

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA

CAROLINA YAGUINUMA

**ESTUDO TERMODINÂMICO UTILIZANDO A
EQUAÇÃO PC-SAFT PARA PREVER A
SOLUBILIDADE DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS**

SÃO CARLOS - SP
2025

CAROLINA YAGUINUMA

**ESTUDO TERMODINÂMICO UTILIZANDO A EQUAÇÃO PC-SAFT PARA PREVER A
SOLUBILIDADE DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de bacharel em engenharia química.

Orientador: João Paulo Silva Queiroz

São Carlos-SP
2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Yaguinuma, Carolina

Estudo termodinâmico utilizando a equação PC-SAFT para prever a solubilidade de compostos farmacêuticos / Carolina Yaguinuma -- 2025. 40f.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos

Orientador (a): João Paulo Silva Queiroz

Banca Examinadora: Ernesto Antonio Urquieta-Gonzalez, João Paulo Silva Queiroz, Felipe Fernando Furlan

Bibliografia

1. PC-SAFT. 2. Solubilidade. 3. Fármacos. I. Yaguinuma, Carolina. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Engenharia Química

Folha de aprovação

Assinatura dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Trabalho de Conclusão de Curso do candidato Carolina Yaguinuma, realizada em 14/02/2025:

Professor da Disciplina - Prof. Dr. Ernesto Antonio Urquieta-Gonzalez
Departamento de Engenharia Química – Universidade Federal de São Carlos

Professor Orientador - Prof. Dr. João Paulo Silva Queiroz
Departamento de Engenharia Química – Universidade Federal de São Carlos

Professor Convidado – Prof. Dr. Felipe Fernando Furlan
Departamento de Engenharia Química – Universidade Federal de São Carlos

In memoriam Leila Mizue Kagohara

AGRADECIMENTO

Agradeço à minha família, Nelson, Leila, Gui, tia Ya, família Kagohara e Yaguinuma, por terem feito parte da minha construção pessoal e por sempre me apoiarem. Em especial a minha mãe, que sinto saudades todos os dias, e me inspira a ser mais forte sempre.

Agradeço ao meu namorado, Gabriel, por transformar os meus dias e estar ao meu lado em todos os momentos, cuidar de mim e permitir construir a nossa vida juntos.

Agradeço aos meus amigos e colegas da UFSCar, e amigas, Julia e Débora, que estiveram comigo desde o primeiro dia, e que tornaram todo esse processo da faculdade mais leve, divertido e memorável. Foi um privilégio ter compartilhado esse momento de vida com vocês.

Agradeço à Operação Natal, por ter me apresentado amigos e pessoas especiais e por ter plantado em mim uma esperança que sempre carregarei. Agradeço em especial à Pequi, Lusca e MR que me inspiram a ser uma pessoa melhor.

Agradeço ao PET-EQ por ter me permitido participar de projetos especiais, e por me proporcionar amigos para a vida.

Agradeço à AEQ por ter sido a porta de entrada para os meus primeiros anos na faculdade, me proporcionar momentos de descontração e me permitir criar laços até hoje.

Agradeço à UFSCar pela formação e conhecimento compartilhado durante esses anos, e por todos os desafios que me moldaram como profissional.

Agradeço ao Prof. João Paulo, por ter me orientado na iniciação científica e neste trabalho, com paciência e dedicação.

RESUMO

A solubilidade de fármacos em diferentes solventes é um parâmetro crucial para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas eficazes, além de ser fundamental para a otimização e compreensão dos processos de cristalização. Na indústria farmacêutica, a cristalização é uma das principais operações unitárias para purificação de ingredientes farmacêuticos ativos. O objetivo deste trabalho é estudar a aplicação da equação de estado avançada PC-SAFT (Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory) no cálculo da solubilidade de fármacos em diferentes solventes. A equação PC-SAFT requer cinco parâmetros para cada substância pura associativa, e parâmetros de interação binária para misturas, que foram obtidos com base em dados da literatura. A metodologia do trabalho consistiu na implementação da equação em um código estruturado em Python, que possui sintaxe simples e ampla biblioteca de funções matemáticas. Após a estimativa da propriedade pela equação, os resultados previstos de solubilidade foram comparados com dados experimentais, obtidos em referências bibliográficas. Como resultado, obteve-se que foi possível prever a solubilidade de fármacos em diferentes solventes e temperaturas. Porém, estas apresentaram divergências em relação aos dados experimentais, que variaram de 0,19% a 689,52%. Tais diferenças indicam a necessidade de ajustes nos parâmetros da equação de acordo com cada mistura, evidenciando as complexas interações moleculares dos compostos. Além da previsão de solubilidade, foram geradas curvas de solubilidades para os fármacos em solventes, que apresentaram tendência similar aos resultados experimentais, porém com divergências de valores. Portanto, conclui-se que a equação PC-SAFT possui potencial para prever propriedades de substâncias complexas, e também oferece oportunidades de aprimoramento em seus parâmetros de associação, que variam em função dos compostos, da mistura e suas interações. Além disso, a ferramenta desenvolvida mostrou-se funcional na previsão de propriedades de soluções.

Palavras-chave: PC-SAFT; solubilidade; Python; fármacos; modelo termodinâmico; equação avançada; cristalização.

ABSTRACT

The solubility of drugs in different solvents is a critical parameter for the development of effective pharmaceutical formulations, as well as for the optimization and understanding of crystallization processes. In the pharmaceutical industry, crystallization is one of the main unit operations for the purification of active pharmaceutical ingredients. The aim of this work is to study the application of the advanced PC-SAFT (Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory) equation of state in calculating the solubility of drugs in different solvents. The PC-SAFT equation requires five parameters for each pure associative substance, and binary interaction parameters for mixtures, which were obtained from literature data. The methodology of the work consisted of implementing the equation in a code structured in Python, which has simple syntax and a large library of mathematical functions. After estimating the property using the equation, the predicted solubility results were compared with experimental data obtained from bibliographical references. As a result, it was possible to predict the solubility of drugs in different solvents and temperatures. However, they differed from the experimental data, ranging from 0.19% to 689.52%. These differences indicate the need to adjust the parameters of the equation according to each mixture, highlighting the complex molecular interactions of the compounds. In addition to the solubility prediction, solubility curves were generated for the drugs in solvents, which showed a similar trend to the experimental results, but with divergent values. Therefore, it can be concluded that the PC-SAFT equation has the potential to predict the properties of complex substances, and also offers opportunities for improvement in its association parameters, which vary depending on the compounds, the mixture and their interactions. In addition, the tool developed proved to be functional in predicting the properties of solutions.

Keyword: PC-SAFT; solubility; Python; pharmaceuticals; thermodynamic model; advanced equation; crystallization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1.	Curva de solubilidade	15
Figura 2.2.	Contribuições presentes na equação PC-SAFT.	18
Figura 3.1.	Fluxograma do cálculo realizado pela ferramenta construída neste trabalho	25
Figura 4.1.	Solubilidade do paracetamol em diferentes solventes.	27
Figura 4.2.	Distribuição eletrônica molecular do paracetamol	28
Figura 4.3.	Solubilidade do ibuprofeno em diferentes solventes.	29
Figura 4.4.	Distribuição eletrônica molecular do ibuprofeno	30
Figura 4.5.	Solubilidade da lovastatina em diferentes solventes.	31
Figura 4.6.	Distribuição eletrônica molecular da lovastatina	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1.	Parâmetros da PC-SAFT para as substâncias puras associativas, solutos e solventes	20
Tabela 3.2.	Propriedades químicas dos solutos	20
Tabela 3.3.	Massa molar dos solventes	20
Tabela 3.4.	Solubilidade experimental para a solução de paracetamol e etanol	21
Tabela 3.5.	Solubilidade experimental para a solução de paracetamol e acetona	21
Tabela 3.6.	Solubilidade experimental para a solução de paracetamol e acetato de etila	22
Tabela 3.7.	Solubilidade experimental para a solução de ibuprofeno e etanol	22
Tabela 3.8.	Solubilidade experimental para a solução de ibuprofeno e isopropanol	22
Tabela 3.9.	Solubilidade experimental para a solução de lovastatina e etanol	23
Tabela 3.10.	Solubilidade experimental para a solução de lovastatina e acetato de etila	23
Tabela 4.1.	Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de paracetamol e etanol	26
Tabela 4.2.	Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de paracetamol e acetona	27
Tabela 4.3.	Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de paracetamol e acetato de etila	27
Tabela 4.4.	Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de ibuprofeno e etanol	29
Tabela 4.5.	Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de ibuprofeno e isopropanol	29
Tabela 4.6.	Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de lovastatina e etanol	30
Tabela 4.7.	Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de lovastatina e etil acetato	31

LISTA DE SIGLAS

PC-SAFT Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory
NIST National Institute Of Standards And Technology

LISTA DE SÍMBOLOS

a^{assoc}	Termo de contribuição de forças de associação PC-SAFT
a^{disp}	Termo de contribuição de forças dispersivas PC-SAFT
a^{hc}	Termo de contribuição de cadeia rígida PC-SAFT
$a^{PC-SAFT}$	Termo de contribuição total da PC-SAFT
f	Fugacidade
H_m	Entalpia de fusão
k^{AB}	Volume de associação
k_{ij}	Parâmetro de interação binária
m	Número de segmentos por cadeia
P_i	Pressão ideal
R	Constante universal dos gases
T	Temperatura do sistema
T_m	Temperatura de fusão
x_1	Fração molar de soluto
Z	Fator de compressibilidade
μ	Potencial químico
Φ	Coeficiente de fugacidade
γ	Coeficiente de atividade
σ	Diâmetro do segmento
ϵ	Energia de dispersão
ϵ^{AB}	Energia de associação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1	CRISTALIZAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	14
2.2	MODELAGEM TERMODINÂMICA.....	15
2.3	EQUILÍBRIO E PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS.....	16
2.4	SOLUBILIDADE DE SÓLIDOS E LÍQUIDOS.....	17
2.5	EQUAÇÃO DE ESTADO PC-SAFT.....	17
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	26
5	CONCLUSÕES.....	32
6	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	33
	REFERÊNCIAS.....	34
	APÊNDICE A – Equações da PC-SAFT.....	37

1 INTRODUÇÃO

Na indústria farmacêutica, a cristalização é uma das principais operações de estudo e desenvolvimento na qualidade e eficiência da produção. A partir dela, os fármacos podem ser cristalizados em diversas estruturas que impactam a estabilidade e processabilidade do produto, bem como suas características físicas e químicas (PRADO e ROCHA, 2015). Análises relacionadas ao desempenho da cristalização estão muito ligadas aos parâmetros operacionais, sendo que a eficiência de separação, a segurança e a economia do processo são determinadas pela solubilidade da mistura soluto-solvente (MAHMOUDABADI e PAZUKI, 2021).

Devido à alta complexidade molecular dos compostos farmacêuticos, que possuem mais interações intra e intermoleculares, que ocorrem devido à sua alta polaridade (SPYRIOUNI et al., 2011), considera-se que a solubilidade de fármacos deve ser melhor prevista ao considerar o seu comportamento complexo. Isso demanda a utilização de modelos termodinâmicos que considerem a complexidade molecular e a existência de interações no cálculo de propriedades. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é estudar a aplicação da equação de estado avançada PC-SAFT (*Perturbed - Chain Statistical Associating Fluid Theory*) e seus parâmetros para calcular a solubilidade para diferentes substâncias farmacêuticas em diferentes solventes.

A equação PC-SAFT considera conceitos de repulsão e contribuição de partes atrativas entre moléculas e cadeias (GROSS e SADOWSKI, 2001) e necessita de cinco parâmetros para cada substância pura associativa, e parâmetros de interação binária para misturas (MAHMOUDABADI e PAZUKI, 2021). Isso permite verificar o comportamento da propriedade para diferentes composições de misturas e temperaturas. Estimados os parâmetros, o projeto tem como intuito também, validar e comparar os resultados previstos de solubilidade com dados experimentais, obtidos em literatura.

Assim, espera-se com o trabalho, aplicar a ferramenta para demonstrar o ajuste da equação PC-SAFT à complexidade de substâncias farmacêuticas. Além de fomentar o seu uso para prever a solubilidade de fármacos em processos termoquímicos, incluindo condições não avaliadas experimentalmente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

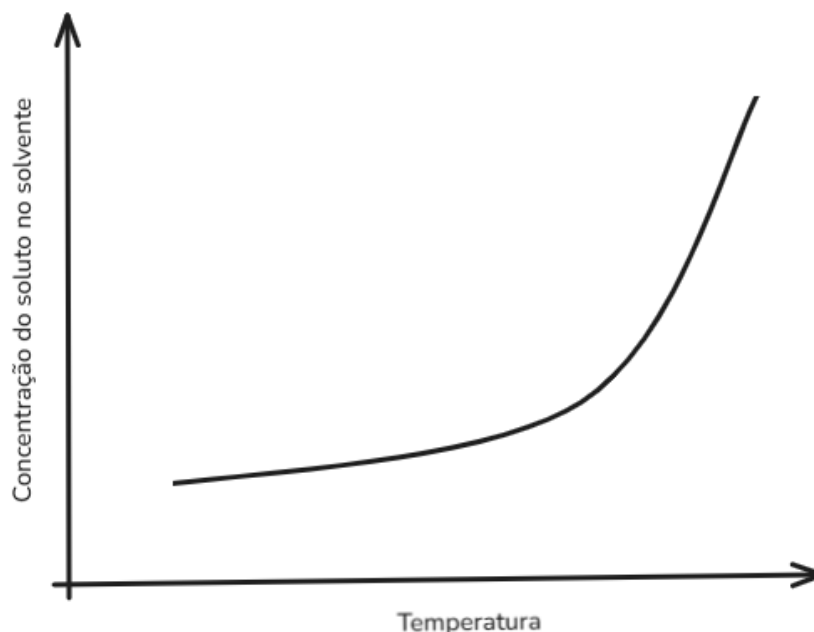
Através de modelos termodinâmicos que descrevam o comportamento dos produtos, pretende-se aplicar parâmetros de solubilidade para estudo da cristalização de fármacos em diferentes misturas soluto-solvente. A equação de estado avançada PC-SAFT (*Perturbed - Chain Statistical Associating Fluid Theory*), foco deste trabalho, considera a alta complexidade dos compostos farmacêuticos e suas interações moleculares. Dessa forma, espera-se que a sua aplicação preveja o comportamento complexo das substâncias.

Esta revisão tem como objetivo dissertar sobre os conceitos de modelagem termodinâmica e da equação PC-SAFT e sua relação com o desempenho do processo de cristalização na indústria farmacêutica.

2.1. CRISTALIZAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

No século 18, René Hauy relatou que os elementos formados por partículas organizadas de forma regular e com faces planas formavam um cristal (COSTA e ANDRADE, 2014). Atualmente, sabe-se que, quase todos os sólidos existentes, em estado natural ou formados artificialmente, estão no estado cristalino (COSTA e ANDRADE, 2014). A formação de cristais pode ser obtida de diferentes formas de cristalizações, sendo a mais tradicional por soluções (PRADO e ROCHA, 2015). A operação, utiliza como princípio o conceito de solução supersaturada, ou seja, em uma mistura soluto-solvente, existe uma quantidade de soluto acima da sua solubilidade prevista no solvente.

A solubilidade de um composto misturado em outro é prevista pela sua curva de solubilidade, que fornece a concentração do soluto em determinado solvente em função da temperatura (Figura 2.1). Soluções que contêm concentração de soluto em solvente abaixo da curva são chamadas de soluções insaturadas, nas quais há dissolução total do cristal (PRADO e ROCHA, 2015). Concentrações acima da curva caracterizam soluções supersaturadas, ou seja, ocorre um acúmulo de soluto na solução. A partir da curva de solubilidade, estima-se que pelo método de solução, a zona de supersaturação pode ser obtida pela variação da temperatura para uma determinada concentração ou pela evaporação de solvente, diminuindo a sua quantidade e alterando a concentração prevista (PRADO et al., 2015).

Figura 2.1: Curva de solubilidade

Fonte: Autoria própria.

A estrutura cristalina obtida por meio do processo de cristalização é determinante para indicar a qualidade, estabilidade e propriedades físicas e químicas do fármaco, tais como: dureza, densidade, taxa de reação, entre outros (DAI et al., 2018).

Assim, compreender de forma fidedigna a curva de solubilidade e a zona de saturação de uma mistura soluto-solvente auxilia na maior precisão na modelagem da operação de cristalização.

2.2. MODELAGEM TERMODINÂMICA

A modelagem termodinâmica é capaz de prever propriedades e características de estado de uma substância. Tendo que processos e equipamentos podem ser melhor otimizados e estruturados a partir das propriedades conhecidas do material, a modelagem de compostos é fundamental para estudos de operações. Ter conhecimento sobre o comportamento da solubilidade para diferentes misturas e temperaturas é de extrema importância para melhorar ou entender melhor uma dada operação, como a cristalização.

As equações matemáticas envolvidas na modelagem termodinâmica são conhecidas como equações de estado. Tais equações de estado foram ao longo dos anos sendo ajustadas para predizerem o comportamento de diferentes

substâncias e soluções.

A modelagem permite também que se compreenda melhor sobre o equilíbrio de fases das substâncias. De acordo com JUNIOR (2008) as propriedades termodinâmicas de uma matéria não se alteram no estado de equilíbrio. Assim, espera-se que os modelos apresentem resultados com menores divergências no estado de equilíbrio.

Deste modo, a utilização de modelos matemáticos neste trabalho é justificada pela sua importância ao predizer propriedades termodinâmicas e condições de equilíbrio de fases de soluções, para melhor aproveitamento em otimização de operações de cristalização.

2.3. EQUILÍBRIO E PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS

O equilíbrio termodinâmico consiste no estado onde todas as propriedades de um sistema se mantêm constantes. Dessa forma, ele pode ser classificado como um equilíbrio físico, ou seja, sem transformação de fases, e químico, quando não ocorre fluxo de energia ou reação (BENDER, 2011). O potencial químico (μ) é caracterizado por ser a tendência de uma substância mudar de fase ou reagir, enquanto a fugacidade (f) representa a pressão de um componente sobre um sistema real, refletindo os desvios do comportamento ideal. Esse parâmetro é relevante, pois considera as interações existentes em sistemas não ideais, que afetam a pressão dos compostos (BENDER, 2011).

Por sua vez, o coeficiente de fugacidade (Φ) indica o quanto a fugacidade representa da pressão ideal de um sistema (P_i), como descrito pela seguinte equação:

$$\Phi = \frac{f}{P} \quad (2.1)$$

Assim, em condições ideais, o coeficiente deve ser igual a 1, e valores distintos disso indicam a existência de interações intermoleculares no sistema. O coeficiente de atividade (γ) também indica desvios do comportamento ideal em sistemas reais. Tal parâmetro representa a não idealidade de uma substância em mistura, comparado com o seu estado puro em uma solução. De acordo com MAHMOUDABADI e PAZUKI (2021), ele pode ser representado em função do coeficiente de fugacidade, como ilustrado na equação:

$$\gamma = \frac{\Phi_{mistura}}{\Phi_{puro}} \quad (2.2)$$

Tem-se, portanto, que compreender os estados de equilíbrio termodinâmico e condições não ideais de misturas é fundamental para modelagem de operações e entendimento de processos reais.

2.4. SOLUBILIDADE DE SÓLIDOS EM LÍQUIDOS

A partir dos conceitos de estado termodinâmico e propriedades em sistemas não ideais, tem-se que a solubilidade de um soluto em uma solução líquida x_1 , é prevista pela equação termodinâmica de equilíbrio sólido-líquido:

$$\ln\left(\frac{1}{x_1}\right) = \ln(\gamma_1) + \frac{\Delta H_m}{RT_m}\left(\frac{T_m}{T} - 1\right) - \frac{\Delta C_p}{R}\left(\frac{T_m}{T} - 1\right) + \frac{\Delta C_p}{R} \ln \frac{T_m}{T} \quad (2.3)$$

A equação 2.3 pode ser derivada do critério de isofugacidade, considerando que na fase sólida os cristais estão puros ($\gamma = 1$). Uma simplificação usualmente adotada é considerar o terceiro e quarto termos com magnitude similar e sinais opostos (TSIVINTZELIS et al. (2009)), como demonstrado a seguir:

$$\ln(x_1) = \ln\left(\frac{1}{\gamma_1}\right) + \frac{\Delta H_m}{R}\left(\frac{1}{T_m} - \frac{1}{T}\right) \quad (2.4)$$

Onde R é a constante universal dos gases e T é a temperatura do sistema, e γ_1 e x_1 , representam o coeficiente de atividade e a fração molar para o soluto, respectivamente; T_m , é a temperatura de fusão do soluto e ΔH_m , a entalpia de fusão.

2.5. EQUAÇÃO DE ESTADO PC-SAFT

A teoria da perturbação de Wertheim, que se baseia em mecânica estatística, foi amplamente utilizada em equações de estado. CHAPMAN et al. (1990) aplicou-a em seu modelo, chamado de Teoria Estatística de Fluidos Associativos (SAFT), e posteriormente ela foi utilizada na Teoria Estatística de Fluidos Associativos com Cadeia Perturbada (PC-SAFT) por GROSS e SADOWSKI (2001). Outros autores como ZABALOY et al. (1993) e KONTOGEORGIS et al. (1996) utilizaram a mesma teoria em seus estudos como a Contribuição de Grupos com Associação (GCA) e a equação Cúbica com Associação (CPA), respectivamente. Tais modelos são caracterizados por serem semi-empíricos, pois as equações teóricas necessitam de dados experimentais para o melhor ajuste de parâmetros e cálculo das propriedades termodinâmicas.

A equação PC-SAFT de GROSS e SADOWSKI (2001), utilizada neste

trabalho, considera a mecânica estatística e conceitos termodinâmicos em seu modelo, para ajuste das propriedades calculadas. Assim, são considerados as contribuições de termos associativos e de dispersão entre moléculas e cadeias em suas previsões, como demonstrado na Figura 2.2. Diferentemente dos outros modelos, ela considera tais termos de interação em função do comprimento das cadeias formadas (GROSS e SADOWSKI, 2002). Dessa forma, é de se esperar que o modelo se ajuste melhor às misturas, onde há a presença de interações moleculares e entre cadeias.

Ademais, a PC-SAFT necessita de menos parâmetros em relação aos outros modelos semi-empíricos, e referências da literatura fomentam a sua boa acurácia para prever propriedades termodinâmicas para compostos farmacêuticos (MAHMOUDABADI e PAZUKI, 2021).

Figura 2.2. Contribuições presentes na equação PC-SAFT.



Fonte: Adaptado de UNIVERSITY OF STUTTGART (2020).

Além dos parâmetros de interação, a equação considera também os parâmetros das substâncias puras que compõem a mistura. Ao todo, o modelo prevê cinco parâmetros para cada substância pura e um parâmetro de associação para misturas.

Sendo assim, devido à alta complexidade molecular dos compostos farmacêuticos, que possuem mais interações intra e intermoleculares, que ocorrem devido à sua alta polaridade (SPYRIOUNI et al., 2011), os termos associativos da equação PC-SAFT permitem que as suas propriedades sejam melhor ajustadas.

A PC-SAFT é uma equação de estado com embasamento físico, que modela os efeitos de tamanho, atração e forma das moléculas, assim como pontes de hidrogênio e interações polares de fluidos. Sua formulação modela a energia livre de Helmholtz a , em função da temperatura, da densidade e da composição. Considera-se que o termo da equação $a^{PC-SAFT}$ é descrito pela equação a seguir:

$$a^{PC-SAFT} = a^{hc} + a^{disp} + a^{assoc} \quad (2.5)$$

$$\left(\frac{\partial a^{PC-SAFT}}{\partial x_k}\right)_{T,V,x_{i \neq k}} = \left(\frac{\partial a^{hc}}{\partial x_k}\right)_{T,\rho,x_{j \neq k}} + \left(\frac{\partial a^{disp}}{\partial x_k}\right)_{T,\rho,x_{j \neq k}} + \left(\frac{\partial a^{assoc}}{\partial x_k}\right)_{T,\rho,x_{j \neq k}} \quad (2.6)$$

Tendo que a^{hc} representa a contribuição da cadeia rígida, a^{disp} sendo as forças dispersivas e a^{assoc} a contribuição das forças de associação. Cada contribuição está descrita nas equações a seguir:

Os parâmetros das substâncias puras associativas utilizados na equação são: m , o número de segmentos por cadeia; σ , o diâmetro do segmento; ϵ , energia de dispersão; ϵ^{AB} , energia de associação e k^{AB} , volume de associação. O parâmetro de interação binária da mistura (k_{ij}) pode ser utilizado para melhorar a precisão dos resultados calculados. Todos esses parâmetros são utilizados nos cálculos para a obtenção dos termos de contribuição da equação.

A partir da equação é possível prever também o fator de compressibilidade (Z) da mistura, em função dos termos de interação da PC-SAFT, demonstrado nas seguintes equações:

$$Z = 1 + Z^{hc} + Z^{disp} + Z^{assoc} \quad (2.7)$$

Tendo que Z^{hc} representa o fator de compressibilidade da cadeia rígida, Z^{disp} representando as forças dispersivas e Z^{assoc} a contribuição das interações de associação no parâmetro.

As equações matemáticas envolvidas nas equações apresentadas acima estão mais detalhadas no Apêndice 1.

Por fim, para o cálculo de equilíbrios, o coeficiente de fugacidade pode ser obtido pela equação 2.8 (MAHMOUDABADI e PAZUKI (2021)):

$$\ln(\Phi_k) = a^{PC-SAFT} + (Z - 1) + \left(\frac{\partial a^{PC-SAFT}}{\partial x_k}\right)_{T,V,x_{i \neq k}} - \sum_{j=1}^N \left[x_j \left(\frac{\partial a^{PC-SAFT}}{\partial x_k}\right)_{T,V,x_{i \neq k}} \right] - \ln Z \quad (2.8)$$

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a obtenção dos parâmetros das substâncias utilizadas e os dados experimentais de solubilidade, para posterior comparação dos resultados, utilizou-se dados encontrados em literatura. A referência utilizada foi a de SPYRIOUNI et al. (2011), que avaliou a solubilidade do paracetamol, ibuprofeno e lovastatina em solventes como etanol, acetona e acetato de etila, em função da temperatura e a

partir do modelo da PC-SAFT.

Como dados experimentais, utilizou-se a mesma referência bibliográfica de SPYRIOUNI et al. (2011). Para cada soluto e solvente, ordenou-se as suas propriedades nas Tabelas 3.1, 3.2 e 3.3.

Tabela 3.1. Parâmetros da PC-SAFT para as solutos e solventes puros.

Substância	m	σ (Å)	ϵ/k_b (K)	ϵ^{AB}/k_b (K)	K^{AB}
Solutos					
Paracetamol	2,1973	4,2153	397,27	2003,76	0,01
Ibuprofeno	4,1915	3,7269	313,88	1294,75	0,01
Lovastatina	2,9952	2,6542	154,51	1334,79	0,01
Solventes					
Etanol	2,3827	3,1771	198,24	2653,40	0,0324
Acetona	3,0925	3,0848	168,32	1321,20	0,9639
Acetato de etila	3,1478	3,4595	239,59	737,22	0,0533
Isopropanol	3,0929	3,2085	208,42	2253,90	0,0247

Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011).

Tabela 3.2. Propriedades químicas dos solutos.

Substância	MM (g/mol)	$T_{fusão}$ (K)	$\Delta H_{fusão}$ (J/mol)
Paracetamol	151,16	443,60	27000
Ibuprofeno	206,28	347,20	25500
Lovastatina	404,54	445,50	43136

Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011).

Tabela 3.3. Massa molar dos solventes.

Substância	MM (g/mol)
Etanol	46,07
Acetona	58,08
Acetato de etila	88,11
Isopropanol	60,10

Fonte: NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY (NIST).

A referência de SPYRIOUNI et al. (2011) fornece os dados experimentais de solubilidade em termos de miligramas de soluto por gramas de solvente, dessa forma, foi realizada uma tratativa para a obtenção dos valores de solubilidade em termos de fração molar, assim, os cálculos utilizados estão representados a seguir:

$$\text{Solubilidade} \left(\frac{g_{\text{soluto}}}{g_{\text{solvente}}} \right) = \frac{\text{Solubilidade} \left(\frac{mg_{\text{soluto}}}{g_{\text{solvente}}} \right)}{1000} \quad (3.1)$$

$$\text{mols}_{\text{soluto}} = \frac{\text{Solubilidade} \left(\frac{g_{\text{soluto}}}{g_{\text{solvente}}} \right)}{MM_{\text{soluto}}} \quad (3.2)$$

$$\text{mols}_{\text{solvente}} = \frac{1}{MM_{\text{solvente}}} \quad (3.3)$$

$$\text{Fração molar}_{\text{soluto}} = \frac{\text{mols}_{\text{soluto}}}{\text{mols}_{\text{soluto}} + \text{mols}_{\text{solvente}}} \quad (3.4)$$

$$\text{Diferença absoluta} = \left| \text{Solubilidade}_{\text{experimental}} - \text{Solubilidade}_{\text{PC-SAFT}} \right| \quad (3.5)$$

Os dados experimentais de solubilidade para o paracetamol em etanol, acetona e acetato de etila estão dispostos nas Tabelas 3.4, 3.5 e 3.6, respectivamente.

Tabela 3.4. Dados de solubilidade para paracetamol em etanol.

T (°C)	Solubilidade (mg/g _{solvente})	Solubilidade (mols _{soluto} /mols _{solvente})
0	140	0,040863
5	150	0,043654
10	170	0,049189
15	180	0,051932
20	200	0,057371
25	210	0,060067
30	230	0,065414

Fonte: Adaptado de SPYRIOUNI et al. (2011).

Tabela 3.5. Dados de solubilidade para paracetamol em acetona.

T (°C)	Solubilidade (mg/g _{solvente})	Solubilidade (mols _{soluto} /mols _{solvente})
0	55	0,020667
5	60	0,022504
10	70	0,026156
15	80	0,029782
20	90	0,033380
25	100	0,036952
30	110	0,040498

Fonte: Adaptado de SPYRIOUNI et al. (2011).

Tabela 3.6. Dados de solubilidade para paracetamol em acetato de etila.

T (°C)	Solubilidade (mg/g_{solvente})	Solubilidade (mols_{soluta}/mols_{solvente})
0	5,0	0,002902
5	5,8	0,003365
10	6,1	0,003539
15	7,0	0,004059
20	8,0	0,004636
25	9,3	0,005385
30	10,0	0,005788

Fonte: Adaptado de SPYRIOUNI et al. (2011).

Os parâmetros de solubilidade obtidos em referência e tratados, para o ibuprofeno em etanol e isopropanol estão descritos nas Tabelas 3.7 e 3.8.

Tabela 3.7. Dados de solubilidade para ibuprofeno em etanol.

T (°C)	Solubilidade (mg/g_{solvente})	Solubilidade (mols_{soluta}/mols_{solvente})
10	600	0,118009
15	760	0,144918
20	900	0,167151
30	1400	0,237919
35	2220	0,331128

Fonte: Adaptado de SPYRIOUNI et al. (2011).

Tabela 3.8. Dados de solubilidade para ibuprofeno em isopropanol.

T (°C)	Solubilidade (mg/g_{solvente})	Solubilidade (mols_{soluta}/mols_{solvente})
10	500	0,127171
15	660	0,161302
20	790	0,187128
30	1300	0,274742
35	1500	0,304154

Fonte: Adaptado de SPYRIOUNI et al. (2011).

As solubilidades experimentais para o fármaco lovastatina em solução de acetato de etila e etanol estão organizados nas Tabelas 3.9 e 3.10.

Tabela 3.9. Dados de solubilidade para lovastatina em etanol.

T (°C)	Solubilidade (mg/g _{solvente})	Solubilidade (mols _{soluto} /mols _{solvente})
5	11	0,001249
10	15	0,001703
15	20	0,002269
25	30	0,003400
30	39	0,004415
35	49	0,005541

Fonte: Adaptado de SPYRIOUNI et al. (2011).

Tabela 3.10. Dados de solubilidade para lovastatina em acetato de etila.

T (°C)	Solubilidade (mg/g _{solvente})	Solubilidade (mols _{soluto} /mols _{solvente})
5	12	0,002604
10	16	0,003468
15	18	0,003900
25	25	0,005409
30	31	0,006698
35	40	0,008626

Fonte: Adaptado de SPYRIOUNI et al. (2011).

A metodologia do trabalho fundamentou-se na aplicação da equação de estado avançada PC-SAFT em um código em linguagem de programação Python, para calcular a solubilidade de solutos em solventes em uma faixa de temperatura.

Para a experiência do usuário, ele deve fornecer os nomes das substâncias que são solutos e solventes, além dos valores de temperaturas e frações molares encontrados experimentalmente. O usuário define a pressão do sistema e também o parâmetro de interação binário da mistura (k_{ij}), e para cada par de valores de temperatura e fração molar, a ferramenta retorna o valor da fração molar calculada pelo modelo da PC-SAFT.

A partir do fornecimento das substâncias da solução, a ferramenta acessa um dicionário de dados com as propriedades de diversos solventes e solutos. As variáveis da base de dados são os parâmetros das substâncias puras associativas e propriedades de temperatura e entalpia de fusão. Tais dados foram apresentados nas Tabelas 3.1, 3.2 e 3.3.

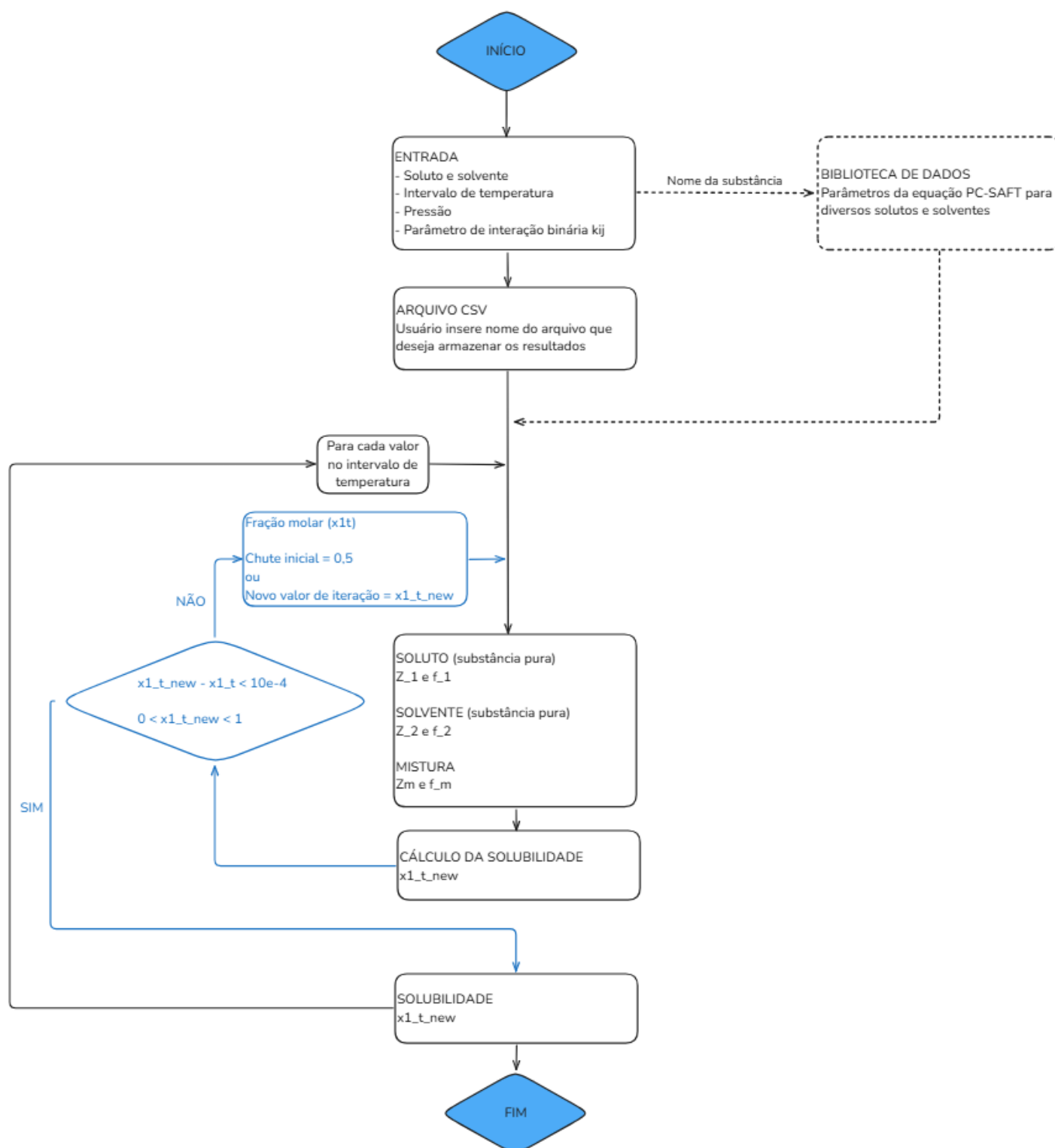
O parâmetro de interação binário (k_{ij}) deve ser fornecido pelo usuário para o prosseguimento dos cálculos. Sendo este fornecido como zero, indicará nula interação entre as substâncias, o que pode afetar a acurácia dos dados.

A ferramenta então calcula o fator de compressibilidade e a fugacidade para o soluto e solvente puros e para a mistura, utilizando um valor de fração molar de soluto 0,5 como estimativa inicial. Para o cálculo relacionado aos parâmetros termodinâmicos foi utilizado como referência o trabalho em linguagem de programação, de BAIRD (2021), que também utilizou as equações do modelo proposto por GROSS e SADOWSKI (2001). Para posterior cálculo da solubilidade utilizando a equação 2.4 como referência, realiza-se uma iteração sobre o valor calculado pelo modelo e o utilizado como estimativa, até que a diferença absoluta entre os dois seja menor que 0,0001, de forma que o novo valor calculado se torne a estimativa da próxima iteração. São considerados parâmetros de exceção para evitar que a fração molar calculada seja maior do que um ou menor que zero, ambos valores fisicamente impossíveis. Dessa forma, caso o valor seja maior que um, o novo chute de fração molar deve ser de 0,75, e, caso seja menor que zero, o novo chute deve ser zero, de modo a aproximar o chute de valores mais altos ou mais baixos.

Aplica-se um limite de 100 iterações utilizando o método de substituição direta, e caso o resultado não atinja a diferença estipulada, o valor de fração molar calculado será o último iterado. Esta iteração é realizada para todos os valores do intervalo de temperatura fornecido pelo usuário e posteriormente comparado com o valor experimental obtido para o mesmo ponto.

O cálculo realizado pela ferramenta construída está detalhado no fluxo apresentado na Figura 3.1.

Figura 3.1. Fluxograma do cálculo realizado pela ferramenta construída neste trabalho.



Fonte: Autoria própria.

Vale ressaltar que todos os testes realizados com as substâncias na ferramenta tiveram o parâmetro da pressão como 101,325 kPa e o de interação binária como zero. Isto foi determinado para simplificar o modelo e facilitar a análise das diferentes misturas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com o auxílio da ferramenta, estimou-se a solubilidade de fármacos para cada temperatura e solvente testado. O cálculo da fração molar pela equação da PC-SAFT foi realizado para os fármacos paracetamol, ibuprofeno e lovastatina. E a diferença obtida entre o valor experimental e o do modelo foi calculado por meio da equação 3.5.

As solubilidades calculadas utilizando o modelo e as condições previstas pelas soluções de paracetamol e solventes, e as variações obtidas entre os valores experimentais e os resultados estão apresentados nas Tabelas 4.1, 4.2 e 4.3. A Figura 4.1 agrupa os resultados obtidos.

Tabela 4.1. Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de paracetamol e etanol.

T (°C)	<i>Solubilidade</i> _{experimental} (<i>mols</i> _{soluto} / <i>mols</i> _{solvente})	<i>Solubilidade</i> _{PC-SAFT} (<i>mols</i> _{soluto} / <i>mols</i> _{solvente})	<i>Diferença absoluta</i>
0	0,040863	0,033532	0,007331
5	0,043654	0,039072	0,004582
10	0,049189	0,045228	0,003961
15	0,051932	0,052030	0,000099
20	0,057371	0,059513	0,002142
25	0,060067	0,067709	0,007641
30	0,065414	0,076652	0,011239

Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011). Dados próprios.

Tabela 4.2. Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de paracetamol e acetona.

T (°C)	<i>Solubilidade</i> _{experimental} (<i>mols</i> _{soluto} / <i>mols</i> _{solvente})	<i>Solubilidade</i> _{PC-SAFT} (<i>mols</i> _{soluto} / <i>mols</i> _{solvente})	<i>Diferença absoluta</i>
0	0,020667	0,033087	0,012419
5	0,022504	0,038496	0,015992
10	0,026156	0,044546	0,018389
15	0,029782	0,051282	0,021500
20	0,033380	0,058752	0,025372
25	0,036952	0,067005	0,030053
30	0,040498	0,076088	0,035590

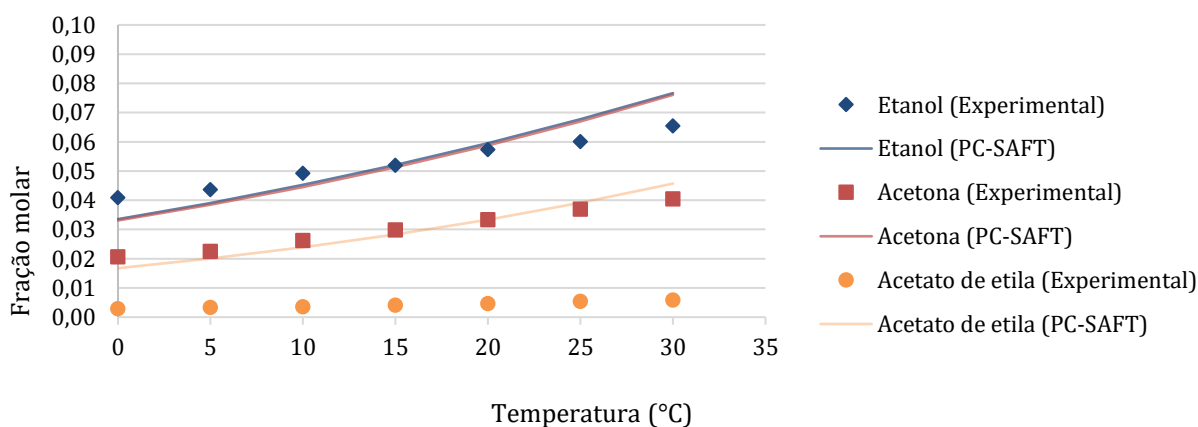
Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011). Dados próprios.

Tabela 4.3. Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de paracetamol e acetato de etila.

T (°C)	<i>Solubilidade</i> _{experimental} (<i>mols</i> _{soluto} / <i>mols</i> _{solvente})	<i>Solubilidade</i> _{PC-SAFT} (<i>mols</i> _{soluto} / <i>mols</i> _{solvente})	<i>Diferença absoluta</i>
0	0,002902	0,016752	0,013849
5	0,003365	0,020068	0,016703
10	0,003539	0,023901	0,020363
15	0,004059	0,028312	0,024253
20	0,004636	0,033366	0,028731
25	0,005385	0,039136	0,033751
30	0,005788	0,045697	0,039909

Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011). Dados próprios.

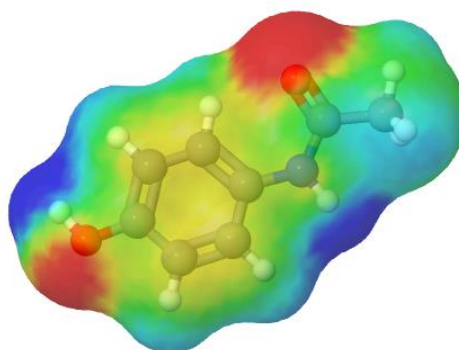
Figura 4.1. Solubilidade do paracetamol em diferentes solventes.



Fonte: Autoria própria.

Com base nos resultados obtidos para o paracetamol, observa-se que a solubilidade prevista pelo modelo da PC-SAFT apresentou divergências aos dados experimentais. Sendo que a maior discrepância ocorreu na mistura com o solvente acetato de etila, especificamente a 30°C, onde a solubilidade experimental foi de 0,005788, enquanto o valor calculado pelo modelo atingiu 0,045697, resultando em uma variação absoluta de 0,039909 e variação percentual de 689,52% entre eles. Esse comportamento pode estar relacionado a limitações da equação e ao ajuste dos parâmetros utilizados, que consideram estritamente dois sítios ativos para todas as moléculas e misturas, desconsiderando outras regiões possíveis de interação entre cadeias e moléculas. Conforme mostrado na Figura 4.2, o paracetamol apresenta mais de duas regiões específicas de interação, indicadas pelas colorações vermelhas e azuis. Dessa forma, o modelo se mostra limitante em relação à complexidade molecular do fármaco.

Figura 4.2 Distribuição eletrônica molecular do paracetamol.



Fonte: FERRARINI et al. (2018)

Em relação ao comportamento da curva de solubilidade, é esperado que, a solubilidade aumente proporcionalmente a temperatura, visto que as moléculas passam a se chocar com mais facilidade e o processo de interação soluto-solvente é favorecido. Dessa forma, observa-se que a tendência das curvas previstas acompanha os valores experimentais e está de acordo com os conceitos teóricos para os três solventes.

Os mesmos cálculos foram realizados para o ibuprofeno como soluto nos solventes etanol e isopropanol. Os valores experimentais estão apresentados nas Tabelas 4.4 e 4.5.

Tabela 4.4. Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de ibuprofeno e etanol.

T (°C)	<i>Solubilidade_{experimental}</i> (<i>mols_{soluto}/mols_{solvente}</i>)	<i>Solubilidade_{PC-SAFT}</i> (<i>mols_{soluto}/mols_{solvente}</i>)	<i>Diferença absoluta</i>
10	0,118009	0,263910	0,145901
15	0,144918	0,298268	0,153350
20	0,167151	0,334793	0,167642
30	0,237919	0,415120	0,177201
35	0,331128	0,459240	0,128112

Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011). Dados próprios.

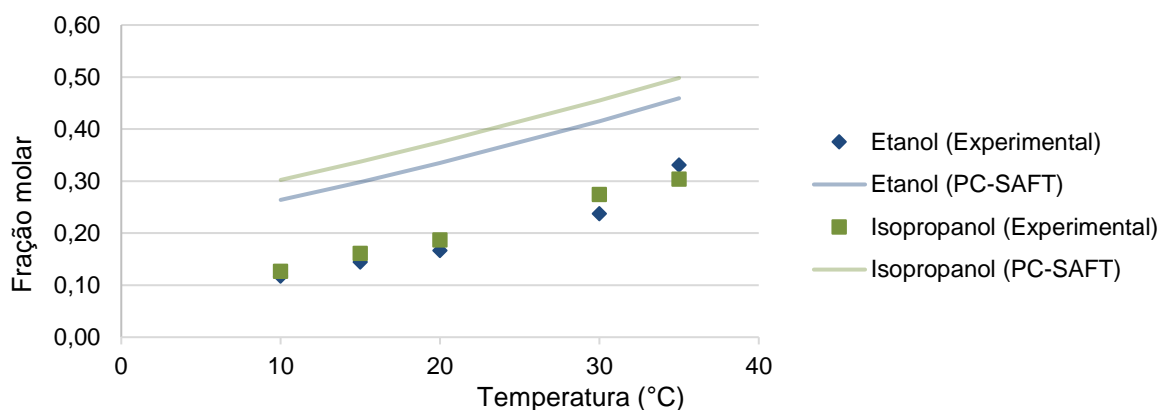
Tabela 4.5. Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de ibuprofeno e isopropanol.

T (°C)	<i>Solubilidade_{experimental}</i> (<i>mols_{soluto}/mols_{solvente}</i>)	<i>Solubilidade_{PC-SAFT}</i> (<i>mols_{soluto}/mols_{solvente}</i>)	<i>Diferença absoluta</i>
10	0,127171	0,302192	0,175021
15	0,161302	0,337528	0,176226
20	0,187128	0,374764	0,187636
30	0,274742	0,454990	0,180248
35	0,304154	0,498236	0,194082

Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011). Dados próprios.

Os dados obtidos experimentalmente e pela equação da PC-SAFT estão ordenados em curvas representadas na Figura 4.3.

Figura 4.3. Solubilidade do ibuprofeno em diferentes solventes.

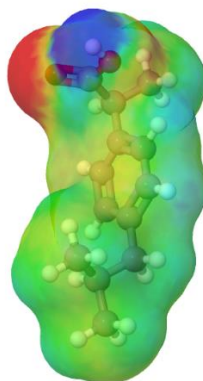


Fonte: Autoria própria

Observa-se na Figura 4.3 que o comportamento dos dados obtidos para o modelo utilizado e os dados experimentais se mostraram similares, apresentando

apenas um deslocamento para cima. Esse resultado pode ser explicado pela consideração do parâmetro (k_{ij}) como nulo, o que pode ter afetado a acurácia dos resultados. Além disso, a proximidade entre os resultados da equação e os dados experimentais pode ser atribuído à menor quantidade de sítios ativos na substância, como demonstrado na Figura 4.4, o que pode ter simplificado precisão dos dados.

Figura 4.4 Distribuição eletrônica molecular do ibuprofeno.



Fonte: FERRARINI et al. (2018)

O fármaco lovastatina também foi testado no modelo a partir dos dados experimentais em soluções com etanol e acetato de etila, e os resultados obtidos estão sumarizados nas Tabelas 4.6 e 4.7. A Figura 4.5 apresenta as curvas de solubilidade previstas pelo modelo e pelos dados experimentais.

Tabela 4.6. Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de lovastatina e etanol.

T (°C)	<i>Solubilidade</i> _{experimental} (<i>mols</i> _{soluto} / <i>mols</i> _{solvente})	<i>Solubilidade</i> _{PC-SAFT} (<i>mols</i> _{soluto} / <i>mols</i> _{solvente})	<i>Diferença absoluta</i>
5	0,001249	0,000950	0,000299
10	0,001703	0,001291	0,000412
15	0,002269	0,001733	0,000536
25	0,003400	0,003018	0,000381
30	0,004415	0,003921	0,000494
35	0,005541	0,005042	0,000499
40	0,007001	0,006419	0,000581
45	0,009238	0,008094	0,001144
50	0,011132	0,010106	0,001026

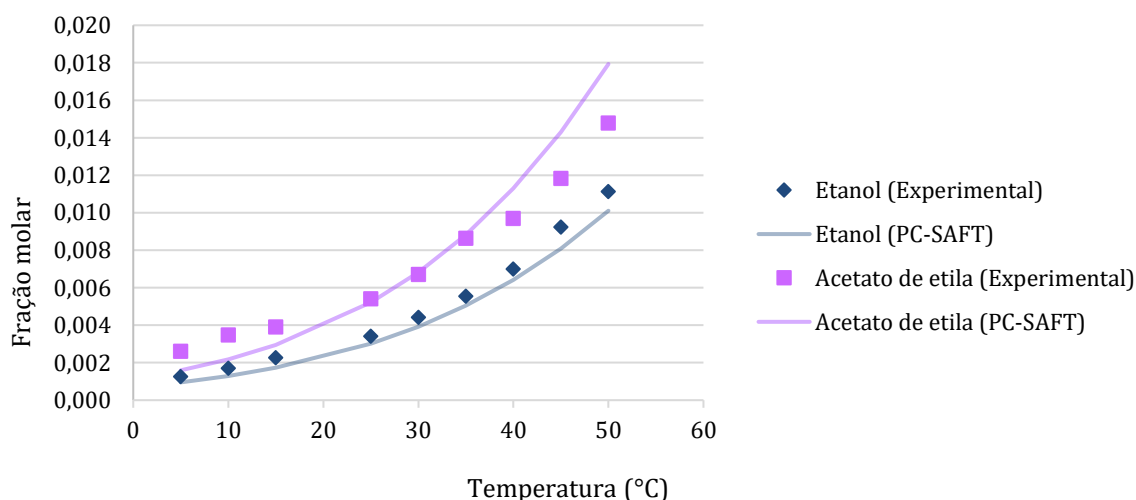
Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011). Dados próprios.

Tabela 4.7. Fração molar calculada pela equação PC-SAFT e comparada com a obtida experimentalmente para a solução de lovastatina e acetato de etila.

T (°C)	<i>Solubilidade_{experimental}</i> (<i>mols_{soluto}/mols_{solvente}</i>)	<i>Solubilidade_{PC-SAFT}</i> (<i>mols_{soluto}/mols_{solvente}</i>)	<i>Diferença absoluta</i>
5	0,002604	0,001593	0,001010
10	0,003468	0,002182	0,001287
15	0,003900	0,002951	0,000949
25	0,005409	0,005214	0,000195
30	0,006698	0,006817	0,000119
35	0,008626	0,008818	0,000192
40	0,009694	0,011290	0,001596
45	0,011823	0,014305	0,002482
50	0,014788	0,017933	0,003146

Fonte: SPYRIOUNI et al. (2011). Dados próprios.

Figura 4.5 Solubilidade da lovastatina em diferentes solventes.

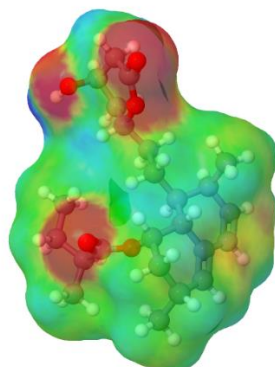


Fonte: Autoria própria

A solubilidade da lovastatina nos solventes etanol e acetato de etila, calculada pelo modelo, apresentou menores divergências comparadas com aquelas estimadas experimentalmente. Além dos valores obtidos terem se ajustado melhor aos pontos experimentais, o comportamento do gráfico observado na Figura 4.5 se apresentou próximo ao esperado. Tais resultados indicam um bom ajuste da equação avançada ao fármaco e aos solventes testados. No fármaco, a presença de menos regiões de interação, representadas na Figura 4.6, também justifica a acurácia do modelo para o cálculo de propriedades de substâncias com menos de

dois sítios ativos.

Figura 4.6 Distribuição eletrônica molecular da lovastatina.



Fonte: FERRARINI et al. (2018)

Assim, as Figuras 4.2, 4.4 e 4.6 evidenciam a complexidade química dos solutos. Essa complexidade pode afetar a precisão dos resultados do modelo, que não previu todas as interações intra e intermoleculares, resultando em divergências em relação aos valores experimentais.

Os resultados representam o estudo do cálculo da solubilidade de compostos farmacêuticos em diferentes solventes e temperaturas, utilizando o modelo da equação PC-SAFT e a ferramenta construída no trabalho. Além disso, a comparação entre os valores previstos e os dados experimentais permitiu analisar a acurácia do parâmetro calculado pelo modelo. Pode-se notar que tal acurácia varia conforme a complexidade das moléculas, as suas propriedades químicas e interações possíveis.

5 CONCLUSÕES

A partir deste trabalho, foi possível aplicar os ajustes da equação avançada PC-SAFT em uma ferramenta para calcular propriedades relevantes para estudo e otimização de processos de cristalização. A partir de uma modelagem termodinâmica, estimou-se a solubilidade de compostos farmacêuticos em diferentes solventes, considerando as suas complexidades químicas e reacionais.

Realizou-se o estudo para três diferentes fármacos: paracetamol em soluções de etanol, acetona e acetato de etila; ibuprofeno em etanol e isopropanol; e a lovastatina em etanol e acetato de etila.

Para o paracetamol, a solução com etanol apresentou as menores divergências de frações molares entre os valores experimentais e os obtidos pelo modelo. A solução com acetato de etila, no entanto, foi o que apresentou maiores divergências absolutas entre os valores, variando entre 0,013849 e 0,039909. Tais resultados podem ser explicados pela limitação da equação e seus parâmetros ao considerar apenas dois sítios ativos, ou seja, regiões disponíveis para interação para o paracetamol, que, pela sua distribuição eletrônica, possui pelo menos quatro regiões de interação.

A curva de solubilidade do ibuprofeno em etanol e isopropanol apresentou comportamento similar ao obtido experimentalmente, porém com desvio para cima. Esse desvio pode ser explicado pela consideração do parâmetro de interação binária como zero, que pode ter afetado a acurácia dos resultados.

O ajuste da lovastatina à PC-SAFT apresentou os melhores resultados, com os valores de solubilidades mais próximos ao comportamento experimental e com as menores divergências em relação aos outros fármacos. O fármaco apresentou diferenças absolutas máximas de solubilidade em 0,001144 para o etanol e 0,003146 para o acetato de etila. Estes resultados estão relacionados à presença de uma menor quantidade de sítios ativos do fármaco, e, portanto, uma melhor adequação dos resultados ao modelo.

Diante dos resultados dos três compostos, foi possível observar que a equação avançada é capaz de prever propriedades termoquímicas de substâncias complexas, visto que seus parâmetros consideram associações e interações que modelos tradicionais não são capazes de compreender. Entende-se que, apesar das variações encontradas nos valores de solubilidade, o modelo apresentou grande potencial para prever misturas soluto-solventes, especialmente aquelas com menores quantidades de sítios ativos nas moléculas.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Como sugestão para a continuidade deste trabalho, pode-se aplicar um ajuste do parâmetro de interação binária (k_{ij}) como condição de iteração nos resultados de solubilidade. Dessa forma, será possível obter um valor específico para determinada mistura, que pode ser comparado com dados experimentais.

Além disso, a ferramenta possui potencial para ser aperfeiçoada, para

considerar misturas com mais de duas substâncias, e a possibilidade de calcular propriedades para misturas de solventes, por exemplo.

REFERÊNCIAS

BAIRD, Z. **Functions implementing the PC-SAFT equation of state, including association, electrolyte and dipole terms**. 2022. Repositório Github. Disponível em: <https://github.com/zmeri/PC-SAFT>. Acesso em 01 dez. 2024.

BENDER, N. **PC-SAFT com associação: implementação e análise do seu desempenho no estudo do equilíbrio de fases em sistemas complexos**. 2011. 99. Dissertação (Mestrado em Engenharia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

CHAPMAN, W. G.; GUBBINS, K. E.; JACKSON, G.; RADOSZ, M. New reference equation of state for associating liquids. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, Annadale, v. 29, n. 8, p. 1709–1721, ago. 1990. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ie00104a021>. Acesso em: 01 dez. 2024.

COSTA, I. S.; ANDRADE, F. R. D. de. Experimentos didáticos de cristalização. **TerraE Didática**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 91-104, jun. 2015. Disponível em: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/td/article/view/8637368>. Acesso em: 05 jan. 2025.

DAI, X.; CHEN, J. e LU, T., Pharmaceutical cocrystallization: an effective approach to modulate the physicochemical properties of solid-state drugs. **CrystEngComm**, Tianjin, 2018, v. 20, n. 36, p. 5292-5316, ago. 2018. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/ce/c8ce00707a>. Acesso em: 05 jan. 2025.

FERRARINI, F. et al. An open and extensible sigma-profile database for COSMO-based models. **AIChE Journal**, Porto Alegre, 2018, v. 64, n. 9, p. 3443–3455, set. 2018. Disponível em: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/aic.16194>. Acesso em: 05 jan. 2025.

GARRIDO, R. M. **Extração e quantificação de paracetamol em fármacos**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, Assis, 2012.

GROSS, J.; SADOWSKI, G. Perturbed-chain SAFT: an equation of state based on a perturbation theory for chain molecules. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, Dortmund, v. 40, n. 4, p. 1244–1260, jan. 2001. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ie0003887>. Acesso em: 01 dez. 2024.

JUNIOR, N. da S. **Desenvolvimento de ferramenta de cálculo termodinâmico usando o modelo PC-SAFT**. 2008. 131. Dissertação (Mestrado em Engenharia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

KONTOGEORGIS, G. M.; VOUTSAS, E. C.; YAKOUMIS, I. V.; TASSIOS, D. P. An equation of state for associating fluids. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, Athens, v. 35, n. 11, p. 4310–4318, nov. 1996. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ie9600203>. Acesso em: 01 dez. 2024.

MAHMOUDABADI, S. Z.; PAZUKI, G. Application of PC-SAFT EOS for Pharmaceuticals: Solubility, Co-Crystal, and Thermodynamic Modeling. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Tehran, v. 110, 2021, p. 2442-2451, jan. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354921000022>. Acesso em: 01 dez. 2024.

MORAES, A. A. C. de. **Aplicativo Python para suporte pedagógico no cálculo de equações de estado cúbicas**. 2022. 85. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022.

NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY. **Propriedades termodinâmicas de sistemas fluidos**. Disponível em: <https://webbook.nist.gov/chemistry/fluid/>. Acesso em: 05 jan. 2025

PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 6, p. 2080-2112, ago. 2015. Disponível em: <https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/973>. Acesso em: 05 jan. 2025.

SPYRIOUNI, T.; KROKIDIS, X.; ECONOMOU, I. G. Thermodynamics of pharmaceuticals: Prediction of solubility in pure and mixed solvents with PC-SAFT. **Fluid Phase Equilibria**, Abu Dhabi, v. 302, 2011, p. 331-337, sep. 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378381210004565>. Acesso em: 01 dez. 2024.

TSIVINTZELIS, I.; ECONOMOU, I. G.; KONTOGEORGIS, G. M. Modeling the solid-liquid equilibrium in pharmaceutical-solvent mixture: Systems with complex hydrogen bonding behavior. **AIChE Journal**, Athens, v. 55, n. 3, p. 756-770, mar. 2009. Disponível em: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2009AIChE..55..756T/abstract>. Acesso em 05 jan. 2025.

UNIVERSITY OF STUTTGART. Institute of Thermodynamics and Thermal Research. Stuttgart, 2020. Disponível em: <https://www.itt.uni-stuttgart.de/en/research/>. Acesso em: 01 dez. 2024.

ZABALOY, M. S.; MABE, G. D. B.; BOTTINI, S. B.; BRIGNOLE, E. A. Vapor liquid equilibria in ternary mixtures of water–alcohol–non polar gases. **Fluid Phase Equilibria**, Amsterdam, v. 83, 1993, p. 159–166, fev. 1993. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/037838129387018V>. Acesso em: 01 dez. 24.

APÊNDICE A – Equações da PC-SAFT

As equações da PC-SAFT utilizadas no trabalho está detalhadas a seguir.

$$a^{hc} = \bar{m}a^{hs} - \sum_i x_i(m_i - 1) \ln g_{ii}^{hs}(\sigma_{ii}) \quad (\text{A.1})$$

$$a^{disp} = -2\pi\rho I_1(\eta, \bar{m}) \overline{m^2 \in \sigma^3} - \pi\rho\bar{m}C_1 I_2(\eta, \bar{m}) \overline{m^2 \in^2 \sigma^3} \quad (\text{A.2})$$

$$a^{assoc} = \sum_i x_i \left[\sum_A \left(\ln X_{i,A} - \frac{X_{i,A}}{2} \right) + \frac{1}{2} n_i \right] \quad (\text{A.3})$$

$$\bar{m} = \sum_i x_i m_i \quad (\text{A.4})$$

$$a^{hs} = \frac{1}{\zeta_0} \left[\frac{3\zeta_1\zeta_2}{(1-\zeta_3)} + \frac{\zeta_2^3}{\zeta_3(1-\zeta_3)^2} + \left(\frac{\zeta_2^3}{\zeta_3^2} - \zeta_0 \right) \ln(1 - \zeta_3) \right] \quad (\text{A.5})$$

$$g_{ij}^{hs} = \frac{1}{(1-\zeta_3)} + \left(\frac{d_i d_j}{d_i + d_j} \right) \frac{3\zeta_2}{(1-\zeta_3)^2} + \left(\frac{d_i d_j}{d_i + d_j} \right)^2 \frac{2\zeta_2^2}{(1-\zeta_3)^3} \quad (\text{A.6})$$

$$\zeta_n = \frac{\pi}{6} \rho \sum_i x_i m_i d_i^n \quad n \in \{0,1,2,3\} \quad (\text{A.7})$$

$$d_i = \sigma_i \left[1 - 0,12 \exp\left(-3 \frac{\epsilon_i}{k_b T}\right) \right] \quad (\text{A.8})$$

$$C_1 = \left(1 + \bar{m} \frac{8\eta - 2\eta^2}{(1-\eta)^4} + (1 - \bar{m}) \frac{20\eta - 27\eta^2 + 12\eta^3 - 2\eta^4}{[(1-\eta)(2-\eta)]^2} \right) \quad (\text{A.9})$$

$$\overline{m^2 \epsilon \sigma^3} = \sum_i \sum_j x_i x_j m_i m_j \left(\frac{\epsilon_{ij}}{k_b T} \right) \sigma_{ij}^3 \quad (\text{A.10})$$

$$\overline{m^2 \epsilon^2 \sigma^3} = \sum_i \sum_j x_i x_j m_i m_j \left(\frac{\epsilon_{ij}}{k_b T} \right)^2 \sigma_{ij}^3 \quad (\text{A.11})$$

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2} (\sigma_i + \sigma_j) \quad (\text{A.12})$$

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j} (1 - k_{ij}) \quad (\text{A.13})$$

$$I_1(\eta, \bar{m}) = \sum_{j=0}^6 a_j(\bar{m}) \eta^j \quad (\text{A.14})$$

$$I_2(\eta, \bar{m}) = \sum_{j=0}^6 b_j(\bar{m}) \eta^j \quad (\text{A.15})$$

$$a_i(\bar{m}) = a_{0i} + \frac{\bar{m}-1}{\bar{m}} a_{1i} + \frac{\bar{m}-1}{\bar{m}} \frac{\bar{m}-2}{\bar{m}} a_{2i} \quad (\text{A.16})$$

$$b_i(\bar{m}) = b_{0i} + \frac{\bar{m}-1}{\bar{m}} b_{1i} + \frac{\bar{m}-1}{\bar{m}} \frac{\bar{m}-2}{\bar{m}} b_{2i} \quad (\text{A.17})$$

$$\rho = \frac{6}{\pi} \eta (\sum_i x_i m_i d_i^3)^{-1} \quad (\text{A.18})$$

$$Z^{hc} = \bar{m} Z^{hs} - \sum_i x_i (m_i - 1) (g_{ii}^{hs})^{-1} \rho \frac{\partial g_{ii}^{hs}}{\partial \rho} \quad (\text{A.19})$$

$$Z^{disp} = -2\pi\rho \frac{\partial(\eta I_1)}{\partial \eta} \overline{m^2 \in \sigma^3} - \pi\rho\bar{m} \left[C_1 \frac{\partial(\eta I_2)}{\partial \eta} + C_2 \eta I_2 \right] \overline{m^2 \in^2 \sigma^3} \quad (\text{A.20})$$

$$Z^{assoc} = \sum_i x_i [\sum_A (\ln X_{i,A} - \frac{X_{i,A}}{2}) + \frac{1}{2} n_i - \sum_j \rho_j \sum_{A_j} \left[\left(\frac{\partial x^{A_j}}{\partial \rho_i} \right)_{T, \rho_{k \neq i}} \left[\frac{1}{X^{A_j}} - \frac{1}{2} \right] \right] \quad (\text{A.21})$$

$$Z^{hs} = \frac{\zeta_3}{(1-\zeta_3)} + \left(\frac{3\zeta_1\zeta_2}{\zeta_0(1-\zeta_3)^2} \right) + \left(\frac{3\zeta_2^3 - \zeta_3\zeta_2^3}{\zeta_0(1-\zeta_3)^3} \right) \quad (\text{A.22})$$

$$\rho \frac{\partial g_{ij}^{hs}}{\partial \rho} = \frac{\zeta_3}{(1-\zeta_3)^2} + \left(\frac{d_i d_j}{d_i + d_j} \right) \left(\frac{3\zeta_2}{(1-\zeta_3)^2} + \frac{6\zeta_2\zeta_3}{(1-\zeta_3)^3} \right) + \left(\frac{d_i d_j}{d_i + d_j} \right)^2 \left(\frac{4\zeta_2^2}{(1-\zeta_3)^3} + \frac{6\zeta_2^2\zeta_3}{(1-\zeta_3)^4} \right) \quad (\text{A.23})$$

$$\frac{\partial(\eta I_1)}{\partial \eta} = \sum_{j=0}^6 a_j(\bar{m})(j+1)\eta^j \quad (\text{A.24})$$

$$\frac{\partial(\eta I_2)}{\partial \eta} = \sum_{j=0}^6 b_j(\bar{m})(j+1)\eta^j \quad (\text{A.25})$$

$$C_2 = -C_1^2 (\bar{m} \frac{-4\eta^2 + 20\eta + 8}{(1-\eta)^5} + (1-\bar{m}) \frac{2\eta^3 + 12\eta^2 - 48\eta + 40}{[(1-\eta)(2-\eta)]^3}) \quad (\text{A.26})$$

$$\zeta_{n,xk} = \left(\frac{\partial \zeta_n}{\partial x_k} \right)_{T, \rho, x_{j \neq k}} = \frac{\pi}{6} \rho m_k (d_k)^n \quad n \in \{0,1,2,3\} \quad (\text{A.27})$$

$$\left(\frac{\partial a^{hc}}{\partial x_k} \right)_{T, \rho, x_{j \neq k}} = m_k a^{hs} + \bar{m} \left(\frac{\partial a^{hs}}{\partial x_k} \right)_{T, \rho, x_{j \neq k}} - \sum_i x_i (m_i - 1) (g_{ii}^{hs})^{-1} \left(\frac{\partial g_{ij}^{hs}}{\partial x_k} \right)_{T, \rho, x_{j \neq k}} \quad (\text{A.28})$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial a^{hs}}{\partial x_k} \right)_{T, \rho, x_{j \neq k}} &= -\frac{\zeta_{0,xk}}{\zeta_0} a^{hs} \\ &+ \frac{1}{\zeta_0} \left[\frac{3(\zeta_{1,xk}\zeta_2 + \zeta_1\zeta_{2,xk})}{(1-\zeta_3)} + \frac{3\zeta_1\zeta_2\zeta_{3,xk}}{(1-\zeta_3)^2} + \frac{3\zeta_2^2\zeta_{2,xk}}{\zeta_3(1-\zeta_3)^2} + \frac{\zeta_2^2\zeta_{3,xk}(3\zeta_3-1)}{\zeta_3^2(1-\zeta_3)^3} \right. \\ &\left. + \left(\frac{3\zeta_2^3\zeta_{2,xk}\zeta_3 - 2\zeta_2^3\zeta_{3,xk}}{\zeta_3^3} - \zeta_{0,xk} \right) \ln(1-\zeta_3) + \left(\zeta_0 - \frac{\zeta_2^3}{\zeta_3^2} \right) \frac{\zeta_{3,xk}}{(1-\zeta_3)} \right] \end{aligned} \quad (\text{A.29})$$

$$\left(\frac{\partial g_{ij}^{hs}}{\partial x_k} \right)_{T, \rho, x_{j \neq k}} = \frac{\zeta_{3,xk}}{(1-\zeta_3)^2} + \left(\frac{d_i d_j}{d_i + d_j} \right) \left(\frac{3\zeta_{2,xk}}{(1-\zeta_3)^2} + \frac{6\zeta_2\zeta_{3,xk}}{(1-\zeta_3)^3} \right) + \left(\frac{d_i d_j}{d_i + d_j} \right)^2 \left(\frac{4\zeta_2\zeta_{2,xk}}{(1-\zeta_3)^3} + \frac{6\zeta_2^2\zeta_{3,xk}}{(1-\zeta_3)^4} \right) \quad (\text{A.30})$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial a^{disp}}{\partial x_k} \right)_{T, \rho, x_{j \neq k}} &= -2\pi\rho \left[I_{1,xk} \overline{m^2 \epsilon \sigma^3} + I_1 (\overline{m^2 \epsilon \sigma^3})_{xk} \right] - \pi\rho \left\{ [m_k C_1 I_2 + \bar{m} C_{1,xk} I_2 + \right. \\ &\left. \bar{m} C_{1,2,xk}] \overline{m^2 \epsilon^2 \sigma^3} + \bar{m} C_{1,1} I_2 (\overline{m^2 \epsilon^2 \sigma^3})_{xk} \right\} \end{aligned} \quad (\text{A.31})$$

$$\overline{(m^2 \epsilon \sigma^3)}_{xk} = 2m_k \sum_j x_j m_j \left(\frac{\epsilon_{kj}}{k_b T} \right) \sigma_{kj}^3 \quad (\text{A.32})$$

$$\overline{(m^2 \epsilon^2 \sigma^3)}_{xk} = 2m_k \sum_j x_j m_j \left(\frac{\epsilon_{kj}}{k_b T} \right)^2 \sigma_{kj}^3 \quad (\text{A.33})$$

$$C_{1,xk} = C_2 \zeta_{3,xk} - C_1^2 \left(m_k \frac{8\eta - 2\eta^2}{(1-\eta)^4} + m_k \frac{20\eta - 27\eta^2 + 12\eta^3 - 2\eta^4}{[(1-\eta)(2-\eta)]^2} \right) \quad (\text{A.34})$$

$$I_{1,xk} = \sum_{j=0}^6 [a_i(\bar{m}) i \zeta_{3,xk} \eta^{i-1} + a_{i,xk} \eta^i] \quad (\text{A.35})$$

$$I_{2,xk} = \sum_{j=0}^6 [b_i(\bar{m}) i \zeta_{3,xk} \eta^{i-1} + b_{i,xk} \eta^i] \quad (\text{A.36})$$

$$a_{i,xk} = \frac{m_k}{\bar{m}^2} a_{1i} + \frac{m_k}{\bar{m}^2} \left(3 - \frac{4}{\bar{m}} \right) a_{2i} \quad (\text{A.37})$$

$$b_{i,xk} = \frac{m_k}{\bar{m}^2} b_{1i} + \frac{m_k}{\bar{m}^2} \left(3 - \frac{4}{\bar{m}} \right) b_{2i} \quad (\text{A.38})$$

$$X_{i,A} = [1 + N_{av} \sum_j x_j \sum_B \rho_j X_{j,B} \Delta_{i,j}^{AB}]^{-1} \quad (\text{A.39})$$

$$\Delta_{i,j}^{AB} = g_{ij}^{hs} d_{ij}^3 k^{AB} \left[\exp \left(\frac{\epsilon^{AB}}{k_b T} \right) - 1 \right] \quad (\text{A.40})$$

$$\left(\frac{\partial a^{assoc}}{\partial x_k} \right)_{T,\rho,x_{j \neq k}} = \frac{1}{\rho} \sum_A \left[\ln X_{k,A} - \frac{X_{k,A}}{2} + \frac{1}{2} n_i \right] + \sum_i x_i \sum_{A,B} \rho_j \frac{\partial X_{i,A}}{\partial x_k} \Delta_{i,j}^{AB} \quad (\text{A.41})$$

$$\frac{\partial X_{i,A}}{\partial x_k} = X_{i,A}^2 \rho \left[\sum_B X_{k,B} \Delta_{i,j}^{AB} + \sum_j x_j \sum_B \frac{\partial X_{j,B}}{\partial x_k} \Delta_{i,j}^{AB} \right] \quad (\text{A.42})$$