes, principalmente os picos do início ( $0^\circ$  a  $20^\circ$ ), indicando que nos dois sistemas existem sólidos diferentes em equilíbrio. O mesmo acontece para os sistemas água-propileno glicol 15% e 30% (Figura 2.12) alguns picos entre  $40^\circ$  e  $50^\circ$  aparecem no difratograma do sistema água-propileno glicol 15% e não aparecem no do sistema água-propileno glicol 30%. Além disso, todos os sistemas apresentam diferenças entre o difratograma da água pura. Dessa forma, pode-se afirmar que existem diferentes sólidos em equilíbrio em cada um dos sistemas.

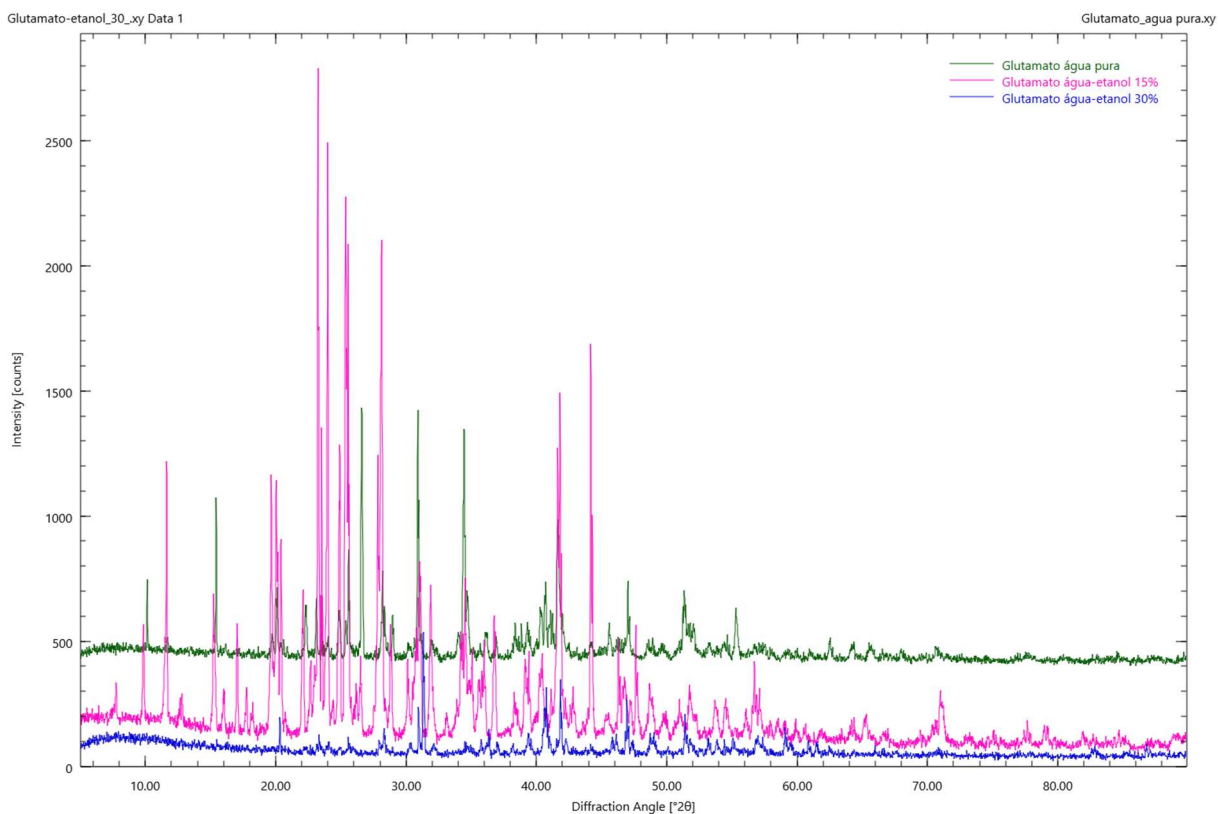


Figura 2.11: Difração de raios-x do glutamato de sódio em água pura, no sistema água-etanol 15% e no sistema água-etanol 30%.

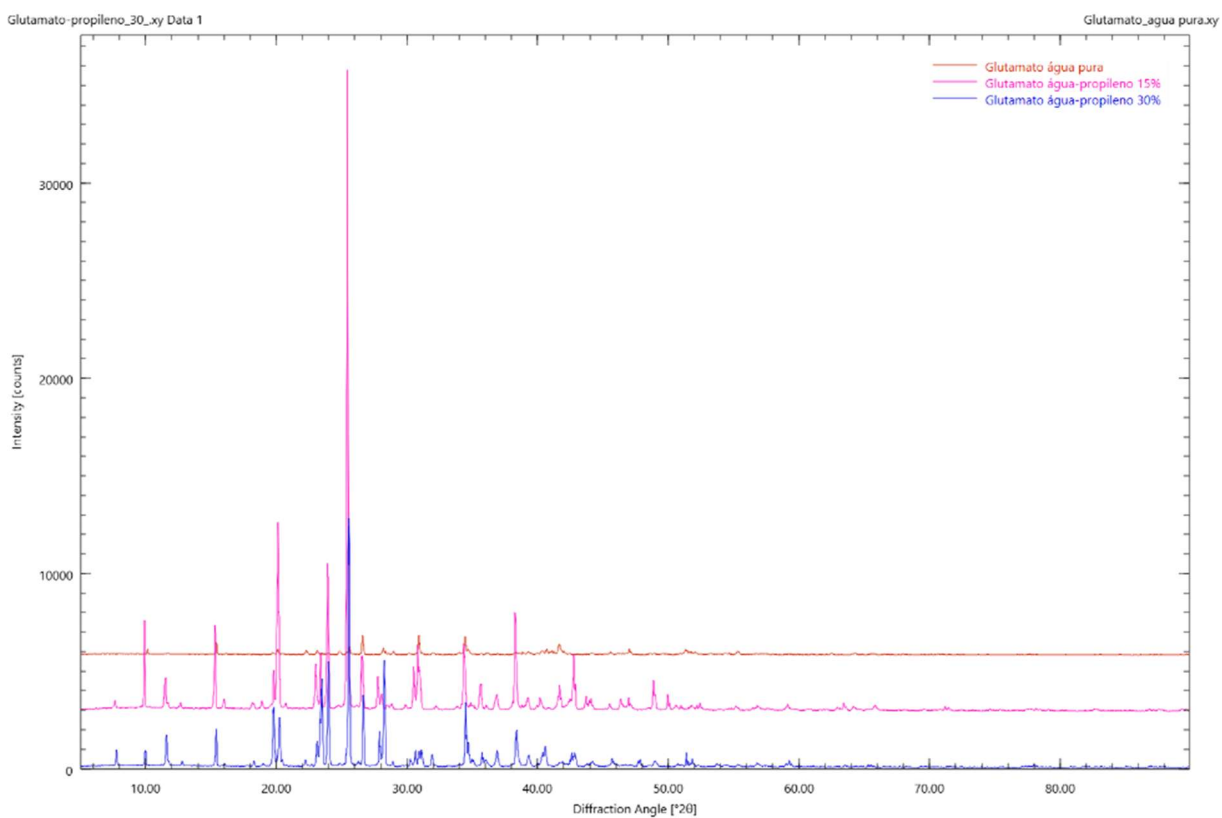


Figura 2.12: Difração de raios-x do glutamato de sódio em água pura, no sistema água-propileno glicol 15% e no sistema água-propileno glicol 30%.

De acordo com Hammond, Lai e Roberts (2004), o pico característico da forma anidra do glutamato de sódio é em  $33^\circ$  e da forma monohidratada, em  $35^\circ$  e quando há os dois picos, indica que há uma mistura das duas formas. É possível perceber que há um pico em  $33^\circ$  e em  $35^\circ$  no difratograma do sistema água-etanol 15% e nos difratogramas da água pura e do sistema água-etanol 30% só aparece o pico de  $35^\circ$ , ou seja, no sistema água-etanol 15% há uma mistura das duas formas (anidra e monohidratada) e no sistema água-etanol 30% e água pura há a presença da forma monohidratada, porém apesar desse pico em comum, ainda há outras diferenças entre os difratogramas da água pura e do sistema água-etanol 15%. Nos sistemas de propileno glicol, apenas o pico de  $35^\circ$  aparece, indicando que há, pelo menos, a presença da forma monohidratada.

As imagens obtidas por microscopia óptica dos cristais do glutamato de sódio no sistema água-etanol nas composições de 15% e 30% (de etanol em massa), no sistema água-propileno glicol 15% e 30% (de propileno glicol em massa) e em água pura estão expostas na Figura 2.13. É possível observar semelhanças de hábitos dos cristais apresentados entre todas as imagens (A, B, C, D e E). Logo, as imagens não permitem supor uma mudança de estrutura dos cristais nos diferentes sistemas.

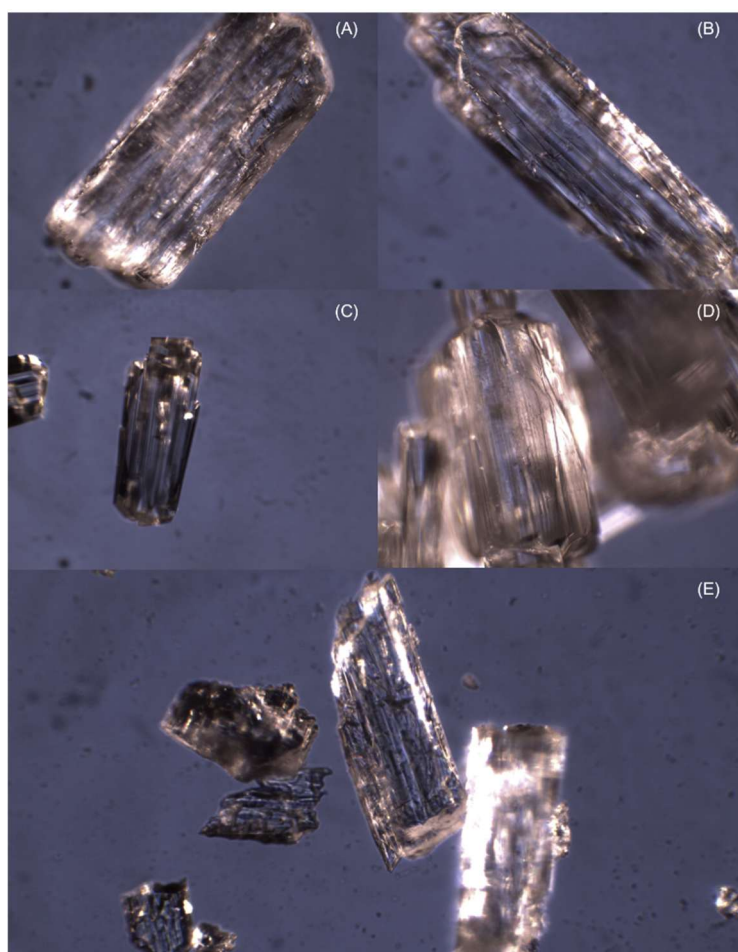


Figura 2.13: Microscopias ópticas com ampliação de 100x dos cristais de glutamato de sódio no sistema água-etanol 15% (A), água-etanol 30% (B), água-propileno glicol 15% (C), água-propileno glicol 30% (D) e em água pura (E).

## 2.5 Conclusão

Foi possível observar que a maior solubilidade para a arginina foi para o sistema água-propileno-glicol comparando todos os sistemas e que a solubilidade da arginina aumentou com o aumento da temperatura no intervalo de temperaturas estudado. O sistema água-etanol atingiu a maior solubilidade na composição de 15% a 50 °C e o sistema água-propileno glicol, na composição de 30% a 50 °C. Para o glutamato de sódio, observou-se que a maior solubilidade foi para a água pura, seguindo a ordem água pura > água-propileno glicol > água-etanol e que a solubilidade do glutamato de sódio também aumentou com o aumento da temperatura, e ambos os sistemas, água-propileno glicol e água-etanol, atingiram a maior solubilidade na composição de 15% a 50 °C. Os modelos termodinâmicos apresentam boas correlações e Apelblat apresentou os menores valores de RAD, RMSD e AAD para todas as condições.

O processo de solubilização da arginina e do glutamato foi considerado endotérmico, com alta desordem e não espontâneo, por apresentar valores de  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  e  $\Delta G$  positivos para todas as condições estudadas,  $\Delta S$  negativo apenas para a água pura no caso do glutamato, e conduzido pela entalpia.

Os difratogramas da arginina mostraram ter duas possíveis formas diferentes em equilíbrio e esse arranjo da arginina em diferentes estruturas cristalinas para os diferentes sistemas solvente pode explicar as diferenças de variação da solubilidade em função do aumento do cossolvente orgânico no sistema solvente. A microscopia óptica indicou hábitos de cristais semelhantes entre os sistemas água-etanol 15%, água-etanol 30% e água-propileno glicol 15%, e uma semelhança entre o sistema água-propileno glicol 30% e em água pura, diferentemente do que foi observado nos difratogramas, o que pode ser explicado por uma possível recristalização que ocorreu.

O glutamato também apresentou diferenças entre os difratogramas e é possível que exista diferentes sólidos em equilíbrio nos sistemas estudados, diferentemente do que foi observado nas imagens de microscopia óptica, em que os cristais de todos os sistemas apresentaram semelhantes hábitos de cristais.

## Referências

APELBLAT, A.; MANZUROLA, E. Solubilities of L-aspartic, DL-aspartic, DL-glutamic, p-hydroxybenzoic, o-anistic, p-anisic, and itaconic acids in water from T = 278 to T = 345 K. **J. Chem. Thermodynamics**, v. 29, p. 1527-1533, 1997. DOI: <<https://doi.org/10.1006/jcht.1997.0267>>

APELBLAT, A.; MANZUROLA, E. Solubilities of o-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic and p-toluic, and magnesium-DL-aspartate in water from T = (278 to 348) K. **J. Chem. Thermodynamics**, v. 31, p. 85–91, 1999. DOI: <<https://doi.org/10.1006/jcht.1998.0424>>

BOWDEN, N. A.; SANDERS, J. P. M.; BRUINS, M. E. Solubility of the Proteinogenic  $\alpha$ -Amino Acids in Water, Ethanol, and Ethanol–Water Mixtures. **J. Chem. Eng. Data**, v. 63, p. 488–497, 2018. DOI: <<https://doi.org/10.1021/acs.jced.7b00486>>

BUCHOWSKI, H.; KSIAZCZAK, A.; PIETRZYK, S. Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogen-bonding solids. **J. Phys. Chem.**, v. 84, p. 975–979, 1980. DOI: <<https://doi.org/10.1021/j100446a008>>

CARNEIRO, C. S.; CAL-VIDAL, J. Estruturação de cristais de gelo em soluções aquosas contendo solutos diversos. **Pesq. Agropec. Bras.**, v. 35, p. 423-432, 2000. DOI: <<https://doi.org/10.1590/S0100-204X2000000200021>>

CHEMICALBOOK. **L-(+)Sodium glutamate - Chemical Properties**. Disponível em: <[https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_US\\_CB8136677.aspx](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB8136677.aspx)> Acesso em 10 maio 2024.

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. **J. Chem. Eng. Data**, v. 58, p. 3039–3045, 2013. DOI: <<https://doi.org/10.1021/je400471m>>

DRUGBANK. **Arginine**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00125>> Acesso em 4 abril 2024.

FALCI, T. C. A. F. C. Estudo comparativo do metabolismo anaeróbico da glicose e do aminoácido arginina como biomarcador de poluição ambiental. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) - Universidade de Taubaté, Taubaté, 2006.

GMEHLING, J.; ONKEN, U. **Vapor-liquid equilibrium data collection**. Chemistry Data Series, 2. ed. DECHEMA, 1991.

GOMES, B. K.; STELLA, L. A. Arginina na nutrição de leitões. **Nutritime Revista Eletrônica**, v. 15, p. 8081-8088, 2018. ISSN: 1983-9006.

HAMMOND, R. B.; LAI, X.; ROBERTS, K. J. Application of In-Process X-ray Powder Diffraction for the Identification of Polymorphic Forms during Batch Crystallization Reactions. **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 5, p. 943-948, 2004. DOI: <<https://doi.org/10.1021/cg049958m>>

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**, v. 10, p. 1101-1109, 2006. DOI: <<https://doi.org/10.1021/op060073o>>

HOLGUÍN, A. R.; DELGADO, D. R.; MARTÍNEZ, F.; MARCUS, Y. Solution thermodynamics and preferential solvation of meloxicam in propylene glycol + water mixtures. **J. Solution Chem.**, v. 40, p. 1987–1999, 2011. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s10953-011-9769-0>>

HUGHES, C. E.; BOUGHDIRI, I.; BOUAKKAZ, C.; WILLIAMS, A.; HARRIS, K. D. M. Elucidating the Crystal Structure of DL-Arginine by Combined Powder X-ray Diffraction Data Analysis and Periodic DFT-D Calculations. **Cryst. Growth Des.**, v. 18, p. 42-46, 2017. DOI: <<https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01412>>

- JIMÉNEZ, J. A.; MARTÍNEZ, E. Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 17, p. 125-134, 2006. DOI: <<https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000100018>>
- KINGSFORD-ADABOH, R.; GROSCH, M.; DITTRICH, B.; LUGER, P. DL-Arginine monohydrate at 100 K. **Acta Cryst.**, v. 56, p. 1274-1276, 2000. ISSN 0108-2701.
- LOWER, S. **Thermodynamics of solutions**. Chemistry LibreTexts, 2024. p. 353-356. Disponível em: <[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General\\_Chemistry/Chem1\\_\(Lower\)/08%3A\\_A\\_Solutions/8.02%3A\\_Thermodynamics\\_of\\_Solutions](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Chem1_(Lower)/08%3A_A_Solutions/8.02%3A_Thermodynamics_of_Solutions)> Acesso em 7 maio 2024.
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2025). PubChem Annotation Record for , **(L)-ARGININE**, Source: Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>> Acesso 4 de abril 2024
- NOVAES, M. R. C. G.; PANTALEÃO, C. M. Arginina: bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. **Rev. Ciênc. Méd.**, v. 14, p. 65-75, 2005. Disponível em: <<https://periodicos.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/1195>>
- ORYE, R. V.; PRAUSNITZ, J. M. Multicomponent equilibria: with the Wilson equation. **Industrial & Engineering Chemistry**, v. 57, p. 18–26, 1965. DOI: <<https://doi.org/10.1021/ie50665a005>>
- OU, R. P.; WANG, X. X.; LU, D. Q.; YE, H. Determination and correlation of solubility of carvedilol in six pure solvents and three binary solvent mixtures at T = 278.15–313.15 K. **J. Chem. Eng. Data**, v. 65, p. 3472-3481, 2020. DOI: <<https://dx.doi.org/10.1021/acs.jced.0c00040>>
- REN, S. Effects of arginine in therapeutic protein formulations: a decade review and perspectives. **Antibody Therapeutics**, v. 6, p. 265–276, 2023. DOI: <<https://doi.org/10.1093/abt/tbad022>>
- SCHWARTZ, A. M.; MYERSON, A. S. **Solutions and solution properties**. Em: Handbook of Industrial Crystallization. Butterworth-Heinemann, 2. ed., 2002. p. 1–31.
- 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. **J. Chem. Eng. Data**, v. 58, p. 3551–3556, 2013. DOI: <<https://dx.doi.org/10.1021/je4008525>>
- SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C.; ABBOTT, M. M.; QUEIROZ, E. M. **Introdução à termodinâmica da engenharia química**. 2007. LTC.
- SUN, X.; WANG, X.; SUN, Q.; YU, S.; XUE, F. Solid-liquid phase equilibrium and thermodynamic properties analysis of 1,3,5-tribromobenzene in sixteen kinds of organic mono-solvents. **J. Chem. Thermodynamics**, v. 193, p. 1-10, 2024. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jct.2024.107265>>
- SURESH, S.; PADMANABHAN, S.; VIJAYAN, M. X-ray studies on crystalline complexes involving amino acids and peptides. XXVII. Effect of chirality, specific interactions and characteristic aggregation patterns in the structures of arginine and

its complexes with formic acid. **Journal of Biomolecular Structure & Dynamics**, v. 11, p. 1425–1435, 1994. ISSN 0739-1102.

TAO, M.; WANG, Z.; GONG, J.; HAO, H.; WANG, J. Determination of the solubility, dissolution enthalpy, and entropy of pioglitazone hydrochloride (form II) in different pure solvents. **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 52, p. 3036–3041, 2013. DOI: <<https://doi.org/10.1021/ie303588j>>

VOGEL, C.; ROMAN, A.; SIQUEIRA, L. O. Efeitos neuroprotetores relacionados à suplementação com creatina. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 1, p. 70-83, 2019. ISSN: 1414-0365.

WANG, M.; SORIANO, A. N.; CAPARANGA, A. R.; LI, M. Binary mutual diffusion coefficient of aqueous solutions of propylene glycol and dipropylene glycol. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 41, p. 279–285, 2010. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jtice.2009.09.001>>

WILSON, G. M. Vapor-liquid equilibrium. XI. A new expression for the excess free energy of mixing. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, p. 127-130, 1964. DOI: <<https://doi.org/10.1021/ja01056a002>>

WU, G.; MORRIS, S. M., Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **Biochem. J.**, v. 336, p. 1-17, 1998. DOI: <<https://doi.org/10.1042/bj3360001>>

WU, H.; DANG, L.; WEI, H. Solid–liquid phase equilibrium of nicotinamide in different pure solvents: Measurements and thermodynamic modeling. **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 53, p. 1707-1711, 2014. DOI: <<https://doi.org/10.1021/ie403628d>>

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. **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 52, p. 2477–2485, 2013. DOI: <<https://dx.doi.org/10.1021/ie303015m>>

### 3. SOLUBILIDADE DO IBUPROFENO

#### Solubilidade do ibuprofeno em soluções organo-aquosas

Taciana Barros e Silva<sup>1</sup>, Luís Fernando Ferreira Filho<sup>2</sup>, João Paulo Silva Queiroz<sup>2</sup>,  
André Bernardo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da UFSCar

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Química da UFSCar

#### RESUMO

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Neste trabalho, foi determinada experimentalmente através do método isotérmico a solubilidade do ibuprofeno no sistema água-etanol e em propileno glicol puro em diferentes temperaturas (25 a 50 °C) e os resultados usados para ajustar os modelos termodinâmicos de Apelblat,  $\lambda h$  e Wilson. Observou-se que houve aumento da solubilidade com o aumento da temperatura para todos os sistemas. O sistema água-etanol 100% (em massa), ou etanol puro, na temperatura de 50 °C foi o que apresentou maior solubilidade e para o propileno glicol puro, a maior solubilidade também foi na temperatura de 50 °C. Os modelos termodinâmicos que melhor se ajustaram foram o de Apelblat e Wilson, eles apresentaram desvio médio menor que 5%, e, comparando todos os modelos termodinâmicos testados, o de Apelblat apresentou os menores desvios em relação aos pontos experimentais para todos os casos. O modelo de Wilson se ajusta bem apenas para solventes puros e a baixas temperaturas. O ajuste retornou valores positivos para  $\Delta H$ , indicando que o processo é endotérmico,  $\Delta S$  também positivo, indicando que a entropia favorece a formação da solução, ainda que limitada pela endotermia, e  $\Delta G$  positivo, indicando que a solubilização não ocorre de maneira espontânea. As contribuições da entalpia foram maiores que as da entropia para todos os sistemas, logo a entalpia conduziu o processo. Nenhum dos sistemas estudados se assemelha totalmente ao (S)-ibuprofeno ou ao (R,S)-ibuprofeno e existe a possibilidade de haver uma mistura com diferentes proporções (S)-ibuprofeno e do (R,S)-ibuprofeno, entretanto a microscopia óptica indicou hábitos de cristais semelhantes entre os cristais do sistema água-etanol, para todas as composições, e do propileno glicol puro.

#### 3.1. Introdução

O ibuprofeno ((RS)-2-(4-(2-methylpropyl)phenyl)propanoic acid) (Figura 3.1) é um fármaco anti-inflamatório não esteroidal com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, derivado do ácido propiônico e com um centro quiral, resultando na existência de dois enantiômeros (CYSEWSKI *et al.*, 2024; HASSANEIN, HASSE, ENDERS, 2011). O seu mecanismo de ação é devido à inibição das enzimas ciclo oxigenases (COX-1 e COX-2) que causa a inibição da síntese da prostaglandina,

que tem influência em inflamações, dores e febres (CYSEWSKI *et al.*, 2024; LOMBA *et al.*, 2023).

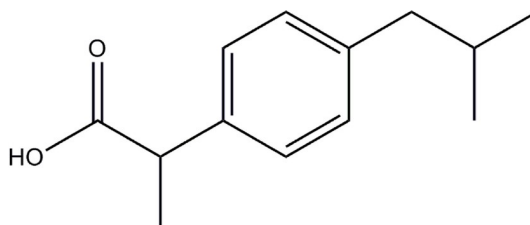


Figura 3.1: Fórmula estrutural do ibuprofeno.  
Adaptado de PubChem (2025).

O estudo da solubilidade de fármacos é de extrema importância, pois a solubilidade desses compostos influencia na etapa de formulação e também na biodisponibilidade, na absorção e na eficácia do medicamento (CYSEWSKI *et al.*, 2024). Devido à baixa solubilidade em água do ibuprofeno, o uso de cossolventes é uma ótima alternativa para aumentar a solubilidade, principalmente cossolventes orgânicos, que são os mais utilizados (HASSANEIN, HASSE, ENDERS, 2011; LOMBA *et al.*, 2023).

Solventes verdes têm sido introduzidos na indústria farmacêutica devido a uma nova abordagem mais focada na sustentabilidade e na responsabilidade ambiental. Esses solventes, como o etanol e o propileno glicol, possuem baixa toxicidade, são biodegradáveis e se apresentam como uma alternativa aos solventes orgânicos tradicionais, que são capazes de gerar riscos ambientais e para a saúde humana (CYSEWSKI *et al.*, 2024).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho é determinar experimentalmente a solubilidade do ibuprofeno em sistema água-etanol e propileno glicol puro, observando o efeito da mistura de solventes no comportamento do soluto, ajustar a modelos termodinâmicos e avaliar a estrutura cristalina do sólido no equilíbrio.

## 3.2. Modelos termodinâmicos

### 3.2.1 Equação de Apelblat modificada

A equação foi desenvolvida com a finalidade de estabelecer uma relação entre a solubilidade de um sólido e a temperatura (Equação 3.1) (APELBLAT, MANZUROLA, 1997; APELBLAT, MANZUROLA, 1999).

$$\ln x_i = A + \frac{B}{T} + C \ln T \quad (\text{Equação 3.1})$$

Onde  $x$  é a fração molar do soluto e  $A$ ,  $B$  e  $C$  são constantes obtidas através de dados experimentais, em que  $A$  e  $B$  estão relacionados com a variação do coeficiente de atividade e o comportamento não ideal da solução e  $C$  com o efeito da temperatura sobre a entalpia de fusão (YANG *et al.*, 2013).

Pode-se calcular a entalpia de solução aparente (Equação 3.2) negligenciando o coeficiente de atividade, visto que ele é desconhecido para os sistemas estudados, e calcular também a entropia do sistema (Equação 3.3) (APELBLAT, MANZUROLA, 1997; APELBLAT, MANZUROLA, 1999; HOJJATI, ROHANI, 2006a; SHAKEEL *et al.*, 2013).

$$\Delta H_{sol} = bT - a \quad (\text{Equação 3.2})$$

$$\Delta S_{sol} = b - \frac{a}{T} \quad (\text{Equação 3.3})$$

Em que  $a = R B$  e  $b = R C$ ,  $R$  sendo a constante universal dos gases.

### 3.2.2 Modelo $\lambda h$ (Buchowski)

O modelo relaciona a temperatura e a fração molar do soluto através da Equação 3.4, utilizando dois parâmetros ( $\lambda$  e  $h$ ) obtidos através de dados experimentais,

$$\ln \left( 1 + \frac{\lambda(1 - x_A)}{x_A} \right)_{sat} = \lambda h \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \quad (\text{Equação 3.4})$$

em que  $x_A$  é a fração molar de A na solução,  $T$  a temperatura e  $T_m$  a temperatura de fusão. O parâmetro  $\lambda$  representa a não idealidade da solução e  $h$  a variação da entalpia da solução (BUCHOWSKI, ZSIAZCZAK, PIETRZYK, 1980).

### 3.2.3 Wilson

O modelo de Wilson é um modelo de composição local e utiliza dois parâmetros e, para isso, é necessário calcular o coeficiente de atividade. Para o cálculo do coeficiente de atividade, utilizou-se a equação de Van't Hoff modificada ( $\Delta C_p \approx \Delta S$ ), em que  $T_r$  é a temperatura relativa ( $T_r = T_m/T$ ),  $T_m$  é a temperatura de fusão e  $\Delta H_m^{fus}$  a entalpia de fusão (Equação 3.5) (ORYE, 1965; SMITH, VAN NESS, ABBOTT, 2007; WILSON, 1964; WU, DANG, WEI 2014).

$$\ln x_1 \gamma_1 = \frac{-\Delta H_m^{fus}}{RT_m} \ln T_r \quad (\text{Equação 3.5})$$

Para o cálculo dos parâmetros do modelo, tem-se

$$\ln \gamma_k = -\ln \left[ \sum_{j=1}^N x_j \Lambda_{kj} \right] + 1 - \sum_{i=1}^N \frac{x_j \Lambda_{ik}}{\sum_{j=1}^N x_j \Lambda_{ik}} \quad (\text{Equação 3.6})$$

Em que  $\Lambda_{ij} = \frac{v_j}{v_i} \exp\left(\frac{-\lambda_{ij} - \lambda_{ii}}{RT}\right)$  e  $\Lambda_{ji} = \frac{v_i}{v_j} \exp\left(\frac{-\lambda_{ji} - \lambda_{jj}}{RT}\right)$ , sendo  $v$  o volume molar e  $\lambda_{ij}$  parâmetros de energia de interação entre os componentes minimizados a partir dos dados experimentais (WU, 2014).

### 3.3 Metodologia

#### 3.3.1 Materiais

Foram usados água desmineralizada, etanol com pureza de 99,81% em massa (NEON, Brasil) e propileno glicol e ibuprofeno com pureza de 99,5% em massa (LABSYNTH, Brasil). O ibuprofeno foi utilizado sem qualquer etapa de purificação adicional.

#### 3.3.2 Medidas de solubilidade

A solubilidade foi medida experimentalmente através do método isotérmico (SCHWARTZ, MYERSON, 2002). As condições de concentração do sistema-solvente foram avaliadas em misturas aquosas de 50%, 65%, 85% e 100% em massa de etanol e 100% em massa de propileno glicol nas temperaturas de 25, 30, 35, 40, 45 e 50 °C para o ibuprofeno, visando avaliar o efeito de cossolventes orgânicos não tóxicos. As composições de 50%, 65%, 85% e 100% de etanol em massa correspondem a fração molar igual a 0,28, 0,42, 0,69 e 1 respectivamente e 100% de propileno glicol corresponde a fração molar igual 1. Todas as condições propostas foram analisadas em triplicata.

Cada solvente foi pesado em balança analítica (QUIMIS) com precisão de 0,1 mg e quantidades necessárias foram misturadas para a preparação do sistema-solvente. Ibuprofeno em excesso foi adicionado, a fim de que houvesse a presença do sólido em suspensão no sistema. As suspensões foram mantidas em Erlenmeyer a temperatura constante sob agitação de 120 rpm em *shaker* termostatizado (SOLAB) por 48h. O tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio foi determinado experimentalmente por ensaio específico de dissolução. Em seguida, as suspensões foram mantidas em repouso, ainda em temperatura constante, por 4h para que ocorresse a decantação do sólido. Foram coletadas amostras do líquido sobrenadante em triplicata para medida da concentração e amostras do sólido foram coletadas por filtração para caracterização (microscopia óptica e difração de raios-x).

Uma correlação foi previamente construída entre o índice de refração (IR) e a composição de solução do soluto nos diferentes solventes usados na temperatura fixa de 55 °C e, em seguida, as análises de concentração das soluções foram realizadas através do método de refratometria (CRESTANI *et al.*, 2013). As amostras de líquido foram retiradas utilizando uma seringa pré-aquecida para evitar a formação de sólidos na seringa e as amostras foram transferidas para frascos *ependorfs* e esses foram mantidos aquecidos a 55 °C. O IR foi medido em refratômetro ABBE (Analytikjena) e a concentração foi determinada a partir das curvas de calibração obtidas.

#### 3.3.3 Ajuste dos modelos termodinâmicos

O modelo de Apelblat foi realizado por regressão múltipla e o modelo  $\ln$  pelo método dos mínimos quadrados, ambos realizados no Excel.

A temperatura de fusão ( $T_m$ ) do ibuprofeno usada para os cálculos do modelo  $\lambda h$  foi de 76 °C (349,15 K) (DRUGBANK, 2025; NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2025).

### **3.3.4 Caracterização do sólido**

Amostras dos sólidos em suspensão nos ensaios de solubilidade foram coletadas após o término das medidas de solubilidade, e caracterizadas por microscopia óptica e difração de raios-X.

As imagens de microscopia óptica foram feitas em um microscópio de marca BIOPTIKA modelo B20, utilizando ampliação de 100 ou 400 vezes, conforme indicado nas imagens.

As análises de difração de raios de X foram feitas no equipamento Bruker D8 Advance ECO com sistema do tipo  $\theta$ - $\theta$  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 $\alpha$ 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°.

## **3.4 Resultados e discussão**

### **3.4.1 Medidas de solubilidade**

A partir dos dados experimentais de IR e da curva de calibração, foi possível calcular as concentrações das soluções. Tendo calculado as concentrações, as solubilidades em termos de fração molar foram então calculadas para o sistema água-etanol e para o propileno glicol puro nas diferentes temperaturas e estão expressas na Tabela 3.1 a seguir.

Tabela 3.1: Solubilidade experimental, expressa em fração molar, do ibuprofeno nos sistemas água-etanol e do propileno glicol (100%). As percentagens indicadas são as quantidades em massa do etanol ou do propileno glicol na mistura com água.

Temperatura (°C)	Fração molar do soluto				
	Sistema água-etanol			Propileno glicol	
	50%	65%	85%	100%	100%
25	0,0077 ± 0,0013	0,0985 ± 0,0075	0,1179 ± 0,0126	0,1900 ± 0,0017	0,0793 ± 0,0022
30	0,0169 ± 0,0013	0,1190 ± 0,0024	0,1611 ± 0,0052	0,2229 ± 0,0022	0,1098 ± 0,0041
35	0,0505 ± 0,0187	0,1522 ± 0,0076	0,2074 ± 0,0058	0,2556 ± 0,0088	0,1618 ± 0,0061
40	0,1081 ± 0,0022	0,1988 ± 0,0071	0,2444 ± 0,0157	0,3040 ± 0,0068	0,2284 ± 0,0149
45	0,1316 ± 0,0026	0,2550 ± 0,0209	0,2820 ± 0,0166	0,3601 ± 0,0152	0,2976 ± 0,0084
50	0,1232 ± 0,0114	0,3003 ± 0,0148	0,3946 ± 0,0263	0,4194 ± 0,0214	0,4119 ± 0,0546

A partir dos dados da Tabela 3.1, pode-se afirmar que ocorreu aumento da solubilidade do ibuprofeno com o aumento da temperatura do sistema, exceto para a composição de 50% em massa de etanol. Para o sistema água-etanol, a maior solubilidade foi para a composição de 100% de etanol na temperatura de 50 °C, o que já era esperado devido à baixa solubilidade do ibuprofeno em água (HASSANEIN, HASSE, ENDERS, 2011; LOMBA *et al.*, 2023).

Esse resultado está de acordo com Manrique e Martínez (2007), que estudaram a solubilidade do ibuprofeno em sistemas água-etanol com composição de 20% a 100% (em massa) nas temperaturas de 20 a 40°C, e foi observado que a maior solubilidade do ibuprofeno foi em etanol puro a 40 °C e a menor solubilidade em água pura a 20 °C. Entretanto, o valor de fração molar do ibuprofeno em etanol puro a 40 °C deste trabalho não coincide com o de Manrique e Martínez (2007), que é 0,3671, e nem com o de Perlovich *et al.* (2004) em etanol puro a 25 °C (0,0833).

Wang *et al.* (2010) também observou a solubilidade do ibuprofeno em diversos solventes orgânicos, entre eles o etanol, na faixa de temperatura de 283,15 a 317,95 K e o resultado segue o mesmo padrão, há aumento da solubilidade com o aumento da temperatura e a maior solubilidade foi para a temperatura de 317,95 K. A Figura 3.2 abaixo mostra os resultados da solubilidade do ibuprofeno em etanol puro em diversas temperaturas deste trabalho, de Manrique e Martínez (2007) e Wang *et al.* (2010).

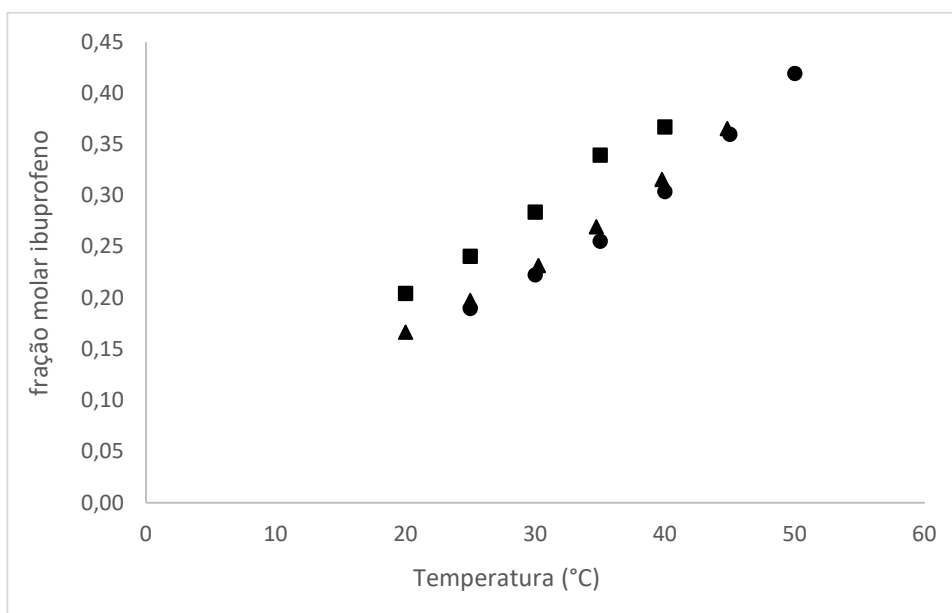


Figura 3.2: Fração molar do ibuprofeno em etanol puro em diferentes temperaturas. • Este trabalho; ▲ Wang et al. (2010); ■ Manrique e Martínez, 2007.

Para o propileno glicol puro (100%), ocorreu o mesmo comportamento, a maior solubilidade foi para a temperatura de 50 °C. De acordo com Manrique, Pacheco e Martínez (2008), ocorre a mesma tendência (Figura 3.3), a maior solubilidade foi na

temperatura de 40 °C (maior temperatura estudada). Os valores da fração molar do ibuprofeno são bastante próximos, mas não iguais, 0,217 para o propileno glicol puro a 40 °C no estudo de Manrique, Pacheco e Martínez (2008) e 0,22837 neste trabalho.

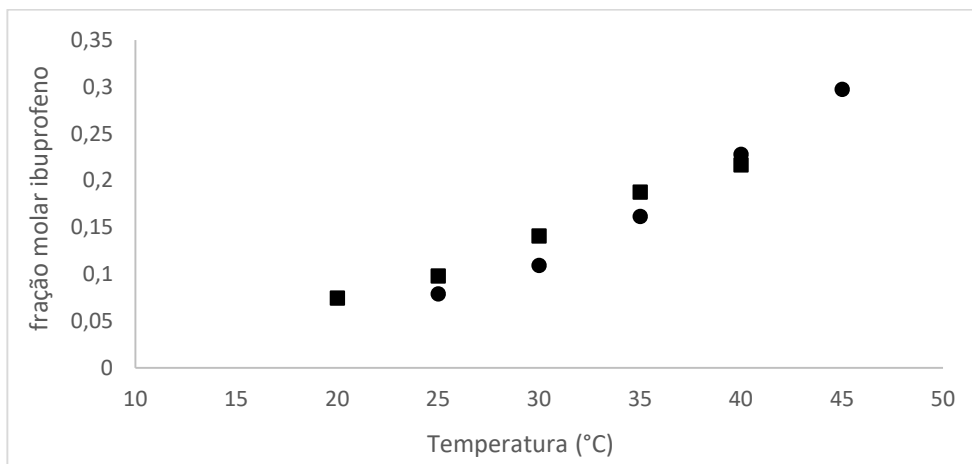


Figura 3.3: Fração molar do ibuprofeno em propileno glicol puro em diferentes temperaturas. ● Este trabalho; ■ Manrique, Pacheco e Martínez, 2008.

Comparando os dois sistemas, água-etanol apresentou maior solubilidade (0,41937 para 100% em 50 °C) em relação ao propileno glicol puro.

### 3.4.2 Ajuste aos modelos termodinâmicos

Relacionou-se as solubilidades experimentais com a equação de Apelblat modificada, com o modelo lh e Wilson. Para cada um dos modelos, foram calculados o desvio relativo médio (RAD- *relative average deviation*) (Equação 3.7) e o desvio padrão (RMSD- *root mean square deviation*) (Equação 3.8), com a finalidade de analisar a aplicabilidade e a precisão dos modelos.

$$RAD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|x_{1,i}^{exp} - x_{1,i}^{calc}|}{x_{1,i}^{exp}} \quad (\text{Equação 3.7})$$

$$RMSD = \left( \frac{\sum_{i=1}^N (x_{1,i}^{exp} - x_{1,i}^{calc})^2}{N} \right)^{1/2} \quad (\text{Equação 3.8})$$

Em que  $x^{exp}$  é a solubilidade experimental,  $x^{calc}$  a solubilidade calculada e N o número de pontos.

Os parâmetros da equação de Apelblat e do modelo lh foram calculados para cada uma das composições do sistema água-etanol e propileno glicol puro e estão expostos na Tabela 3.2 e 3.3 a seguir, respectivamente.

Tabela 3.2: Parâmetros de Apelblat nas diferentes concentrações do sistema água-etanol e propileno glicol puro.

Solvente (% m/m)	A	B	C	10 <sup>2</sup> RAD	10 <sup>3</sup> RMSD
Sistema água-etanol					
50%	6740	-3,204 x 10 <sup>5</sup>	-995,3	11,83	8,430
65%	-90,98	298,8	15,38	2,454	5,444
85%	145,6	-1,047 x 10 <sup>4</sup>	-19,76	4,304	13,72
100%	-212,1	7100	32,76	0,5740	2,046
Propileno glicol					
100%	198,3	-1,464 x 10 <sup>4</sup>	-26,63	1,758	4,073

Wang *et al.* (2010) também utilizaram a equação de Apelblat para o etanol puro e os parâmetros obtidos, A= 0,289367, B=-2605,96 e C=1,19778, parecem não ter relação com os obtidos neste trabalho.

Tabela 3.3: Parâmetros do modelo  $\lambda h$  nas diferentes concentrações do sistema água-etanol e propileno glicol puro.

Solvente (% m/m)	$\lambda$	h (J/mol)	10 <sup>2</sup> RAD	10 <sup>3</sup> RMSD
Sistema água-etanol				
50%	16,17	965,0	38,76	3,203
65%	0,6753	6004	2,425	1,616 x 10 <sup>-2</sup>
85%	1,231	3817	4,244	9,549 x 10 <sup>-2</sup>
100%	0,4366	5586	14,28	0,8724
Propileno glicol				
100%	2,662	2663	2,196	3,668 x 10 <sup>-2</sup>

Analisando a Tabela 3.3, é possível dizer que o sistema água-etanol 100% (em massa) é o que apresenta maior idealidade entre todos os sistemas analisados de acordo com o modelo  $\lambda h$  e o sistema água-etanol 50% é o que apresenta menor idealidade e a menor variação de entalpia.

Para o modelo de Wilson, utilizou-se a equação de Van't Hoff modificada para  $\Delta C_p \approx \Delta S$  (Equação 3.5) pois ela apresentou menores desvios (RAD, RMSD e AAD) quando comparada a equação de Van't Hoff em que  $\Delta C_p$  pode ser desprezado e é considerado 0. Além disso, de acordo com Hojjati e Rohani (2006b), o termo  $\Delta C_p$  é importante na equação de solubilidade de fármacos e, conseqüentemente, a aproximação  $\Delta C_p \approx \Delta S$  é melhor para os cálculos nesse caso. Calculou-se, para cada sistema, os parâmetros para o modelo considerando os valores da literatura e que as interações são fixas e independem do terceiro componente (Wilson 1) e minimizando todos os parâmetros através da ferramenta solver a partir dos dados experimentais do sistema ibuprofeno-água-etanol, considerando que todos os componentes influenciam nas interações (Wilson 2).

No caso do propileno glicol, como houve uma composição apenas (100%), não foram calculados Wilson 1 e Wilson 2, pois só existia a presença de dois componentes e não haveria diferença entre os dois modelos calculados.

A Tabela 3.4 apresenta os valores de RAD e RMSD para o modelo de Wilson (1 e 2).

Tabela 3.4: RAD e RMSD dos modelos de Wilson (1 e 2) para as diferentes composições do sistema água-etanol e propileno glicol puro.

Solvente (% m/m)	10 <sup>2</sup> RAD		10 <sup>3</sup> RMSD	
	Wilson 1	Wilson 2	Wilson 1	Wilson 2
Sistema água-etanol				
50%	10,0253	5,5775	20,9101	9,4166
65%	1,5357	1,5469	3,8560	4,1478
85%	2,7157	2,7849	8,4695	8,8316
100%	0,5176*		1,8937*	
Propileno glicol				
100%	0,8879*		3,3055*	

\*Valores iguais para Wilson 1 e Wilson 2.

A partir dos dados experimentais, da equação de Apelblat e do modelo  $\lambda h$ , construíram-se os gráficos da fração molar do ibuprofeno em função da fração molar dos solventes (etanol e propileno glicol), apresentados nas Figuras 3.4 e 3.5 respectivamente.

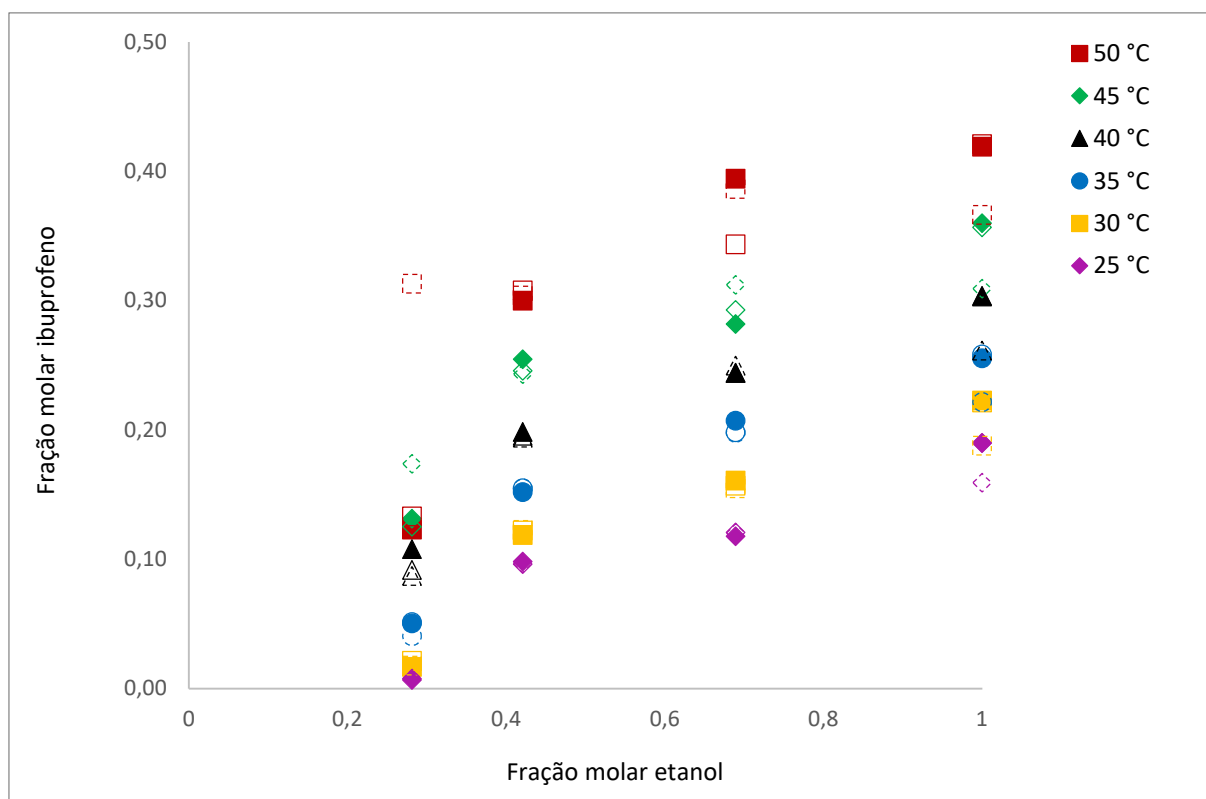


Figura 3.4: Curva de solubilidade do ibuprofeno para o sistema água-etanol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Apelblat e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo  $\lambda h$ .

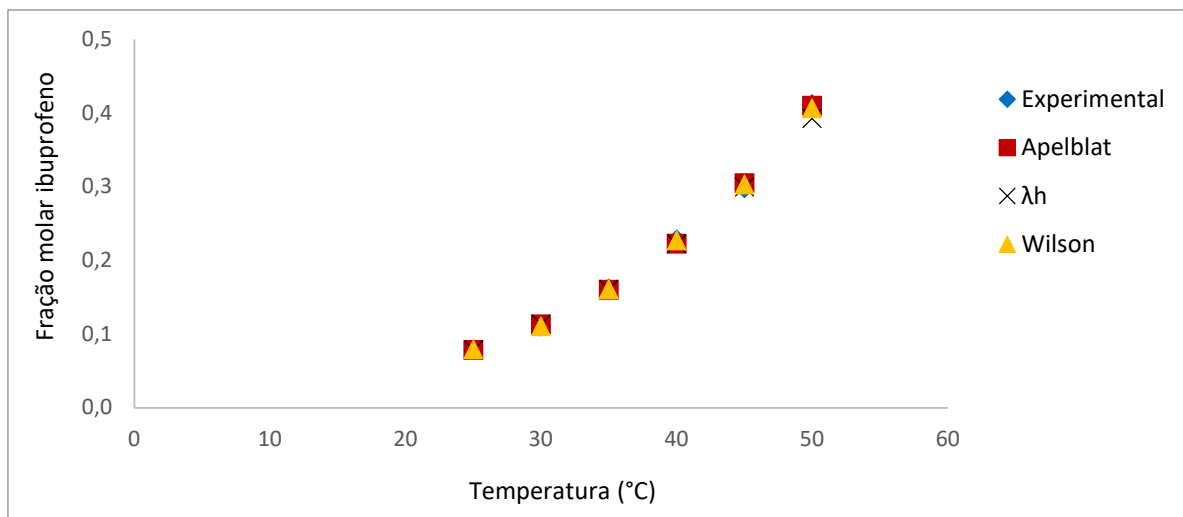


Figura 3.5: Curva de solubilidade do ibuprofeno para o propileno glicol puro em diferentes temperaturas. Os losangos representam os dados experimentais, os quadrados representam o modelo de Apelblat, os x o modelo  $\lambda h$  e os triângulos o modelo de Wilson.

A partir da Figura 3.4, é possível perceber que há o aumento da solubilidade do ibuprofeno com o aumento da quantidade de etanol para todas as condições, apesar de nem todas as curvas de temperaturas seguirem o mesmo padrão de crescimento. O mesmo acontece para os modelos termodinâmicos, há aumento da solubilidade com o aumento da quantidade de etanol para todas as temperaturas, tanto para Apelblat quanto para  $\lambda h$ . Entretanto, no modelo  $\lambda h$ , a curva da temperatura 50 °C é a única que possui comportamento diferente, ocorre uma pequena diminuição da solubilidade com aumento do etanol (aumento da quantidade em massa de etanol de 50% para 65%), em seguida há aumento da solubilidade com o aumento do etanol e novamente torna a diminuir.

Em relação ao propileno glicol (Figura 3.5), ocorre o aumento da solubilidade do ibuprofeno com o aumento da temperatura e ambos os modelos termodinâmicos

seguem esse comportamento, sendo o ajuste de Apelblat e o modelo de Wilson os que se ajustam melhor aos dados experimentais.

O gráfico para o etanol a partir dos dados do modelo de Wilson (1 e 2) também foi construído a partir dos dados experimentais e é apresentado abaixo (Figura 3.6).

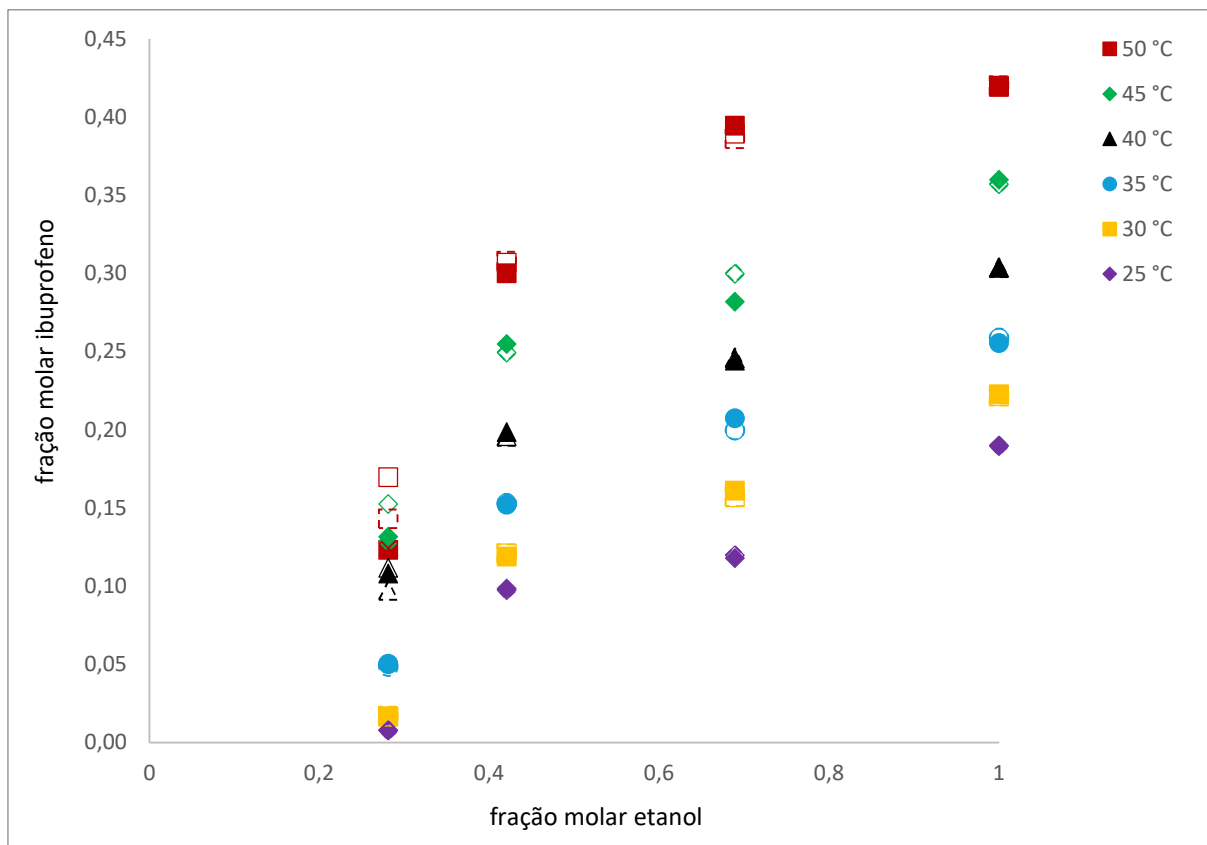


Figura 3.6: Curva de solubilidade da ibuprofeno para o sistema água-etanol em diferentes temperaturas. Os pontos cheios representam os dados experimentais, os pontos sem preenchimento representam o modelo de Wilson 1 e os pontos tracejados sem preenchimento o modelo de Wilson 2.

O desvio absoluto médio (AAD- Absolute average deviation) foi calculado (Equação 3.9) para comparar os valores experimentais com os obtidos através dos modelos. Os valores do AAD médio e máximo para o modelo de Apelblat e  $\lambda h$  estão expostos na Tabela 3.5 e para o modelo de Wilson (1 e 2) na Tabela 3.6 a seguir.

$$AAD = \frac{\sum_{i=1}^N |x_{1,i}^{exp} - x_{1,i}^{calc}|}{N} \quad (\text{Equação 3.9})$$

Tabela 3.5: AAD médio e máximo dos modelos Apelblat e  $\lambda h$  para o sistema água-etanol e propileno glicol puro.

Solvente (% m/m)	AADmédio		AADmáximo	
	Apelblat	$\lambda h$	Apelblat	$\lambda h$
Sistema água-etanol				
50%	0,0065	0,0440	0,0162	0,0210
65%	0,0048	0,0046	0,0091	0,0117
85%	0,0110	0,0103	0,0246	0,0303
100%	0,0017	0,0409	0,0031	0,0527
Propileno glicol				
100%	0,0034	0,0055	0,0070	0,0196

Tabela 3.6: AAD médio e máximo dos modelos de Wilson (1 e 2).

Solvente (% m/m)	AADmédio		AADmáximo	
	Wilson 1	Wilson 2	Wilson 1	Wilson 2
Sistema água-etanol				
50%	0,0120	0,0060	0,0466	0,0200
65%	0,0032	0,0033	0,0068	0,0077
85%	0,0051	0,0069	0,0179	0,0179
100%	0,0015	0,0015	0,0033	0,0033
Propileno glicol				
100%	0,0024*		0,0057*	

\*Valores iguais para Wilson 1 e Wilson 2.

A partir das Figuras 3.4 e 3.5, dos dados de RAD, RMSD (Tabela 3.2 e 3.3) e AAD (Tabela 3.6 e 3.7), pode-se afirmar que a equação de Apelblat apresentou uma correlação melhor com os dados experimentais que os modelos  $\lambda h$  e Wilson para ambos os sistemas, pois apresentou valores menores de RAD, RMSD em algumas condições e também de AAD.

Em relação ao modelo de Wilson, nenhum dos dois modelos se ajustaram totalmente para o sistema água-etanol, podendo ser observado na Figura 3.6 e pelos valores de RAD, RMSD e AAD (Tabela 3.6), mas, de modo geral, o Wilson 1 é o que melhor se ajusta, pois, comparando os dois, ele é o que apresenta menores desvios. Entretanto, é interessante observar que para solventes puros, o modelo se ajusta bem, como é possível ver para o propileno glicol puro (Figura 3.5) e etanol puro (Figura 3.6 para a fração molar de etanol igual a 1) e, ao diminuir a temperatura, ambos os modelos (Wilson 1 e 2) vão se ajustando melhor. Assim, pode-se dizer que, em certas temperaturas, todos os componentes presentes no sistema influenciam em todas as interações, seja de soluto-solvente ou de solvente-solvente, porém ao aumentar a temperatura (a partir de 35 °C) o modelo de Wilson já não consegue representar bem a solubilidade do ibuprofeno e não é possível avaliar a influência dos componentes no sistema.

### 3.4.3 Funções termodinâmicas

Com a equação de Apelblat e os dados experimentais, foi possível calcular a entalpia aparente da solução  $\Delta H^*_{\text{sol}}$  (Equação 3.2) e a entropia aparente da solução  $\Delta S^*_{\text{sol}}$  (Equação 3.3) do ibuprofeno. Os valores foram calculados para a temperatura de 298,15 K e estão expostos na Tabela 3.7 a seguir.

Tabela 3.7: Funções termodinâmicas do sistema água-etanol e propileno glicol puro a partir da equação de Apelblat a 298,15 K.

Solvente (% m/m)	$\Delta H^*_{\text{sol}}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S^*_{\text{sol}}$ (J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )
Sistema água-etanol		
50%	196,3	658,5
65%	35,65	119,6
85%	38,10	127,8
100%	22,18	74,39
Propileno glicol		
100%	55,70	186,8

Ao comparar os dados obtidos a partir da equação de Apelblat (Tabela 3.8) e do modelo lh (Tabela 3.3), é possível observar que não estão em concordância. O sistema água-etanol 100% (em massa) apresentou a menor variação de entalpia para a equação de Apelblat, porém apresentou a segunda maior variação de entalpia no modelo lh. Em contrapartida, o mesmo sistema apresentou, em ambos os modelos, o menor valor de desordem ou de desvio da idealidade. Para a equação de Apelblat, o sistema água-etanol 50% apresentou a maior variação de entalpia e de desordem do sistema, o que é observado no modelo lh, o sistema água-etanol 50% também apresenta o maior valor de desordem, mas não a maior variação de entalpia.

É importante também observar que, para os dados obtidos a partir da equação de Apelblat (Tabela 3.8), ao aumentar a quantidade de etanol no sistema, ocorre a diminuição da variação de entalpia e de desordem no sistema, com exceção para o sistema água-etanol 85% (em massa).

Para os dados experimentais, a variação da entropia  $\Delta H_{\text{sol}}$  pode ser calculada a partir da equação de Van't Hoff modificada acrescentando a temperatura harmônica a fim de minimizar erros (HOLGUÍN *et al.*, 2011), como mostra a Equação 3.10.

$$\Delta H = -R \left( \frac{\partial \ln x}{\partial \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right)} \right)_p \quad (\text{Equação 3.10})$$

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum_i^n \left( \frac{1}{T} \right)} \quad (\text{Equação 3.11})$$

Na prática,  $\Delta H_{\text{sol}}$  é calculada (Equação 3.12) a partir da inclinação do gráfico da Figura 3.7,  $\ln x$  por  $(1/T - 1/T_{hm})$ , exposto a seguir.

$$\Delta H = -R * \text{Inclinação} \quad (\text{Equação 3.12})$$

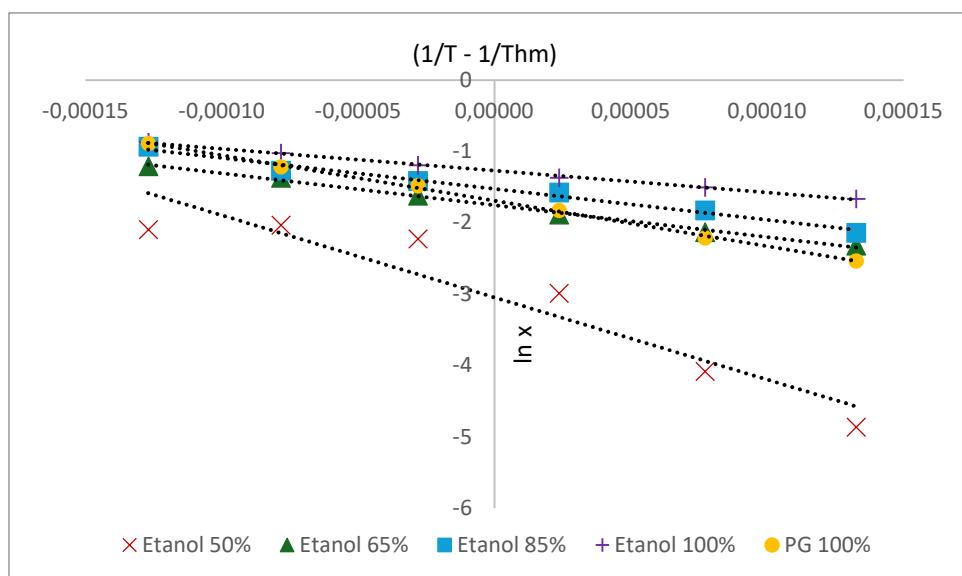


Figura 3.7: Gráfico de  $\ln x$  por  $(1/T-1/Thm)$ .

De acordo com Jiménez e Martínez (2006),  $\Delta G$  e  $\Delta S$  podem ser calculados a partir das Equações 3.13 e 3.14, respectivamente.

$$\Delta G = -RT * \text{Interseção} \quad (\text{Equação 3.13})$$

$$\Delta S = \frac{(\Delta H_{sol} - \Delta G_{sol})}{T_{hm}} \quad (\text{Equação 3.14})$$

Já as contribuições relativas da entalpia ( $\% \zeta_H$ ) e a da entropia ( $\% \zeta_{TS}$ ) da solução são calculadas pelas Equações 3.15 e 3.16 abaixo.

$$\% \zeta_H = \frac{|\Delta H_{sol}|}{|\Delta H_{sol}| + |T\Delta S_{sol}|} \quad (\text{Equação 3.15})$$

$$\% \zeta_{TS} = \frac{|T\Delta S_{sol}|}{|\Delta H_{sol}| + |T\Delta S_{sol}|} \quad (\text{Equação 3.16})$$

Os resultados estão expostos na Tabela 3.8.

Observando os dados da Tabela 3.8, é possível dizer que o processo de solubilização do ibuprofeno é endotérmico, visto que os valores de  $\Delta H$  são positivos e é confirmado pelo aumento da temperatura resultando em maior solubilidade. Além disso, pode-se afirmar que a formação de solução é um processo termodinamicamente favorecido ainda que limitado pela entalpia endotérmica, devido os valores positivos de  $\Delta S$  (HOLGUIN *et al.*, 2011; OU *et al.*, 2020; SHAKEEL *et al.*, 2013). Os valores de  $\Delta G$  também são positivos para ambos os solventes em todas as condições e indicam que a solubilização não ocorre de maneira espontânea e quanto

maior o  $\Delta G$ , menor a solubilidade (SUN *et al.*, 2021). As contribuições da entalpia são maiores que a da entropia e, portanto, a entalpia conduz o processo.

Tabela 3.8: Funções termodinâmicas do sistema água-etanol e propileno glicol puro a partir dos dados experimentais a 298,15 K.

Solvente (% m/m)	$\Delta H_{sol}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G_{sol}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S_{sol}$ (J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	% $\zeta_H$	% $\zeta_{TS}$
Sistema água-etanol					
50%	95,83	7,551	284,4	53,06	46,94
65%	37,20	4,344	105,8	54,10	45,90
85%	36,11	3,777	104,2	53,76	46,24
100%	25,49	3,143	71,98	54,29	45,71
Propileno glicol					
100%	53,01	4,467	156,4	53,20	46,80

Ao calcular os dados da Tabela 3.9 do sistema água-etanol 100% e propileno glicol puro para a temperatura 303,15 K, é possível perceber que estão em concordância com os dados obtidos por Manrique e Martínez (2007) e Manrique, Pacheco e Martínez (2008), conforme Tabela 3.9 abaixo.

Tabela 3.9: Funções termodinâmicas do sistema água-etanol 100% e do propileno glicol a 303,15 K deste trabalho, de Manrique e Martínez (2007) e de Manrique, Pacheco e Martínez (2008).

Solvente (% m/m)	$\Delta H_{sol}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G_{sol}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S_{sol}$ (J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	% $\zeta_H$	% $\zeta_{TS}$	Referência
Etanol						
	25,49	3,195	71,81	53,87	46,13	Este trabalho Manrique e Martínez (2007)
100%	23,1	3,20	65,8	53,7	46,3	
Propileno glicol						
	53,01	4,542	156,1	52,79	47,21	Este trabalho Manrique, Pacheco e Martínez (2008)
100%	42,6	5,07	123,8	53,2	46,8	

Entre os sistemas apresentados, o sistema água-etanol 100% (em massa) apresentou o menor valor de  $\Delta H$ , e também o menor valor de  $\Delta G$ , correspondendo ao sistema com maior solubilidade ( $x=0,41937$  a 50 °C), e o sistema água-etanol 50% apresentou o maior valor de  $\Delta H$  e  $\Delta G$  e as menores solubilidades. Dessa forma, pode-se afirmar que o sistema água-etanol 100% é mais favorecido energeticamente para a dissolução do ibuprofeno, já o sistema água-etanol 50% é menos favorecido energeticamente e, por isso, apresenta menor solubilidade.

### 3.4.4 Caracterização do sólido

A partir da análise de difração de raios-x do ibuprofeno nos diferentes sistemas, observa-se pequenas diferenças nos difratogramas, Figura 3.8. Os picos de 6°, 12°, 15°, 41° e 45° aparecem em outros sistemas, mas não no difratograma do sistema água-etanol 50%, por exemplo. Já os picos de 15°, 36° e 45° não estão presentes no difratograma do sistema água-etanol 65%. O sistema água-etanol 85% e etanol puro são os que mais se assemelham, entretanto ainda possuem picos diferentes, o pico de 39° aparece apenas no sistema água-etanol 85%, e em nenhum outro sistema, e os picos de 36° e 41° aparecem no difratograma do sistema água-etanol 85% e não aparecem no do etanol puro. Essas diferenças entre os difratogramas podem indicar que há diferentes sólidos em equilíbrio nos sistemas.

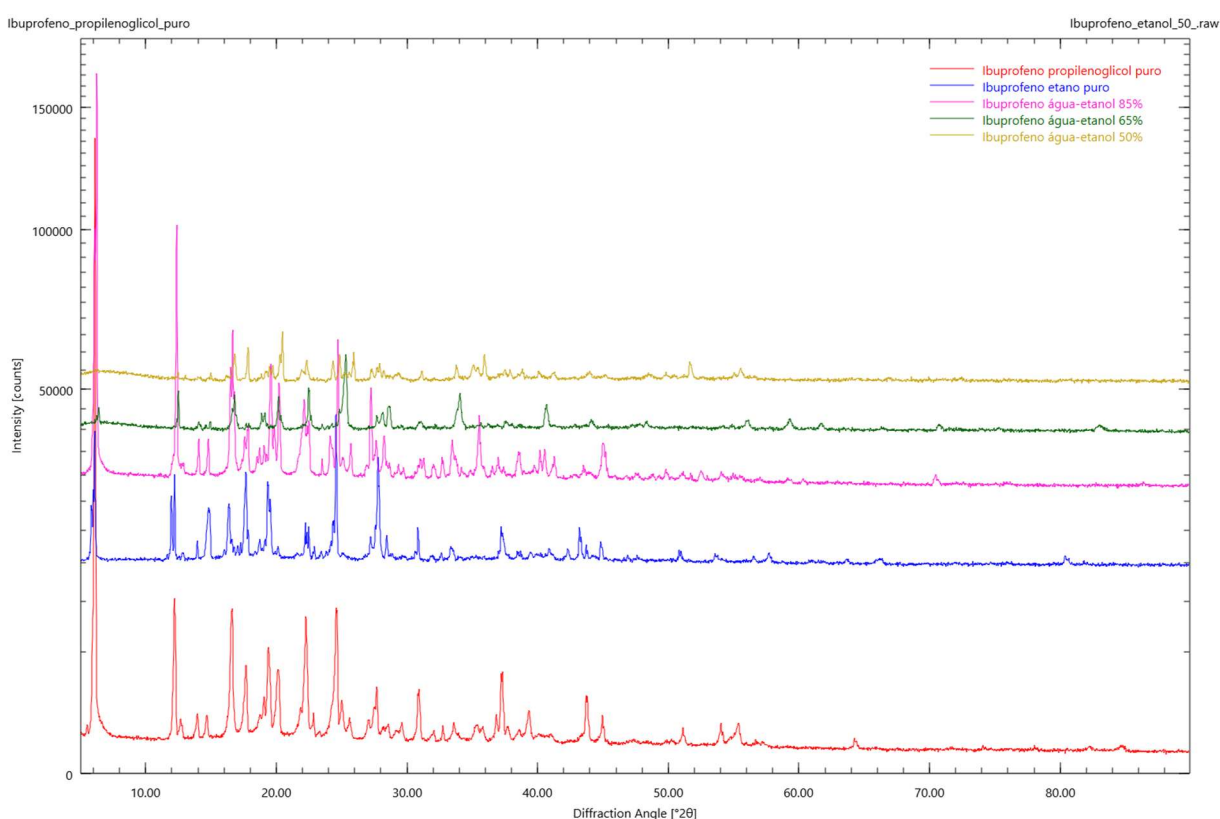


Figura 3.8: Difração de raios-x do ibuprofeno no sistema água-etanol 50%, no sistema água-etanol 65%, no sistema água-etanol 85%, em etanol puro e em propileno glicol puro.

De acordo com os difratogramas de Phadnis e Suryanarayanan (1997) e de Alves (2012) do (S)-ibuprofeno e do (R,S)-ibuprofeno, nenhum dos sistemas estudados se assemelham totalmente ao enantiômero ou ao (R,S)-ibuprofeno. Existem algumas semelhanças, como o pico característico de 6° do (R,S)-ibuprofeno presente em todos os sistemas, com exceção do sistema água-etanol 50%, e alguns também apresentam o “pico duplo” próximo de 15°. Apesar de nenhum sistema apresentar o pico característico do (S)-ibuprofeno em 7° e em 21°, existe a possibilidade de estar presente nos sistemas uma mistura com diferentes proporções do (S)-ibuprofeno e do (R,S)-ibuprofeno. Além disso, era esperado que o ibuprofeno

utilizado fosse uma mistura racêmica, visto que ele é produzido industrialmente como uma mistura racêmica (Ramukutty e Ramachandran, 2012).

Por conta dessas diferenças entre o padrão de raios-X de todas as amostras, é possível inferir que cada solvente, ou mistura de solventes, utilizado tem um sólido, ou uma mistura de sólidos, específico em equilíbrio com a solução, de modo que o ajuste de modelos termodinâmicos com diferentes conjuntos de parâmetros para cada solvente se justifica.

A Figura 3.9 apresenta as imagens obtidas por microscopia óptica dos cristais de ibuprofeno no sistema água-etanol nas composições de 50% a 100% de etanol em massa. É possível perceber semelhanças de hábitos dos cristais apresentados nas figuras A, B, C e D. Sendo assim, as imagens não permitem supor uma mudança de estrutura dos cristais e não é possível confirmar a partir delas se existe de fato uma mistura com diferentes proporções do (*S*)-ibuprofeno e do (*R,S*)-ibuprofeno.

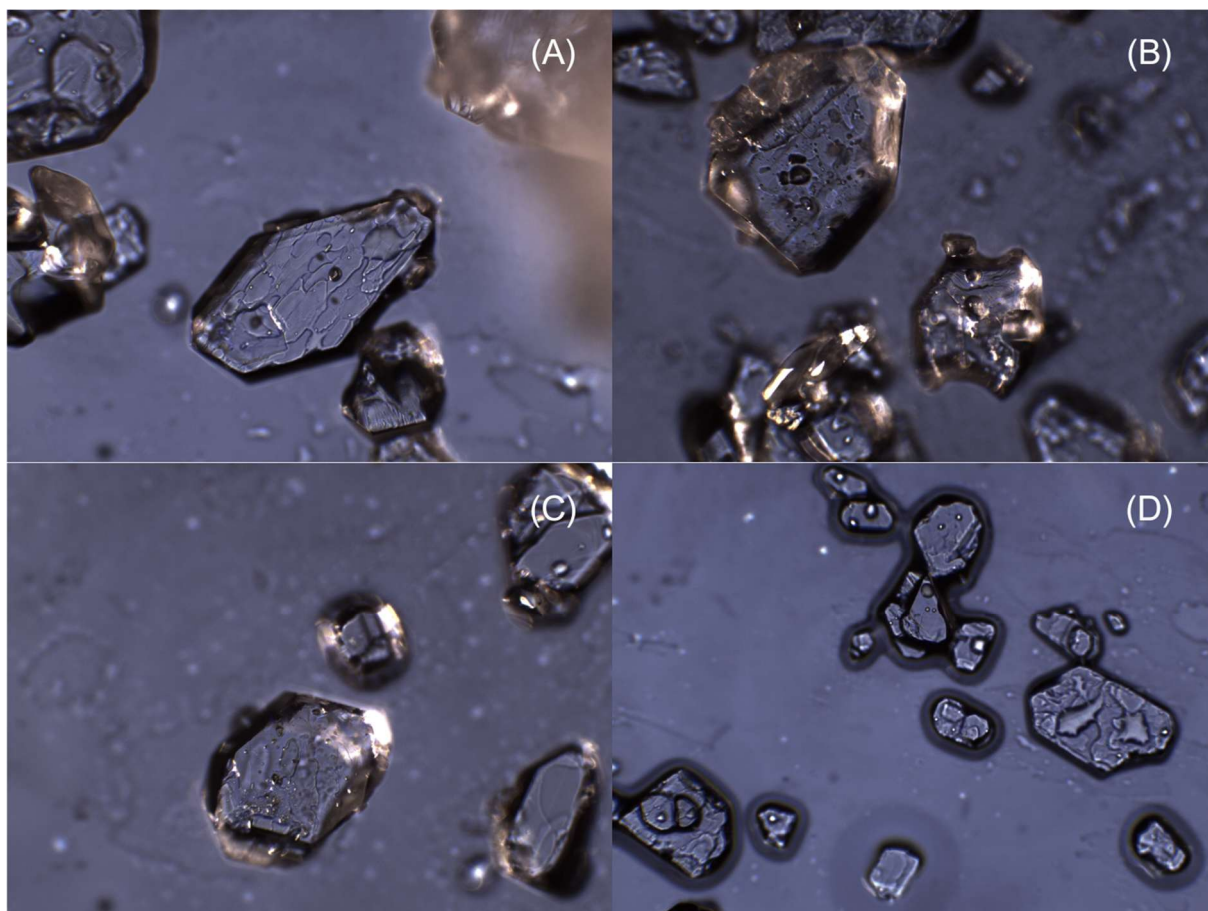


Figura 3.9: Microscopias ópticas com ampliação de 100x dos cristais de ibuprofeno no sistema água-etanol 50% (A), água-etanol 65% (B), água-etanol 85% (C) e etanol puro (D).

A Figura 3.10 apresenta as imagens obtidas por microscopia óptica dos cristais de ibuprofeno em propileno glicol puro com ampliação de 100x (A) e 400x (B) e a

imagem A e B também apresentam semelhanças de hábitos dos cristais em relação às imagens da Figura 3.9.

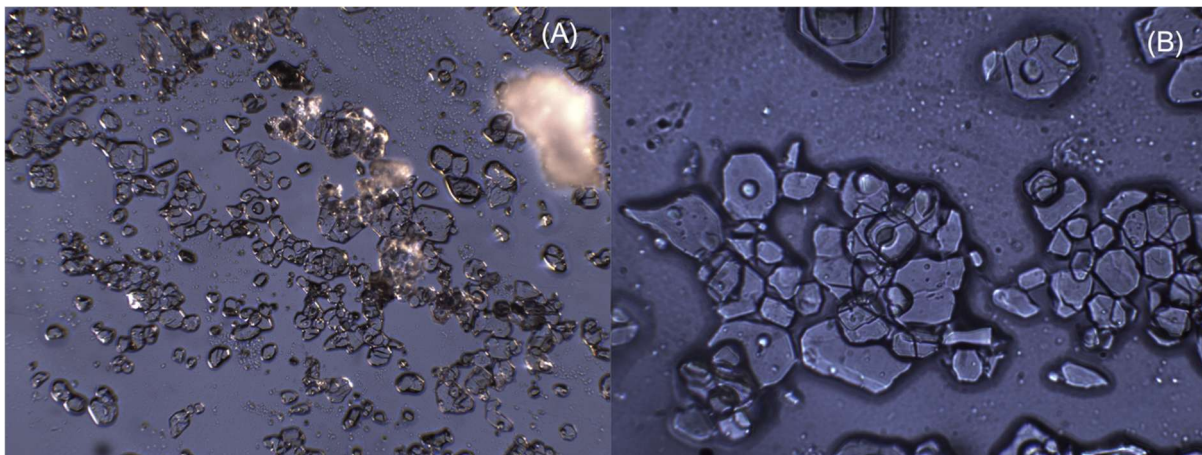


Figura 3.10: Microscopias ópticas dos cristais de ibuprofeno em propileno glicol puro com ampliação de 100x (A) e 400x (B).

### 3.5 Conclusão

Foi possível observar que a maior solubilidade foi para o etanol puro e que a solubilidade do ibuprofeno aumentou com o aumento da temperatura para ambos os solventes. O sistema água-etanol atingiu a maior solubilidade na composição de 100% a 50 °C. Os modelos termodinâmicos apresentam boas correlações e Apelblat apresentou os menores valores de RAD, RMSD e AAD para todas as condições. Entre o modelo de Wilson 1 e 2, de maneira geral nenhum se ajustou bem, mas a baixas temperaturas o Wilson 1 apresentou melhor ajuste e foi possível perceber que o modelo de Wilson se ajusta bem apenas para solventes puros.

O processo de solubilização foi considerado endotérmico, com alta desordem e não espontâneo, por apresentar valores de  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  e  $\Delta G$  positivos para todas as condições estudadas, e conduzido pela entalpia.

Os difratogramas mostraram que nenhum dos sistemas estudados se assemelham totalmente ao enantiômero (S)-ibuprofeno ou (R)-ibuprofeno nem ao (R,S)-ibuprofeno e que pode existir uma mistura com diferentes proporções do (S)-ibuprofeno e do (R,S)-ibuprofeno nos sistemas. A microscopia óptica indicou hábitos de cristais semelhantes entre os cristais do sistema água-etanol (para todas as composições) e do propileno glicol puro, diferentemente do que foi observado nos difratogramas.

### Referências

ALVES, A. A. S. **Investigação de co-cristais de (R,S)- e (S)-Ibuprofeno**. 2012. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012.

APELBLAT, A.; MANZUROLA, E. Solubilities of L-aspartic, DL-aspartic, DL-glutamic, p-hydroxybenzoic, o-anistic, p-anistic, and itaconic acids in water from T = 278 to T = 345 K. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 29, p. 1527-1533, 1997. DOI: <<https://doi.org/10.1006/jcht.1997.0267>>

APELBLAT, A.; MANZUROLA, E. Solubilities of o-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic and p-toluic, and magnesium-DL-aspartate in water from T = (278 to 348) K. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 31, p. 85–91, 1999. DOI: <<https://doi.org/10.1006/jcht.1998.0424>>

BUCHOWSKI, H.; KSIAZCZAK, A.; PIETRZYK, S. Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogen-bonding solids. **Journal of Physical Chemistry**, v. 84, p. 975–979, 1980. DOI: <<https://doi.org/10.1021/j100446a008>>

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 & Engineering Data**, v. 58, p. 3039–3045, 2013. DOI: <<https://doi.org/10.1021/je400471m>>

CYSEWSKI, P.; JELINSKI, T.; PRZYBYLEK, M.; MAI, A.; KULAK, J. Experimental and machine-learning-assisted design of pharmaceutically acceptable deep eutectic solvents for the solubility improvement of non-selective COX inhibitors ibuprofen and kKetoprofen. **Molecules**, v. 29, p 1-19, 2024. DOI: (2024) 1-19, <<https://doi.org/10.3390/molecules29102296>>

DRUGBANK. **Ibuprofen**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB01050>> Acesso em 18 julho 2024

GMEHLING, J.; ONKEN, U. **Vapor-liquid equilibrium data collection**. 2. ed. Frankfurt: DECHEMA, 1991.

HASSANEIN, A.; M. HASSE, M.; S. ENDERS, S. Phase Equilibria of the System Drug + Water. **J. Chem. Eng. Data**, v. 56, p. (2011) 1356–1365, 2011. DOI: <<https://doi.org/dx.doi.org/10.1021/je101163y>>

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**, v. 10, p. 1101-1109, 2006a. DOI: <<https://doi.org/10.1021/op060073o>>

HOJJATI, H.; ROHANI, S. Measurement and prediction of solubility of paracetamol in water-isopropanol solution. Part 2. Prediction. **Organic Process Research & Development**, v. 10, p. 1110-1118, 2006b. DOI: <<https://doi.org/10.1021/op060074g>>

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**, v. 40, p. 1987–1999, 2011. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s10953-011-9769-0>>

JIMÉNEZ, J. A.; MARTÍNEZ, E. Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures. **Journal of the**

**Brazilian Chemical Society**, v. 17, p. 125-134, 2006. DOI:  
<<https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000100018>>

LOMBA, L.; GARRALAGA, M. P.; WERNER, A.; GINER, B.; BAPTISTA, P. M.; SÁNCHEZ-ROMERO, N. Ibuprofen solubility and cytotoxic study of deep eutectic solvents formed by xylitol, choline chloride and water. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 82, p. (2023) 1-12, 2023. DOI:  
<<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104327>>

MANRIQUE, J.; MARTÍNEZ, F. Solubility of ibuprofen in some ethanol + water cosolvent mixtures at several temperatures. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, p. 344-354, 2007. ISSN 0326-2383

MANRIQUE, Y. J.; PACHECO, D. P.; MARTÍNEZ, F. Thermodynamics of mixing and solvation of ibuprofen and naproxen in propylene glycol + water cosolvent mixtures. **Journal of Solution Chemistry**, v. 37, p. 165–181, 2008. DOI:  
<<https://doi.org/10.1007/s10953-007-9228-0>>

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2025). PubChem Annotation Record for , **IBUPROFEN**, Source: Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>> Acesso em: 18 julho 2024

ORYE, R. V.; PRAUSNITZ, J. M. Multicomponent equilibria: with the Wilson equation. **Industrial & Engineering Chemistry**, v. 57, p. 18–26, 1965. DOI:  
><https://doi.org/10.1021/ie50665a005><

OU, R. P.; WANG, X. X.; LU, D. Q.; YE, H. Determination and correlation of solubility of carvedilol in six pure solvents and three binary solvent mixtures at T = 278.15–313.15 K. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 65, p. 3472-3481, 2020. DOI: <<https://dx.doi.org/10.1021/acs.jced.0c00040>>

PERLOVICH, G. L.; KURKOV, S. V.; KINCHIN, A. N.; BAUER-BRANDL, A. Solvation and hydration characteristics of ibuprofen and acetylsalicylic acid. **AAPS PharmSci**, v. 6, p. 1-9, 2004. DOI: <<https://doi.org/10.1208/ps060103>>

PHADNIS, N. V.; SURYANARAYANAN, R. Simultaneous Quantification of an Enantiomer and the Racemic Compound of Ibuprofen by X-ray Powder Diffractometry. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 9, p. 1176-1180, 1997. DOI:  
<<https://doi.org/10.1023/A:1012198605891>>

RAMUKUTTY, S.; RAMACHANDRAN, E. Growth, spectral and thermal studies of ibuprofen crystals. **Cryst. Res. Technol.**, v. 47, n. 1, p. 31-38, 2012. DOI:  
<<https://doi.org/10.1002/crat.201100394>>

SCHWARTZ, A. M.; MYERSON, A. S. **Solutions and solution properties**. Em: Handbook of Industrial Crystallization. 2. ed. Butterworth-Heinemann, 2002. p. 1–31.

SHAKEEL, F.; ALANAZI, F. K.; ALSARRA, I. A.; HAQ, N. Solubilization behavior of paracetamol in Transcutol–water mixtures at (298.15 to 333.15) K. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 58, p. 3551–3556, 2013. DOI:  
<<https://dx.doi.org/10.1021/je4008525>>

SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C.; ABBOTT, M. M.; QUEIROZ, E. M. **Introdução à termodinâmica da engenharia química**. 1. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SUN, X.; WANG, X.; SUN, Q.; YU, S.; XUE, F. Solid-liquid phase equilibrium and thermodynamic properties analysis of 1,3,5-tribromobenzene in sixteen kinds of organic mono-solvents. **Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 193, p. 1-10, 2024. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jct.2024.107265>>

WANG, M.; SORIANO, A. N.; CAPARANGA, A. R.; LI, M. Binary mutual diffusion coefficient of aqueous solutions of propylene glycol and dipropylene glycol. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 41, p. 279–285, 2010. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jtice.2009.09.001>>

WILSON, G. M. Vapor-liquid equilibrium. XI. A new expression for the excess free energy of mixing. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, p. 127-130, 1964. DOI: <<https://doi.org/10.1021/ja01056a002>>

WU, H.; DANG, L.; WEI, H. Solid–liquid phase equilibrium of nicotinamide in different pure solvents: measurements and thermodynamic modeling. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, p. 1707-1711, 2014. DOI: <<https://dx.doi.org/10.1021/ie403628d>>

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 & Engineering Chemistry Research**, v. 52, p. 2477–2485, 2013. DOI: <<https://dx.doi.org/10.1021/ie303015m>>

#### 4. CONCLUSÃO

Para todos os compostos estudados, houve aumento da solubilidade com o aumento da temperatura no intervalo de temperaturas estudado. Para a arginina, a maior solubilidade observada entre os sistemas estudados foi para o sistema água-propileno glicol, sendo na composição de 30% a 50 °C. Para o glutamato, maior solubilidade foi para a água pura, seguindo a ordem água pura > água-propileno glicol > água-etanol, e o sistema água-propileno glicol e água-etanol atingiram a maior solubilidade na composição de 15% a 50 °C. Para o ibuprofeno, a maior solubilidade foi para o etanol puro, o sistema água-etanol atingiu a maior solubilidade na composição de 100% a 50 °C e o sistema água-propileno glicol também a 50 °C.

Em relação aos modelos termodinâmicos, eles apresentam boas correlações e Apelblat apresentou os menores valores de RAD, RMSD e AAD para todas as condições e para todos os compostos. Em relação ao modelo de Wilson para o ibuprofeno, de maneira geral nenhum se ajustou bem, mas Wilson 1 apresentou um melhor ajuste aos dados experimentais a baixas temperaturas e observou-se que o modelo de Wilson se ajusta bem apenas para solventes puros.

O processo de solubilização dos três compostos foi considerado endotérmico, com alta desordem e não espontâneo, por apresentar valores de  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  e  $\Delta G$  positivos para todas as condições estudadas,  $\Delta S$  negativo apenas para a água pura no caso do glutamato, e conduzido pela entalpia.

Em relação à caracterização do sólido, de acordo com o DRX, para a arginina é possível que exista duas formas diferentes em equilíbrio e esse arranjo da arginina em diferentes estruturas cristalinas para os diferentes sistemas solvente pode explicar as diferenças de variação da solubilidade em função do aumento do cossolvente orgânico no sistema solvente. A microscopia óptica apresentou diferenças em relação ao DRX, em que os sistemas água-etanol 15%, água-etanol 30% e água-propileno glicol 15% apresentaram hábitos de cristais semelhantes entre si e diferentes em relação ao sistema água-propileno glicol 30% e em água pura, essas diferenças podem ser explicadas por uma possível recristalização.

Para o glutamato, também é possível que exista diferentes sólidos em equilíbrio nos sistemas estudados devido as diferenças observadas nos difratogramas, entretanto todos os sistemas solventes apresentaram hábitos de cristais semelhantes.

Para o ibuprofeno, os sólidos em equilíbrio nos sistemas estudados não se assemelham totalmente ao enantiômero (S)-ibuprofeno ou (R)-ibuprofeno, nem ao (R,S)-ibuprofeno e pode ser que exista uma mistura com diferentes proporções do (S)-ibuprofeno e do (R,S)-ibuprofeno nos sistemas. A microscopia óptica indicou uma semelhança de hábitos de cristais entre o sistema água-etanol, em todas as composições, e do propileno glicol puro, e, por isso, não foi possível supor uma mudança de estrutura a partir das imagens.

A partir deste trabalho, foi possível determinar e analisar a solubilidade dos três compostos nos sistemas solventes, conseguiu-se determinar os valores de solubilidade experimental em cada sistema, comparar a solubilidade experimental com os modelos termodinâmicos e ainda analisar os sólidos através da difração de raios-x e da microscopia óptica.

Além disso, a solubilidade impacta na eficiência de absorção de fármacos e é importante para a formulação de proteínas, portanto o presente trabalho é bastante relevante nessa área, fornecendo dados de solubilidade experimental da arginina, do glutamato de sódio e do ibuprofeno em sistemas solventes contendo água e etanol ou propileno glicol e ajustando a modelos termodinâmicos amplamente utilizados. Especialmente no caso do glutamato de sódio, em que até onde foi possível buscar, trabalhos sobre o estudo da solubilidade em solventes como etanol e propileno glicol não foram encontrados, este trabalho consegue preencher a lacuna.

## 5. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Perguntas e respostas - IFA**. 2021. Disponível em:

<<https://antigo.anvisa.gov.br/documents/3395623/0/Perguntas+e+respostas+-+IFA/3f1a139a-b758-4a12-8ea2-499408d3efc2>> Acesso em 18 mar 2024.

BONGIOANNI, A.; BUENO, M. S.; MEZZANO, B. A.; LONGHI, M. R.; GARNERO, C. Amino acids and its pharmaceutical applications: A mini review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 613, p. 1-13, 2022. DOI:

<<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121375>>

BRAGA, D.; GREPIONI, F.; MAINI, L. The growing world of crystal forms. **Chem. Commun**, v. 46, p. 6232-6242, 2010. DOI: <<https://doi.org/10.1039/C0CC01195A>>

GONZAGA, E. V. **Formas sólidas dos Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFA) doxazosina e fluconazol e seu impacto em propriedades farmacêuticas**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2019.

H. 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**, v. 10, p. 1101-1109, 2006a. DOI: <<https://doi.org/10.1021/op060073o>>

H. HOJJATI, H.; ROHANI, S. Measurement and Prediction of Solubility of Paracetamol in Water-Isopropanol Solution. Part 2. Prediction. **Organic Process Research & Development**, v. 10, p. 1110-1118, 2006b. DOI: <<https://doi.org/10.1021/op060074g>>

JOUYBAN, A. Review of the Cosolvency Models for Predicting Drug Solubility in Solvent Mixtures: An Update. **J Pharm Pharm Sci**, v. 22, p. 466-485, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.18433/jpps30611>>

LEE, J. L.; CHONG, G. H.; KANNO, A.; OTA, M.; GUO, H.; SMITH JR, R. L. Local composition-regular solution theory for analysis of pharmaceutical solubility in mixed-solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 397, p. 1-10, 2024. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124012>>

LIN, G.; ZHANG, J.; CHENG, J. **Overview of Chirality and Chiral Drugs**. Em: YOU, Q.; CHENG, J. Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action. 1 ed. John Wiley & Sons, Inc, p. 1, 2011. DOI: <<https://doi.org/10.1002/9781118075647.ch1>>

MIRMEHRABI, M.; ROHANI, S.; PERRY, L. Thermodynamic Modeling of Activity Coefficient and Prediction of Solubility: Part 2. Semipredictive or Semiempirical Models. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 4, p. 798-809, 2006. DOI: <<https://doi.org/10.1002/jps.20576>>

NOGUEIRA, L. P. P.; RAFFIN, F. N.; AYALA, A, P. X-ray diffraction applied to the characterization of the fixed dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Em: **Proceedings of the International Symposium on**

**Crystallography [Blucher Physics Proceedings, v.1, n.3].** São Paulo: Blucher, 2015. ISSN 2358-2359, DOI: <[10.5151/phypro-sic100-029](https://doi.org/10.5151/phypro-sic100-029)>

RUETHER, F.; SADOWSKI, G. Modeling the Solubility of Pharmaceuticals in Pure Solvents and Solvent Mixtures for Drug Process Design. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 11, p. 4205-4215, 2009. DOI: <<https://doi.org/10.1002/jps.21725>>

SHAN, N.; PERRY, M. L.; WEYNA, D. R.; ZAWOROTKO, M. J. Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol**, v. 10, n. 9, p. 1255-1271, 2014. DOI: <<https://doi.org/10.1517/17425255.2014.942281>>

SVERSUT, R. A.; KASSAB, N. M.; SILVA, L. C. O.; ANTONIO, S. G.; SALGADO, H. R. N. **Caracterização físico-química do estado sólido de ingredientes farmacêuticos ativos.** 2019. 71ª Reunião Anual da SBPC. UFMS. Campo Grande, 2019.

VIOGLIO, P. C.; CHIEROTTI, M. R; GOBETTO, R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 86-110, 2017. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.001>>

WAN, Y.; LI, Y.; CHEN, K.; LI, C.; LI, F.; GAO, X.; LV, M.; HE, H. Investigation on solid–liquid equilibrium behavior of 4-cyanobenzoic acid in fourteen mono-solvents: Determination, correlation, molecular simulation and thermodynamic analysis. **Journal of Molecular Liquids**, v. 391, p. 1-18, 2023. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.123184>>

YUAN, Z.; WANG, L.; WU, M. NIU, Y.; MENG, Y.; RUAN, X.; HE, G.; JIANG, X. Confined liquid crystallization governed by electric field for API crystal polymorphism screening and massive preparation. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 664, p. 74-83, 2024. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2024.02.215>>