

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

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO
TERMODINÂMICO DAS SOLUÇÕES DE
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Gustavo Dias Maia

São Carlos, SP

2007

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

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO TERMODINÂMICO DAS SOLUÇÕES DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Autor: Gustavo Dias Maia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Título de Doutor em Engenharia Química, área de concentração em Pesquisa e Desenvolvimento de Processos Químicos.

Orientador: Prof. Dr. Marco Giulietti

São Carlos, SP

2007

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

M217ce

Maia, Gustavo Dias.

Contribuição ao estudo termodinâmico das soluções de ácido acetilsalicílico / Gustavo Dias Maia. -- São Carlos : UFSCar, 2007.

159 f.


Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2007.

1. Termodinâmica. 2. Solubilidade. 3. Coeficiente de atividade 4. Aspirina. I. Título.

CDD: 660.2969 (20^a)

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO DE **GUSTAVO DIAS MAIA**, APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS EM 20 DE SETEMBRO DE 2007.

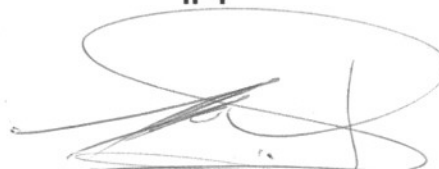
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. José Renato Coury
Presidente, PPG-EQ/UFSCar



Dr. Silas Derenzo
IPT



Dr. Wagner Aldeia
IPT



Prof. Dr. Luiz Fernando de Moura
DEQ/UFSCar



Dr.ª Ana Beatriz Neves Brito
DEQ/UFSCar

“... Alegrement, como seus sóis
Corram através do esplêndido espaço celeste
Expressem-se, irmãos, em seus caminhos,
Alegrement como o herói diante da vitória...”

Na Die Freude / Friedrich von Schiller
Sinfonia n. 9 op.125 Ludwig van Beethoven

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais, Luiz Carlos e Iralice pelo apoio nos momentos difíceis e pela confiança que sempre depositaram em mim.

Aos meus irmãos Alyne e Diego, por acreditarem na minha capacidade.

Aos meus falecidos avós por todos os esforços que fizeram para que eu me tornasse doutor.

Aos meus tios, tias e primos, pelo incentivo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marco Giulietti pelo inestimável auxílio na elaboração desta tese bem como a imensa boa vontade com que sempre me auxiliou nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos, fontes eternas de apoio, compreensão e gargalhadas.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão desta tese.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por todas as coisas – boas e ruins – que fizeram com que eu chegasse até aqui. As boas, pelas inestimáveis lembranças de uma época maravilhosa e, as ruins, pela certeza de que moldaram meu caráter e me ensinaram a persistir quaisquer que fossem os obstáculos.

A meus pais, irmãos e familiares por todos os sacrifícios que passaram para que eu chegasse aqui.

A meu orientador, Prof. Dr. Marco Giulietti, pela orientação, paciência e consideração que sempre demonstrou ter comigo durante os anos de execução desta tese.

Aos membros da banca de qualificação de doutorado, Dr. Wagner Aldeia e Prof. Dr. José Antônio Silveira Gonçalves pelas valiosas sugestões para a continuidade da tese.

Aos membros da banca de defesa de doutorado, Dr. Wagner Aldeia, Dr. Silas Derenzo, Dra. Ana Beatriz Neves Brito e Prof. Dr. Luiz Fernando de Moura pela presteza e consideração com que aceitaram ser membros dessa banca.

Ao Prof. Dr. José Renato Coury pela inestimável presença na banca de defesa aceitando a função de substituir meu orientador, papel este desempenhado com muito carinho, cuidado e critério, engrandecendo em muito a banca examinadora.

Aos meus amigos de república: Ramirez, Guilherme, Luiz, Fabrício, Zanoelo, Rafael, Lucas e Panda e às nossas agregadas Carol e Luciana por todos os momentos divertidos.

À Bia e Dani, minhas eternas companheiras de laboratório, pela amizade e companhia durante os ensaios e procedimentos laboratoriais.

Aos meus amigos Simone, Ana Carolina, Luigi, Roberta, Ulisses, Lucas e Luciana pelo constante apoio.

A todos os professores e funcionários do Colégio CAASO pela amizade e pelos momentos divertidíssimos.

Ao CNPq e à FAPESP pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	iii
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.....	4
3.1.1 HISTÓRICO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.....	4
3.1.2 PROCESSO DE PRODUÇÃO.....	6
3.1.3 INFORMAÇÕES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS.....	10
3.1.3.1 <i>Farmacologia</i>	10
3.1.3.2 <i>Propriedades Físico-Químicas</i>	11
3.1.3.3 <i>Procedimentos Analíticos</i>	12
3.1.3.4 <i>Decomposição e Hidrólise</i>	13
3.2 SOLUBILIDADE E O EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO.....	15
3.2.1 TERMODINÂMICA DO EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO.....	15
3.2.2 MODELOS PARA A DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE ATIVIDADE.....	19
3.2.2.1 <i>Equação de Margules</i>	20
3.2.2.2 <i>Equação de Van Laar</i>	22
3.2.2.3 <i>Equação de Wilson</i>	23
3.2.2.4 <i>Non-random Two Liquids – NRTL</i>	25
3.2.2.5 <i>Universal Functional Activity Coefficient – UNIFAC</i>	27
3.2.2.6 <i>Teoria das Soluções Regulares</i>	30
3.2.3 MODELO DE NÝVLT.....	33
3.2.4 A ESFERA DE SOLUBILIDADE.....	35

4. MATERIAIS E MÉTODOS	44
4.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS PARA O ENSAIO DE SOLUBILIDADE	44
4.2 METODOLOGIA PARA OS ENSAIOS DE SOLUBILIDADE	45
4.3 MODELAGEM DAS CURVAS DE SOLUBILIDADE	47
4.4 DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS DA ESFERA DE SOLUBILIDADE	49
4.5 METODOLOGIA PARA A DETERMINAÇÃO DA DECOMPOSIÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	50
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	54
5.1 SOLUBILIDADE DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	54
5.1.1 CURVAS DE SOLUBILIDADE.....	54
5.1.1.1 <i>Etanol</i>	54
5.1.1.2 <i>Acetona</i>	58
5.1.1.3 <i>Propilenoglicol</i>	62
5.1.1.4 <i>Álcool Isopropílico</i>	67
5.1.1.5 <i>A Água e seus Efeitos na Mistura</i>	71
5.1.2 MODELAGEM TERMODINÂMICA.....	76
5.1.2.1 <i>O Modelo Modificado de Margules</i>	76
5.1.2.2 <i>O Modelo de Van Laar</i>	85
5.1.2.3 <i>O Modelo de Wilson</i>	93
5.1.2.4 <i>O Modelo NRTL</i>	102
5.1.2.5 <i>A Teoria das Soluções Regulares</i>	110
5.1.2.6 <i>O Modelo de Nývlt</i>	120
5.1.2.7 <i>O Modelo UNIFAC</i>	129
5.2 ESFERA DE SOLUBILIDADE PARA O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	135
5.3 DECOMPOSIÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	146
6. CONCLUSÕES	149
7. SUGESTÕES DE CONTINUIDADE	152
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	153
ANEXOS	156

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 Dados da curva de solubilidade da aspirina em acetona patenteada por Hamer e Philips.....	9
Tabela 4.1 – Grupos UNIFAC para o ácido acetilsalicílico.....	46
Tabela 5.1 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol.....	51
Tabela 5.2 – Valores de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em etanol....	52
Tabela 5.3 – Valores da solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com etanol e seu respectivo desvio.....	53
Tabela 5.4 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona.....	54
Tabela 5.5 – Valores das solubilidades experimentais em comparação com dados da literatura.....	56
Tabela 5.6 – Valores de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em acetona..	57
Tabela 5.7 – Valores da solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com acetona e seu respectivo desvio.....	58
Tabela 5.8 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	59
Tabela 5.9 – Valores de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	61
Tabela 5.10 – Valores da solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com propilenoglicol e seu respectivo desvio.....	62
Tabela 5.11 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	63
Tabela 5.12 – Valores de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	65
Tabela 5.13 – Valores da solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com álcool isopropílico e seu respectivo desvio.....	66
Tabela 5.14 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em água.....	68
Tabela 5.15 – Valores comparativos de solubilidade para soluções de ácido acetilsalicílico em etanol e água.....	69
Tabela 5.16 – Valores comparativos de solubilidade para soluções de ácido	

acetilsalicílico em acetona e água.....	70
Tabela 5.17 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em etanol.....	73
Tabela 5.18 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em acetona.....	75
Tabela 5.19 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	77
Tabela 5.20 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	79
Tabela 5.21 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em etanol....	81
Tabela 5.22 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em acetona..	83
Tabela 5.23 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	85
Tabela 5.24 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	87
Tabela 5.25 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em etanol.....	90
Tabela 5.26 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em acetona.....	92
Tabela 5.27 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	94
Tabela 5.28 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	96
Tabela 5.29 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em etanol.....	99
Tabela 5.30 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de	

solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em acetona.....	101
Tabela 5.31 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	103
Tabela 5.32 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	105
Tabela 5.33 – Valores para a determinação do parâmetro de solubilidade e valores de solubilidade previstos pela Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em etanol.....	108
Tabela 5.34 – Valores para a determinação do parâmetro de solubilidade e valores de solubilidade previstos pela Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em acetona.....	110
Tabela 5.35 – Valores para a determinação do parâmetro de solubilidade e valores de solubilidade previstos pela Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	112
Tabela 5.36 – Valores para a determinação do parâmetro de solubilidade e valores de solubilidade previstos pela Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	114
Tabela 5.37 – Valores para a determinação dos parâmetros e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em etanol.....	117
Tabela 5.38 – Valores para a determinação dos parâmetros e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em acetona.....	119
Tabela 5.39 – Valores para a determinação dos parâmetros e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	121
Tabela 5.40 – Valores para a determinação dos parâmetros e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	123
Tabela 5.41 – Valores de coeficiente de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC, solubilidade experimental e teórica prevista pelo modelo UNIFAC para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.....	125
Tabela 5.42 – Valores de coeficiente de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC, solubilidade experimental e teórica prevista pelo modelo UNIFAC para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.....	126
Tabela 5.43 – Valores de coeficiente de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC, solubilidade experimental e teórica prevista pelo modelo UNIFAC para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.....	128

Tabela 5.44 – Valores de coeficiente de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC, solubilidade experimental e teórica prevista pelo modelo UNIFAC para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.....	129
Tabela 5.45 – Status dos solventes estudados para a construção da esfera de solubilidade do ácido acetilsalicílico.....	130

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1- Síntese do ácido acetilsalicílico através de anidrido acético e ácido salicílico. FONTE: NJCMR – <i>The New Jersey Center for Multimedia Research</i>	6
Figura 3.2 – Esquema do processo de produção do Ácido Acetilsalicílico. FONTE: NJCMR – <i>The New Jersey Center for Multimedia Research</i>	8
Figura 3.3 – Ciclo termodinâmico para o cálculo da fugacidade de um líquido hipotético. FONTE: PRAUSNITZ (1986).....	17
Figura 3.4 – Representação bidimensional dos parâmetros δ_p e δ_H formando o círculo que é a projeção de uma esfera de solubilidade.....	36
Figura 3.5 – Representação bidimensional dos parâmetros δ_D e δ_H formando a elipse que é a projeção de uma esfera de solubilidade quando seu parâmetro δ_D é multiplicado por 2.....	37
Figura 3.6 – Representação bidimensional dos parâmetros δ_D e δ_p formando a elipse que é a projeção de uma esfera de solubilidade quando seu parâmetro δ_D é multiplicado por 2.....	37
Figura 3.7 – Representação de uma esfera de solubilidade.....	38
Figura 4.1 - Esquema do sistema utilizado para os testes de solubilidade.....	42
Figura 5.1 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol.....	50
Figura 5.2 – Coeficiente de atividade do AAS em função da temperatura para os ensaios com etanol.....	51
Figura 5.3 – Dados comparativos entre a solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com etanol.....	53
Figura 5.4 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona.....	54
Figura 5.5 – Comparação entre os valores experimentais de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona com a literatura.....	55
Figura 5.6 – Coeficiente de atividade do AAS em função da temperatura para os ensaios com acetona.....	56
Figura 5.7. Dados comparativos entre a solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com acetona.....	57
Figura 5.8 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.....	59

Figura 5.9 – Coeficiente de atividade do AAS em função da temperatura para os ensaios com propilenoglicol.....	60
Figura 5.10. Dados comparativos entre a solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com propilenoglicol.....	61
Figura 5.11 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.....	63
Figura 5.12. Coeficiente de atividade do AAS em função da temperatura para os ensaios com álcool isopropílico.....	64
Figura 5.13 – Dados comparativos entre a solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com álcool isopropílico.....	66
Figura 5.14 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em água.....	68
Figura 5.15 – Comparação do efeito da adição de água na solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol.....	69
Figura 5.16 – Comparação do efeito da adição de água na solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona.....	70
Figura 5.17 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o etanol.....	72
Figura 5.18 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo modificado de Margules para o etanol.....	72
Figura 5.19 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para a acetona.....	74
Figura 5.20 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo modificado de Margules para a acetona.....	74
Figura 5.21 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o propilenoglicol.....	76
Figura 5.22 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo modificado de Margules para o propilenoglicol.....	76
Figura 5.23 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o álcool isopropílico.....	78
Figura 5.24 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo modificado de Margules para o álcool isopropílico.....	78
Figura 5.25 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o etanol.....	80
Figura 5.26 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de	

Van Laar para o etanol.....	81
Figura 5.27 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para a acetona.....	82
Figura 5.28 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Van Laar para a acetona.....	83
Figura 5.29 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o propilenoglicol.....	84
Figura 5.30 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Van Laar para o propilenoglicol.....	85
Figura 5.31 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o álcool isopropílico.....	86
Figura 5.32 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Van Laar para o álcool isopropílico.....	87
Figura 5.33 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o etanol.....	89
Figura 5.34 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Wilson para etanol.....	90
Figura 5.35 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para a acetona.....	91
Figura 5.36 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Wilson para a acetona.....	92
Figura 5.37 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o propilenoglicol.....	93
Figura 5.38 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Wilson para propilenoglicol.....	94
Figura 5.39 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o álcool isopropílico.....	95
Figura 5.40 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Wilson para álcool isopropílico.....	96
Figura 5.41 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o etanol.....	98
Figura 5.42 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo NRTL para o etanol.....	98

Figura 5.43 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para a acetona.....	100
Figura 5.44 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo NRTL para a acetona.....	100
Figura 5.45 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o propilenoglicol.....	102
Figura 5.46 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo NRTL para o propilenoglicol.....	102
Figura 5.47 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o álcool isopropílico.....	104
Figura 5.48 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo NRTL para álcool isopropílico.....	104
Figura 5.49 – Ajuste para a determinação do parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares para o etanol.....	107
Figura 5.50 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pela Teoria das Soluções Regulares para o etanol.....	107
Figura 5.51 – Ajuste para a determinação do parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares para a acetona.....	109
Figura 5.52 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pela Teoria das Soluções Regulares para a acetona.....	109
Figura 5.53 – Ajuste para a determinação do parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares para o propilenoglicol.....	111
Figura 5.54 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pela Teoria das Soluções Regulares para o propilenoglicol.....	111
Figura 5.55 – Ajuste para a determinação do parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares para o álcool isopropílico.....	113
Figura 5.56 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pela Teoria das Soluções Regulares para o álcool isopropílico.....	113
Figura 5.57 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o etanol.....	116
Figura 5.58 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Nývlt para o etanol.....	116
Figura 5.59 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para a acetona.....	118

Figura 5.60 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Nývlt para a acetona.....	118
Figura 5.61 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o propilenoglicol.....	120
Figura 5.62 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Nývlt para o propilenoglicol.....	120
Figura 5.63 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o álcool isopropílico.....	122
Figura 5.64 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Nývlt para o álcool isopropílico.....	122
Figura 5.65 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo UNIFAC para o etanol.....	124
Figura 5.66 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo UNIFAC para a acetona.....	126
Figura 5.67 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo UNIFAC para o propilenoglicol.....	127
Figura 5.68 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo UNIFAC para o álcool isopropílico.....	129
Figura 5.69 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_P dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico.....	132
Figura 5.70 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_H dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico.....	134
Figura 5.71 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_P e δ_H dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico.....	135
Figura 5.72 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_P dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico com a expansão da coordenada do parâmetro δ_D pelo fator 2 e o correspondente campo de solubilidade detectável.....	136
Figura 5.73 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_H dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico com a expansão da coordenada do parâmetro δ_D pelo fator 2 e o correspondente campo de solubilidade detectável.....	137
Figura 5.74 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_P dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico e o correspondente campo de solubilidade detectável.....	138
Figura 5.75 – Esfera de solubilidade para o ácido acetilsalicílico.....	139

Figura 5.76 – Visualizações da esfera de solubilidade para o ácido acetilsalicílico sob diferentes perspectivas.....	140
Figura 5.77 – Valores de comprimento de onda em função da absorbância para a determinação do ponto de máxima absorbância para o método de espectrofotometria no ultravioleta.....	141
Figura 5.78 – Valores de concentração em função da absorbância para o método de espectrofotometria no ultravioleta.....	142
Figura 5.79 – Valores da concentração de ácido acetilsalicílico ao longo do tempo para as condições experimentais dos ensaios para a determinação das curvas de solubilidade tendo o etanol como solvente.....	143
Figura 5.80 – Valores da concentração de ácido acetilsalicílico ao longo do tempo para as condições experimentais dos ensaios para a determinação das curvas de solubilidade tendo o propilenoglicol como solvente.....	144
Figura 5.81 – Valores da concentração de ácido acetilsalicílico ao longo do tempo para as condições experimentais dos ensaios para a determinação das curvas de solubilidade tendo o álcool isopropílico como solvente.....	144

RESUMO

O ácido acetilsalicílico é um dos medicamentos mais vendidos no mundo e pouco foi realizado no sentido de caracterizar seu comportamento em solução. O presente trabalho visou contribuir no sentido de determinar as curvas de solubilidade e os parâmetros de equilíbrio termodinâmico dos modelos de Margules, Van Laar, Wilson, NRTL, UNIFAC, Teoria das Soluções Regulares e Nývlt para soluções de ácido acetilsalicílico em etanol, acetona, propilenoglicol e 2-propanol além de comparar seus valores de solubilidade com o que se esperaria de uma solução ideal e com algumas soluções de solventes diluídas em água para avaliar o efeito da adição de água no solvente.

Além disso, fez-se o estudo dos parâmetros de solubilidade para compor a esfera de solubilidade do ácido acetilsalicílico com alguns solventes adicionais aos utilizados para determinar as curvas de solubilidade. Fez-se também o estudo da decomposição do ácido acetilsalicílico durante o procedimento para a determinação de suas curvas de solubilidade

Através dos ajustes podemos concluir que o modelo de Nývlt apresentou tanto a melhor correlação (0,999) para o ajuste de seus parâmetros como também foi o modelo que melhor representou os dados experimentais com desvio percentual médio na ordem de 1%. O modelo NRTL também apresentou bons ajustes quando submetido à comparação com os dados experimentais e constitui ferramenta interessante na predição do coeficiente de atividade das soluções de ácido acetilsalicílico para todos os solventes estudados. O modelo UNIFAC apresentou uma previsão insatisfatória dos valores de coeficiente de atividade com desvios percentuais médios na ordem de até 70%.

A esfera de solubilidade foi determinada de maneira satisfatória, estando os parâmetros de solubilidade do ácido acetilsalicílico em conformidade com os parâmetros dos demais solventes estudados. Os ensaios para a determinação da decomposição do ácido acetilsalicílico demonstraram que não há degradação significativa de ácido acetilsalicílico ao longo dos experimentos para o etanol, propilenoglicol e álcool isopropílico.

ABSTRACT

As one of the most regularly traded-in medicines in the world, the acetylsalicylic acid has been scarcely researched when in solution. This study is aimed at determining the thermodynamic equilibrium parameters for thermodynamic models such as Margules, Van Laar, Wilson, NRTL, UNIFAC, Regular Solution Theory, and Nývlt for acetylsalicylic acid solutions in ethanol, acetone, propylene glycol, and isopropyl alcohol, in addition to comparing their solubility values with the expected from an ideal solution and with some solutions of solvent diluted in water to evaluate the effect of the water addition in the solvent

Moreover, the study of the solubility parameters became to compose the sphere of solubility of the acetylsalicylic acid with some solvents adds the used ones to determine the solubility curves. We also do the study of the decomposition of the acetylsalicylic acid became during the procedure for the determination of its curves of solubility.

Through adjustments it is possible to conclude that the Nývlt model presented the best correlation rate (0,999) for the adjustment of its parameters. Moreover, it was the best model to represent the experimental data with an average percent deviation of 1%. The NRTL model also presented good adjustment rates when compared with other experimental data. It is an interesting tool to predict the activity coefficient of the acetylsalicylic acid solutions for all the solvents under study. The UNIFAC model presented an inadequate prediction of activity coefficient values with average percent deviations of up to 70%.

The solubility sphere was determined in satisfactory way, once the solubility parameters of acetylsalicylic acid is in compliance with the solvents parameters. The assays for the determination of the decomposition of the acetylsalicylic acid had demonstrated that it does not have significant degradation of acetylsalicylic acid throughout the experiments for ethanol, propylene glycol and isopropyl alcohol.

1. INTRODUÇÃO

A droga conhecida como aspirina é um medicamento comum encontrado com facilidade em todas as farmácias do mundo. Há pouco mais de cem anos, era considerada uma droga milagrosa que acabara de chegar às drogarias e farmácias da Europa. Muitos compostos similares foram produzidos anteriormente, mas nenhum deles foi capaz de atingir o sucesso do composto que é o princípio ativo da aspirina, o ácido acetilsalicílico.

Atualmente há numerosos relatos sobre os efeitos benéficos de uma baixa dose de aspirina na profilaxia secundária de várias doenças cardiovasculares, como derrame e infarto do miocárdio, graças à sua capacidade de inibir a síntese de tromboxana, prevenindo a formação de trombos no cérebro e coração. Cresce também a evidência de que a aspirina, quando usada regularmente, pode ter papel importante na prevenção do câncer colorretal. Tal hipótese foi tema de avaliação apresentada por um grupo de trabalho à Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer, em Lyon, França (CARVALHO, 1999).

Muitos estudos terapêuticos sobre a atuação da aspirina no organismo humano são amplamente divulgados e o crescente interesse sobre o medicamento demanda ainda mais pesquisas na área médica e farmacêutica. Entretanto pesquisas relacionadas à aquisição de informações termodinâmicas sobre as soluções dessa substância são pouco frequentes e quase inexistentes nos periódicos e congressos, bem como em patentes pertinentes às áreas tecnológicas de desenvolvimento.

Especificamente sobre a solubilidade, alguns autores se preocuparam exclusivamente em obter valores para uma única temperatura sem avaliar o comportamento da solubilidade em função da temperatura. Florey (1979) nos fornece uma série de valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em determinados solventes em uma dada temperatura bem como propriedades físicas e químicas do ácido acetilsalicílico.

Hamer & Philips (1959) descrevem uma das poucas curvas de solubilidade para o ácido acetilsalicílico encontradas na literatura. Os autores estudaram o processo de cristalização da aspirina e determinaram sua curva de solubilidade utilizando acetona como solvente.

A solubilidade é um parâmetro importante a ser determinado pois uma série de processos dependem do seu conhecimento como o caso do processo de cristalização. Seu estudo esbarra inicialmente na escassez de informações sobre o comportamento dessa

substância em solução. O comportamento das curvas de solubilidade do ácido acetilsalicílico em diferentes temperaturas afeta, entre outras coisas, a escolha do processo de cristalização, purificação e armazenagem. Além disso, a determinação dos parâmetros para os modelos termodinâmicos mais importantes é de interesse científico uma vez que se pode avaliar características mais específicas de cada uma das soluções em função da aplicabilidade deste ou daquele modelo para os diferentes tipos de solventes.

Assim sendo, o presente trabalho visou contribuir no sentido de determinar os parâmetros de equilíbrio termodinâmico dos modelos de Margules, Van Laar, Wilson, NRTL, UNIFAC, Teoria das Soluções Regulares e Nývlt para soluções de ácido acetilsalicílico em quatro solventes importantes na indústria, sendo eles o etanol, a acetona, o propilenoglicol e o 2-propanol. Além da importância industrial, a escolha dos solventes levou em conta a faixa de temperatura de estudo a fim de se obter uma distribuição maior de temperaturas para o estudo da solubilidade.

Apresenta-se a seguir os objetivos do presente estudo, a revisão bibliográfica sobre o assunto, a metodologia usada, os resultados obtidos, suas respectivas discussões e as conclusões tiradas do trabalho.

2. OBJETIVOS

Tendo em vista a importância do ácido acetilsalicílico enquanto medicamento mundialmente conhecido e da importância da obtenção de alguns parâmetros termodinâmicos, o presente trabalho tem como objetivos:

- a) Determinação das curvas de solubilidade para alguns solventes.
- b) Modelagem do equilíbrio termodinâmico dos dados referentes às curvas de solubilidade para os modelos de Margules, Van Laar, Wilson, NRTL, UNIFAC, Teoria das Soluções Regulares e Nývlt.
- c) Estimativa de uma esfera de solubilidade para padrões específicos e dos parâmetros de solubilidade para o ácido acetilsalicílico.
- d) Determinação do teor de ácido acetilsalicílico decomposto durante o processo de obtenção das curvas de solubilidade.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

3.1.1 HISTÓRICO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Há mais de 2500 anos atrás, aproximadamente em 500 AC, os chineses utilizavam lascas de salgueiro branco (*Salix alba*) para a cura de várias doenças. Cerca de 400 AC, Hipócrates, proclamado o pai da Medicina, sugeria que seus pacientes mastigassem lascas de salgueiro branco com a finalidade de diminuir a febre e reduzir as dores.

Quinhentos anos depois de Hipócrates, em 100 DC, *Dioscorides*, um médico grego, prescreveu lascas de salgueiro branco a seus pacientes com o objetivo de reduzir os processos inflamatórios em seus pacientes. Esse era o uso tradicional do precursor da ácido acetilsalicílico. Infelizmente, durante a idade média, os benefícios das lascas de salgueiro branco foram perdidos pelos médicos. Embora o seu uso, em virtude de suas propriedades medicinais, fosse aplicado ao redor do mundo, a Europa se privara de seus benefícios por longos anos.

Em 1763, na metade do século XVIII, o Reverendo *Edmund Stone* de Oxford iniciou experimentos com a finalidade de reduzir as dores (CARVALHO, 1999). *Stone* pulverizou uma libra de lascas de salgueiro branco e ministrou a grupos de quinze pacientes em estado febril ao longo de vários anos. Ele misturou o pó em chás, água ou, eventualmente, em pequenas doses de bebida alcoólica. Com raras exceções, a febre desaparecera. O poder de cura parecia evidente, embora *Stone* não tivesse conhecimento dos mil anos anteriores onde as lascas de salgueiro branco eram utilizadas com sucesso.

No mesmo ano o reverendo comunicou à Real Sociedade de Londres (“The Royal Society of London”) que publicou as pesquisas de *Stone* sobre o sucesso das lascas de salgueiro branco como redutora de processos febris.

Em 1826 os químicos italianos *Brugnadelli e Fontana* anunciaram que o princípio ativo presente na casaca de salgueiro era um composto chamado salicina. O composto foi

isolado pela primeira vez em sua forma pura pelo francês *Henri Leroux* em 1829, que também demonstrou as suas propriedades antipiréticas.

Em 1835 o químico alemão *Karl Löwig* preparou o ácido salicílico através de um processo de oxidação do salicilaldeído. O salicilaldeído foi obtido primordialmente através da destilação das flores do salgueiro branco, alguns anos antes, pelo suíço *Johann Pagentecher*. Já no ano de 1838 o ácido salicílico foi obtido da salicina pelo químico italiano *Rafaelle Piria* e em 1852, *Gerland* obteve por completo o processo de síntese do ácido salicílico, dispensando o uso de produtos naturais.

Contudo, apenas em 1860 é que o químico alemão *Hermann Kolbe*, partindo do fenol, desenvolveu um modelo sintético de produção comercialmente viável do composto.

Em 1870, o médico escocês *MacLagan*, começou a fazer uso clínico da salicina, tendo publicado suas observações sobre a eficácia da substância no tratamento de oito casos de febre reumática, sem ainda utilizar-se do ácido salicílico.

O farmacêutico alemão *Senator* sugeriu em 1877 que o ácido salicílico, na forma de seu sal de sódio, tinha atividade e era menos irritante à mucosa gástrica. Como essa sugestão foi confirmada, o salicilato de sódio acabou se transformando na droga preferida para o tratamento de doenças reumáticas, sendo mais tarde também usado como antipirético e no tratamento da gota.

Ainda que menos irritante que a salicina, o salicilato de sódio ainda irritava o estômago de muitos pacientes, além de ter um gosto bastante desagradável (CARVALHO, 1999).

O enorme sucesso alcançado por essa droga levou o químico alemão *Felix Hoffman*, então funcionário da Bayer® a aperfeiçoá-la, produzindo o ácido acetilsalicílico, com base no trabalho do químico francês *Charles F. Gerhardt* de 1853 que havia caído no esquecimento.

Após a demonstração de seu efeito antiinflamatório, o farmacologista alemão *Henrich Dreser* introduziu o ácido acetilsalicílico maciçamente na medicina em 1899.

O nome “ácido acetilsalicílico”, através do qual a substância passou a ser conhecida, se deriva do fato de que o ácido salicílico, obtido originalmente da planta *Spiraea ulmaria*, era conhecido como *ácido spiricum*.

O ácido acetilsalicílico passou a ser usada para substituir o salicilato de sódio, especialmente no tratamento de doenças reumáticas, mas não demorou para que suas propriedades analgésicas fossem reconhecidas. Seu uso mais freqüente passou a ser feito para aliviar a dor, particularmente dores de cabeça, dores musculares e no tratamento de várias formas de artrite.

Na Alemanha e em alguns países, o ácido acetilsalicílico ainda é uma marca registrada; mas em outros países, como Inglaterra, França e EUA, é um nome genérico, podendo ser usado por qualquer um (CARVALHO, 1999).

3.1.2 PROCESSO DE PRODUÇÃO

Um dos processos descritos na literatura utilizado hoje na indústria para a síntese do ácido acetilsalicílico difere consideravelmente do primeiro teorizado e desenvolvido pelos químicos e farmacêuticos do século XIX.

Os químicos de bancada estavam mais interessados em criar apenas alguns gramas do produto enquanto os processos industriais requerem quilogramas de reagentes e uma série de operações unitárias que garantam a pureza e a qualidade do produto final.

Segundo *The New Jersey Center for Multimedia Research* (NJCMR), um dos principais processos para a produção de ácido acetilsalicílico utiliza como matéria-prima o anidrido acético e o ácido salicílico na presença de ácido sulfúrico como catalisador.

A reação de síntese do ácido acetilsalicílico (reação de acetilação) está ilustrada esquematicamente na Figura 3.1.

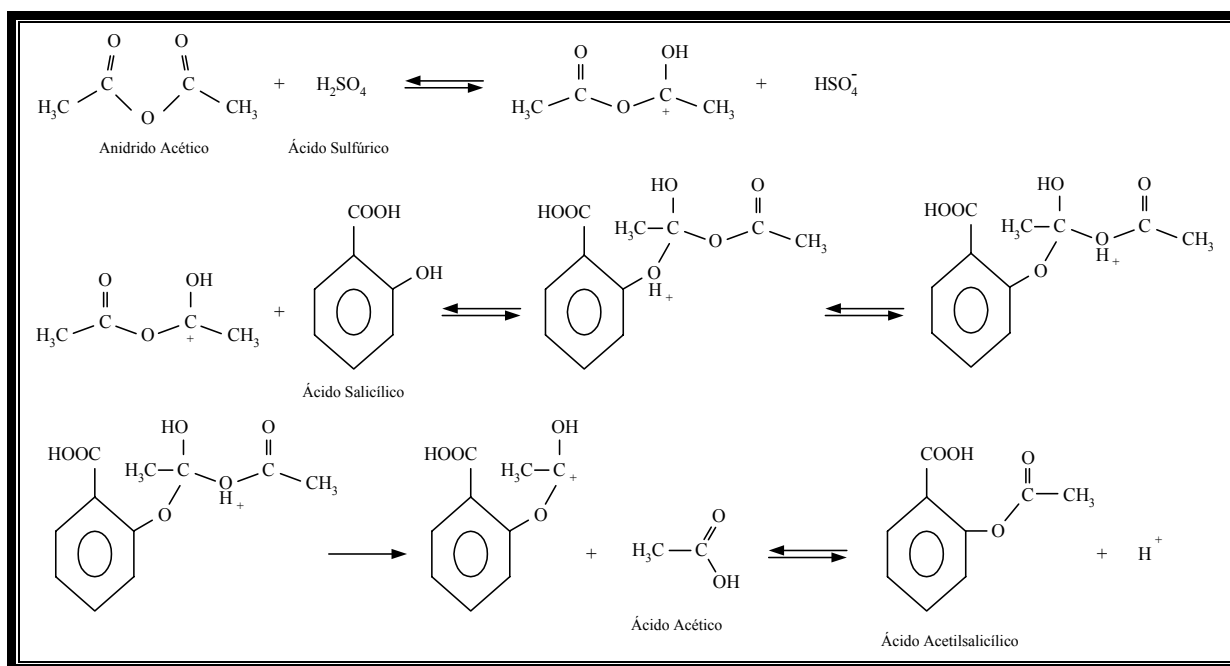


Figura 3.1- Síntese do ácido acetilsalicílico através de anidrido acético e ácido salicílico.

FONTE: NJCMR – *The New Jersey Center for Multimedia Research*.

Como relatado no caso de estudo citado por NJCMR, o processo tem início com a preparação de um licor-mãe que servirá como fluido para a partida da reação. O licor é preparado dissolvendo-se o anidrido acético em tolueno, que é um solvente que não participa da reação, em um tanque com agitação à temperatura ambiente (0,0125 kmols de anidrido acético para 1,0 kg de tolueno).

O licor-mãe é descarregado no reator de tanque de vidro com agitação, com volume total de 1500 galões, condensador de água com refluxo, termômetros com registro automático de temperatura e um agitador. A esse reator é adicionado ácido salicílico (10 kmols) de forma que a solução final para reação apresente excesso de anidrido acético, além de ácido sulfúrico para a catálise da reação.

A mistura reativa é então aquecida entre 88 e 92 °C e mantida sob agitação por 20 horas (10 kmols de ácido acetilsalicílico produzidos). Transcorrido o período de reação, a mistura é então direcionada para um tanque de resfriamento construído em alumínio e permanece de 3 a 4 dias, até que a temperatura atinja valores entre 15 e 25 °C.

A essa altura do processo os cristais de ácido acetilsalicílico já precipitaram na forma de cristais regulares.

Assim, a licor-mãe é levada para centrifugação ou filtração. O filtrado será uma solução com o excesso de anidrido acético que não reagiu (cerca de 5 kmols), ácido acetilsalicílico não precipitado (1 a 1,5 kmols), ácido acético proveniente da reação de acetilação (10 kmols) e 1200 kg de tolueno (fonte: NJCMR).

O filtrado é encaminhado para um tanque com agitação onde uma corrente de gás ceteno é borbulhada com a finalidade de transformar o ácido acético em anidrido acético. O gás é borbulhado através de uma placa perfurada até atingir a proporção estequiométrica equivalente para a completa reação do ácido acético (10 kmols). Nesse ponto, a água mãe apresenta teores de anidrido acético (10 kmols) e ácido acetilsalicílico não cristalizado (1 a 1,5 kmols). Essa água mãe reciclada é reenviada ao reator.

O ácido acetilsalicílico retirado no processo de filtração é lavado com água destilada para a remoção de todos os resíduos de ácido acético. A partir daí é comprimido ou centrifugado até o menor teor de umidade possível e daí, seco por uma corrente de ar quente (60 a 70 °C) (observação: para o processo descrito a massa total de ácido acetil salicílico produzida é de 1780 a 1795 kg na sua forma cristalina).

Um esquema do processo de produção do ácido acetilsalicílico é apresentado na Figura 3.2.

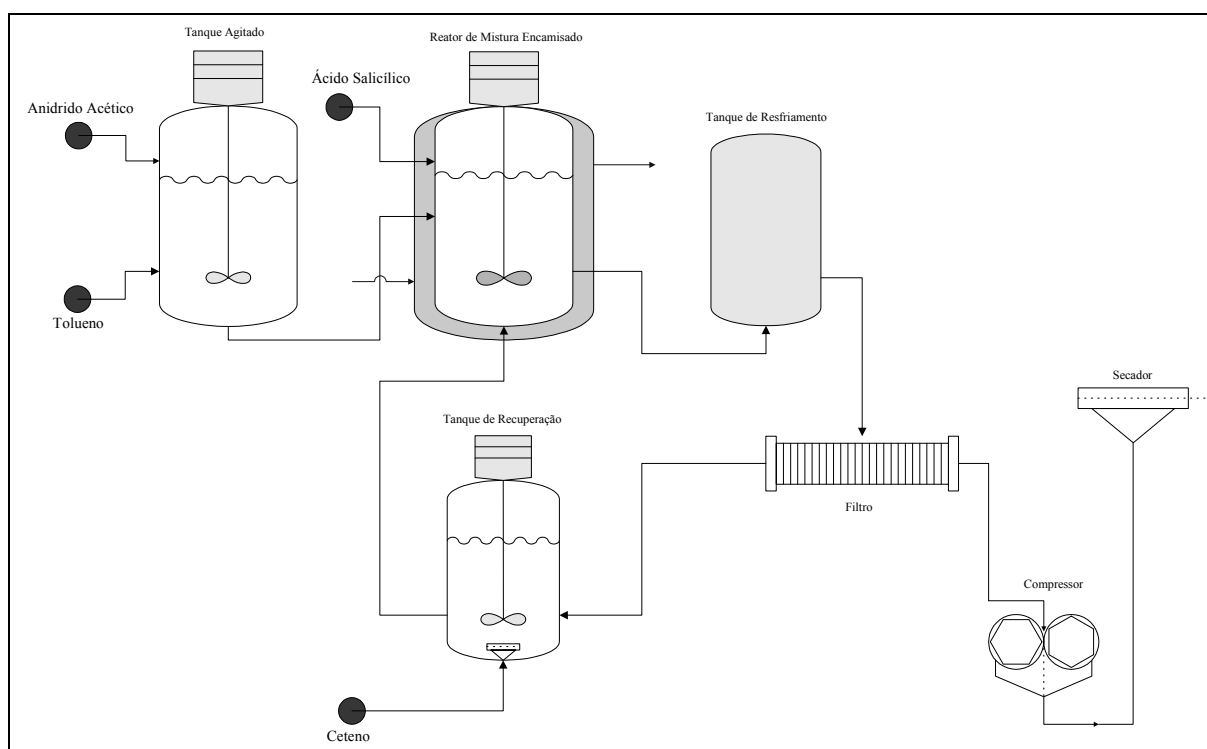


Figura 3.2 – Esquema do processo de produção do Ácido Acetilsalicílico.

FONTE: NJCMR – *The New Jersey Center for Multimedia Research*.

Hamer & Philips (1959) em nome da *Monsanto Chemicals Limited* depositaram sua patente de nº. 2,890,240 que descreve o processo de cristalização do ácido acetilsalicílico.

Os inventores citam o fato de que o ácido acetilsalicílico é produzido pela acetilação do ácido salicílico com o anidrido acético. Qualquer que seja o processo adotado utiliza-se cristalizar o produto e muita consideração foi dada para a escolha apropriada do solvente, método e condições adotadas para a cristalização uma vez que a escolha do solvente é de fundamental importância para a qualidade final do produto.

Dois dos solventes que têm sido utilizados na manufatura comercial desse medicamento são o metanol e o benzeno.

A dificuldade na escolha de um solvente adequado reside no fato de que o ácido acetilsalicílico tem uma ligeira tendência à desacetilação por hidrólise tanto no processo de purificação durante a produção quanto no processo de estocagem após a manufatura. Como resultado da desacetilação há uma tendência para que o ácido acetilsalicílico cristalizado apresente ácido salicílico livre e que sua concentração aumente com o tempo de armazenagem.

Numa investigação sobre a possibilidade do uso de acetona como solvente para a cristalização no processo de produção do ácido acetilsalicílico, os autores observaram que quando a acetona era utilizada para solubilizar a ácido acetilsalicílico e a solução então era resfriada para a cristalização, hábito cristalino era bastante adequado para a subsequente transformação em comprimidos, apresentando-se na forma de agulhas.

O ponto de ebulição da acetona é de 57,5°C e a diferença de temperatura que pode ser aplicada convenientemente na prática atinge um máximo de 55 °C até um resfriamento para 20 °C ou até mesmo 10 °C para a cristalização. Os autores obtiveram então a curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona para diferentes temperaturas, ilustrada na tabela 1.1.

Tabela 1.1 Dados da curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona patenteada por Hamer e Philips .

Temperatura (°C)	Solubilidade (g/100g solvente)
55	62
50	57
40	46
30	37
20	29
10	22

FONTE: Hamer e Philips (1959)

Segundo os autores, é possível verificar que a curva de solubilidade da ácido acetilsalicílico em acetona para várias temperaturas não é suficientemente íngreme para a cristalização utilizando acetona como solvente com a finalidade de atingir um rendimento considerado econômico sem que seja necessário o reciclo de uma grande quantidade de licor-mãe. É fato que para se atingir a recuperação economicamente viável de ácido acetilsalicílico da ordem de 94%, seriam necessárias temperaturas superiores a 55 °C e resfriá-las até 20 °C com um reciclo de 90% da licor-mãe para cada cristalização. O processo é desvantajoso uma vez que a ácido acetilsalicílico no licor-mãe é reaquecida para a dissolução de ácido acetilsalicílico adicional, ocorrendo uma pequena parcela de desacetilação.

Hamer e Philips (1959) descobriram também que a taxa de cristalização aumenta quando a acetona é substituída nos estágios finais do processo (quando a maior parte do ácido acetilsalicílico já foi cristalizada) por um outro solvente orgânico no qual a ácido acetilsalicílico é menos solúvel que na acetona naquela faixa de temperaturas, de forma que

uma recuperação economicamente aceitável de um ácido acetilsalicílico com hábito cristalino adequado e apropriado para ser transformada em comprimidos seja obtida.

3.1.3 INFORMAÇÕES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS

3.1.3.1 Farmacologia (FLOREY, 1979)

- **Nome / Substância:**

Ácido Acetilsalicílico

- **Grupo:**

Analgésicos

- **Sinônimos:**

2- Ácido Acetoxibenzóico, Acidum salicylicum, Aspirin, Ácido Orto – Acetilsalicílico, Polipirina, Ácido Aceto-Salicílico

- **Rotas de Entrada:**

Oral: A ingestão de comprimidos de ácido acetilsalicílico é a principal causa de envenenamento por salicilato em crianças recém nascidas, bebês e crianças.

Inalação: Concentração atmosférica máxima permitida de 5 mg/m³.

Pele: A quantidade absorvida após 10h de aplicação cutânea de salicilato em vaselina foi de 60%.

Olhos: Desconhecido

- **Toxicidade:**

- Adultos:

Suave a moderada	150-300 mg/kg
Grave	300-500 mg/kg
Potencialmente mortal	> 500 mg/kg

- Crianças:

Em crianças a ingestão de 240 mg/kg causará envenenamento moderado a severo, mas mortes raramente ocorrem em doses abaixo de 480 mg/kg.

3.1.3.2 Propriedades Físico-Químicas

Peso Molecular: 180,15 g/mol (FLOREY, 1979)

- **Propriedades Físicas**

Aparência: Cristais incolores ou brancos ou grânulos cristalinos brancos sem cheiro ou com aroma levemente ácido.

Temperatura de fusão: 143 °C (FLOREY, 1979).

Solubilidade: Solúvel em solução de acetatos e citratos, com decomposição em soluções alcalinas e carbonatos. Incompatível com ácidos livres, acetanilida, aminopirina, fenazona, hexamina, sais de ferro, sais de quinina, potássio e iodetos de sódio, estearatos e carbonatos.

Estabilidade: O ácido acetilsalicílico é estável em ar seco mas hidrolisa gradativamente em ácido salicílico e ácido acético em contato com umidade. Em solução alcalina, a hidrólise se processa rapidamente e a solução resultante deve consistir inteiramente de acetato e salicilato.

Decomposição: O ácido acetilsalicílico se decompõe rapidamente em soluções de acetato de amônio ou em acetatos, carbonatos, citratos e hidróxidos de metais alcalinos.

Entalpia de Fusão (Δh_{fus}): 29.800 J/mol (KIRKLIN, 2000).

Calor de Formação (Δh_f): -759.190 J/mol (KIRKLIN, 2000).

- **Outras Características**

Validade da substância: A validade é altamente dependente do tipo de armazenagem. Recomenda-se que os ingredientes ativos sejam testados anualmente utilizando os princípios esboçados pela monografia Farmacopéia Européia. Quando todos os testes apropriados estiverem empreendidos com resultados satisfatórios e quando o ingrediente ativo estiver armazenado na maneira recomendada pela monografia, a extensão da validade por mais um ano adicional pode ser considerada.

Condições de armazenamento: Armazenar em recipientes herméticos.

3.1.3.3 Procedimentos Analíticos

Alguns autores estudaram especificamente metodologias experimentais para a determinação de ácido acetilsalicílico nos mais variados meios. Esses métodos são importantes para a determinação, tanto do ácido acetilsalicílico, quanto do ácido salicílico, produto de sua hidrólise.

Edwards (1950) estudou a determinação da constante de dissociação termodinâmica e a cinética de hidrólise da ácido acetilsalicílico utilizando espectrofotometria no ultravioleta.

O autor determinou o espectro de absorção do ácido acetilsalicílico e do ácido salicílico em uma série de pHs utilizando soluções de ácido sulfúrico, ácido acético e ácido acético com acetato de sódio como solvente.

Gremião (1986) estudou a estabilidade do ácido acetilsalicílico em preparações farmacêuticas líquidas e, para tanto, fez um apanhado das várias possibilidades em se analisar a composição dessas preparações, tanto para determinar a presença de ácido acetilsalicílico quanto de ácido salicílico.

Segundo o autor, a determinação de ácido salicílico pelo método colorimétrico após reação com nitrato férrico em meio ácido baseia-se na reação da hidroxila fenólica do ácido

salicílico com nitrato férrico a 1%, dando origem a um complexo colorido com absorção máxima a 525 nm.

A determinação do ácido salicílico e do ácido acetilsalicílico simultaneamente pode ser feita, segundo Gremião (1986), pela espectrofotometria de sistemas múltiplos no ultravioleta, empregando-se clorofórmio como solvente.

O ácido salicílico e o ácido acetilsalicílico em clorofórmio apresentam espectros de absorção diferentes na região do ultravioleta. A absorção máxima do ácido acetilsalicílico ocorre a 278 nm. Nesse comprimento de onda, o ácido salicílico também absorve, porém, sua absorção máxima ocorre em 308 nm. A absorção do ácido acetilsalicílico nesse último comprimento de onda é mínima, sendo quase desprezível (GREMIÃO 1986).

Gremião (1986) fez uma tentativa de modificação do método empregando clorofórmio utilizando espectrofotometria de sistemas múltiplos no ultravioleta empregando etanol como solvente. Segundo o autor o ácido salicílico e o ácido acetilsalicílico apresentam espectros de absorção semelhantes aos obtidos em clorofórmio.

Gremião (1986) utilizou o comprimento de onda 278 nm. Nesse comprimento de onda, o autor detectou que a absorção máxima do ácido acetilsalicílico coincidia com mínimo ácido salicílico, sendo possível determinar a quantidade de um sem a interferência significativa do outro.

O autor descreve que o método foi utilizado de forma adequada na determinação do ácido salicílico e do ácido acetilsalicílico.

O autor ainda cita a cromatografia em camada delgada como uma opção de análise.

3.1.3.4 Decomposição e Hidrólise

Em contato com umidade o ácido acetilsalicílico hidrolisa-se gradualmente decompondo-se em ácidos salicílico e acético, adquirindo o odor do ácido acético. A degradação do ácido acetilsalicílico é devida à quebra hidrolítica do grupo éster fenólico. A hidrólise se processa tanto no meio ácido como no básico.

O ácido acetilsalicílico em soluções, suspensões e sais tem a estabilidade bastante limitada. A hidrólise do ácido acetilsalicílico é muito sensível a mudanças de temperatura, mesmo próximo à temperatura ambiente. Essa reação é potencialmente catalisada pelo íon hidrogênio e fortemente pelo íon hidroxila.

Alguns trabalhos publicados demonstram que a razão da hidrólise é independente não somente da concentração do ácido acetilsalicílico como também da concentração do sal solubilizado.

Algumas substâncias são capazes de proteger o ácido acetilsalicílico da hidrólise como:

- etoxipolietilenoglicol
- fenoxipolietilenoglicol
- acetato de polietilenoglicol
- lisina
- arginina
- glicina
- histidina

Ager *et al.* (1986) verificaram que a adição de carbonato de cálcio causou pequena decomposição (4,4 % após 1 ano) enquanto que bicarbonato de sódio acelerou fortemente o processo (100 % após 44 semanas).

Formulações de ácido acetilsalicílico contendo codeína resultam na acilação da droga, porém, em combinação com cafeína e fosfato de codeína são estáveis.

Ager *et al.* (1986) constataram que também houve decomposição completa do ácido acetilsalicílico em ácido acético e salicílico dentro de 1 hora com tratamento térmico a 155 °C. Quando o experimento foi repetido a 100°C, a completa decomposição ocorreu dentro de 3 horas. O grau de hidrólise é dependente do pH, desde que um mecanismo de catálise ácido-base esteja envolvido.

Ager *et al.* (1986) estudaram a estabilidade da ácido acetilsalicílico em misturas sólidas. Segundo os autores a maioria dos autores faz referência à estabilidade em soluções, mas que existem poucos estudos sobre misturas sólidas. Os autores explicam que a taxa de hidrólise da ácido acetilsalicílico é diretamente proporcional ao teor de umidade do meio, mas muitos desses resultados foram questionados uma vez que o produto dessa hidrólise é o ácido salicílico, que sublima da mistura sólida.

Ager *et al.* (1986) concluíram que a degradação da ácido acetilsalicílico no estado sólido pode ser catalisada por acidez ou basicidade. A degradação foi detectada por análise térmica a qual não é afetada por íons metálicos como outros métodos. Segundo os autores, esse íons metálicos também são de grande importância para a degradação da ácido acetilsalicílico.

3.2 SOLUBILIDADE E O EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO

3.2.1 TERMODINÂMICA DO EQUILÍBRIO SÓLIDO-LÍQUIDO

A extensão na qual um sólido pode se dissolver em um líquido varia enormemente; em alguns casos um soluto sólido pode formar uma solução altamente concentrada em um dado solvente e em outros casos a solubilidade pode ser tão irrisória a ponto de ser praticamente indetectável.

A solubilidade é altamente dependente das forças intermoleculares do soluto e do solvente. Entretanto, outros fatores além das forças intermoleculares atuam no sentido de determinar a solubilidade de um soluto num determinado solvente.

Ainda que solutos e solventes possuam grande afinidade entre si do ponto de vista químico, por se tratarem de espécies químicas semelhantes, sua solubilidade não depende unicamente do coeficiente de atividade do soluto, mas também da fugacidade do estado padrão ao qual o coeficiente de atividade se refere e da fugacidade do sólido puro (PRAUSNITZ *et al.*, 1986). Assumindo que o solvente líquido não solubiliza na fase sólida, a equação de equilíbrio é dada por:

$$f_{1(\text{sólido puro})} = f_{1(\text{soluto na solução líquida})} \quad (1)$$

$$f_{1(\text{sólido puro})} = \gamma_1 x_1 f_1^0 \quad (2)$$

Onde o índice “1” se refere ao soluto e x_1 é a solubilidade (fração molar) do soluto no solvente, γ_1 é o coeficiente de atividade do soluto na fase líquida, e f_1^0 é a fugacidade no estado padrão ao qual γ_1 se refere e f_i é a fugacidade do componente i . Da equação 2, tem-se então a solubilidade:

$$x_2 = \frac{f_{2(\text{sólido puro})}}{\gamma_2 f_2^0} \quad (3)$$

Conforme a equação (3) demonstra, a solubilidade se torna dependente não apenas do coeficiente de atividade do soluto na fase líquida como também da razão entre duas fugacidades.

A fugacidade do estado padrão f_2^0 é arbitrária; o único requisito termodinâmico é que ela esteja na mesma temperatura da solução. Entretanto outros padrões podem ser utilizados e é mais conveniente definir a fugacidade no estado padrão como sendo a fugacidade do componente em seu estado de líquido hipotético (ou líquido super-resfriado) puro na mesma temperatura do sistema e numa dada pressão.

Esse é um estado hipotético, mas ele é tal que suas propriedades podem ser calculadas com boa precisão devido ao fato da temperatura da solução não estar muito distante do ponto triplo do soluto.

Uma vez definido o estado de líquido hipotético como o estado padrão a ser adotado, em uma dada temperatura T e abaixo de sua pressão de saturação, podemos reescrever a equação de equilíbrio como:

$$x_2 = \frac{f_{2(\text{sólido puro})}}{\gamma_2 f_{2(\text{líquido hipotético})}} \quad (4)$$

Ambas as fugacidades dependem unicamente das propriedades do soluto. A razão entre essas duas fugacidades pode facilmente ser calculada através de um ciclo termodinâmico onde o soluto é levado da condição de sólido à de líquido hipotético. O ciclo termodinâmico que ilustra essa mudança está exposto na figura 3.3.

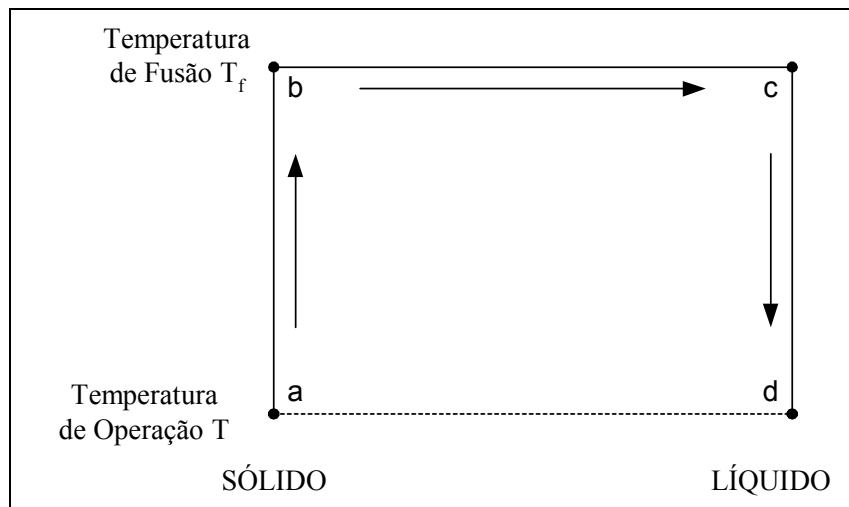


Figura 3.3 – Ciclo termodinâmico para o cálculo da fugacidade de um líquido hipotético.
 FONTE: PRAUSNITZ *et al.* (1986).

A variação da energia livre de Gibbs molar para o componente 2 (de a para d) é dada pela expressão 5, onde f^L é a fugacidade do líquido hipotético e f^S é a fugacidade do sólido puro.

$$\Delta g_{a \rightarrow d} = RT \ln \frac{f^L}{f^S} \quad (5)$$

Onde Δg é a variação da energia livre de Gibbs, R é a constante dos gases e T é a temperatura absoluta.

A variação da energia de Gibbs pode também ser relacionada com as variações de entalpia e entropia. O ciclo termodinâmico da figura 3.3 fornece um método para o cálculo das mudanças de entalpia e entropia. Uma vez que ambas são funções de estado independentes do caminho, é possível substituir o caminho direto $a \rightarrow d$ por um caminho alternativo $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d$. Tais relações podem ser observadas nas equações 6, 7 e 8.

$$\Delta g_{a \rightarrow d} = \Delta h_{a \rightarrow d} - T \Delta s_{a \rightarrow d} \quad (6)$$

$$\Delta h_{a \rightarrow d} = \Delta h_{a \rightarrow b} + \Delta h_{b \rightarrow c} + \Delta h_{c \rightarrow d} \quad (7)$$

$$\Delta S_{a \rightarrow d} = \Delta S_{a \rightarrow b} + \Delta S_{b \rightarrow c} + \Delta S_{c \rightarrow d} \quad (8)$$

As equações (7) e (8) podem ser reescritas em termos da capacidade térmica c_p , da entalpia de fusão Δh^f e da entropia de fusão Δs^f , de forma que Δc_p corresponde a “ $c_{p(\text{liquido})} - c_{p(\text{sólido})}$ ” e T_f é a temperatura de fusão. Assim essas equações passam a ser escritas na seguinte forma:

$$\Delta h_{a \rightarrow d} = \Delta h_{T_f}^f + \int_{T_f}^T \Delta c_p dT \quad (9)$$

$$\Delta s_{a \rightarrow d} = \Delta s_{T_f}^f + \int_{T_f}^T \frac{\Delta c_p}{T} dT \quad (10)$$

Podemos ainda relacionar Δs^f com Δh^f através da temperatura de fusão T_f conforme a equação (11):

$$\Delta s^f = \frac{\Delta h^f}{T_f} \quad (11)$$

Uma vez relacionadas dessa forma, podemos substituir o conteúdo das equações (6), (9), (10) e (11) na equação (5), obtendo assim um modelo termodinâmico que expressa a fugacidade do líquido hipotético a uma dada temperatura T em termos de propriedades termodinâmicas mensuráveis. Esse modelo está representado na equação (12).

$$\ln \frac{f^L}{f^s} = \frac{\Delta h^f}{RT_f} \left(\frac{T_f}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left(\frac{T_f}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_f}{T} \quad (12)$$

A mesma equação pode ser obtida utilizando-se como limite de integração a temperatura no ponto triplo do soluto (PRAUSNITZ *et al.*, 1986). Uma aproximação razoável é utilizar a temperatura do ponto de fusão para os casos onde a temperatura no ponto triplo do

soluto não é claramente determinada na literatura. A equação (12) pode ainda ser escrita de tal forma que a solubilidade e o coeficiente de atividade estejam explícitos. Assim:

$$\ln\left(\frac{1}{\gamma_1 x_1}\right) = \frac{\Delta h^f}{RT_f} \left(\frac{T_f}{T} - 1\right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left(\frac{T_f}{T} - 1\right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_f}{T} \quad (13)$$

De forma que o índice (1) bem como todas as propriedades mensuráveis referem-se ao soluto.

Uma expressão para a solubilidade ideal de um soluto num solvente líquido pode ser obtida da equação (12), fazendo-se $\gamma_1 = 1$. A expressão (13) é simplificada da seguinte forma:

$$\ln \frac{1}{x_1} = \frac{\Delta h^f}{RT_f} \left(\frac{T_f}{T} - 1\right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left(\frac{T_f}{T} - 1\right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_f}{T} \quad (14)$$

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

3.2.2 MODELOS PARA A PREDIÇÃO DO COEFICIENTE DE ATIVIDADE

Existe uma diferença significativa na natureza e na dimensão da solubilidade de um dado soluto numa solução quando a estimamos de uma forma idealizada e quando a verificamos sob uma ótica real. Dessa forma, o coeficiente de atividade, considerado como a unidade para sistemas ideais, agora assume valores tais que caracterizam um sistema termodinamicamente não ideal.

Em soluções apolares, onde apenas as forças de dispersão são importantes, o soluto possui um coeficiente de atividade maior do que a unidade, uma vez que a solubilidade é menor do que seu estado ideal correspondente. Entretanto, nos casos onde a polaridade ou forças químicas específicas são importantes, o coeficiente de atividade pode assumir valores menores do que a unidade de forma que a solubilidade é ainda maior do que a ideal. Esse

efeito foi observado em soluções de hidrocarbonetos insaturados em dióxido de enxofre (PRAUSNITZ *et al.*, 1986).

No entanto a determinação precisa do coeficiente de atividade é de extrema dificuldade. Ao longo da história vários pesquisadores elaboraram formas de se obter o coeficiente de atividade através de medidas experimentais (SMITH & VAN NESS, 1980). Alguns desses modelos para a determinação do coeficiente de atividade estão descritos abaixo.

3.2.2.1 A Equação de Margules

Numa dada temperatura, a energia livre de Gibbs molar em excesso, g^E , de uma mistura depende diretamente da composição dessa mistura e, em menor escala, da pressão. Sob pressões baixas e moderadas o efeito da pressão é suficientemente baixo para ser considerado.

Assim, para uma mistura binária onde as propriedades de excesso são tomadas com referência a uma solução ideal, considera-se como o estado padrão o do seu componente puro no estado líquido na mesma temperatura e pressão do sistema. Dessa forma qualquer expressão para a energia livre de Gibbs molar em excesso deve obedecer duas condições:

$$g^E = 0 \text{ quando } x_1 = 0$$

$$g^E = 0 \text{ quando } x_2 = 0$$

A expressão não trivial mais simples que obedece à condição acima é:

$$g^E = Ax_1x_2 \tag{14}$$

Onde A é uma constante empírica, com as unidades da energia, característica dos componentes 1 e 2, que depende da temperatura mas não da composição. A equação (14) nos fornece imediatamente uma expressão para os coeficientes de atividade γ_1 e γ_2 através da substituição da relação entre o coeficiente de atividade e a energia livre de Gibbs molar em excesso:

$$g^E = RT \ln \gamma_i \quad (15)$$

A devida substituição da equação (15) na equação (14) nos dá as equações de Margules para um sistema binário, as quais promovem uma boa representação para muitas misturas líquidas simples, onde as espécies envolvidas possuam forma, tamanho e natureza química semelhantes. As equações de Margules para um sistema binário estão ilustradas nas expressões (16) e (17).

$$\ln \gamma_1 = \frac{A}{RT} x_2^2 \quad (16)$$

$$\ln \gamma_2 = \frac{A}{RT} x_1^2 \quad (17)$$

O modelo efetivamente estudado foi o de Margules modificado para um sistema binário, que promove uma boa representação para muitas misturas líquidas simples, onde as espécies envolvidas possuam forma, tamanho e natureza química semelhantes utilizando uma expansão da equação original (PRAUSNITZ *et al.*, 1986):

$$\ln \gamma_1 = \frac{A}{RT} (1-x_1)^2 + \frac{B}{RT} (1-x_1)^3 \quad (18)$$

Da mesma forma que A , B é uma constante empírica, com as unidades de energia, característica dos componentes 1 e 2 e ambas são os parâmetros ajustáveis para o modelo modificado de Margules.

Starzak e Mathlouthi (2006) estudaram a dependência da temperatura no coeficiente de atividade da água em soluções aquosas de sacarose. Os autores realizaram uma abrangente análise de dados experimentais para avaliar o efeito da temperatura sobre a água, o coeficiente de atividade e funções termodinâmicas em excesso para soluções aquosas de sacarose.

Para tanto os autores utilizaram uma modificação da equação de Margules com quatro sufixos. Segundo os autores a equação proposta dá uma representação adequada dos dados disponíveis na literatura para soluções de sacarose para temperaturas de -15 a 150 ° C e concentrações de sacarose de até 98% em massa.

Derenzo (2003) utilizou o modelo de Margules com dois sufixos para a previsão dos dados de solubilidade do ácido adípico em alguns solventes obtendo bons ajustes para seus dados experimentais.

3.2.2.2 A Equação de Van Laar

Wohl (1946) *apud* Prausnitz *et al.*, (1986) propôs um modelo genérico para expressar a energia livre de Gibbs molar em excesso. Uma das vantagens desse modelo é que algum significado físico pode ser atribuído às constantes que aparecem nessa expressão. Wohl expressa a energia livre de Gibbs em excesso para um sistema binário através de uma série em z_1 , z_2 e a fração volumétrica efetiva de ambos os componentes. A expansão de Wohl se encontra descrita na equação (19).

$$\frac{g^E}{RT(x_1q_1 + x_2q_2)} = 2a_{12}z_1z_2 + 3a_{112}z_1^2z_2 + 4a_{1112}z_1^3z_2 + 4a_{1222}z_1z_2^3 \quad \text{K} \quad (19)$$

Onde:

$$z_1 \equiv \frac{x_1q_1}{x_1q_1 + x_2q_2} \quad \text{e} \quad z_2 \equiv \frac{x_2q_2}{x_1q_1 + x_2q_2} \quad (20)$$

A equação proposta por Wohl contém dois tipos de parâmetros, q e a . Os parâmetros q são o volume efetivo, ou seção transversal, das moléculas. Seu índice define a qual espécie o parâmetro se refere. O parâmetro q é uma medida do tamanho da molécula, ou da sua esfera de influência na solução. Os parâmetros a estão relacionados à interação entre as moléculas das espécies 1 e 2.

Podemos então aplicar a equação de Wohl para uma solução binária que não sejam tão díspares quimicamente, mas apresentam diferentes tamanhos moleculares. Assim obtém-se uma simplificação da expressão (19) desconsiderando os efeitos das constantes a_{112} , a_{122} e superiores, truncando assim a série de Wohl no segundo termo. A série original torna-se então:

$$\frac{g^E}{RT} = \frac{2a_{12}x_1x_2q_1q_2}{x_1q_1 + x_2q_2} \quad (21)$$

Substituindo a equação (15) na equação (21) e rearranjando corretamente os termos, temos as equações de Van Laar para um sistema binário:

$$\ln \gamma_1 = \frac{A'}{\left[1 + \frac{A' x_1}{B' x_2}\right]^2} \quad (22)$$

$$\ln \gamma_2 = \frac{B'}{\left[1 + \frac{B' x_2}{A' x_1}\right]^2} \quad (23)$$

Onde $A' = 2q_1a_{12}$ e $B' = 2q_2a_{12}$.

A derivação da equação de Van Laar sugere que ela deve ser utilizada para soluções relativamente simples, preferencialmente líquidos apolares. Entretanto, empiricamente é possível demonstrar que essa equação pode ser utilizada com êxito na representação do coeficiente de atividade de misturas complexas.

3.2.2.3 A Equação de Wilson

Muitas equações foram propostas para a relação entre o coeficiente de atividade e a fração molar e muitas novas continuam a ser propostas todos os anos; algumas delas, derivadas da série de Wohl (PRAUSNITZ *et al.*, 1986).

Entretanto, algumas equações úteis para o cálculo do coeficiente de atividade simplesmente não derivam da proposta original de Wohl. Uma delas é a equação de Wilson (WILSON, 1964; *apud* PRAUSNITZ *et al.*, 1986), que propôs a seguinte relação para a energia livre de Gibbs molar:

$$\frac{g^E}{RT} = -x_1 \ln(x_1 + \Lambda_{12}x_2) - x_2 \ln(x_2 + \Lambda_{21}x_1) \quad (24)$$

Fazendo a substituição da equação (15) na equação (24) e simplificando adequadamente a expressão resultante chegamos às Equações de Wilson para um sistema binário:

$$\ln \gamma_1 = -\ln(x_1 + \Lambda_{12}x_2) + x_2 \left[\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21}x_1} \right] \quad (25)$$

$$\ln \gamma_2 = -\ln(x_2 + \Lambda_{21}x_1) + x_1 \left[\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21}x_1} \right] \quad (26)$$

A equação de Wilson possui dois parâmetros ajustáveis Λ_{12} e Λ_{21} . Numa derivação da equação de Wilson, esses parâmetros podem ser relacionados da seguinte forma.

$$\Lambda_{12} \equiv \frac{v_2}{v_1} e^{\left[\frac{\lambda_{12} - \lambda_{11}}{RT} \right]} \quad (27)$$

$$\Lambda_{21} \equiv \frac{v_1}{v_2} e^{\left[\frac{\lambda_{12} - \lambda_{22}}{RT} \right]} \quad (28)$$

Onde v_i é o volume molar líquido do componente i puro e λ_{ij} são as energias de interação entre as moléculas.

Dessa forma a equação de Wilson nos dá não apenas uma estimativa do coeficiente de atividade como função da composição, mas também uma estimativa da variação do coeficiente de atividade com a temperatura. Ela ainda é bem utilizada para soluções polares ou associações de solutos polares em solventes apolares.

Ruckenstein e Shulgin (2005) estudaram a solubilidade de poluentes orgânicos hidrofóbicos em soluções aquosas binárias e multicomponentes.

Os autores estudaram a aplicação da teoria da flutuação de soluções para a solubilidade de substâncias pouco solúveis de significância ambiental em solventes aquosos mistos. A teoria da flutuação de soluções foi primeiramente usada para derivar uma expressão

para o coeficiente de atividade de um soluto em diluição infinita em um solvente binário misto.

Os autores utilizaram modelos como o de Wilson e o de Margules com dois sufixos para gerar um número de expressões para a solubilidade de sólidos em solventes aquosos mistos.

Segundo os autores os melhores resultados foram obtidos através de uma combinação da expressão desenvolvida por eles para o coeficiente de atividade de um soluto em diluição infinita em uma mistura de solvente com as equações de Wilson para os coeficientes de atividade dos componentes de uma mistura de solventes

3.2.2.4 O Modelo NRTL - Non-Random Two-Liquids

A idéia fundamental da equação de Wilson deriva do conceito de composição local. Renon (1968) *apud* Prausnitz *et al.*(1986) utilizou o mesmo conceito para a elaboração do modelo NRTL. Entretanto, a equação de Renon difere da equação de Wilson por ser aplicável a sistemas parcialmente miscíveis da mesma forma que a sistemas completamente miscíveis. A representação da energia livre de Gibbs molar em excesso para a equação NRTL é expressa como:

$$\frac{g^E}{RT} = x_1 x_2 \left[\frac{\tau_{21} G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} + \frac{\tau_{12} G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right] \quad (29)$$

Onde:

$$\tau_{12} = \frac{g_{12} - g_{22}}{RT} \quad (30)$$

$$\tau_{21} = \frac{g_{21} - g_{11}}{RT} \quad (31)$$

$$G_{12} = e^{(-a_{12}\tau_{12})} \quad (32)$$

$$G_{21} = e^{(-\alpha_{12}\tau_{21})} \quad (33)$$

O significado de g_{ij} é similar ao de λ_{ij} na equação de Wilson. O parâmetro α_{12} está relacionado com a não randomicidade na mistura. Quando o parâmetro α_{12} é zero a solução é completamente randômica.

A equação NRTL contém três parâmetros. Entretanto, através de uma série de dados experimentais foi possível determinar que o parâmetro α_{12} varia de 0,2 a 0,47. Quando há escassez de dados experimentais, pode-se atribuir arbitrariamente o valor de 0,3 para o parâmetro α_{12} . A expressão NRTL que relaciona o coeficiente de atividade com as frações molares pode ser obtida através da substituição da equação (15) na equação (29). Com as devidas simplificações, a expressão NRTL para um sistema binário torna-se:

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left[\tau_{12} \left(\frac{G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} \right)^2 + \frac{\tau_{12} G_{12}}{(x_2 + x_1 G_{12})^2} \right] \quad (34)$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 \left[\tau_{21} \left(\frac{G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\tau_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right] \quad (35)$$

Para sistemas moderadamente não ideais, o modelo NRTL oferece alguma desvantagem por não ser tão simples quanto as equações de Van Laar e Margules. Entretanto, para misturas fortemente não ideais e especificamente nos sistemas parcialmente miscíveis, a NRTL fornece uma boa aproximação dos dados experimentais.

Safaefara *et al.* (2006) avaliaram as medidas e as correlações da solubilidade de $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em etanol + água + $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ em solução.

Segundo os autores dados sobre a solubilidade do sulfato de manganês monohidratado na água e em soluções alcoólicas é essencial o estudo da cristalização. A solubilidade do sistema quaternário $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} + \text{EtOH}$ foi determinada na faixa de temperatura 293,2 a 323,2 K sobre o etanol, com fração molar de 0,00-0,12. Os autores utilizaram o modelo NRTL para prever os dados de solubilidade. Os autores concluíram que esta abordagem tem viabilidade para muitos eletrólitos e soluções aquosas enfatizando que o modelo NRTL foi capaz de correlacionar os dados de solubilidade adequadamente.

3.2.2.5 O Modelo UNIFAC - Universal Functional Activity Coefficient

GMEHLING (2003) afirmou que a síntese, projeto e otimização de diferentes processos na indústria química, farmacêutica e processamento de gases é realizada através de simuladores de processo. Entretanto a precisão dos resultados simulados depende da qualidade das propriedades termofísicas utilizadas.

Uma vez que a maioria dos sistemas onde o equilíbrio de fases é estudado não caracteriza um sistema ideal, alguns métodos chamados de *predictivos* foram elaborados no sentido de tornar possível a previsão de certas propriedades termofísicas como o coeficiente de atividade (GMEHLING, 2003).

O primeiro modelo preditivo a ser elaborado foi chamado de Teoria das Soluções Regulares e foi proposto por Scatchard (SCATCHARD, 1931; *apud* GMEHLING, 2003) e Hildebrand (HILDEBRAND, 1933; *apud* GMEHLING, 2003) com uma faixa de aplicabilidade considerável. Entretanto, a teoria de Scatchard e Hildebrand é aplicável apenas para sistemas apolares ou ligeiramente polares (GMEHLING, 2003).

Para estender a aplicabilidade para sistemas polares iniciou-se, em 1973, o desenvolvimento de um método de contribuição de grupos para a predição do equilíbrio líquido-vapor. No método de contribuição por grupos admite-se que a mistura não é formada por moléculas, mas sim por grupos funcionais que interagem entre si.

Segundo Gmehling (2003) existe uma grande vantagem na utilização de modelos de contribuição de grupos, uma vez que o número de grupos funcionais é muito menor que o número de moléculas existentes na natureza. Através de um ciclo termodinâmico é possível verificar que o coeficiente de atividade requerido pode ser calculado quando apenas os parâmetros de interação entre os grupos funcionais são conhecidos.

No modelo UNIFAC o coeficiente de atividade é representado pela soma de uma parte combinatorial com uma residual:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (36)$$

Onde a parte combinatorial é descrita pela seguinte equação:

$$\ln \gamma_i^C = 1 - V_i + \ln V_i - 5q_i \left(1 - \frac{V_i}{F_i} + \ln \left(\frac{V_i}{F_i} \right) \right) \quad (37)$$

O parâmetro V_i pode ser calculado pelo emprego de um volume relativo de Van der Walls para diferentes grupos. Para o modelo UNIFAC o valor de V_i é obtido pela equação:

$$V_i = \frac{r_i}{\sum_j x_j r_j} \quad (38)$$

Os parâmetros r_i e q_i são obtidos para cada molécula i presente na mistura e são calculados como a soma dos parâmetros de volume e área superficial do grupo R_k e Q_k obtidos na literatura (GMEHLING E MARTIN, 1993).

$$r_i = \sum v_k^{(i)} R_k \quad (39)$$

$$q_i = \sum v_k^{(i)} Q_k \quad (40)$$

Onde $v_k^{(i)}$ é o número de grupos do tipo k que compõe a molécula i . O parâmetro F_i é expresso pela seguinte equação:

$$F_i = \frac{q_i}{\sum_j x_j q_j} \quad (41)$$

Onde x_j é a fração molar do componente i na mistura.

A parte residual, por sua vez, é descrita da seguinte forma:

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k \nu_k^{(i)} (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)}) \quad (42)$$

Onde Γ_k é o coeficiente de atividade do grupo residual e $\Gamma_k^{(i)}$ é o coeficiente de atividade do grupo k referente à solução contendo somente moléculas do tipo i . A expressão que descreve Γ_k é:

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left(1 - \ln \left(\sum_m \theta_m \Psi_{mk} \right) - \sum_m \frac{\theta_m \Psi_{km}}{\sum_n \theta_n \Psi_{nm}} \right) \quad (43)$$

Onde m e n se referem aos grupos presentes no sistema. Os valores de θ_m e Ψ_{nm} são calculados pelas seguintes equações:

$$\theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n Q_n X_n} \quad (44)$$

$$\Psi_{nm} = e \left(-\frac{a_{nm}}{T} \right) \quad (45)$$

Onde Ψ_{nm} é um parâmetro ajustável de forma que o parâmetro a_{nm} seja tabelado. O parâmetro X_m é descrito pela equação:

$$X_m = \frac{\sum_j \nu_m^{(j)} x_j}{\sum_j \sum_n \nu_n^{(j)} x_j} \quad (46)$$

Onde $\nu_n^{(j)}$ é a quantidade do n na molécula j .

Uma extensa tabela de parâmetros a , b e c encontra-se no trabalho de Gmehling e Martin (1993) para distintos grupos que conjuntamente originam compostos de aplicação industrial.

Entretanto devemos considerar que a metodologia e a adequação dos grupos funcionais da UNIFAC para uma ampla utilização continua sendo alvo de muitos estudos e que eventualmente novas descobertas são feitas no sentido de melhor representar a interação entre os grupos funcionais.

Como exemplo disso, Peres e Macedo (1996) testaram as propriedades de equilíbrio termodinâmico das soluções envolvendo açúcares utilizando a UNIFAC e concluíram que o modelo foi capaz de descrever tais propriedades de equilíbrio das soluções aquosas de açúcares, mas não sem uma modificação no valor atribuído a certos grupos funcionais.

Peres e Macedo (1999) estudaram a utilização de novos grupos funcionais do modelo UNIFAC para sistemas com lactose. Os autores constataram que o grupo hidroxila possuía uma interação diferente com os demais grupos quando estava associada a um anel de lactose. Os autores propuseram um novo valor de interação desse grupo a fim de adequar os dados experimentais aos elaborados por meios de modelos conseguindo bons resultados.

3.2.2.6 A Teoria das Soluções Regulares

Segundo Prausnitz *et al.* (1986), Van Laar reconheceu que uma teoria das soluções mais simples poderia ser reconstruída se uma atenção mais restrita fosse feita aos casos em que a entropia e o volume de excesso da mistura fossem desprezíveis. Dessa forma, Van Laar afirmou que a energia livre de Gibbs molar em excesso se tornaria igual à energia de mistura em excesso do sistema.

Alguns anos antes da proposta de Van Laar, Hildebrand havia descoberto que as propriedades termodinâmicas experimentais para soluções de iodeto em vários solventes apolares se enquadravam perfeitamente a esse tipo de restrição.

Hildebrand (HILDEBRAND, 1933; *apud* PRAUSNITZ *et al.*, 1986) chamou tais soluções de Soluções Regulares e posteriormente as definiu como aquelas em que os componentes se misturam sem que haja entropia de excesso e sem nenhuma mudança no volume da mistura.

Hildebrand e Scatchard, trabalhando independentemente, verificaram a aplicabilidade da teoria de Van Laar sem a limitação inerente à equação de estado proposta por Van Laar. Isso pôde ser feito definindo-se o parâmetro “ c ” conforme a equação:

$$c \equiv \frac{\Delta u^v}{v^L} \quad (47)$$

Onde Δu^v é a energia da completa vaporização, definida como a troca de energia em uma vaporização isotérmica de um líquido saturado até um estado final de gás ideal e v^L é o volume molar do líquido. O parâmetro c é chamado de densidade de energia coesiva.

Uma vez definido o parâmetro c , Hildebrand e Scatchard generalizaram a equação (47) para uma mistura binária líquida, onde a equação por mol de mistura é:

$$-\left(u_{\text{líquido}} - u_{\text{gás ideal}}\right)_{\text{misturas binárias}} = \frac{c_{11}v_1^2x_1^2 + 2c_{12}v_1v_2x_1x_2 + c_{22}v_2^2x_2^2}{x_1v_1 + x_2v_2} \quad (48)$$

O índice L foi suprimido dos parâmetros v . A equação (48) assume que a energia de um sistema binário líquido, com estado padrão definido no seu gás ideal na mesma temperatura e composição do sistema, pode ser expresso como uma função quadrática do volume molar e também implica que o volume de uma mistura líquida binária seja dado por uma média dos volumes dos componentes puros. A constante c_{11} refere-se à interação entre as moléculas da espécie 1, c_{22} refere-se à interação entre moléculas da espécie 2 e c_{12} à interação entre moléculas de diferentes espécies.

Para simplificar a notação, os símbolos Φ_1 e Φ_2 foram utilizados com a função de designar a fração volumétrica dos componentes 1 e 2 e são definidos por:

$$\Phi_1 \equiv \frac{x_1v_1}{x_1v_1 + x_2v_2} \quad (49)$$

$$\Phi_2 \equiv \frac{x_2v_2}{x_1v_1 + x_2v_2} \quad (50)$$

A equação 48 pode então ser simplificada utilizando as expressões (49) e (50) assumindo a seguinte notação:

$$-(u_{\text{líquido}} - u_{\text{gás ideal}})_{\text{misturas binárias}} = (x_1 v_1 + x_2 v_2)(c_{11} \Phi_1^2 + 2c_{12} \Phi_1 \Phi_2 + c_{22} \Phi_2^2) \quad (51)$$

A mudança de energia molar da mistura, ou energia em excesso da mistura, é definida por:

$$u^E \equiv u_{\text{mistura binária}} - x_1 u_1 - x_2 u_2 \quad (52)$$

Um arranjo algébrico da equação (52) combinada com as equações (49) e (50) nos dá:

$$u^E = (c_{11} + c_{22} - 2c_{12}) \Phi_1 \Phi_2 (x_1 v_1 + x_2 v_2) \quad (53)$$

Hildebrand e Scatchard fizeram, nesse ponto, a sua consideração mais importante. Os autores assumiram que as moléculas nas quais as forças de atração são devidas às forças de dispersão apresentam uma relação simples entre c_{11} , c_{22} e c_{12} . Essa relação é dada por:

$$c_{12} = (c_{11} c_{22})^{1/2} \quad (54)$$

Substituindo a equação 54 na equação 53 tem-se:

$$u^E = (x_1 v_1 + x_2 v_2) \Phi_1 \Phi_2 [\delta_1 - \delta_2]^2 \quad (55)$$

Onde:

$$\delta_1 \equiv c_{11}^{1/2} = \left(\frac{\Delta u^v}{v} \right)_1^{1/2} \quad (56)$$

$$\delta_2 \equiv c_{22}^{1/2} = \left(\frac{\Delta u^v}{v} \right)_2^{1/2} \quad (57)$$

A raiz positiva do parâmetro c é dada pelo símbolo δ , o qual é chamado de parâmetro de solubilidade. Para a conclusão de sua teoria das soluções, Scatchard e Hildebrand fizeram uma consideração adicional, que consistiu em considerar a entropia de mistura desprezível numa dada temperatura e pressão. Assim, a expressão da energia livre de Gibbs molar em excesso pode ser escrita como:

$$g^E = u^E \quad (58)$$

Dessa forma, fazendo as devidas substituições é possível obter as expressões para o coeficiente de atividade para um sistema binário que obedeça às considerações de Scatchard e Hildebrand.

$$RT \ln \gamma_1 = v_1 \Phi_2^2 [\delta_1 - \delta_2]^2 \quad (59)$$

$$RT \ln \gamma_2 = v_2 \Phi_1^2 [\delta_1 - \delta_2]^2 \quad (60)$$

As equações (59) e (60) são conhecidas como a *Teoria das Soluções Regulares*. A teoria das soluções regulares fornece uma boa representação semi-quantitativa do coeficiente de atividade para diversas soluções de componentes apolares. Em função das várias simplificações feitas no decorrer da elaboração do método nem sempre é possível a comparação precisa entre os dados calculados e os medidos experimentalmente. Entretanto, o modelo é adequado para aproximações e estimativas do comportamento da solubilidade para substâncias apolares.

3.2.3 MODELO DE NÝVLT

Nývlt *et al.* (2001) consideraram um sistema binário onde o componente 1 não forma soluções sólidas com o solvente. A condição termodinâmica de equilíbrio a pressão constante é a igualdade dos potenciais químicos, μ , dos componentes em ambas as fases.

$$\mu_1' = \mu_1'' \quad (61)$$

Onde μ_1' é o potencial químico do componente 1 no líquido e μ_1'' o potencial químico do componente 1 no sólido. A expressão termodinâmica para o potencial químico é:

$$\mu_1 = \mu_1^0 + RT \ln a_1 = \mu_1^0 + RT \ln \gamma_1 x_1 \quad (62)$$

Onde o parâmetro a_1 é a atividade do componente 1. Nývlt *et al* (2001) escolheram o componente anidro puro na temperatura e na pressão do sistema como estado padrão. Dessa forma:

$$\left(\frac{\partial \ln a_1'}{\partial T} \right)_P = \left(\frac{\partial \ln \gamma_1'}{\partial T} \right)_P + \left(\frac{\partial \ln x_1'}{\partial T} \right)_P \quad (63)$$

$$\left(\frac{\partial \ln \gamma_1'}{\partial T} \right)_P = \frac{\Delta h_{sol}}{RT^2(1+\kappa)} \quad (64)$$

$$\kappa = \left(\frac{\partial \ln \gamma_1'}{\partial \ln \gamma_1'} \right)_P \quad (65)$$

Assumindo que Δh_{sol} é uma função linear da temperatura dentro de um intervalo suficientemente grande, tem-se:

$$\Delta h_{sol} = K_1 + K_2 T \quad (66)$$

Considerando-se que κ é independente da temperatura para soluções concentradas de eletrólitos, pode-se integrar a equação (64) com o seguinte resultado:

$$\log x_1' = \frac{-K_1}{2,303 \cdot R \cdot (1+\kappa)T} + \frac{K_2 \log T}{(1+\kappa)R} + K_3 \quad (67)$$

A equação (65) pode ser simplificada a:

$$\log x_1 = A + \frac{B}{T} + C \log(T) \quad (68)$$

Onde A , B e C , são constantes dadas para numerosas substâncias. A equação (68) é relativamente mais simples do que o modelo termodinâmico clássico, pois admite a modelagem sem o conhecimento prévio do coeficiente de atividade e relaciona diretamente a solubilidade com a temperatura do sistema.

3.2.4 A ESFERA DE SOLUBILIDADE

Hansen (2000) baseou-se nos trabalhos de Hildebrand e Scatchard para elaborar a sua teoria sobre os parâmetros de solubilidade. O autor desenvolveu a tese de que o parâmetro de solubilidade original proposto por Hildebrand poderia ser dividido em várias partes individuais. Esses parâmetros estariam relacionados às forças de dispersão atômicas, forças moleculares de dipolo permanente e forças moleculares de ponte de hidrogênio.

Segundo o autor existem três tipos de forças de maior interação em materiais orgânicos comuns. As mais comuns são as forças de interação não polares. Elas derivam das forças atômicas. Essas forças também são chamadas de forças de dispersão na literatura. Uma vez que as moléculas são constituídas por átomos, todas as moléculas irão, necessariamente, conter esse tipo de força atrativa. Para hidrocarbonetos alifáticos saturados, por exemplo, as forças de dispersão são essencialmente as únicas interações de coesão, e assume-se que a energia de vaporização seja unicamente a própria energia de coesão E_D .

Encontrar a energia de dispersão coesiva é o primeiro passo para a obtenção dos parâmetros de Hansen para um dado líquido. A obtenção desses parâmetros está relacionada à teoria dos estados correspondentes.

As interações de dipolo permanente causam um segundo tipo de energia de coesão, a energia de coesão polar E_P . Ela se refere à interação molecular inerente e é encontrada na maioria das moléculas. Uma molécula pode ser significativamente polar sem, entretanto, ser solúvel em água, de forma que existe um equívoco na utilização do termo “polar” na literatura

em geral (HANSEN, 2000). O parâmetro de solubilidade polar definido por Hansen (2000) é experimentalmente verificado e pode ser estimado por parâmetros moleculares.

Os solventes mais fortemente polares incluem aqueles com parâmetros de solubilidade relativamente elevados os quais não são necessariamente miscíveis em água, tais como nitro-parafinas, carbonato de propileno, tri-*n*-butil fosfato e similares. Forças de dipolo induzido não foram tratadas especificamente no desenvolvimento do trabalho de Hansen (2000), mas são reconhecidas potencialmente como um fator importante, principalmente para solventes com momento dipolar nulo.

A terceira maior fonte de energia coesiva são as pontes de hidrogênio, E_H . Essas energias podem ser chamadas genericamente de um parâmetro de troca eletrônica. Pontes de hidrogênio são interações moleculares e assemelham-se à interação polar nesse sentido. A base desse tipo de energia coesiva é a atração entre moléculas em função das ligações de hidrogênio. Na elaboração do trabalho de Hansen, o parâmetro de pontes de hidrogênio foi usado para coletar o restante das energias que não foram incluídas nos outros dois parâmetros. Álcoois, gliceróis, ácidos carboxílicos e outros materiais hidrofílicos possuem altos valores em seu parâmetro de pontes de hidrogênio.

A equação base que governa a teoria de Hansen é aquela que relaciona a energia total de coesão, E , de um sistema com os três parâmetros discutidos:

$$E = E_D + E_P + E_H \quad (69)$$

Dividindo a equação (69) pelo volume molar tem-se a raiz do parâmetro de solubilidade total descrito por Hildebrand. Assim:

$$\frac{E}{V} = \frac{E_D}{V} + \frac{E_P}{V} + \frac{E_H}{V} \quad (70)$$

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \quad (71)$$

Onde δ_D é o parâmetro de dispersão, δ_P é o parâmetro polar e δ_H é o parâmetro de pontes de hidrogênio.

A melhor metodologia para o cálculo dos parâmetros de solubilidade de Hansen depende de uma imensa quantidade de dados disponíveis. Hansen (1967) originalmente

adotou um procedimento experimental e estabeleceu valores para 90 líquidos baseados nos dados de solubilidade para 32 polímeros. Esse procedimento envolve o cálculo do parâmetro apolar de acordo com um procedimento proposto por Blanks e Prausnitz (HANSEN, 1967). Tal procedimento continua sendo utilizado e é tido como a maneira mais consistente de se obter tais parâmetros.

A divisão da energia de coesão restante entre as interações polares e de pontes de hidrogênio foi feita inicialmente por tentativa e erro para ajustar dados experimentais da solubilidade de um polímero. Uma chave às atribuições do parâmetro nessa aproximação inicial da experimentação e do erro era que a mistura de dois solventes apolares poderiam sistematicamente ser encontradas para dissolver sinergicamente um dado polímero.

Utilizando o procedimento estabelecido, Hansen descobriu que a equação de Bötcher poderia ser utilizada para o cálculo do parâmetro polar de maneira adequada, o que levou à revisão dos últimos valores frente àqueles aceitos até agora para esses mesmos líquidos. Esses valores foram consistentes com os valores experimentais de solubilidade disponíveis para os 32 polímeros e com a equação (68). Assim, foi desenvolvida uma equação para a distância, R_a , entre os parâmetros de solubilidade para o soluto e o solvente.

$$(R_a)^2 = 4(\delta_{D2} - \delta_{D1})^2 + (\delta_{P2} - \delta_{P1})^2 + (\delta_{H2} - \delta_{H1})^2 \quad (72)$$

Onde o índice 1 refere-se ao soluto e o índice 2 ao solvente.

A equação (72) foi desenvolvida através da compilação de dados experimentais onde a constante 4 foi conveniente para representar os dados de solubilidade como uma esfera englobando os bons solventes. Quando a escala do parâmetro de dispersão é dobrada em comparação às demais, observa-se claramente uma região esférica ao invés de elipsoidal. Isso permite a visualização bidimensional desses parâmetros. Podemos agrupar os parâmetros de solubilidade em três representações bidimensionais conforme ilustrado nas figuras 3.4, 3.5 e 3.6.

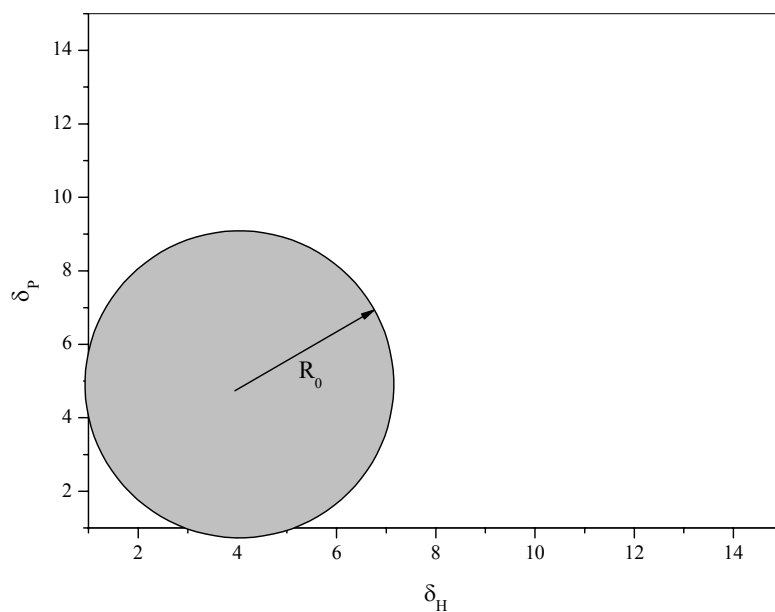


Figura 3.4 – Representação bidimensional dos parâmetros δ_P e δ_H formando o círculo que é a projeção de uma esfera de solubilidade.

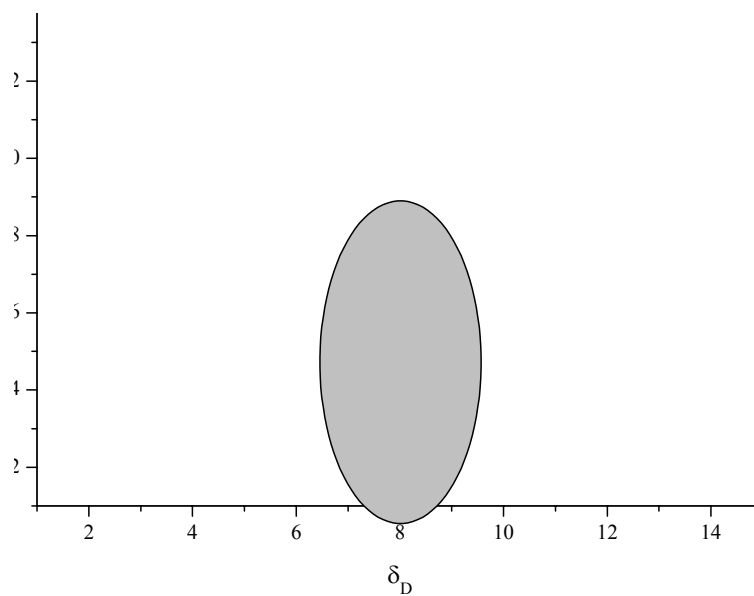


Figura 3.5 – Representação bidimensional dos parâmetros δ_D e δ_H formando a elipse que é a projeção de uma esfera de solubilidade quando seu parâmetro δ_D não é multiplicado por 2.

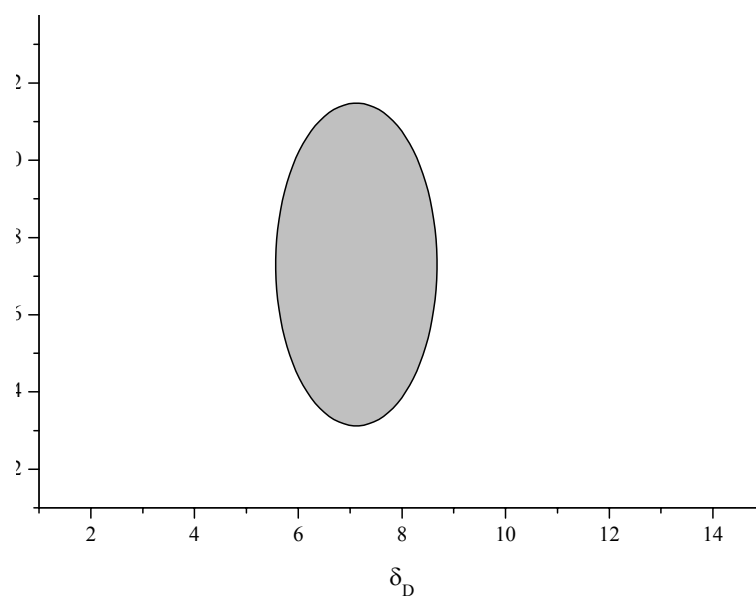


Figura 3.6 – Representação bidimensional dos parâmetros δ_D e δ_P formando a elipse que é a projeção de uma esfera de solubilidade quando seu parâmetro δ_D não é multiplicado por 2.

A junção desses planos em uma única superfície resulta na esfera de solubilidade que abrange os solventes de melhor afinidade para um referido soluto. Essa afinidade está relacionada com a capacidade do solvente em solubilizar o referido soluto. O raio da esfera de solubilidade, portanto, é uma medida relativa em relação a um valor padrão de solubilidade considerado satisfatório. Um esquema de uma esfera de solubilidade encontra-se ilustrado na figura 3.7.

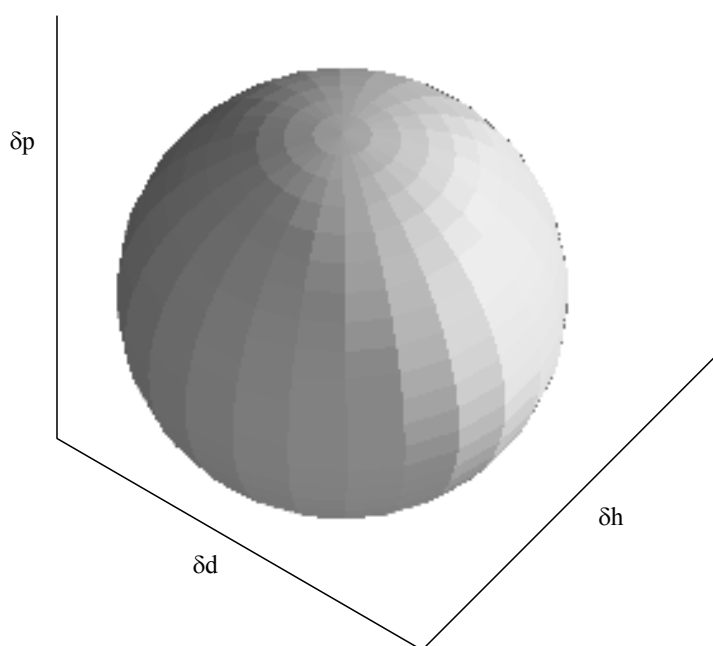


Figura 3.7 – Representação de uma esfera de solubilidade.

Existem, entretanto, regiões onde podem ocorrer alguns desvios. Eles são mais frequentemente observados quando se envolvem espécies químicas com grandes moléculas sendo solventes menos eficientes em comparação com suas contrapartidas moléculas pequenas, as quais definem a esfera de solubilidade.

Da mesma forma, moléculas pequenas como acetona, metanol e nitrometano frequentemente dissolvem polímeros mesmo quando seus parâmetros de solubilidade estão distantes do centro da esfera do soluto R_0 .

O raio da esfera de solubilidade do soluto é determinado empiricamente através da avaliação de uma série de solventes como maus e bons. A região delimitada pelos bons solventes é então avaliada e cercada, de forma que o centro dessa região seja o centro da esfera de solubilidade do soluto representada pelos parâmetros δ_{D1} , δ_{P1} , e δ_{H1} . A distância média desse centro às fronteiras da esfera é, então, adotado como o raio da esfera, R_0 .

A equação (72) pode, de maneira simples, ser prontamente utilizada em computadores para uma imensa quantidade de pontos. É dito que uma alta afinidade, ou alta solubilidade, requeira um R_a menor do que R_0 . A razão R_a/R_0 reflete a diferença relativa de energia (RED).

$$RED = R_a / R_0 \quad (73)$$

Um número RED igual a zero significa que não há diferença energética. Valores menores que 1 indicam alta afinidade e, conseqüentemente, alta solubilidade. Para valores superiores a 1 a afinidade é baixa e a solubilidade também. Hansen (2000) fez os estudos do parâmetro de solubilidade a 25 °C. O autor informa em seu trabalho que a maioria dos dados obtidos nessa temperatura são coerentes mesmo aplicados a temperaturas mais elevadas. O autor ressalta que é possível se fazer ajustes para outras temperaturas, mas eles são, em sua maioria, desnecessários.

Hansen (1967) estudou os parâmetros de solubilidade tridimensionais para sistemas envolvendo a manufatura de tintas. Segundo o autor, a afinidade entre os componentes que compõe a tinta é de fundamental importância para uma boa formulação do produto. Segundo o autor, previsões reais da solubilidade dos polímeros são amplamente desejáveis e muitas teorias e trabalhos experimentais foram elaborados no intuito de alcançar tal finalidade.

De outra forma, é possível relacionar esses parâmetros com quaisquer pares soluto/solvente disponíveis. Barra *et al* (1997) estudaram os parâmetros de Hansen para determinar os parâmetros de solubilidade de paracetamol e ácido cítrico em solventes individuais.

Segundo os autores, até o presente momento, existem poucos trabalhos onde se aplicam os parâmetros de Hansen para uma previsão da solubilidade de drogas. Entretanto, Barra *et al* (1997) utilizaram um método diferente do elaborado por Hansen (1967). Barra *et al* (1997) propuseram uma obtenção experimental dos valores dos parâmetros de solubilidade utilizando um modelo de regressão que relaciona o logaritmo do coeficiente de atividade de uma determinada droga.

$$\ln \gamma_1 = \ln \left(\frac{x_2^i}{x_2^e} \right) = \left(\frac{v_2 \phi_1^2}{RT} \right) \left[C_0 + C_1 (\delta_{D1} - \delta_{D2})^2 + C_2 (\delta_{P1} - \delta_{P2})^2 + C_3 (\delta_{H1} - \delta_{H2})^2 \right] \quad (74)$$

Onde x_2^i e x_2^e são as solubilidades ideal e experimental, v_2 é o volume molar do soluto, ϕ_1 é a fração volumétrica do solvente, R é a constante dos gases e T é a temperatura absoluta. Os coeficientes C_i são obtidos através da análise da regressão.

Desenvolvendo e rearranjando a expressão (74) tem-se.

$$\ln \frac{\gamma}{\left(\frac{v_2 \phi_1^2}{RT} \right)} = C_0 + C_1 \delta_{D1}^2 + (-2C_2 \delta_{D2}) \delta_{D1} + C_2 \delta_{P1}^2 + (-2C_2 \delta_{P2}) \delta_{P1} + C_3 \delta_{H1}^2 + (-2C_3 \delta_{H2}) \delta_{H1} \quad (75)$$

Sintetizando a equação (75) de modo a suprimir os parâmetros de solubilidade do soluto.

$$\ln \frac{\gamma}{\left(\frac{v_2 \phi_1^2}{RT} \right)} = C_0 + C_1 \delta_{D1}^2 + C_1' \delta_{D1} + C_2 \delta_{P1}^2 + C_2' \delta_{P1} + C_3 \delta_{H1}^2 + C_3' \delta_{H1} \quad (76)$$

De forma que:

$$\delta_{D2} = -\frac{C_1'}{2C_1} \quad (77)$$

$$\delta_{P2} = -\frac{C_2'}{2C_2} \quad (78)$$

$$\delta_{H2} = -\frac{C_3'}{2C_3} \quad (79)$$

A expressão deduzida por Barra *et al.* (1997) foi utilizada para a predição dos parâmetros de Hansen e posterior comparação com os dados experimentais de solubilidade em outros trabalhos. Bustamante *et al.* (2000) estudaram os método de Hansen modificado, com um parâmetro de solubilidade adicional, para determinar os parâmetros de solubilidade de drogas contendo uma única ponte de hidrogênio e os derivados de sódio para o ácido benzóico e o ibuprofeno.

Bustamante *et al.* (1998) estudaram os parâmetros de solubilidade para o piroxicam e para o ácido niflumico utilizando até seis parâmetros de solubilidade obtendo resultados satisfatórios para representação de seus dados experimentais.

As equações propostas por Barra *et al* (1997) são bem aplicadas quando não se tem a quantidade de solventes para os testes propostos por Hansen (2000) e foram aplicadas com sucesso para a predição da solubilidade de drogas.

Derenzo (2003) utilizou o mesmo sistema de equações propostos por Barra *et al.* (1997) para elaborar uma esfera de solubilidade para o ácido adípico como auxiliar no processo de escolha dos melhores solventes para a cristalização do soluto. O autor conseguiu determinar a esfera de solubilidade para o ácido adípico utilizando uma quantidade de solventes inferior ao que havia sido utilizado por Hansen (2000), no caso, treze solventes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS PARA A DETERMINAÇÃO DAS CURVAS DE SOLUBILIDADE

O conjunto utilizado para os ensaios de determinação da solubilidade está ilustrado na figura 4.1 onde: (1) é um Banho Termostático Polystat da marca Cole Parmer (mod. 12101-20 - série 709316) utilizando água destilada como fluido de circulação, (2) é um suporte para o reator, (3) é o reator de vidro de 200 mL encamisado, (4) é um agitador de vidro do tipo hélice, (5) e (6) são sistemas de agitação e controle de agitação das marcas Applikon (ADI 1032) e Fisatom Equipamentos Científicos (mod. 713) respectivamente.

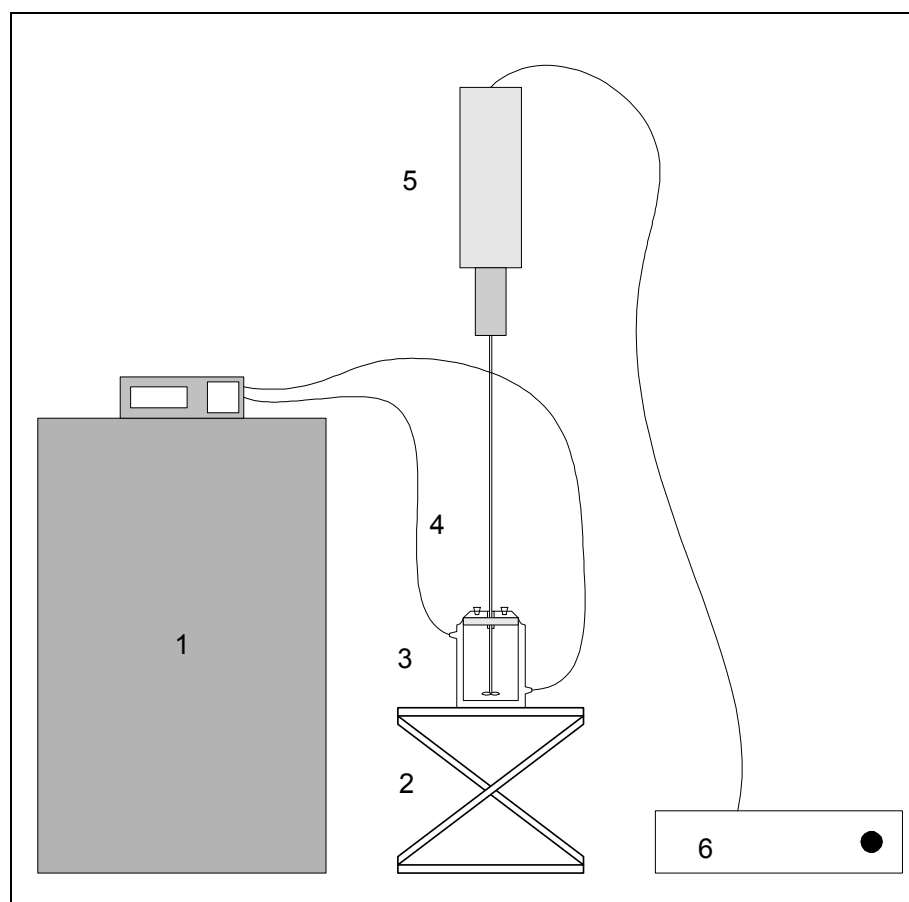


Figura 4.1 - Esquema do sistema utilizado para os testes de solubilidade.

Além dos equipamentos descritos na figura 4.1 foi utilizada também Balança analítica digital da Mettler Toledo A.G. (modelo PC 2000) com precisão de 0,001 g e um termopar digital marca APPA MT-520 com precisão de 0,01°C para medir a temperatura interna do reator.

Os solventes utilizados no estudo das curvas de solubilidade foram: o etanol da marca Synth P.A. 99,5% de pureza, a acetona da marca Synth P.A. 100% de pureza, o 2-propanol P.A da marca Synth 100% de pureza, e o propilenoglicol da marca Synth P.A. 99,9% de pureza e água destilada. O soluto utilizado foi o ácido acetilsalicílico da marca Anidrol 99,5% de pureza. Nos ensaios com água utilizou-se filtros de papel para filtração e um kitassato de 1000 mL da marca Pirex ®.

Valores das propriedades físicas e químicas foram obtidos através dos estudos de Florey (1979): peso molecular = 180,15 g/mol, temperatura de fusão = 143°C; Kirklin (2000): $\Delta h^f = 29800,00$ J/mol, $\Delta c_p = 90,81$ J/mol; e Hansen (2000): $\delta_{etanol} = 26,52$ MPa^{1/2}, $\delta_{acetona} = 19,93$ MPa^{1/2}, $\delta_{propilenoglicol} = 27,74$ MPa^{1/2}, $\delta_{álcool\ isopropílico} = 23,58$ MPa^{1/2}.

O coeficiente de atividade para o modelo UNIFAC foi obtido através da obtenção dos grupos funcionais do ácido acetilsalicílico e foi determinado através do software XLUNIFAC (Copyright © 2000 Preben Randhol and Hilde K. Engelién).

4.2 METODOLOGIA PARA OS ENSAIOS DE SOLUBILIDADE

A solubilidade, ou condição de saturação, é experimentalmente determinada pelo aquecimento da suspensão e observando-se em qual temperatura todo o sólido se dissolve (Nývlt *et al.*, 2001). Acima dessa temperatura a solução é dita subsaturada, ou seja, todo o soluto permanece dissolvido. Contudo, se essa mesma solução for resfriada é possível que a temperatura abaixo da encontrada para a saturação possam ser alcançadas sem que nenhuma cristalização ocorra. A solução, nesse caso, é chamada de supersaturada.

Assim, para a determinação das curvas de solubilidade do ácido acetilsalicílico e com o objetivo de se minimizar os efeitos das zonas metaestáveis de supersaturação que poderiam mascarar a real solubilidade do ácido acetilsalicílico, foi utilizado o método politérmico proposto por Nývlt *et al.*(2001) nos casos em que se empregou como solventes o etanol, a acetona, o propilenoglicol e o álcool isopropílico.

O método consiste na preparação de uma solução com 50 g de solvente juntamente com uma determinada massa de ácido acetilsalicílico. O reator foi acoplado às mangueiras do banho termostático e o sistema foi, então, colocado sob agitação de 750 rpm.

Regulando-se a temperatura do banho de forma satisfatória aqueceu-se a solução, na máxima taxa de aquecimento possível para o banho, até que todos os cristais desaparecessem por completo. Em seguida a temperatura do banho foi regulada de forma a resfriar a solução, também sob a maior taxa de resfriamento possível para o banho, a fim de se observar a formação dos primeiros cristais.

Dado que a largura da zona metaestável pode ser longa, optou-se pela adição de uma massa desprezível de ácido acetilsalicílico para a estabilização termodinâmica juntamente com choque mecânico do sistema, elevando-se bruscamente a agitação com a finalidade de diminuir tanto quanto possível a largura da zona metaestável.

Uma vez criados os primeiros núcleos cristalinos, regulou-se o banho de forma a proporcionar um aumento de temperatura a uma taxa de 0,6 °C/h até que todos os cristais presentes na solução desaparecessem a olho nu, sendo assim determinados os valores de temperatura de solubilização para a solução dada. Todos os dados obtidos experimentalmente foram replicados.

O método isotérmico foi utilizado unicamente para os ensaios com água como solvente, pois nessas condições a solubilidade era muito baixa. O método isotérmico consistiu na preparação de uma solução com 50g de solvente e a massa desejada de ácido acetilsalicílico de forma a não permitir total solubilização na temperatura estudada.

O sistema foi mantido sob agitação constante de cerca de 500 rpm por 4 horas no valor de temperatura previamente definido e calibrado com o termopar. Testes preliminares foram realizados com a finalidade de se certificar que o tempo de 4 horas de agitação foi suficiente para que o sistema atingisse o equilíbrio termodinâmico. Decorrido o tempo de agitação o sistema foi removido das garras e as mangueiras desconectadas. No menor intervalo de tempo possível a mistura foi filtrada a vácuo com o auxílio de um funil e um kitassato acoplados a uma bomba de vácuo. O papel filtro foi então seco por 24h a temperatura ambiente e em seguida pesado. O valor da solubilidade foi então obtido através da diferença entre a massa inicial do reator e a filtrada.

4.3 MODELAGEM DAS CURVAS DE SOLUBILIDADE

Após a determinação das curvas de equilíbrio termodinâmico para as diferentes soluções de ácido acetilsalicílico, utilizou-se uma série de modelos termodinâmicos para avaliar seu comportamento na previsão dos dados experimentais. Entretanto os diferentes modelos desse estudo não forneciam necessariamente o mesmo tipo de informação.

Os modelos de Margules Modificado, Van Laar, Wilson, NRTL e a Teoria das Soluções Regulares fazem a predição direta dos valores de coeficiente de atividade através de dados experimentais. Seus parâmetros podem ser ajustados uma vez que se conheça a solubilidade, a temperatura e o coeficiente de atividade para a solução em análise.

Uma vez que as curvas de solubilidade são a representação dos estados de equilíbrio das soluções de ácido acetilsalicílico em diferentes temperaturas, utilizou-se a equação (13) – uma vez que ela se aplica unicamente aos estados de equilíbrio – para a determinação do coeficiente de atividade chamado de experimental.

$$\ln\left(\frac{1}{\gamma_1 x_1}\right) = \frac{\Delta h^f}{RT_f} \left(\frac{T_f}{T} - 1\right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left(\frac{T_f}{T} - 1\right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_f}{T}$$

Assim, em posse dos coeficientes de atividade experimentais, solubilidade e temperatura, efetuou-se os ajustes para a determinação dos parâmetros dos modelos de previsão do coeficiente de atividade: Margules Modificado, Van Laar, Wilson, NRTL e Teoria das Soluções Regulares.

O modelo de Nývlt não se encaixa na mesma característica dos outros modelos pois ele não prevê um valor para o coeficiente de atividade, mas sim estabelece uma relação direta entre a solubilidade e a temperatura no estado de equilíbrio. Dessa forma, os ajustes realizados para o modelo de Nývlt não necessitaram dos valores experimentais de coeficiente de atividade.

O modelo UNIFAC, em contrapartida, não necessitou de ajuste uma vez que através da combinação da contribuição dos grupos funcionais envolvidos, já que o modelo seria capaz de prever o valor dos coeficientes de atividade apenas utilizando diretamente os valores de

solubilidade experimentais e a temperatura de equilíbrio para fazer a predição dos valores de coeficiente de atividade.

A molécula de ácido acetilsalicílico, para a utilização no software XLUNIFAC, foi montada com os grupos descritos na tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Grupos UNIFAC para o ácido acetilsalicílico.

Grupo	Ocorrência
ACH	4
AC	2
CH ₃ COO	1
COOH	1

Com a finalidade de se comparar a atuação dos modelos, ainda que nem todos fornecessem o mesmo tipo de resposta, resolveu-se padronizar o foco das análises na comparação das solubilidades.

Assim, em posse dos parâmetros dos modelos de Margules Modificado, Van Laar, Wilson, NRTL e Teoria das Soluções Regulares, determinou-se, para as condições de equilíbrio estudadas, quais os valores de coeficiente de atividade.

Uma vez que esses dados se referem a um estado termodinâmico de equilíbrio caracterizando a temperatura na qual uma determinada massa de ácido acetilsalicílico solubiliza completamente, substituiu-se na equação (13) os valores de coeficiente de atividade previstos em cada modelo juntamente com a temperatura e obteve-se os valores de solubilidade, nas condições de equilíbrio termodinâmico, geradas por cada um dos modelos.

Para o modelo de Nývlt a obtenção dos valores de solubilidade foi imediata e, para o modelo UNIFAC, uma vez tendo os valores do coeficiente de atividade calculados, procedeu-se de forma semelhante ao efetuado para os demais modelos.

Com isso todos os modelos foram comparados sobre o ponto de vista da sua capacidade de reproduzir o valor da solubilidade do ácido acetilsalicílico em diferentes solventes num determinado valor de temperatura.

Além disso, fez-se também uma comparação entre os dados de solubilidade obtidos pelos modelos termodinâmicos com um sistema ideal, considerando o coeficiente de atividade na equação (13) com o valor unitário para toda a faixa de temperatura a fim de se determinar a solubilidade ideal do sistema numa dada temperatura.

Todos os dados experimentais foram comparados com os dados ajustados pelos modelos termodinâmicos utilizando a média dos desvios como parâmetro.

$$\text{Desvio Médio (\%)} = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{x_{exp}^i - x_{calc}^i}{x_{exp}^i} \right| \quad (80)$$

4.4 DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS DA ESFERA DE SOLUBILIDADE

Os solventes estudados para compor a esfera foram: etanol, acetona, água, propilenoglicol, álcool isopropílico, clorofórmio, éter dietílico, toluol, hexano, heptano, glicerina e metanol. Alguns dos solventes estudados foram utilizados apenas para a obtenção da esfera de solubilidade, pois a sua faixa de temperaturas para determinação de curva de solubilidade não eram muito boas em função dos seus baixos pontos de ebulição.

A esfera de solubilidade proposta por Hansen (2000) leva em conta que tenhamos um padrão para estabelecer o que é um bom solvente e um mal solvente para um dado soluto. Entretanto essa escolha é arbitrária e não obedece a nenhum requisito que não seja unicamente o interesse particular numa determinada faixa de solubilidade.

Baseado nisso, optou-se por não fazer a designação de bom ou mal solvente para o ácido acetilsalicílico. Ao invés disso, considerou-se satisfatório e adequado todo e qualquer solvente nesse estudo que apresentasse solubilidade detectável a 25 °C.

O método para verificar a solubilidade detectável de ácido acetilsalicílico nos solventes desse estudo consistiu na diluição de uma fração mínima aleatória de cristais em 50 g de solvente sob agitação a 25 °C no mesmo sistema utilizado para a determinação das curvas de solubilidade.

O sistema foi mantido nessas condições por 4 horas e, ao fim do procedimento, verificou-se com o auxílio de uma lupa a presença de vestígios de cristais de ácido acetilsalicílico em solução. Os solventes que ainda apresentassem vestígios de cristais de ácido acetilsalicílico foram classificados como “inadequados” e, os que não permitiam a visualização, foram classificados como “adequados” não importando o real valor de solubilidade a 25 °C.

Os valores dos parâmetros de solubilidade para todos os solventes foram obtidos através dos dados encontrados em Hansen (2000) para uma série de solutos. A tabela 4.2 nos informa os valores dos parâmetros de solubilidade bem como o volume molar para todos os solventes estudados.

Tabela 4.2 – Parâmetros de solubilidade δ e volume molar φ para os solventes estudados.

Solvente	δ_D	δ_P	δ_H	φ
Etanol	15,8	8,8	19,4	58,5
Acetona	15,5	10,4	7,0	74,0
Propilenoglicol	16,8	9,4	23,3	73,6
Álcool Isopropílico	15,8	6,1	16,4	76,8
Água	15,5	16,0	42,3	18,0
Clorofórmio	17,8	3,1	5,7	80,7
Éter dietílico	14,5	2,9	5,1	104,8
Toluol	18,0	1,4	2,0	106,8
Hexano	14,9	0,0	0,0	131,6
Heptano	15,3	0,0	0,0	147,4
Glicerina	17,4	12,1	29,3	73,3
Metanol	15,1	12,3	22,3	40,7

Para a determinação da esfera utilizou-se o método proposto por Barra *et al* (1997) que consiste em resolver uma série de equações por regressão multilinear ao invés de utilizar a técnica proposta por Hansen (2000) que determinava o centro da esfera por meio de observação visual utilizando o campo da esfera de solubilidade como parâmetro.

4.5 METODOLOGIA PARA A DETERMINAÇÃO DA DECOMPOSIÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Florey (1979) sugere uma série de metodologias experimentais para a determinação analítica do ácido salicílico. Gremião (1986) fez um apanhado dessas metodologias das quais, para o presente trabalho, escolheu-se a espectrofotometria no ultravioleta utilizando o etanol como solvente.

Além de o método proporcionar a identificação do ácido acetilsalicílico sem a interferência do ácido salicílico – seu principal produto na decomposição – apresenta também facilidade do ponto de vista do solvente empregado – o etanol – frente ao outro método no ultravioleta, utilizando clorofórmio (Gremião, 1986).

Para a padronização do método de determinação do ácido acetilsalicílico utilizando etanol como solvente determinou-se experimentalmente qual o comprimento de onda na qual o ácido acetilsalicílico apresenta um máximo de absorbância. Segundo Gremião (1986) esse valor encontra-se próximo de 278 nm.

Para tanto, preparou-se uma solução de ácido acetilsalicílico em etanol a 100 µg/ml e, utilizando um espectrofotômetro de leitura ultravioleta variou-se a faixa de comprimento de onda de 250 nm até 350 nm anotando-se o valor da absorbância para todos os pontos.

Uma vez determinado o ponto de máxima absorbância do ácido acetilsalicílico em etanol, verificou-se se os solventes utilizados no presente estudo interferiam na leitura no comprimento de onda em questão.

Para a determinação da curva de calibração do método de espectrofotometria ultravioleta em etanol partiu-se de uma solução contendo 500 µg de ácido acetilsalicílico/ml de etanol. Dessa solução, foram transferidas para balões volumétricos de 50 ml, dez alíquotas cujos volumes variaram de 2,0 ml a 11,0 ml. Uma vez transferidas as alíquotas, completou-se o volume dos balões com etanol, obtendo, dessa forma, soluções num intervalo de concentrações que varia de 20,0 µg/ml a 110,0 µg/ml.

Com as leituras da absorbância em função da concentração, determinou-se a curva de calibração para o método e seu respectivo coeficiente de correlação.

Para a determinação da decomposição do ácido acetilsalicílico durante os testes para obtenção das curvas de solubilidade utilizou-se soluções conhecidas de ácido acetilsalicílico em etanol, acetona, propilenoglicol e álcool isopropílico.

Soluções de concentrações conhecidas foram colocadas sob agitação durante 8 horas em três temperaturas: 20 °C, 35°C e 50°C reproduzindo as condições dos testes para a determinação da solubilidade.

Ao longo do período de 8 horas, alíquotas da solução foram retiradas do reator para análise em intervalos de 30 minutos e prontamente analisados.

4.6 ENSAIOS PRELIMINARES PARA AS ANÁLISES DE ESPECTROFOTOMETRIA

Inicialmente construiu-se a curva de máxima absorbância conforme descrito previamente. O gráfico que ilustra os valores de absorbância em função do comprimento de onda está exposto na figura 4.1.

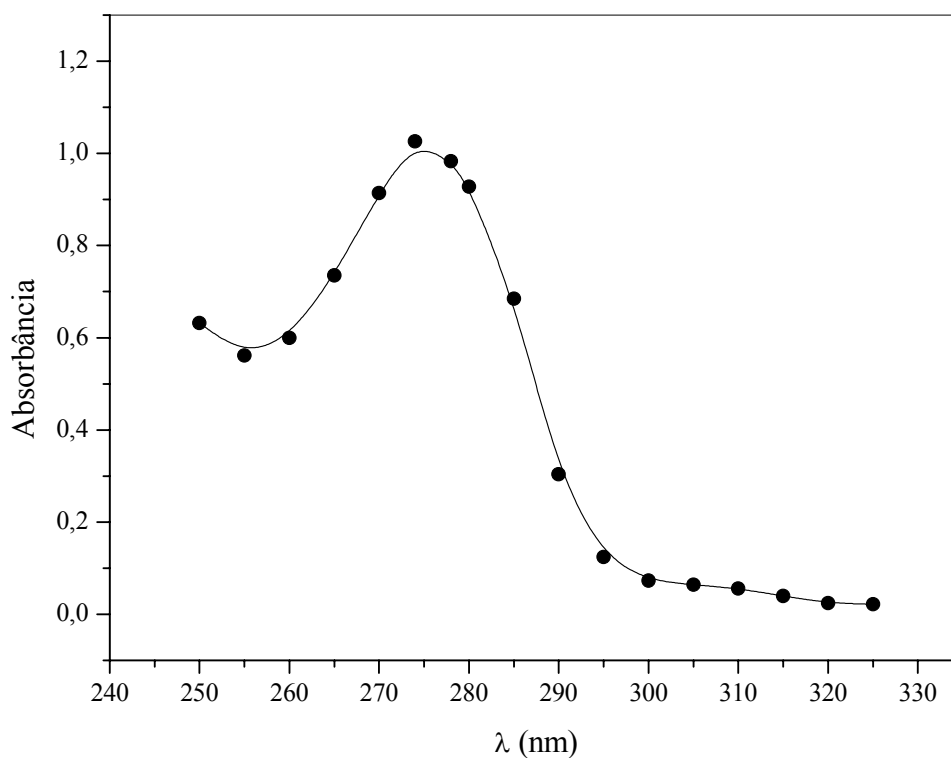


Figura 4.1 – Valores de comprimento de onda em função da absorbância para a determinação do ponto de máxima absorbância para o método de espectrofotometria no ultravioleta.

O comprimento de onda que permite a maior absorbância foi o de 278 nm, nos estudos de Gremião (1986). Entretanto, para o presente trabalho, conforme observado na figura 4.1, o comprimento de onda de máxima absorção para o ácido acetilsalicílico em solução de etanol foi de 273 nm .

Portanto adotou-se tal valor para as medidas de concentração. Foi elaborada, então, a curva de calibração para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol para a leitura dos pontos experimentais. A curva que mostra a relação entre absorbância e concentração está ilustrada na figura 4.2.

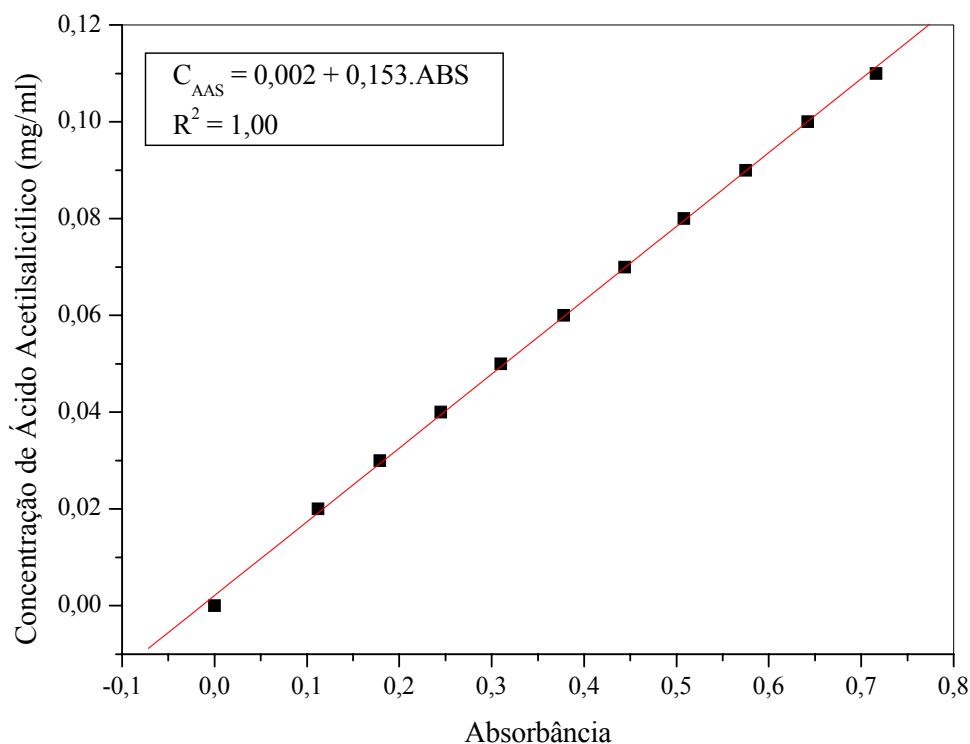


Figura 4.2 – Valores de concentração em função da absorbância para o método de espectrofotometria no ultravioleta.

Conforme observado na figura 4.2 regressão linear para a determinação de uma curva de calibração apresentou a melhor correlação possível.

Antes do procedimento de coleta foram feitos alguns testes para verificar se a acetona, o propilenoglicol e o álcool isopropílico poderiam causar interferência na leitura das amostras no comprimento de onda escolhido. Com isso constatou-se a impossibilidade de verificação dos testes de decomposição utilizando acetona, pois o solvente causa severa interferência na análise sendo impossível a determinação da absorbância das amostras.

Optou-se por realizar os testes de decomposição apenas com o etanol, propilenoglicol e álcool isopropílico, pois nenhum deles apresentou interferência na leitura das amostras.

Foi preparada uma solução de 500 $\mu\text{m/ml}$ de ácido acetilsalicílico em cada um dos solventes estudados. As soluções foram submetidas às mesmas condições de agitação descritas nos ensaios de determinação da curva de solubilidade e mantidas à temperatura constante em 3 patamares de temperatura. Em intervalos de 30 min foram retiradas alíquotas de 5 ml do reator e diluídas em etanol conforme a metodologia descrita previamente.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 SOLUBILIDADE DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

5.1.1 CURVAS DE SOLUBILIDADE

5.1.1.1 Etanol

Utilizando o etanol como solvente, obteve-se a curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico determinando qual sua concentração de equilíbrio para uma dada temperatura. A figura 5.1 mostra o comportamento dessas curvas e a tabela 5.1 informa os valores experimentais obtidos bem como o desvio percentual médio entre as coletas.

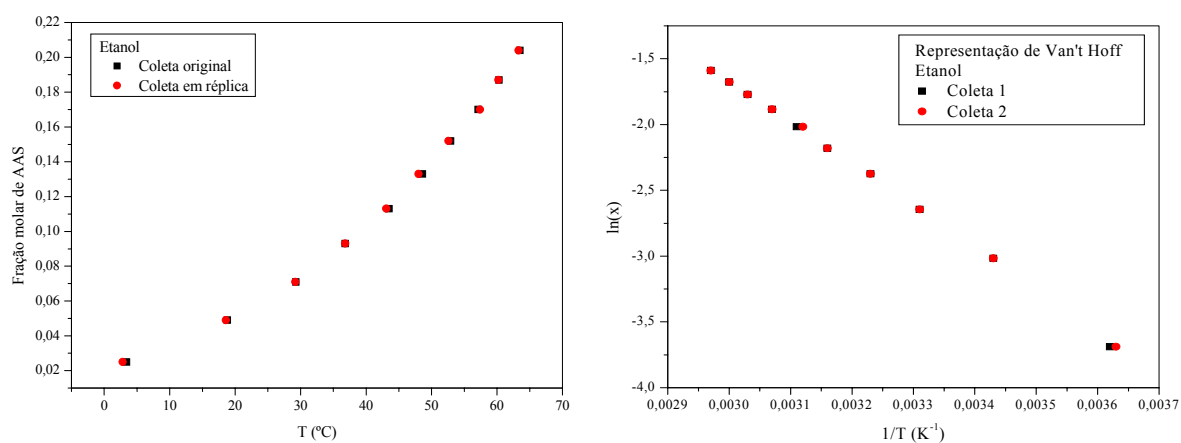


Figura 5.1 – Curvas de solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol.

Tabela 5.1 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol.

Massa de AAS (g)	Concentração (g/ 100g solvente)	Fração Molar de AAS	T _{eq 1} (°C)	T _{eq 2} (°C)	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
5	10	0,025	3,4	2,8	3,1	2,8
10	20	0,049	18,8	18,6	18,7	
15	30	0,071	29,3	29,2	29,3	
20	40	0,093	36,8	36,8	36,8	
25	50	0,113	43,5	43,1	43,3	
30	60	0,133	48,6	48,0	48,3	
35	70	0,152	52,9	52,6	52,8	
40	80	0,170	57,1	57,4	57,3	
45	90	0,187	60,3	60,2	60,3	
50	100	0,204	63,5	63,3	63,4	

Foi possível constatar que o ácido acetilsalicílico em etanol apresenta valores de solubilidade máximos da ordem de 100 g/100 g de solvente a aproximadamente 65 °C. A literatura não fornece dados suficientes para uma comparação integral da curva de solubilidade obtida experimentalmente.

Entretanto, Florey (1979) nos informa que a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol pode variar de 0,2 g/ml a 0,4 g/ml, o que equivaleria a 25 g de ácido acetilsalicílico para cada 100 g de etanol até 50 g de ácido acetilsalicílico para cada 100 g de etanol. No entanto Florey (1979) não informa a qual faixa de temperatura se refere essa solubilidade. Baseado nos dados experimentais coletados no presente trabalho supõe-se que se refiram ao intervalo de temperaturas de 20°C a 40°C respectivamente.

É possível considerar o desvio percentual médio de 2,8% para os valores replicados de solubilidade de ácido acetilsalicílico em etanol como aceitáveis, uma vez que o método para a determinação da temperatura de equilíbrio apresenta uma série de constatações baseadas em parâmetros visuais para a verificação da presença de cristais de soluto, o que contribuiria para um aumento na margem de erro do procedimento.

Através dos dados de solubilidade e em posse das propriedades termodinâmicas mensuráveis como calor de fusão, entalpia de fusão (KIRKLIN, 2000) e temperatura de fusão (FLOREY, 1979), utilizou-se a equação (13) para a determinação do coeficiente de atividade experimental do ácido acetilsalicílico em solução de etanol em função da temperatura.

$$\ln\left(\frac{1}{\gamma_1 x_1}\right) = \frac{\Delta h^f}{RT_f} \left(\frac{T_f}{T} - 1\right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left(\frac{T_f}{T} - 1\right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_f}{T}$$

A representação gráfica da variação do coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico em etanol para diferentes temperaturas encontra-se ilustrado na figura 5.2 e os valores para a determinação do coeficiente de atividade encontram-se na tabela 5.2.

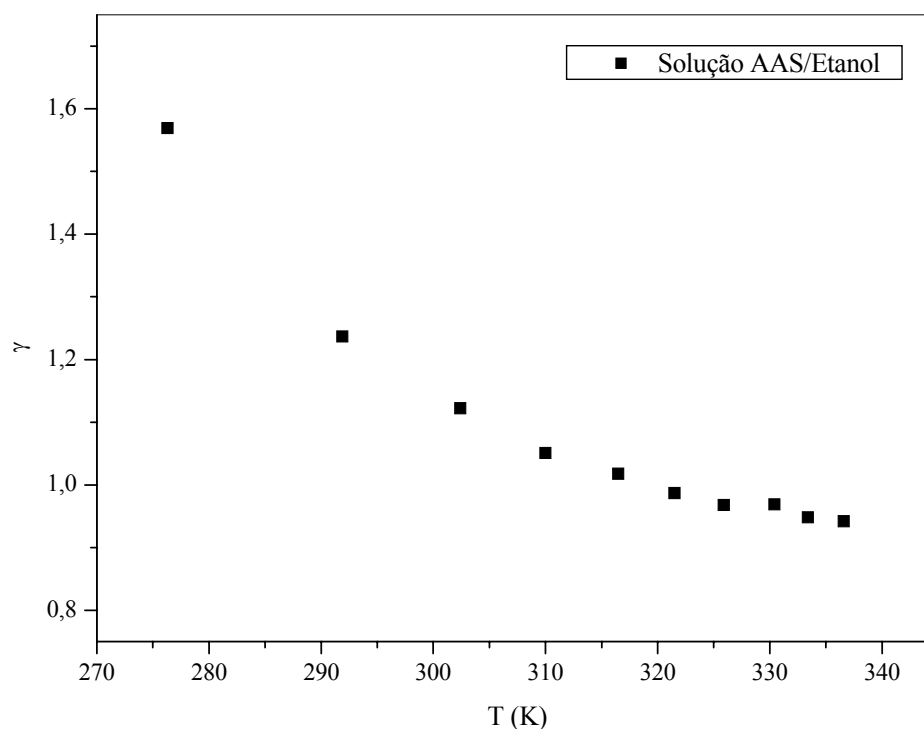


Figura 5.2 – Coeficiente de atividade do AAS em função da temperatura para os ensaios com etanol.

Tabela 5.2 – Valores de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em etanol.

Fração Molar de AAS	T _{média} (°C)	T _{média} (K)	Coeficiente de Atividade (γ)
0,025	3,1	276,3	1,569
0,049	18,7	291,9	1,237
0,071	29,3	302,4	1,122
0,093	36,8	310,0	1,051
0,113	43,3	316,5	1,018
0,133	48,3	321,5	0,987
0,152	52,8	325,9	0,968
0,170	57,3	330,4	0,969
0,187	60,3	333,4	0,948
0,204	63,4	336,6	0,942

Os valores de coeficiente de atividade para o etanol apresentaram-se próximos aos valores unitários, de forma que há uma proximidade de comportamento ideal dessa solução. Para avaliarmos o quão ideal é esse comportamento, utilizou-se ainda a equação 13 para a determinação da solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol considerando o valor do coeficiente de atividade como 1. A comparação das solubilidades determinadas

experimentalmente e as calculadas pela hipótese de solução ideal estão ilustradas na figura 5.3. Os valores do desvio percentual médio e das solubilidades ideal e experimental encontram-se na tabela 5.3.

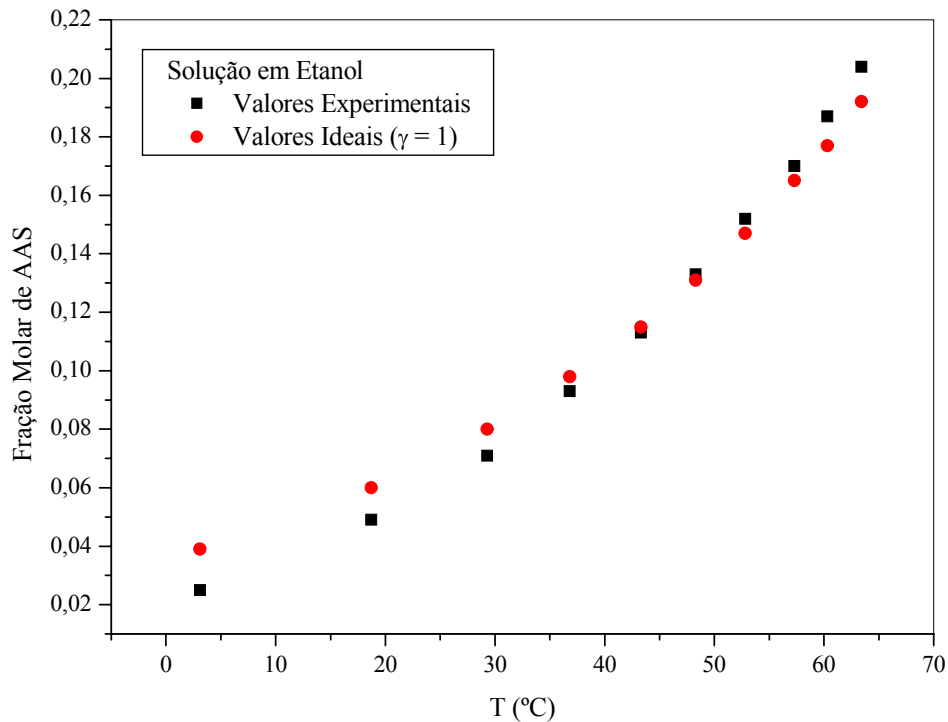


Figura 5.3 – Dados comparativos entre a solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com etanol.

Observou-se um desvio percentual médio de 11,83% entre os valores experimentais e os obtidos através da hipótese de solução ideal.

Tabela 5.3 – Valores da solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com etanol e seu respectivo desvio.

Fração Molar de AAS Experimental	Fração Molar de AAS Ideal	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
0,025	0,039	3,1	11,83
0,049	0,060	18,7	
0,071	0,080	29,3	
0,093	0,098	36,8	
0,113	0,115	43,3	
0,133	0,131	48,3	
0,152	0,147	52,8	
0,170	0,165	57,3	
0,187	0,177	60,3	
0,204	0,192	63,4	

O erro pode ser considerado elevado uma vez que lidamos com erros exponenciais na resolução da equação 13.

5.1.1.2 Acetona

Utilizando a acetona como solvente obteve-se a curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico determinando qual sua concentração de equilíbrio para uma dada temperatura. A figura 5.4 mostra o comportamento dessas curvas e a tabela 5.4 informa os valores experimentais obtidos bem como o desvio percentual médio entre as coletas.

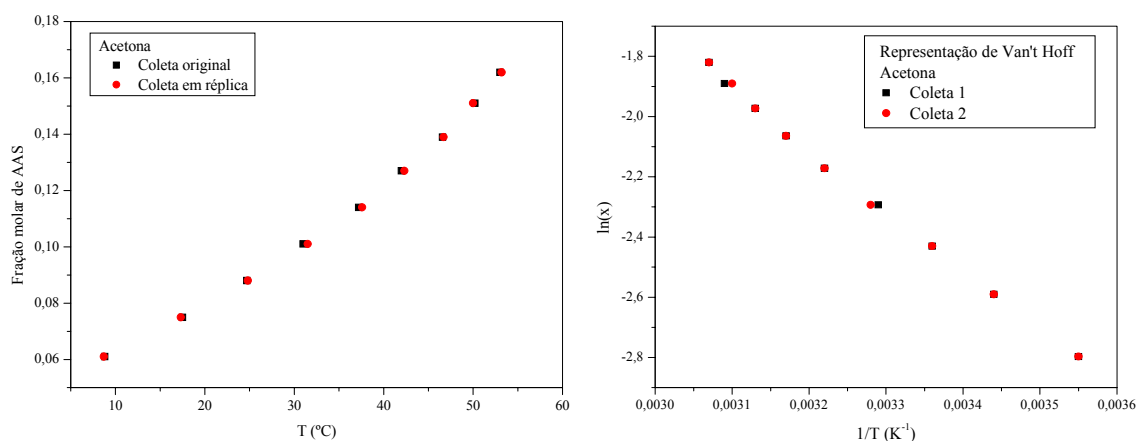


Figura 5.4 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona.

O desvio percentual médio das coletas foi de 0,7%. Sua solubilidade máxima foi da ordem de 60 g/100g de solvente a 60°C.

Tabela 5.4 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona.

Massa de AAS (g)	Concentração (g/ 100g solvente)	Fração Molar de AAS	T _{eq} 1 (°C)	T _{eq} 2 (°C)	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
10	20	0,061	8,8	8,7	8,8	0,7
12,5	25	0,075	17,5	17,3	17,4	
15	30	0,088	24,7	24,8	24,8	
17,5	35	0,101	31	31,5	31,3	
20	40	0,114	37,2	37,6	37,4	
22,5	45	0,127	42	42,3	42,2	
25	50	0,139	46,6	46,7	46,7	
27,5	55	0,151	50,2	50	50,1	
30	60	0,162	53	53,2	53,1	

A acetona possui uma temperatura de ebulição em torno dos 65 °C, o que restringiu a amplitude de temperatura onde a solubilidade do ácido acetilsalicílico foi estudada.

Entretanto, apesar dessa pequena restrição, o ácido acetilsalicílico solubilizou em acetona em quantidade similar à verificada para o etanol em todas as faixas de temperatura estudadas.

No caso específico da acetona, foi possível comparar os dados experimentais com valores obtidos na literatura por Hamer & Philips (1959). Utilizou-se os dados de Hamer e Philips (1959) fazendo-se uma interpolação para a faixa de temperatura utilizada neste trabalho. A comparação entre as curvas de solubilidade de ácido acetilsalicílico em acetona obtida experimentalmente e a encontrada na literatura está ilustrada na figura 5.5. A extrapolação dos dados de Hamer & Philips (1959) juntamente com o desvio percentual médio em relação aos valores obtidos no presente trabalho encontram-se na tabela 5.5.

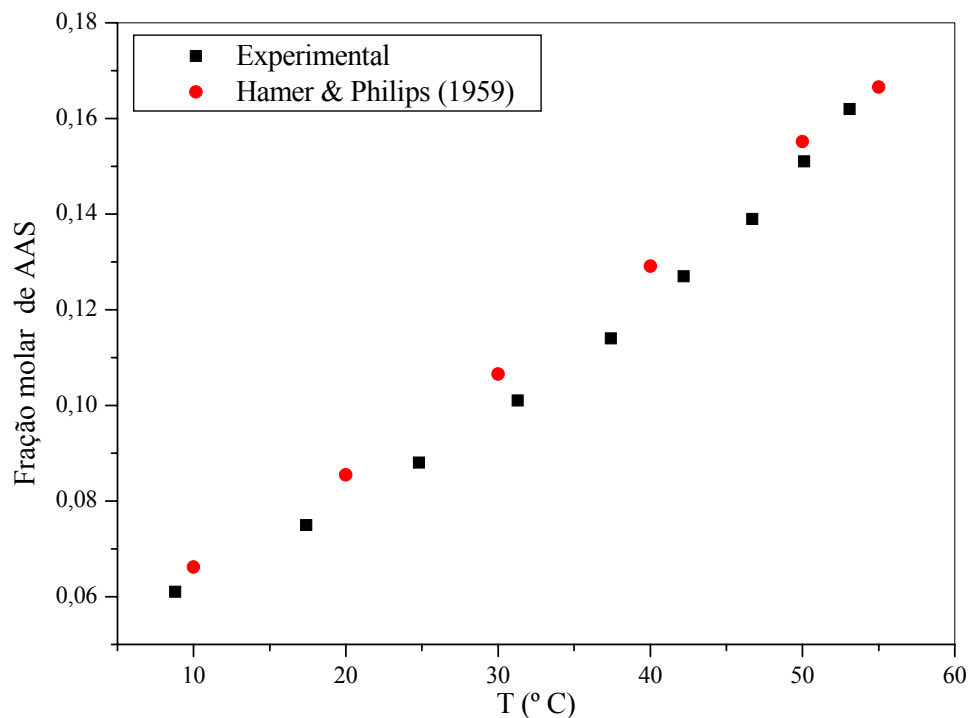


Figura 5.5 – Comparação entre os valores experimentais de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona com a literatura.

Tabela 5.5 – Valores das solubilidades experimentais em comparação com dados da literatura.

Fração Molar de AAS Experimental	Fração Molar de AAS Hamer & Philips (1959)	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
0,061	0,064	8,8	4,34
0,075	0,080	17,4	
0,088	0,095	24,8	
0,101	0,109	31,3	
0,114	0,123	37,4	
0,127	0,135	42,2	
0,139	0,146	46,7	
0,151	0,155	50,1	
0,162	0,162	53,1	

Conforme pode ser observado na tabela 5.4 o desvio percentual médio entre os valores experimentais determinados nesse trabalho e os obtidos por Hamer & Philips (1959) foi de 4,34% o que, frente à ordem dos valores medidos não configura valor elevado. Sob essa óptica de comparação nos interessa observar que os dados obtidos neste trabalho assemelham-se em valor aos já registrados na literatura.

Através dos dados de solubilidade utilizou-se a equação 13 para a determinação do coeficiente de atividade experimental do ácido acetilsalicílico em solução de acetona em função da temperatura. A representação gráfica da variação do coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico em acetona para diferentes temperaturas encontra-se ilustrado na figura 5.6 e os valores para a determinação do coeficiente de atividade encontram-se na tabela 5.6.

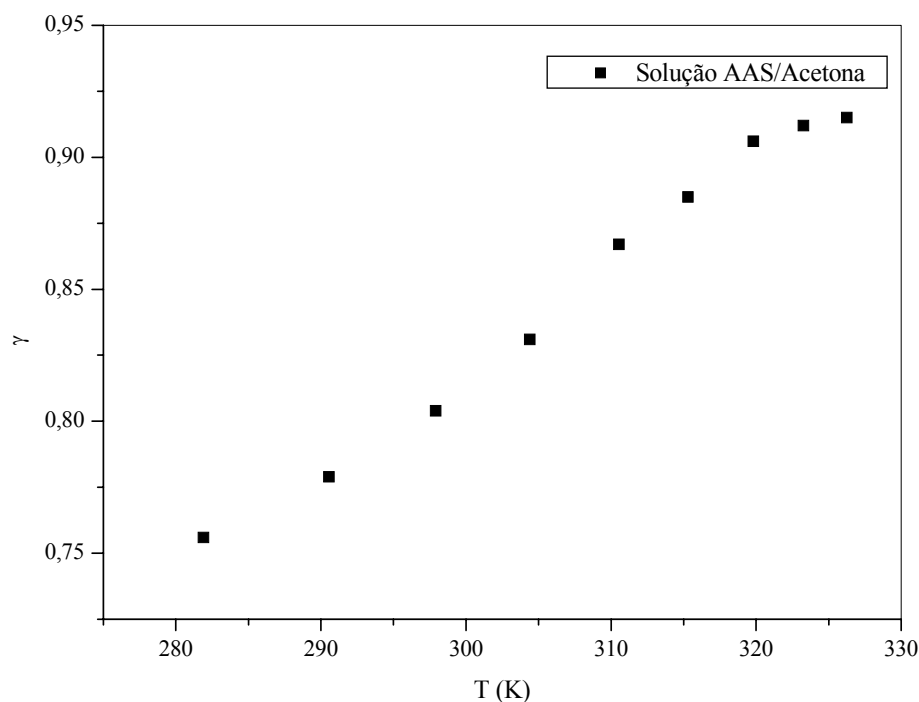


Figura 5.6 – Coeficiente de atividade do AAS em função da temperatura para os ensaios com acetona.

Tabela 5.6 – Valores de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em acetona.

Fração Molar de AAS	T _{média} (°C)	T _{média} (K)	Coefficiente de Atividade (γ)
0,061	8,8	281,9	0,756
0,075	17,4	290,55	0,779
0,088	24,8	297,9	0,804
0,101	31,3	304,4	0,831
0,114	37,4	310,55	0,867
0,127	42,2	315,3	0,885
0,139	46,7	319,8	0,906
0,151	50,1	323,25	0,912
0,162	53,1	326,25	0,915

Os valores de coeficiente de atividade para a acetona apresentaram-se sempre abaixo do valor unitário. Para avaliarmos o quão ideal é esse comportamento, utilizou-se ainda a equação 13 para a determinação da solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona considerando o valor do coeficiente de atividade como 1. A comparação das solubilidades determinadas experimentalmente e as calculadas pela hipótese de solução ideal estão ilustradas na figura 5.7. Os valores do desvio percentual médio e das solubilidades ideal e experimental encontram-se na tabela 5.7.

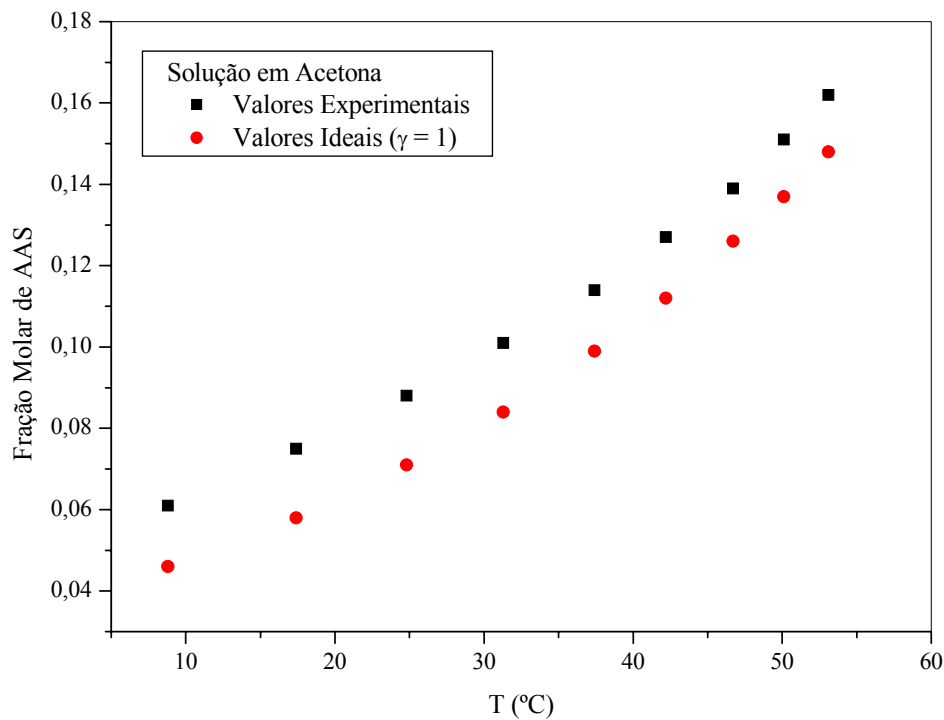


Figura 5.7. Dados comparativos entre a solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com acetona.

Tabela 5.7 – Valores da solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com acetona e seu respectivo desvio.

Fração Molar de AAS Experimental	Fração Molar de AAS Ideal	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
0,061	0,046	8,8	13,45
0,075	0,058	17,4	
0,088	0,071	24,8	
0,101	0,084	31,3	
0,114	0,099	37,4	
0,127	0,112	42,2	
0,139	0,126	46,7	
0,151	0,137	50,1	
0,162	0,148	53,1	

Observou-se um desvio percentual médio de 13,45% entre os valores experimentais e os obtidos através da hipótese de solução ideal. Com base nos dados da tabela 5.7 não se pode afirmar que as soluções de ácido acetilsalicílico em acetona apresentem característica ideal uma vez que seus valores de coeficiente de atividade experimental, ainda que próximos à unidade, em momento algum atingiram o valor unitário na faixa de temperatura compreendida neste estudo.

5.1.1.3 Propilenoglicol

Utilizando o propilenoglicol como solvente obteve-se a curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico determinando qual sua concentração de equilíbrio para uma dada temperatura. A figura 5.8 mostra o comportamento dessas curvas e a tabela 5.8 informa os valores experimentais obtidos bem como o desvio percentual médio entre as coletas.

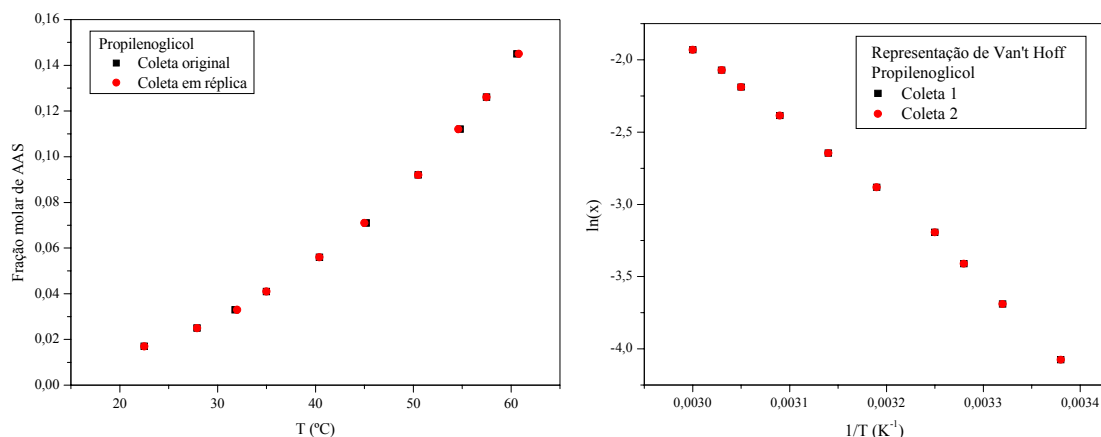


Figura 5.8 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

Foi possível constatar que o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol apresenta valores de solubilidade máximos da ordem de 40 g/100 g de solvente (fração molar de 0,145) a aproximadamente 60 °C. A literatura não fornece dados suficientes para uma comparação integral da curva de solubilidade obtida experimentalmente.

Tabela 5.8 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

Massa de AAS (g)	Concentração (g/ 100g solvente)	Fração Molar de AAS	T _{eq} 1 (°C)	T _{eq} 2 (°C)	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
2	4	0,017	22,5	22,5	22,5	0,2
3	6	0,025	27,9	27,9	27,9	
4	8	0,033	31,8	32	31,9	
5	10	0,041	35	35	35,0	
7	14	0,056	40,4	40,4	40,4	
9	18	0,071	45,2	45	45,1	
12	24	0,092	50,5	50,5	50,5	
15	30	0,112	54,8	54,6	54,7	
17	34	0,126	57,5	57,5	57,5	
20	40	0,145	60,6	60,8	60,7	

O que pode ser observado também é que apesar do propilenoglicol ser um álcool orgânico como o etanol, a solubilidade do ácido acetilsalicílico nesse álcool é menor em toda a faixa de temperatura estudada, o que pode sugerir que álcoois de maior cadeia carbônica solubilizem o ácido acetilsalicílico em menor proporção.

A solubilidade do ácido acetilsalicílico foi menor em propilenoglicol do que em etanol para toda a faixa de temperatura estudada, ainda que ambos pertençam à mesma função química.

É possível considerar o desvio percentual médio de 0,2% para os valores replicados de solubilidade de ácido acetilsalicílico em propilenoglicol como aceitáveis, uma vez que o

método para a determinação da temperatura de equilíbrio apresenta uma série de determinações baseadas em parâmetros visuais para a determinação da presença de cristais de soluto, o que contribuiria para um aumento na margem de erro do procedimento.

Através dos dados de solubilidade utilizou-se a equação (13) para a determinação do coeficiente de atividade experimental do ácido acetilsalicílico em solução de propilenoglicol em função da temperatura. A representação gráfica da variação do coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol para diferentes temperaturas encontra-se ilustrado na figura 5.9 e os valores para a determinação do coeficiente de atividade encontram-se na tabela 5.9.

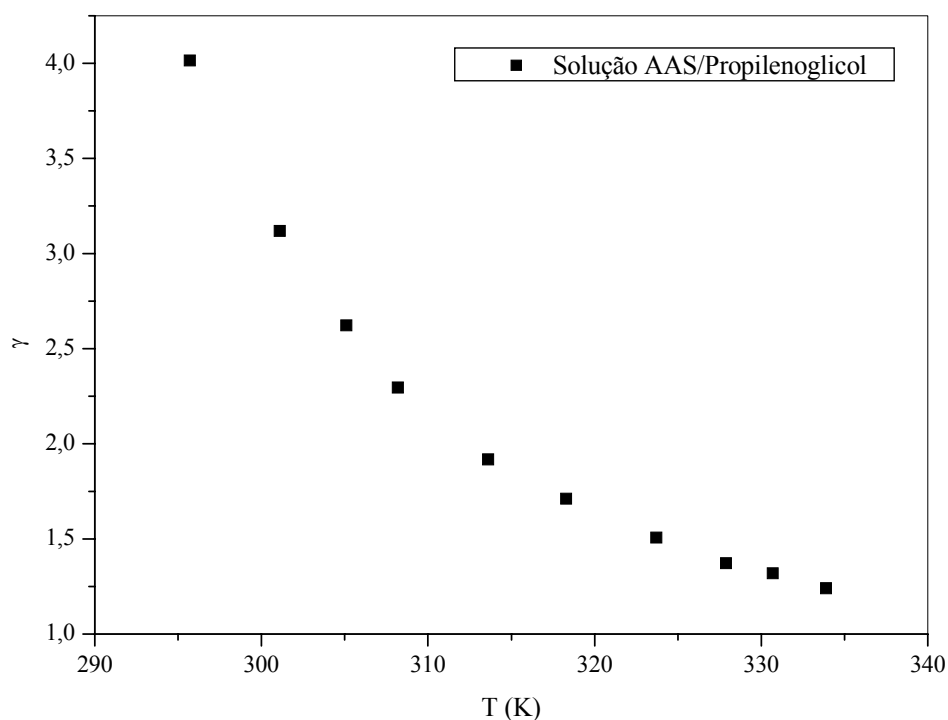


Figura 5.9 – Coeficiente de atividade do AAS em função da temperatura para os ensaios com propilenoglicol.

Tabela 5.9 – Valores de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

Fração Molar de AAS	T _{média} (°C)	T _{média} (K)	Coefficiente de Atividade (γ)
0,017	22,5	295,7	4,015
0,025	27,9	301,1	3,119
0,033	31,9	305,1	2,623
0,041	35,0	308,2	2,295
0,056	40,4	313,6	1,918
0,071	45,1	318,3	1,711
0,092	50,5	323,7	1,508
0,112	54,7	327,9	1,372
0,126	57,5	330,7	1,319
0,145	60,7	333,9	1,241

Tendo o propilenoglicol como solvente, o coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico apresentou valores acima de 1 para toda a faixa de temperatura estudada atingindo um máximo de 4,015 a 22°C.

Para avaliarmos o quão distante do ideal está esse comportamento, utilizou-se ainda a equação 13 para a determinação da solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol considerando o valor do coeficiente de atividade como 1. A comparação das solubilidades determinadas experimentalmente e as calculadas pela hipótese de solução ideal estão ilustradas na figura 5.10. Os valores do desvio percentual médio e das solubilidades ideal e experimental encontram-se na tabela 5.10.

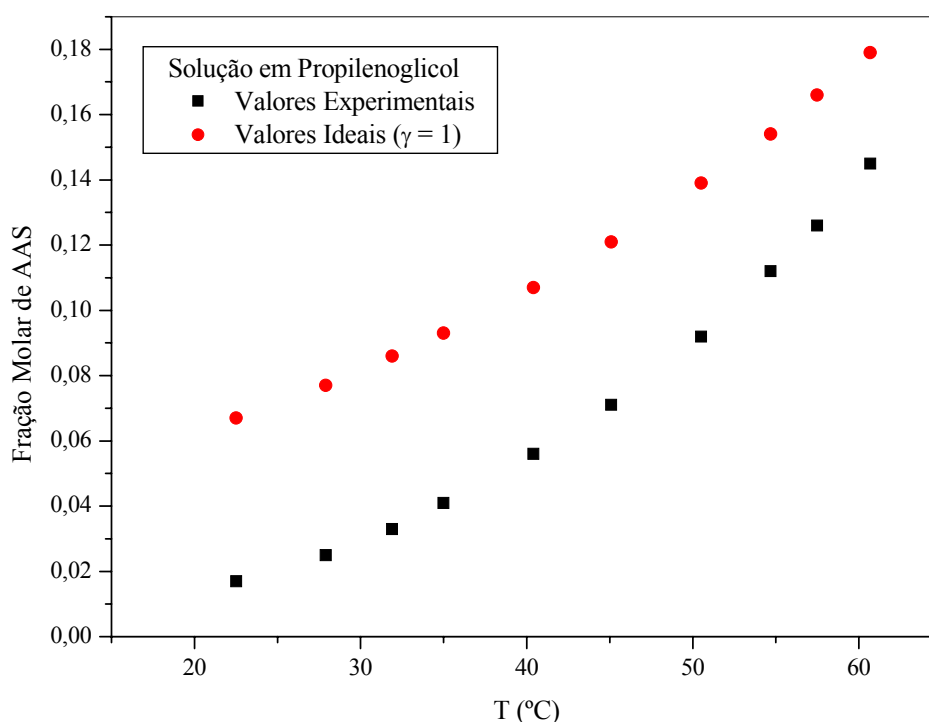


Figura 5.10. Dados comparativos entre a solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com propilenoglicol.

Tabela 5.10 – Valores da solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com propilenoglicol e seu respectivo desvio.

Fração Molar de AAS Experimental	Fração Molar de AAS Ideal	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
0,017	0,067	22,5	111,22
0,025	0,077	27,9	
0,033	0,086	31,9	
0,041	0,093	35,0	
0,056	0,107	40,4	
0,071	0,121	45,1	
0,092	0,139	50,5	
0,112	0,154	54,7	
0,126	0,166	57,5	
0,145	0,179	60,7	

Observou-se um desvio percentual médio de 111,22% entre os valores experimentais e os obtidos através da hipótese de solução ideal. O desvio percentual médio é bastante pronunciado, de forma que se pode afirmar que as soluções de ácido acetilsalicílico em propilenoglicol não apresentam característica ideal uma vez que seus valores de coeficiente de atividade experimental são relativamente elevados em relação ao que se espera para uma solução de comportamento ideal.

5.1.1.4 Álcool Isopropílico

Utilizando o álcool isopropílico como solvente obteve-se a curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico determinando qual sua concentração de equilíbrio para uma dada temperatura. A figura 5.11 mostra o comportamento dessas curvas e a tabela 5.11 informa os valores experimentais obtidos bem como o desvio percentual médio entre as coletas.

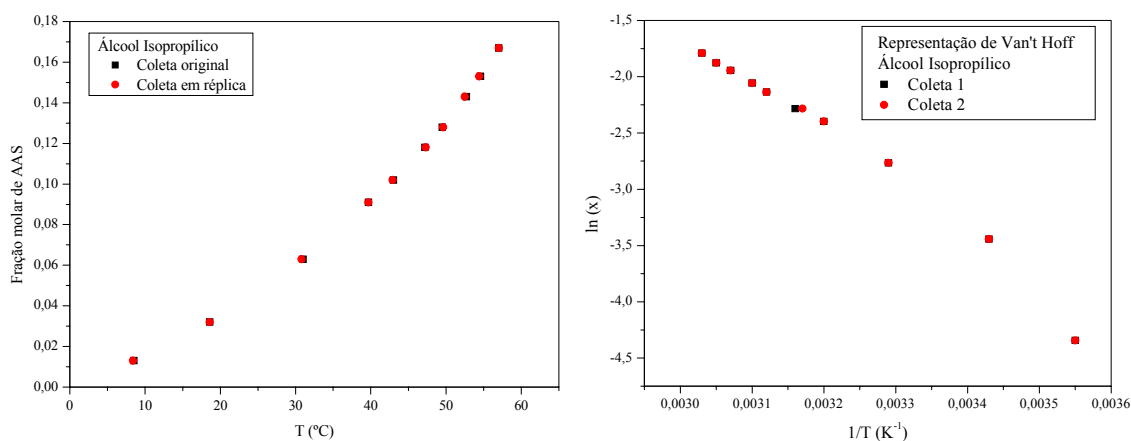


Figura 5.11 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

Constatou-se que o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico apresenta valores de solubilidade máximos da ordem de 60 g/100 g de solvente a aproximadamente 60 °C. A literatura não fornece dados suficientes para uma comparação integral da curva de solubilidade obtida experimentalmente (FLOREY, 1979).

Tabela 5.11 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

Massa de AAS (g)	Concentração (g/ 100g solvente)	Fração Molar de AAS	T _{eq} 1 (°C)	T _{eq} 2 (°C)	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
2	4	0,013	8,5	8,4	8,5	0,3
5	10	0,032	18,6	18,6	18,6	
10	20	0,063	31	30,8	30,9	
15	30	0,091	39,7	39,7	39,7	
17	34	0,102	43	42,9	43,0	
20	40	0,118	47,2	47,3	47,3	
22	44	0,128	49,5	49,6	49,6	
25	50	0,143	52,7	52,5	52,6	
27	54	0,153	54,6	54,4	54,5	
30	60	0,167	57	57	57,0	

De forma semelhante ao que foi observado nos ensaios com propilenoglicol, o ácido acetilsalicílico apresentou menor solubilidade em toda a faixa de temperatura em relação aos ensaios com o etanol, mais uma vez sugerindo que quanto maior a cadeia carbônica dos álcoois menor seria a solubilidade do ácido acetilsalicílico na mesma faixa de temperatura quando comparado com álcoois de menor cadeia.

É possível considerar o desvio percentual médio de 0,3% para os valores replicados de solubilidade de ácido acetilsalicílico em etanol como aceitáveis, uma vez que o método para a determinação da temperatura de equilíbrio apresenta uma série de determinações baseadas em parâmetros visuais para a determinação da presença de cristais de soluto, o que contribuiria para um aumento na margem de erro do procedimento.

Através dos dados de solubilidade utilizou-se a equação (13) para a determinação do coeficiente de atividade experimental do ácido acetilsalicílico em solução de propilenoglicol em função da temperatura. A representação gráfica da variação do coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol para diferentes temperaturas encontra-se ilustrado na figura 5.12 e os valores do coeficiente de atividade encontram-se na tabela 5.12.

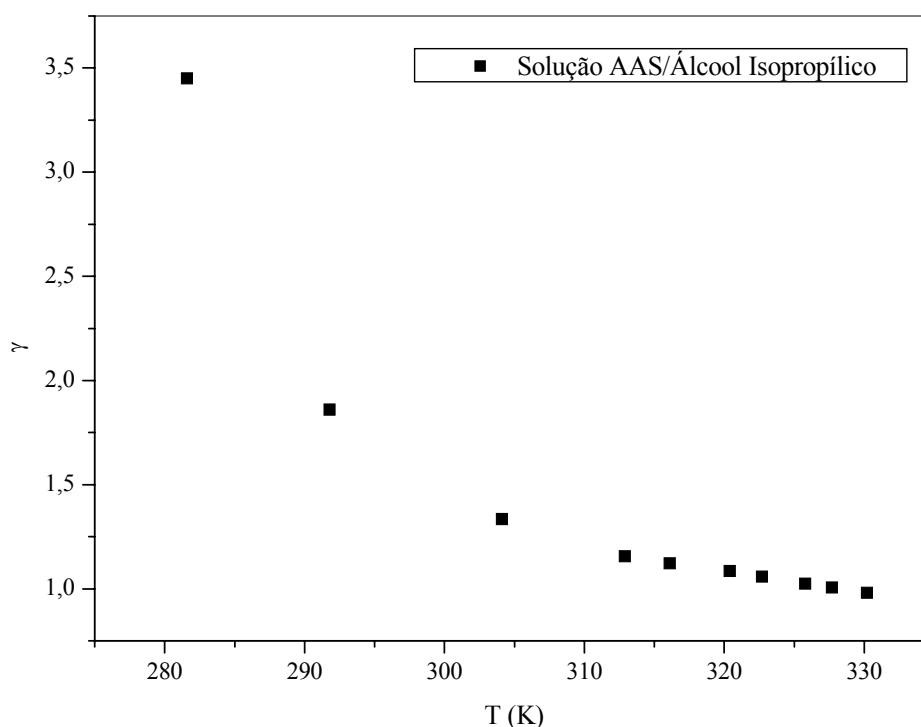


Figura 5.12. Coeficiente de atividade do AAS em função da temperatura para os ensaios com álcool isopropílico.

Tendo o propilenoglicol como solvente, o coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico apresentou valores acima de 1 para toda a faixa de temperatura estudada atingindo um máximo de 3,45 a 8,5°C.

Tabela 5.12 – Valores de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

Fração Molar de AAS	T _{média} (°C)	T _{média} (K)	Coeficiente de Atividade (γ)
0,013	8,5	281,6	3,450
0,032	18,6	291,8	1,860
0,063	30,9	304,1	1,335
0,091	39,7	312,9	1,156
0,102	43,0	316,1	1,123
0,118	47,3	320,4	1,085
0,128	49,6	322,7	1,059
0,143	52,6	325,8	1,024
0,153	54,5	327,7	1,006
0,167	57,0	330,2	0,981

De forma semelhante à executada para os demais solventes, avaliou-se o quão distante do ideal está esse comportamento, utilizou-se ainda a equação (13) para a determinação da solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol considerando o valor do coeficiente de atividade como 1. A comparação das solubilidades determinadas experimentalmente e as

calculadas pela hipótese de solução ideal estão ilustradas na figura 5.13. Os valores do desvio percentual médio e das solubilidades ideal e experimental encontram-se na tabela 5.13.

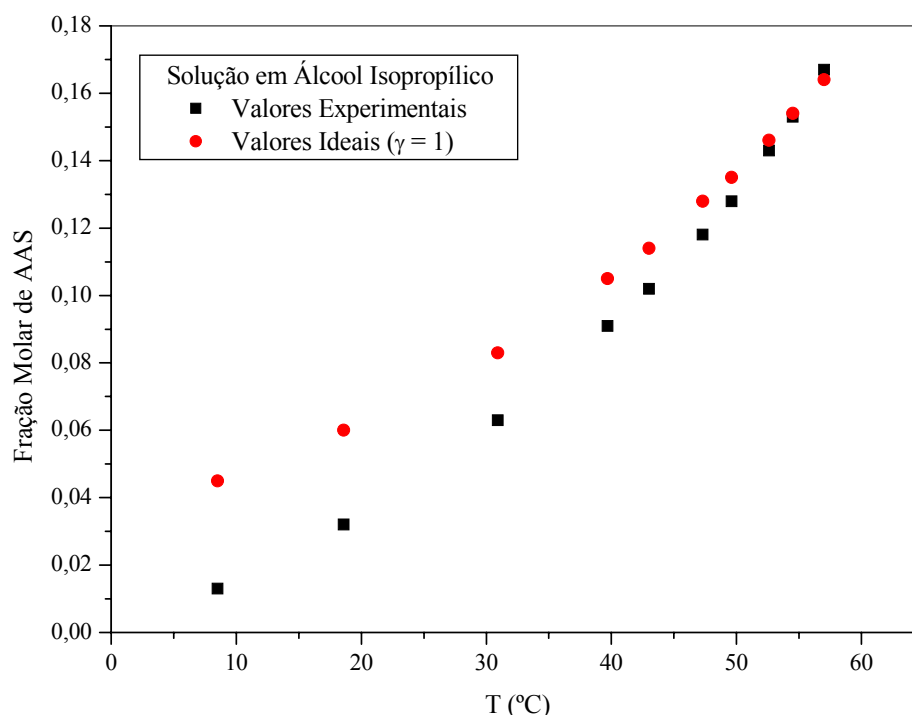


Figura 5.13 – Dados comparativos entre a solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com álcool isopropílico.

Observou-se um desvio percentual médio de 41,17% entre os valores experimentais e os obtidos através da hipótese de solução ideal. O desvio percentual médio é bastante pronunciado, de forma que se pode afirmar que as soluções de ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico não apresentem característica ideal até uma faixa de temperaturas da ordem de 50°C uma vez que seus valores de coeficiente de atividade experimental são relativamente elevados em relação ao que se espera para uma solução de comportamento ideal.

Tabela 5.13 – Valores da solubilidade experimental e a ideal para os ensaios com álcool isopropílico e seu respectivo desvio.

Fração Molar de AAS Experimental	Fração Molar de AAS Ideal	T _{média} (°C)	Média dos Desvios (%)
0,013	0,045	8,5	41,17
0,032	0,060	18,6	
0,063	0,083	30,9	
0,091	0,105	39,7	
0,102	0,114	43,0	
0,118	0,128	47,3	
0,128	0,135	49,6	
0,143	0,146	52,6	
0,153	0,154	54,5	
0,167	0,164	57,0	

Entretanto, após 50°C o ácido acetilsalicílico apresenta valores de coeficiente de atividade próximos aos unitários, de forma que, nessa faixa de temperatura, as soluções de ácido acetilsalicílico apresentam comportamento próximo do ideal.

5.1.1.5 A Água e seus Efeitos na Mistura

A determinação da solubilidade do ácido acetilsalicílico em água foi consideravelmente mais complicada que para os demais solventes. Em função da sua baixa solubilidade, observada em testes preliminares, o método utilizado para a determinação da concentração foi o isotérmico.

Mesmo assim, a determinação precisa da solubilidade do ácido acetilsalicílico em água foi dificultada, pois a ordem de grandeza em que o ácido acetilsalicílico solubilizou em água é inferior ao erro experimental associado às medidas. A tentativa de obtenção dos valores de solubilidade para a água em diferentes temperaturas está ilustrada na figura 5.14. Seus valores estão dispostos na tabela 5.14.

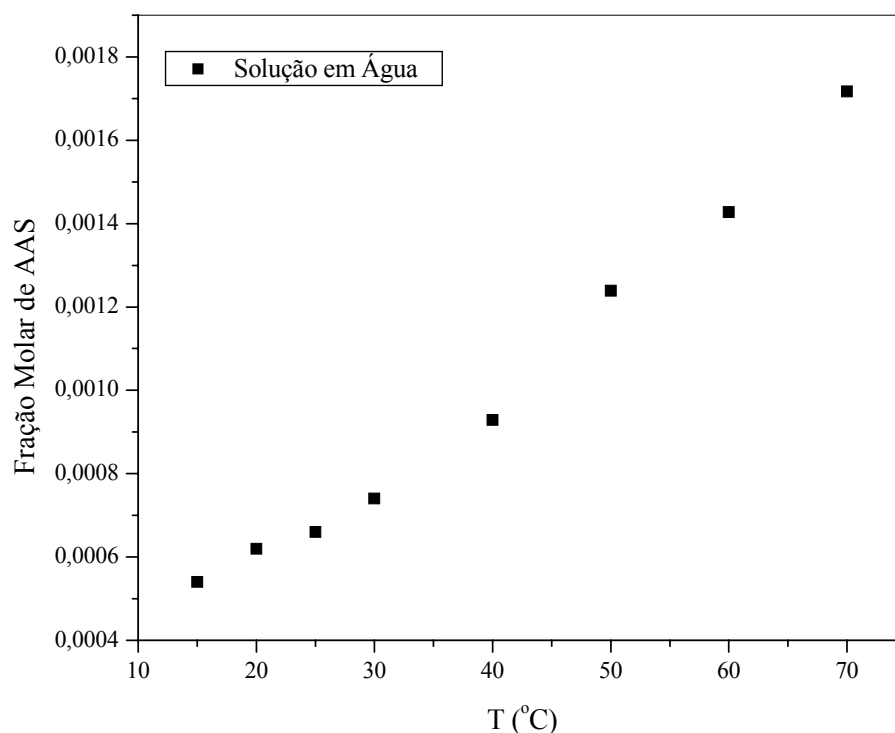


Figura 5.14 – Curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em água.

Tabela 5.14 – Valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico em água.

Massa de AAS (g)	Concentração (g/100g solvente)	Fração Molar de AAS	T _{eq} (°C)
0,27	0,54	0,00054	15
0,31	0,62	0,00062	20
0,33	0,66	0,00066	25
0,37	0,74	0,00074	30
0,41	0,93	0,00093	40
0,62	1,24	0,00124	50
0,84	1,43	0,00143	60
0,86	1,72	0,00172	70
0,27	0,54	0,00054	15
0,31	0,62	0,00062	20

Conforme observado na figura 5.14 os valores de solubilidade do ácido acetilsalicílico para a água são cerca de 70 a 100 vezes menores do que os obtidos para o etanol e a acetona. Florey (1979) nos informa que a solubilidade do ácido acetilsalicílico em água a 25°C é de 0,33 g/ 100 g de solvente e o valor obtido no presente trabalho foi de 0,66 g/ 100 g de solvente, caracterizando um desvio de 100% no valor indicado pela literatura.

Ainda assim, a ordem de grandeza na qual o ácido acetilsalicílico solubiliza em água é inferior a todos os dados de solubilidade obtidos e, dentro desses parâmetros, pode ser considerada excessivamente baixa frente às demais para merecer maiores análises termodinâmicas.

Entretanto, utilizou-se algumas misturas de etanol e acetona com água para avaliar o efeito da adição de água na solubilidade do ácido acetilsalicílico nesses solventes.

Verificou-se o comportamento da solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol levando-se em conta duas proporções mássicas etanol/água: 75 – 25% e 50 – 50%. O comportamento dessa adição de um novo solvente para a mistura está ilustrado na figura 5.15. Os valores das solubilidades estão dispostos na tabela 5.15.

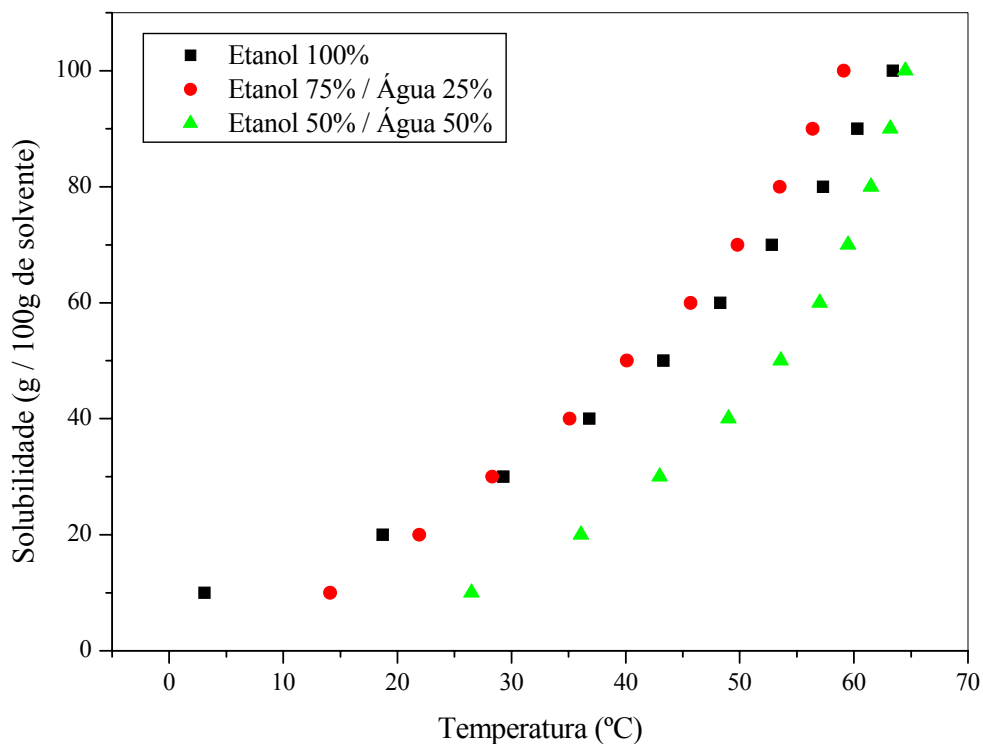


Figura 5.15 – Comparação do efeito da adição de água na solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol.

Como pode ser observado através da figura 5.15 e da tabela 5.15, a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol sofreu prejuízo com a adição de água quando a proporção utilizada foi 50% de cada um dos solventes na mistura.

Tabela 5.15 – Valores comparativos de solubilidade para soluções de ácido acetilsalicílico em etanol e água.

Etanol 100%		Etanol 75%		Etanol 50%	
Concentração (g/100g solvente)	T _{eq} (°C)	Concentração (g/100g solvente)	T _{eq} (°C)	Concentração (g/100g solvente)	T _{eq} (°C)
5	3,1	5	14,1	5	26,5
10	18,7	10	21,9	10	36,1
15	29,3	15	28,3	15	43,0
20	36,8	20	35,1	20	49,0
25	43,3	25	40,1	25	53,6
30	48,3	30	45,7	30	57,0
35	52,8	35	49,8	35	59,5
40	57,3	40	53,5	40	61,5
45	60,3	45	56,4	45	63,2
50	63,4	50	59,1	50	64,5

Entretanto, para temperaturas acima dos 30 °C a mistura com 75% em etanol apresentou maior solubilidade do que o etanol puro.

Verificou-se também o comportamento da solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona levando-se em conta duas proporções mássicas acetona/água: 75 – 25% e 50 – 50%.

O comportamento dessa adição de um novo solvente para a mistura está ilustrado na figura 5.16. Os valores das solubilidades estão dispostos na tabela 5.16.

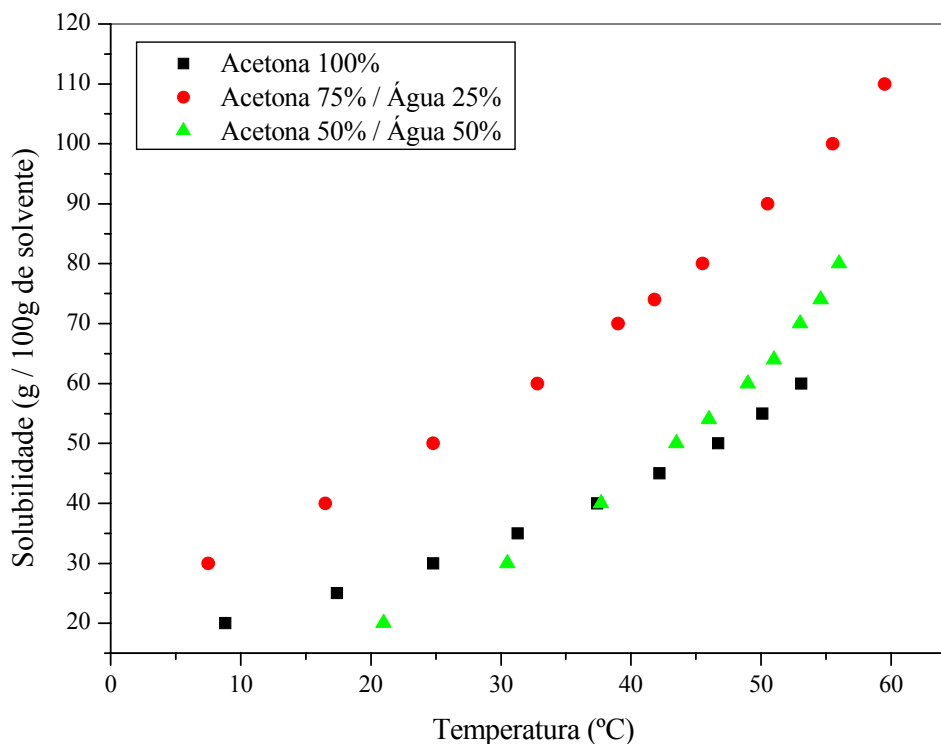


Figura 5.16 – Comparação do efeito da adição de água na solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona.

Conforme observado no gráfico da figura 5.16 e na tabela 5.16, diferentemente do efeito observado para a adição de água em etanol, no caso da acetona, a água produziu um aumento de 50% na solubilidade ainda nas temperaturas em torno de 10 °C para a mistura a 75% em acetona, chegando a 67% em temperaturas na faixa dos 50 °C.

Tabela 5.16 – Valores comparativos de solubilidade para soluções de ácido acetilsalicílico em acetona e água.

Acetona 100%		Acetona 75%		Acetona 50%	
Concentração (g/100g solvente)	T _{eq} (°C)	Concentração (g/100g solvente)	T _{eq} (°C)	Concentração (g/100g solvente)	T _{eq} (°C)
20	8,8	30	7,5	20	21,0
25	17,4	40	16,5	30	30,5
30	24,8	50	24,8	40	37,7
35	31,3	60	32,8	50	43,5
40	37,4	70	39,0	54	46,0
45	42,2	74	41,8	60	49,0
50	46,7	80	45,5	64	51,0
55	50,1	90	50,5	70	53,0
60	53,1	100	55,5	74	54,6
-	-	110	59,5	80	56,0

Para a mistura acetona/água 50%, nas temperaturas abaixo dos 40 °C, a acetona pura se apresentou como melhor solvente. A partir desse limite de temperatura, a solubilidade da mistura acetona/água 50% superou a do solvente puro.

Nos dois casos estudados pode-se observar que, apesar de ter-se adicionado um solvente no qual o ácido acetilsalicílico apresenta uma solubilidade muito inferior quando comparado com os demais solventes estudados, a adição de água ao etanol e à acetona nem sempre gerou uma diminuição da solubilidade do ácido acetilsalicílico e, em alguns casos, até mesmo cooperou para o aumento da solubilidade ao invés do uso de etanol e acetona puros.

O gráfico contendo todas as curvas de solubilidade encontra-se no anexo deste trabalho.

5.1.2 MODELAGEM TERMODINÂMICA

5.1.2.1 O Modelo Modificado de Margules

O primeiro modelo termodinâmico estudado foi o modelo modificado de Margules. Através dos dados de solubilidade obtidos experimentalmente determinou-se os parâmetros binários de interação para as soluções de ácido acetilsalicílico. O modelo modificado de Margules está representado pela equação (18), conforme descrito abaixo:

$$\ln \gamma_1 = \frac{A}{RT}(1-x_1)^2 + \frac{B}{RT}(1-x_1)^3$$

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o etanol encontra-se ilustrado na figura 5.17. A figura 5.18 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Margules em função da temperatura para o etanol. A tabela 5.17 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em etanol.

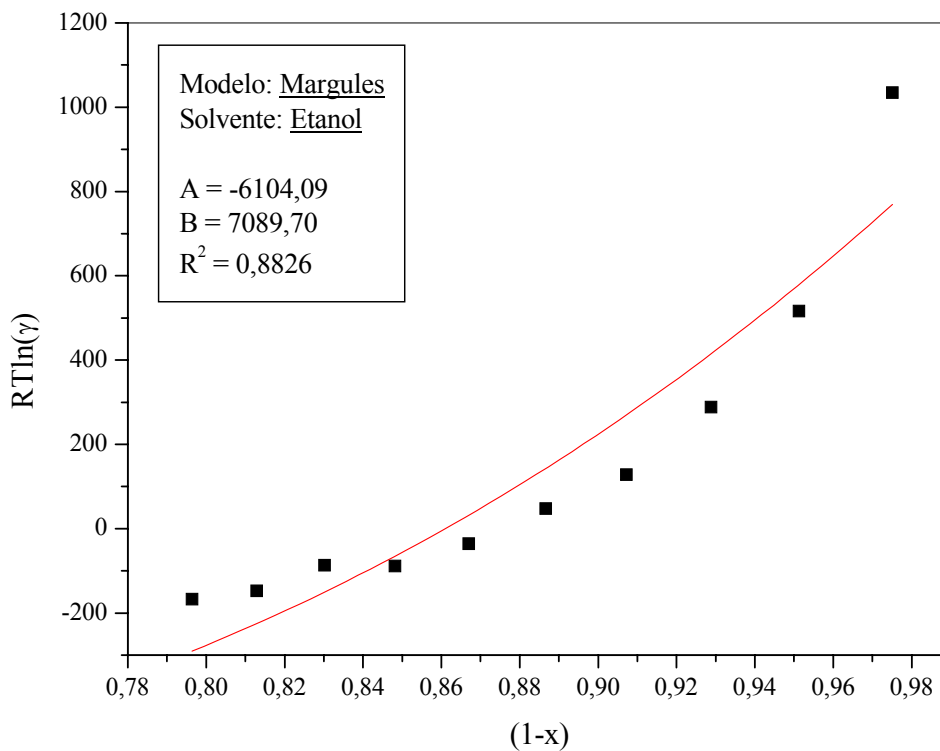


Figura 5.17 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o etanol.

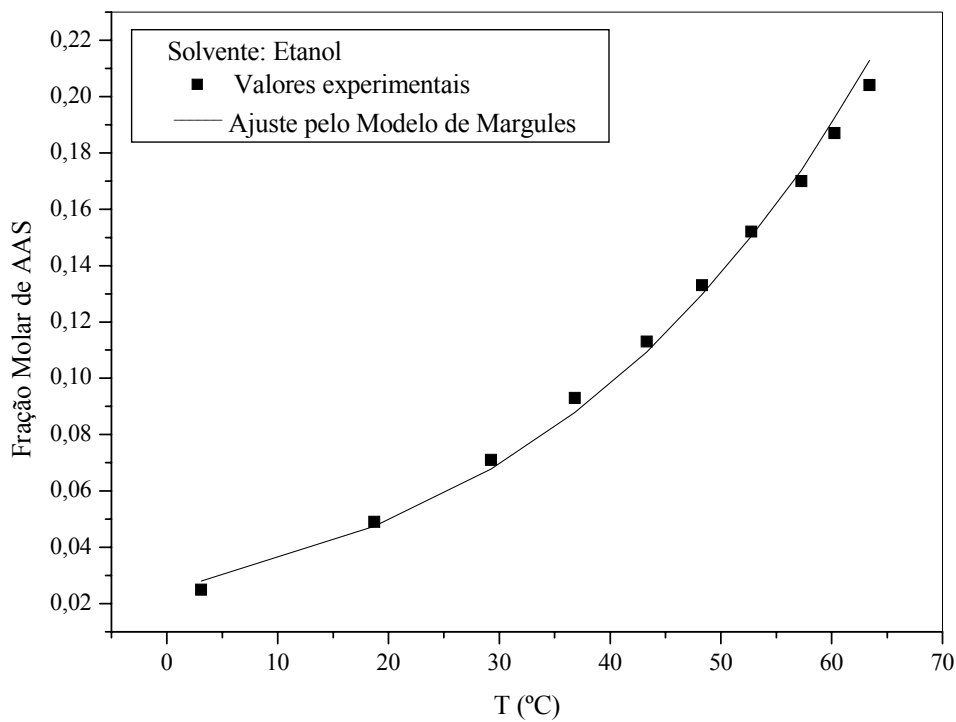


Figura 5.18 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo modificado de Margules para o etanol.

Tabela 5.17 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$RT\ln(\gamma)$	x_{exp}	$(1-x_{\text{exp}})$	x_{Margules}	Média dos Desvios (%)
3,1	1034,54	0,025	0,9751	0,028	4,17
18,7	516,46	0,049	0,9513	0,047	
29,25	288,68	0,071	0,9288	0,068	
36,8	127,74	0,093	0,9072	0,088	
43,3	47,73	0,113	0,8866	0,109	
48,3	-36,04	0,133	0,8670	0,130	
52,75	-88,49	0,152	0,8482	0,151	
57,25	-86,44	0,17	0,8302	0,174	
60,25	-147,79	0,187	0,8129	0,192	
63,4	-167,67	0,204	0,796	0,213	

Conforme observado no gráfico da figura 5.17, os parâmetros binários do modelo modificado de Margules obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/etanol são $A=-6104,09$ e $B=7089,70$ com um coeficiente de correlação de 0,8826.

Ao se observar o gráfico da figura 5.18 e os dados da tabela 5,17 constata-se que ao se aplicar o modelo modificado de Margules como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 4,17% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em etanol, a correlação de 0,8826 pode ser considerada boa uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo modificado de Margules, de forma que além de representar bem os dados experimentais, o modelo também se ajustou com precisão aceitável.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para a acetona encontra-se ilustrado na figura 5.19. A figura 5.20 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Margules em função da temperatura para a acetona. A tabela 5.17 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em acetona.

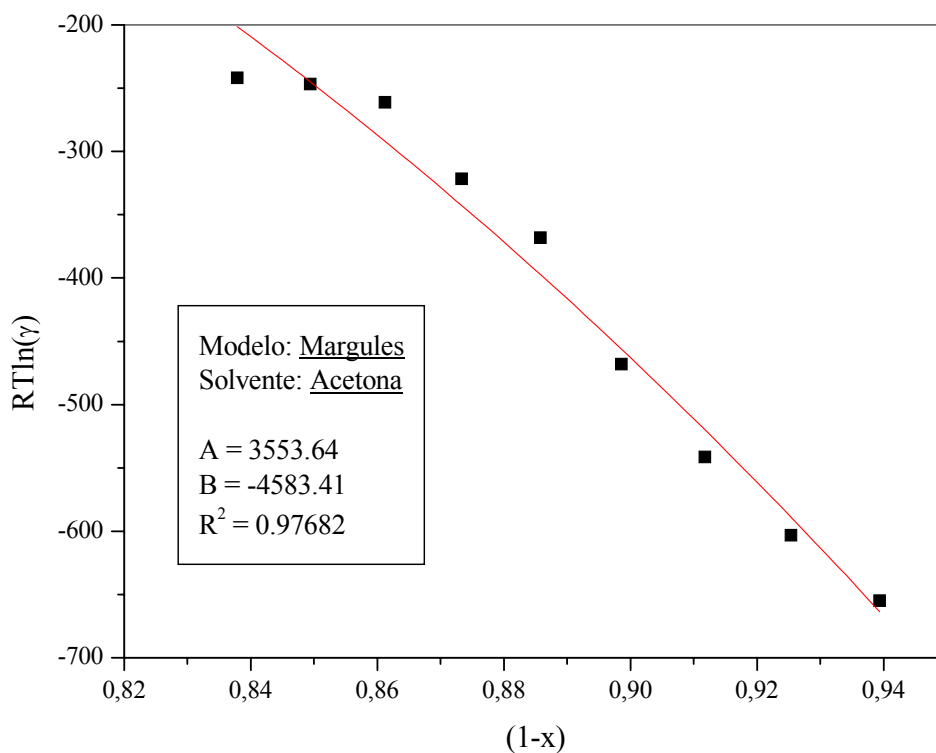


Figura 5.19 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para a acetona.

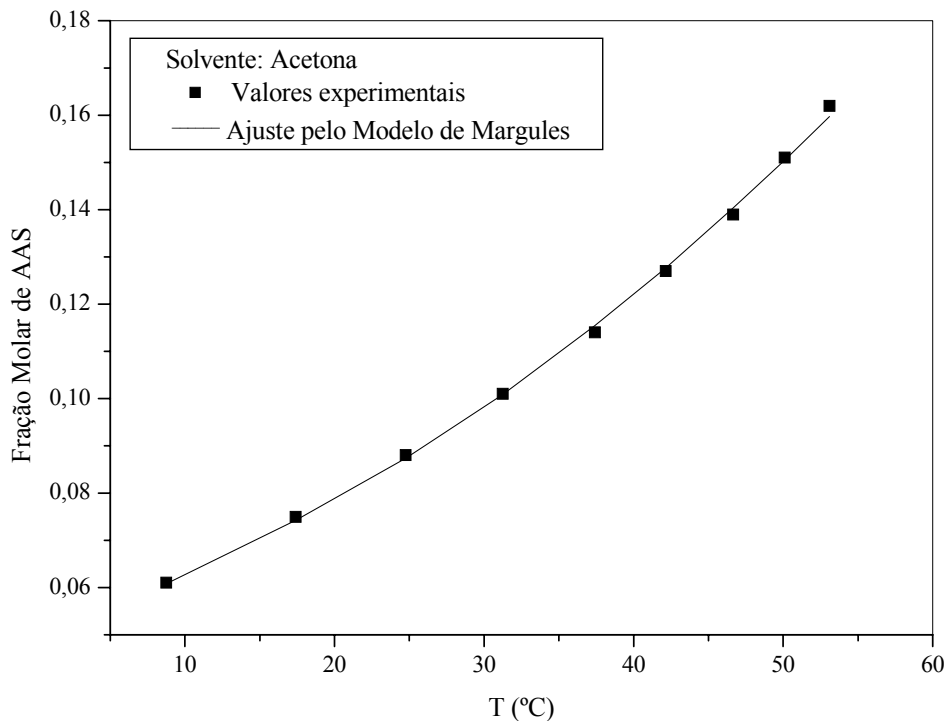


Figura 5.20 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo modificado de Margules para a acetona.

Tabela 5.18 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em acetona.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$RT\ln(\gamma)$	x_{exp}	$(1-x_{\text{exp}})$	x_{Margules}	Média dos Desvios (%)
8,75	-654,92	0,061	0,9394	0,061	0,77
17,4	-603,23	0,075	0,9254	0,074	
24,75	-541,33	0,088	0,9118	0,087	
31,25	-468,19	0,101	0,8986	0,101	
37,4	-367,97	0,114	0,8858	0,116	
42,15	-321,69	0,127	0,8733	0,128	
46,65	-261,38	0,139	0,8612	0,140	
50,1	-246,70	0,151	0,8494	0,151	
53,1	-241,85	0,162	0,838	0,160	

Conforme observado no gráfico da figura 5.19, os parâmetros binários do modelo modificado de Margules obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/acetona são $A=3553,64$ e $B=-4583,41$ com um coeficiente de correlação de 0,977.

Ao se observar o gráfico da figura 5.20 e os dados da tabela 5,18 constata-se que ao se aplicar o modelo modificado de Margules como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 0,77% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno e ainda menor do que o observado para o sistema com etanol.

Aliando o bom ajuste dos parâmetros e a boa representatividade dos dados experimentais, podemos dizer que o modelo modificado de Margules representa muito bem o comportamento da solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona na faixa de temperatura estudada.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o propilenoglicol encontra-se ilustrado na figura 5.21. A figura 5.22 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Margules em função da temperatura para o propilenoglicol. A tabela 5.19 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

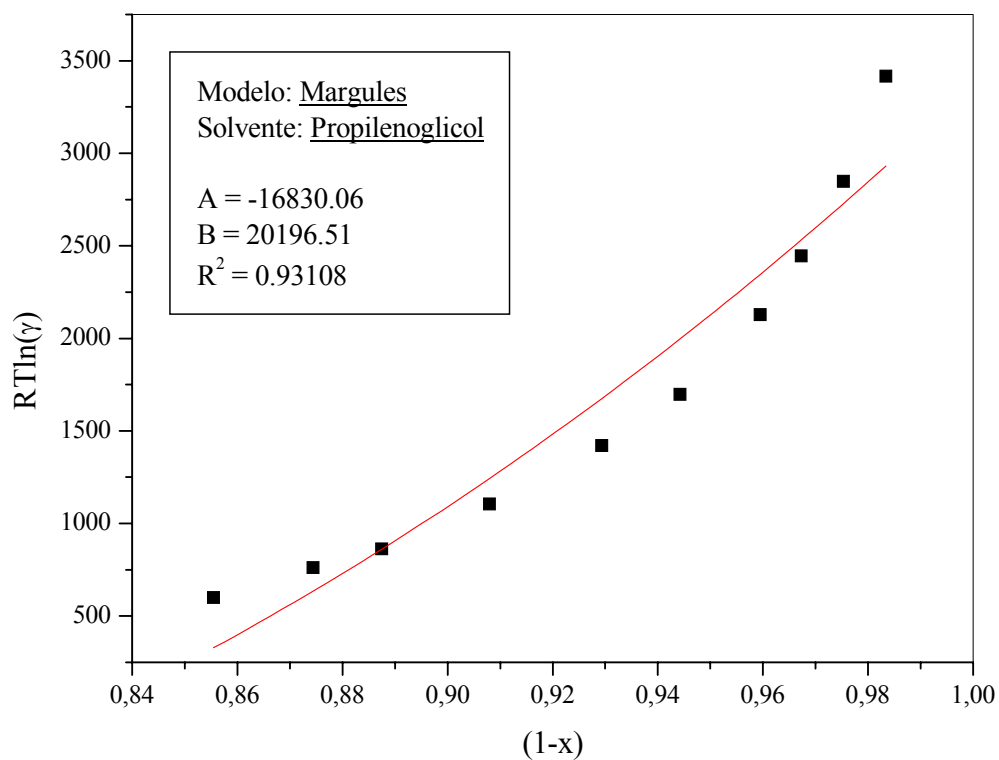


Figura 5.21 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o propilenoglicol.

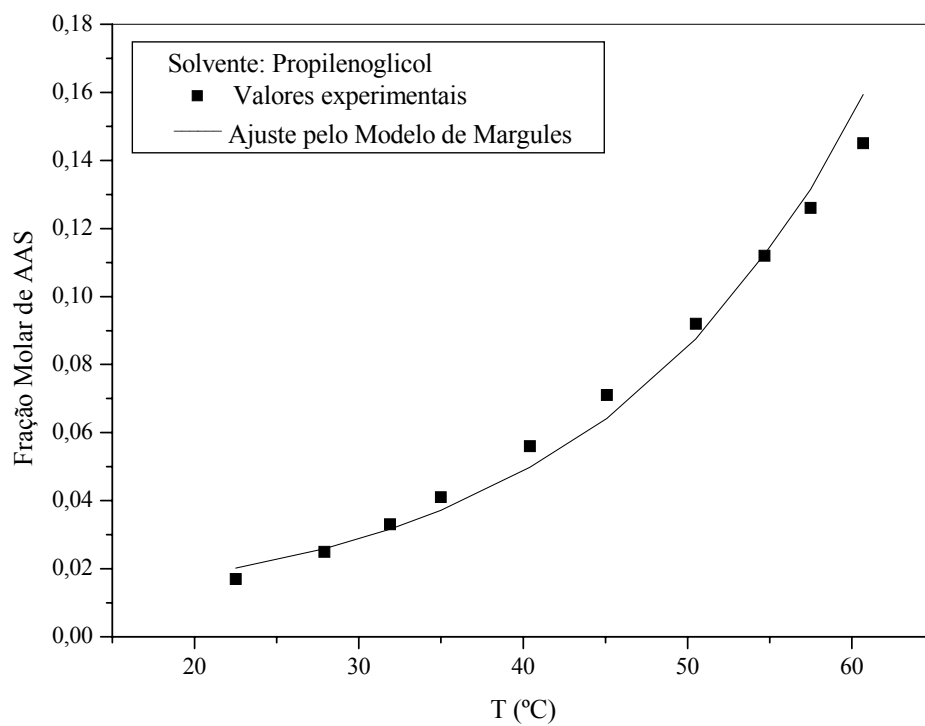


Figura 5.22 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo modificado de Margules para o propilenoglicol.

Tabela 5.19 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$RT\ln(\gamma)$	x_{exp}	$(1-x_{\text{exp}})$	x_{Margules}	Média dos Desvios (%)
22,5	3417,06	0,017	0,9834	0,020	7,82
27,9	2847,42	0,025	0,9753	0,026	
31,9	2445,54	0,033	0,9673	0,032	
35	2128,64	0,041	0,9595	0,037	
40,4	1698,04	0,056	0,9442	0,050	
45,1	1421,47	0,071	0,9293	0,064	
50,5	1105,35	0,092	0,9080	0,088	
54,7	863,04	0,112	0,8875	0,113	
57,5	760,55	0,126	0,8744	0,132	
60,7	599,33	0,145	0,8555	0,159	

Conforme observado no gráfico da figura 5.21, os parâmetros binários do modelo modificado de Margules obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/propilenoglicol são $A=-16830,06$ e $B=20196,51$ com um coeficiente de correlação de 0,931.

Ao se observar o gráfico da figura 5.22 e os dados da tabela 5,19 constata-se que ao se aplicar o modelo modificado de Margules como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 7,82% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno, ainda que seja relativamente maior do que os desvios observados para o etanol e a acetona.

Aliando o bom ajuste dos parâmetros e a satisfatória representatividade dos dados experimentais, podemos dizer que o modelo modificado de Margules representa adequadamente o comportamento da solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol na faixa de temperatura estudada.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o álcool isopropílico encontra-se ilustrado na figura 5.23. A figura 5.24 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Margules em função da temperatura para o álcool isopropílico. A tabela 5.20 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

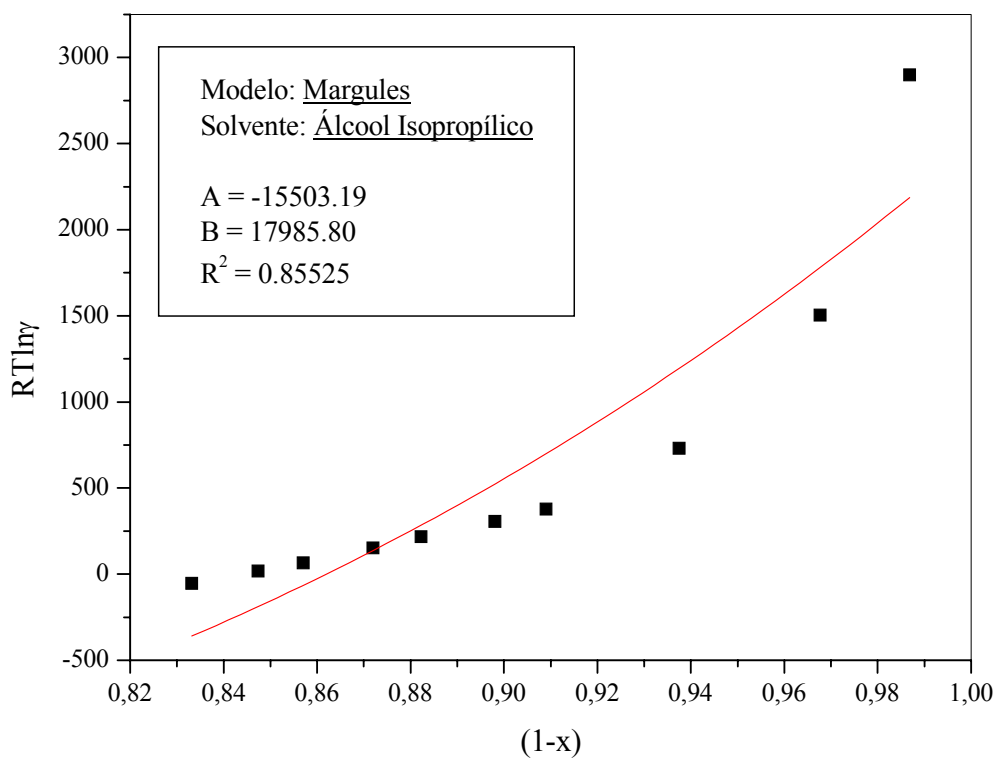


Figura 5.23 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo modificado de Margules para o álcool isopropílico.

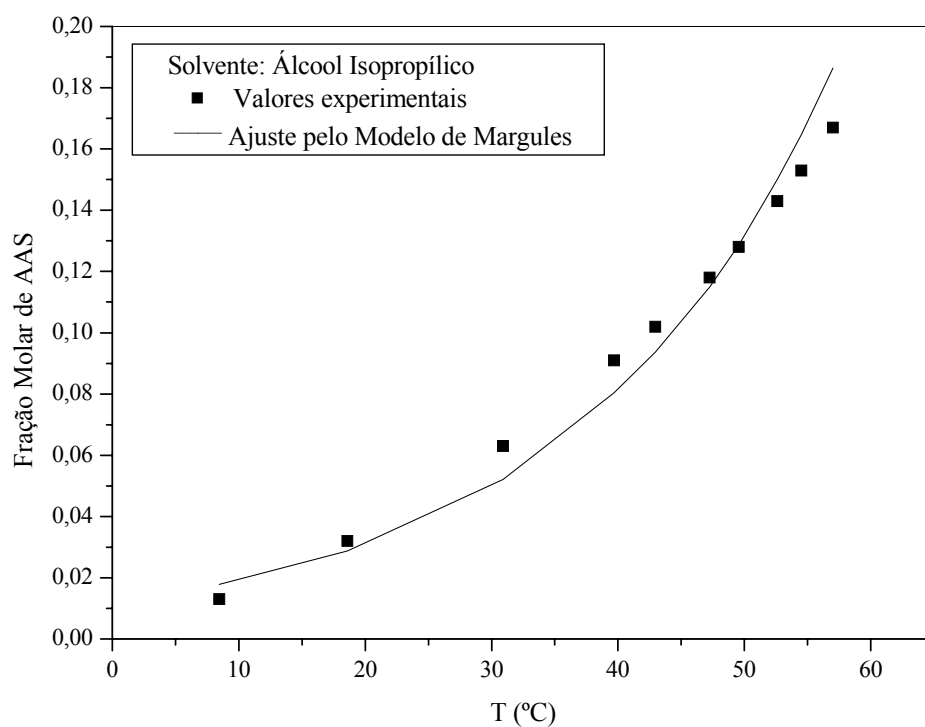


Figura 5.24 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo modificado de Margules para o álcool isopropílico.

Tabela 5.20 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo modificado de Margules para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$R\ln(\gamma)$	x_{exp}	$(1-x_{\text{exp}})$	x_{Margules}	Média dos Desvios (%)
8,45	2899,25	0,013	0,9868	0,018	11,03
18,6	1504,82	0,032	0,9677	0,029	
30,9	730,24	0,063	0,9375	0,052	
39,7	377,13	0,091	0,9090	0,080	
42,95	304,98	0,102	0,8981	0,094	
47,25	217,96	0,118	0,8823	0,115	
49,55	152,67	0,128	0,8720	0,129	
52,6	64,37	0,143	0,8570	0,150	
54,5	16,73	0,153	0,8474	0,165	
57,0	-53,73	0,167	0,8332	0,186	

Conforme observado no gráfico da figura 5.22, os parâmetros binários do modelo modificado de Margules obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/álcool isopropílico são $A=-15503,19$ e $B=17985,80$ com um coeficiente de correlação de 0,855, pouco menor do que o obtido para o etanol.

Ao se observar o gráfico da figura 5.23 e os dados da tabela 5.20 constata-se que ao se aplicar o modelo modificado de Margules como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico, obtém-se uma previsão com desvio percentual médio de 11,03% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio relativamente pequeno, muito embora seja superior a todos os outros desvios obtidos para os demais solventes desse estudo.

Com um ajuste razoável e a satisfatória representatividade dos dados experimentais, podemos dizer que o modelo modificado de Margules representa adequadamente o comportamento da solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico na faixa de temperatura estudada.

De uma forma geral, o modelo modificado de Margules representou satisfatoriamente todos os dados experimentais de coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico nos solventes estudados para a faixa de temperatura compreendida. As correlações de ajuste apresentaram sempre valores acima de 0,83, podendo ser consideradas satisfatórias frente aos erros exponenciais associados aos ajustes dos parâmetros. O modelo modificado de Margules, portanto, representa satisfatoriamente as soluções de ácido acetilsalicílico e os valores de seus parâmetros binários são consistentes dada a aplicabilidade do modelo.

5.1.2.2 O Modelo de Van Laar

O segundo modelo termodinâmico estudado foi o modelo de Van Laar. Através dos dados de solubilidade obtidos experimentalmente determinou-se os parâmetros binários de interação para as soluções de ácido acetilsalicílico. O modelo de Van Laar está representado pela equação (22), conforme descrito abaixo:

$$\ln \gamma_1 = \frac{A'}{\left[1 + \frac{A' x_1}{B' x_2}\right]^2}$$

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o etanol encontra-se ilustrado na figura 5.25. A figura 5.26 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Van Laar em função da temperatura para o etanol. A tabela 5.21 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em etanol.

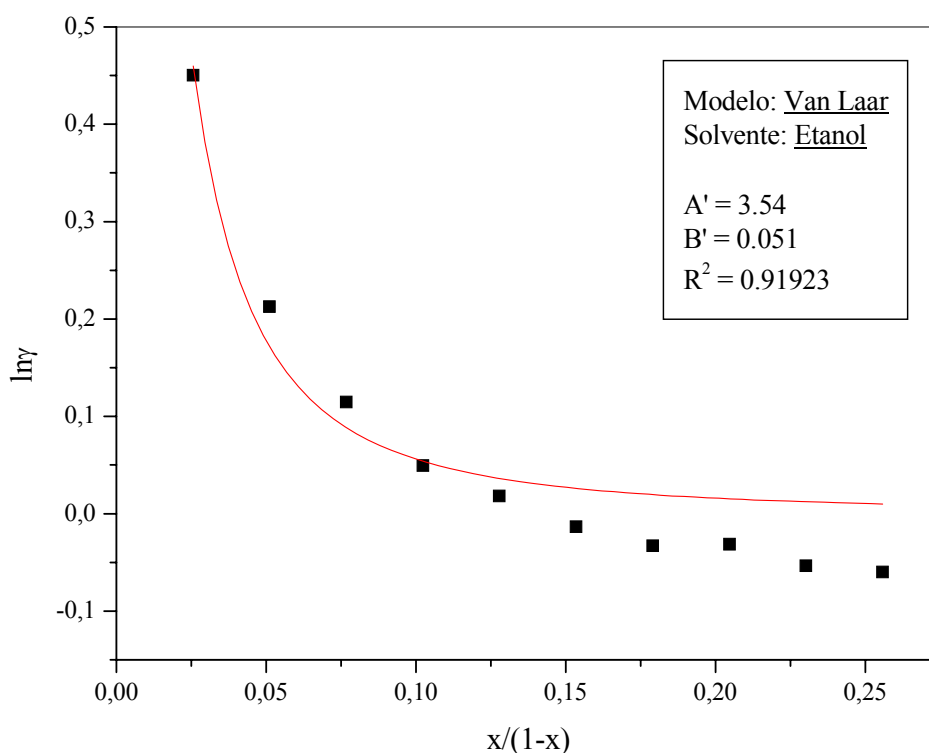


Figura 5.25 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o etanol.

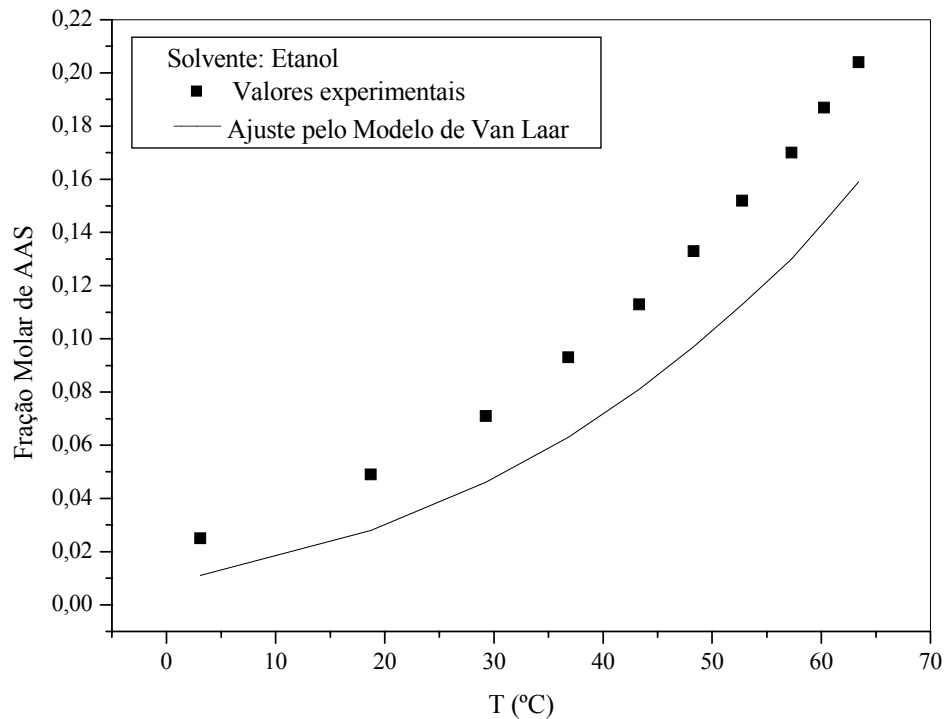


Figura 5.26 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Van Laar para o etanol.

Conforme observado no gráfico da figura 5.25, os parâmetros binários do modelo de Van Laar obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/etanol são $A'=3,54$ e $B'=0,051$ com um coeficiente de correlação de 0,919.

Tabela 5.21 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	$x_{\text{exp}}/(1-x_{\text{exp}})$	$x_{\text{Van Laar}}$	Média dos Desvios (%)
3,1	0,4504	0,025	0,0256	0,011	
18,7	0,2128	0,049	0,0511	0,028	
29,25	0,1148	0,071	0,0767	0,046	
36,8	0,0496	0,093	0,1023	0,063	
43,3	0,0181	0,113	0,1279	0,081	
48,3	-0,0135	0,133	0,1534	0,097	31,73
52,75	-0,0327	0,152	0,1790	0,113	
57,25	-0,0315	0,170	0,2046	0,130	
60,25	-0,0533	0,187	0,2301	0,144	
63,4	-0,0599	0,204	0,2557	0,159	

Ao observar-se o gráfico da figura 5.26 e os dados da tabela 5.21 constata-se que ao se aplicar o modelo de Van Laar como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 31,73%, valor este mais elevado em relação aos valores obtidos para o modelo modificado de Margules nos solventes estudados, para ser considerado razoável frente a ordem de grandeza dos valores.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em etanol, a correlação de 0,919 pode ser considerada boa uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo de Van Laar. Isso significa que os parâmetros foram bem ajustados.

Entretanto, apesar do bom ajuste, a capacidade do modelo de Van Laar em reproduzir os dados experimentais não pode ser considerada satisfatória para as soluções de ácido acetilsalicílico e etanol na faixa de temperatura compreendida neste estudo.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para a acetona encontra-se ilustrado na figura 5.27. A figura 5.28 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Van Laar em função da temperatura para a acetona. A tabela 5.22 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em acetona.

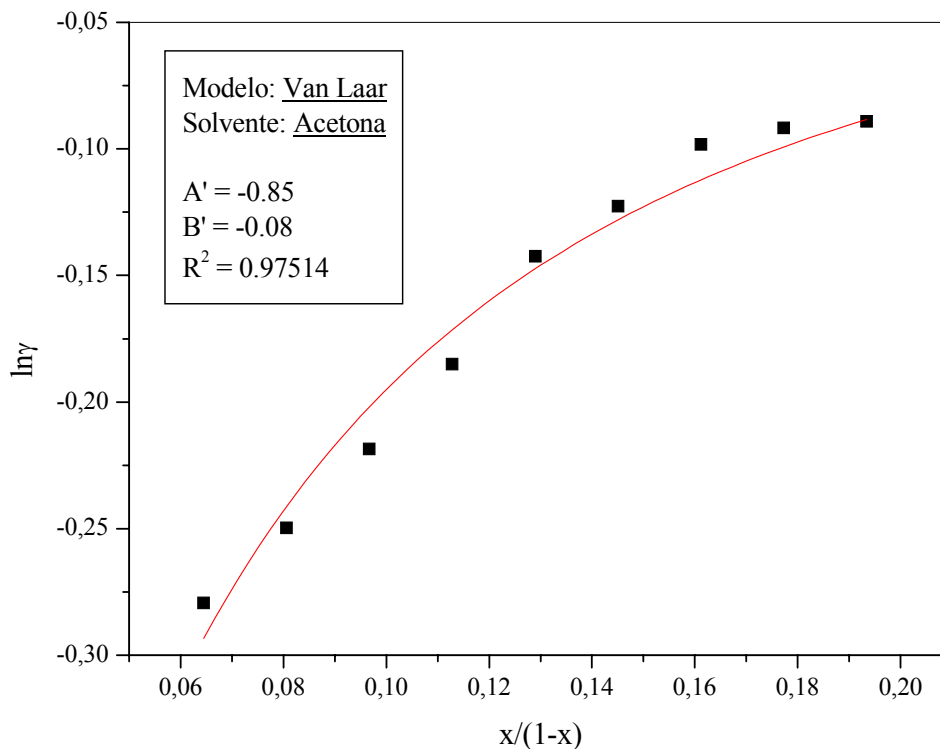


Figura 5.27 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para a acetona.

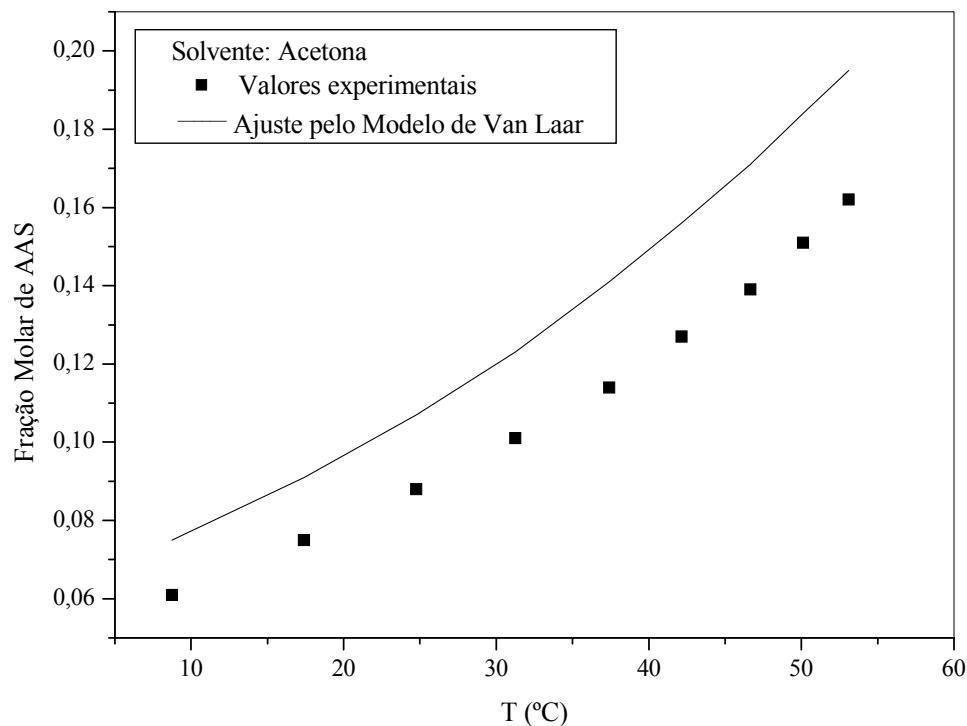


Figura 5.28 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Van Laar para a acetona.

Conforme observado no gráfico da figura 5.27, os parâmetros binários do modelo de Van Laar obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/acetona são $A' = -0,85$ e $B' = -0,08$ com um coeficiente de correlação de 0,975.

Tabela 5.22 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em acetona.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	$x_{\text{exp}}/(1-x_{\text{exp}})$	$x_{\text{Van Laar}}$	Média dos Desvios (%)
8,75	-0,2794	0,061	0,0645	0,075	22,44
17,4	-0,2497	0,075	0,0806	0,091	
24,75	-0,2186	0,088	0,0967	0,107	
31,25	-0,1850	0,101	0,1128	0,123	
37,4	-0,1425	0,114	0,1290	0,141	
42,15	-0,1227	0,127	0,1451	0,156	
46,65	-0,0983	0,139	0,1612	0,171	
50,1	-0,0918	0,151	0,1773	0,184	
53,1	-0,0892	0,162	0,1934	0,195	

Ao se observar o gráfico da figura 5.28 e os dados da tabela 5.22 constata-se que ao se aplicar o modelo de Van Laar como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 22,44%, valor este mais elevado em relação aos valores obtidos para o modelo modificado de Margules nos solventes estudados, para ser considerado razoável frente a ordem de grandeza dos valores.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em acetona, a correlação de 0,975 pode ser considerada boa uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo de Van Laar. Isso significa os parâmetros foram bem ajustados.

Entretanto, apesar do bom ajuste, a capacidade do modelo de Van Laar em reproduzir os dados experimentais não pode ser considerada satisfatória para as soluções de ácido acetilsalicílico em acetona na faixa de temperatura compreendida neste estudo.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o propilenoglicol encontra-se ilustrado na figura 5.29. A figura 5.30 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Van Laar em função da temperatura para o propilenoglicol. A tabela 5.23 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

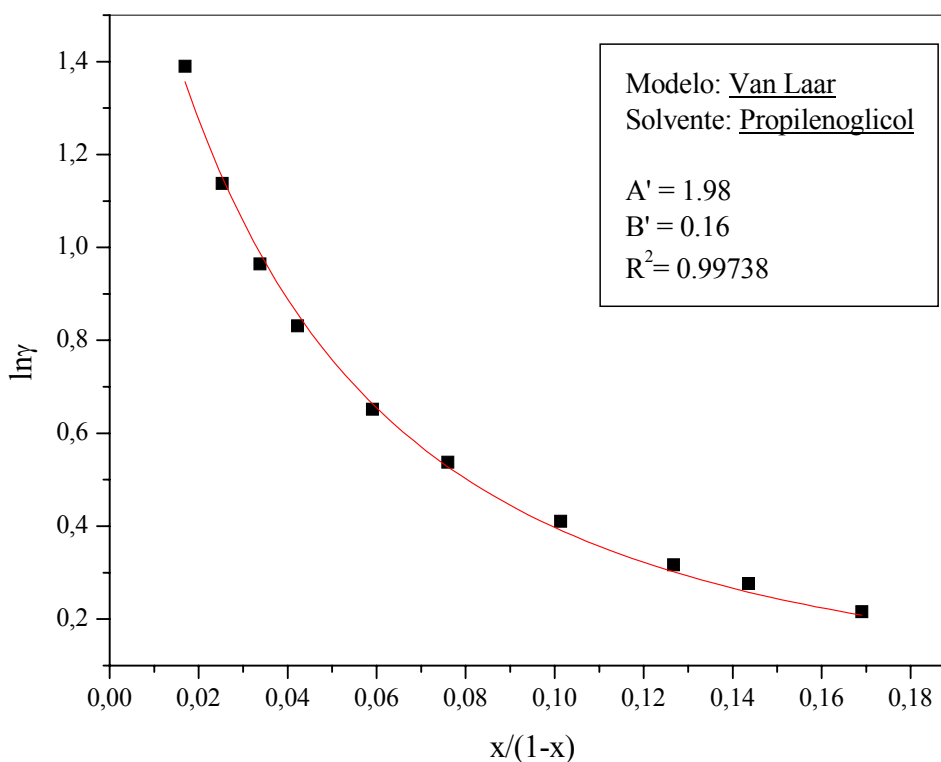


Figura 5.29 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o propilenoglicol.

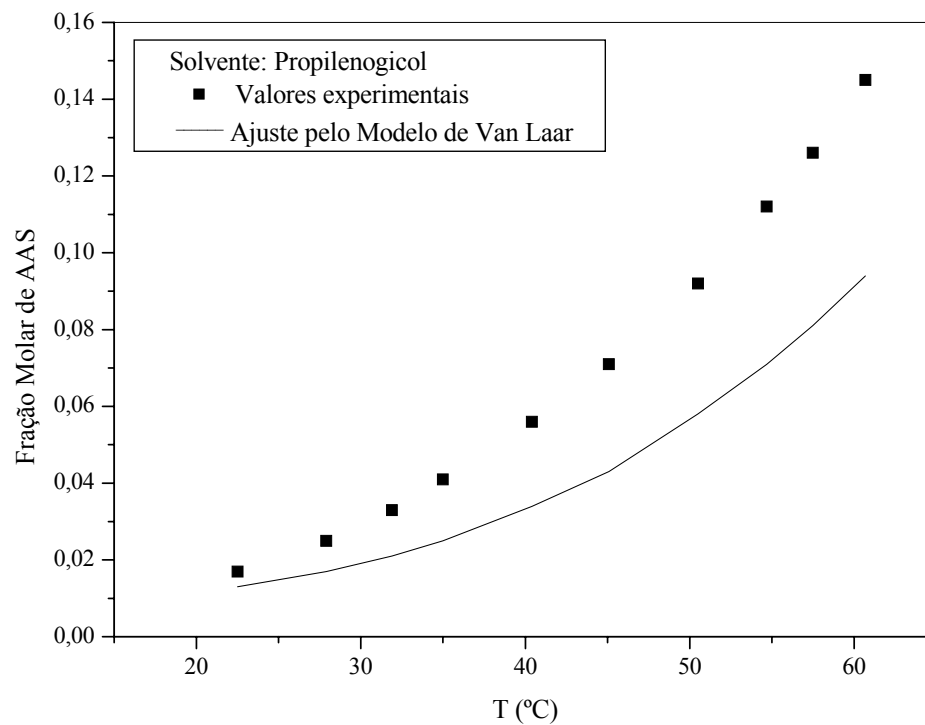


Figura 5.30 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Van Laar para o propilenoglicol.

Tabela 5.23 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	$x_{\text{exp}}/(1-x_{\text{exp}})$	$x_{\text{Van Laar}}$	Média dos Desvios (%)
22,5	1,3901	0,017	0,0169	0,013	34,79
27,9	1,1376	0,025	0,0253	0,017	
31,9	0,9642	0,033	0,0338	0,021	
35	0,8308	0,041	0,0422	0,025	
40,4	0,6513	0,056	0,0591	0,034	
45,1	0,5372	0,071	0,0760	0,043	
50,5	0,4108	0,092	0,1014	0,058	
54,7	0,3166	0,112	0,1267	0,071	
57,5	0,2766	0,126	0,1436	0,081	
60,7	0,2159	0,145	0,1690	0,094	

Conforme observado no gráfico da figura 5.29, os parâmetros binários do modelo de Van Laar obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/propilenoglicol são $A'=1,98$ e $B'=0,16$ com um coeficiente de correlação de 0,997.

Ao se observar o gráfico da figura 5.30 e os dados da tabela 5.23 constata-se que ao se aplicar o modelo de Van Laar como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 34,79%, valor este bastante pronunciado em relação aos valores obtidos para o modelo

modificado de Margules nos solventes estudados, para ser considerado razoável frente a ordem de grandeza dos valores.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em acetona, a correlação de 0,997 foi das mais elevadas, de forma que o valor dos parâmetros de Van Laar foi obtido com boa precisão, apesar dos erros exponenciais inerentes à determinação de tais parâmetros.

Entretanto, apesar do bom ajuste, a capacidade do modelo de Van Laar em reproduzir os dados experimentais não pode ser considerada satisfatória para as soluções de ácido acetilsalicílico em propilenoglicol na faixa de temperatura compreendida neste estudo.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o álcool isopropílico encontra-se ilustrado na figura 5.31. A figura 5.32 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Van Laar em função da temperatura para o álcool isopropílico. A tabela 5.24 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

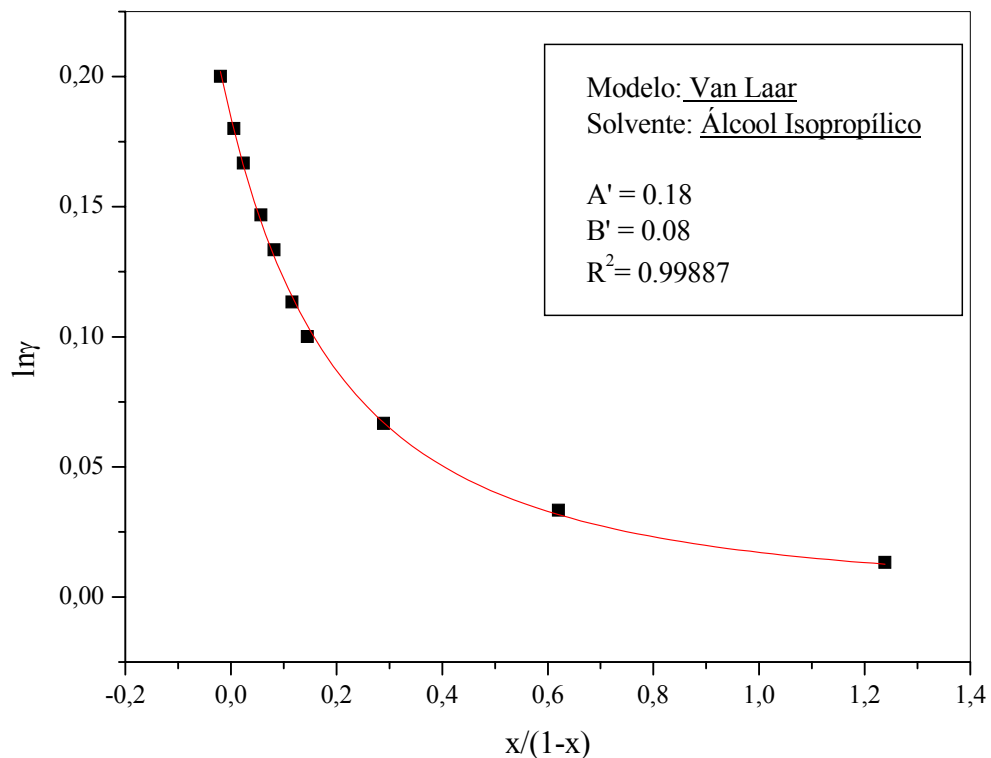


Figura 5.31 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Van Laar para o álcool isopropílico.

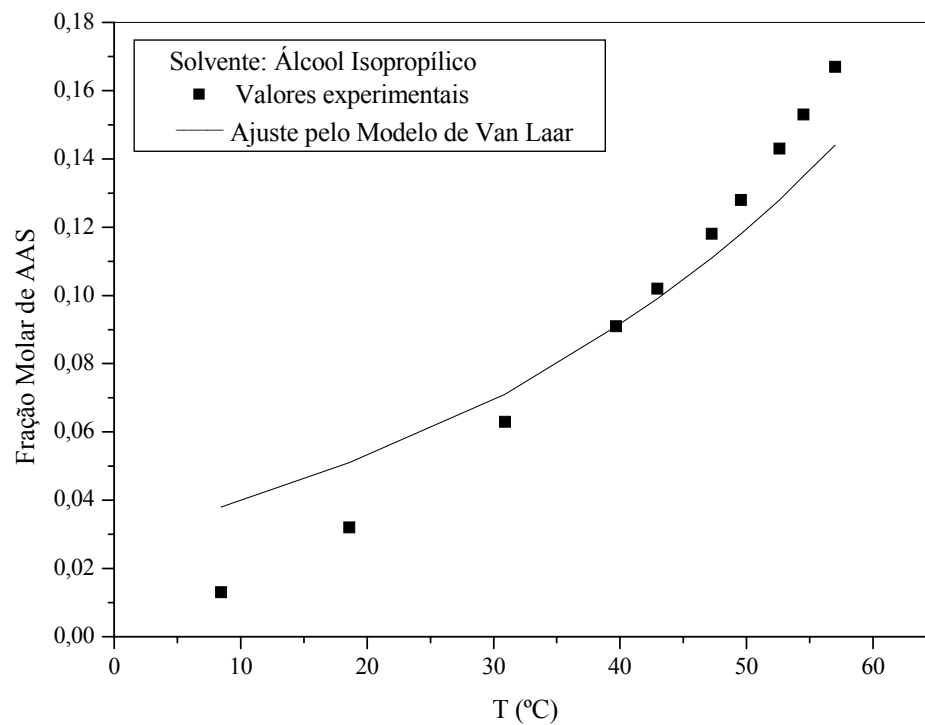


Figura 5.32 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Van Laar para o álcool isopropílico.

Conforme observado no gráfico da figura 5.31, os parâmetros binários do modelo de Van Laar obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/álcool isopropílico são $A'=0,18$ e $B'=0,08$ com um coeficiente de correlação de 0,999.

Tabela 5.24 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Van Laar para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	$x_{\text{exp}}/(1-x_{\text{exp}})$	$x_{\text{Van Laar}}$	Média dos Desvios (%)
8,45	1,2383	0,013	0,0133	0,038	31,17
18,6	0,6204	0,032	0,0334	0,051	
30,9	0,2889	0,063	0,0667	0,071	
39,7	0,1450	0,091	0,1001	0,091	
42,95	0,1160	0,102	0,1134	0,099	
47,25	0,0818	0,118	0,1334	0,111	
49,55	0,0569	0,128	0,1468	0,118	
52,6	0,0238	0,143	0,1668	0,128	
54,5	0,0061	0,153	0,1801	0,135	
57,0	-0,0196	0,167	0,2002	0,144	

Ao observarmos o gráfico da figura 5.32 e os dados da tabela 5.24 constata-se que ao se aplicar o modelo de Van Laar como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 31,17%, valor este bastante pronunciado em relação aos valores obtidos para o modelo

modificado de Margules nos solventes estudados, para ser considerado razoável frente a ordem de grandeza dos valores.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em acetona, a correlação foi de 0,999, de forma que o valor dos parâmetros de Van Laar foi obtido com boa precisão, apesar dos erros exponenciais inerentes à determinação de tais parâmetros.

Entretanto, apesar do bom ajuste, a capacidade do modelo de Van Laar em reproduzir os dados experimentais não pode ser considerada satisfatória para as soluções de ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico na faixa de temperatura compreendida neste estudo. Para o caso do álcool isopropílico, particularmente, apesar do elevado desvio percentual médio, o modelo de Van Laar representa adequadamente os dados experimentais em valores próximos a 40 °C (de 37 °C a 42 °C).

De modo geral, o modelo de Van Laar apresentou problemas para a previsão dos valores de coeficiente de atividade, e conseqüentemente do comportamento da solubilidade, das soluções de ácido acetilsalicílico nos solventes estudados em toda a faixa de temperatura compreendida nesse estudo salvo raras exceções, como no caso do álcool isopropílico, ainda que seus parâmetros tenham sido bem determinados em todos os casos.

5.1.2.3 O Modelo de Wilson

O terceiro modelo termodinâmico estudado foi o modelo de Wilson. Através dos dados de solubilidade obtidos experimentalmente determinou-se os parâmetros binários de interação para as soluções de ácido acetilsalicílico. O modelo de Wilson está representado pelas equações (25), (27) e (28), conforme descrito abaixo:

$$\ln \gamma_1 = -\ln[x_1 + \Lambda_{12}(1-x_1)] + x_2 \left[\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}(1-x_1)} - \frac{\Lambda_{21}}{(1-x_1) + \Lambda_{21}x_1} \right]$$

O ajuste sobre o modelo de Wilson foi feito rearranjando a expressão de seus parâmetros ajustáveis de forma a serem representadas da seguinte forma:

$$\Lambda_{12} \equiv \frac{v_2}{v_1} \exp\left[\frac{\lambda_{12} - \lambda_{11}}{RT}\right] = a \cdot \exp(w)$$

$$\Lambda_{21} \equiv \frac{v_1}{v_2} \exp\left[\frac{\lambda_{12} - \lambda_{22}}{RT}\right] = m \cdot \exp(n)$$

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o etanol encontra-se ilustrado na figura 5.33. A figura 5.34 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Wilson em função da temperatura para o etanol. A tabela 5.25 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em etanol.

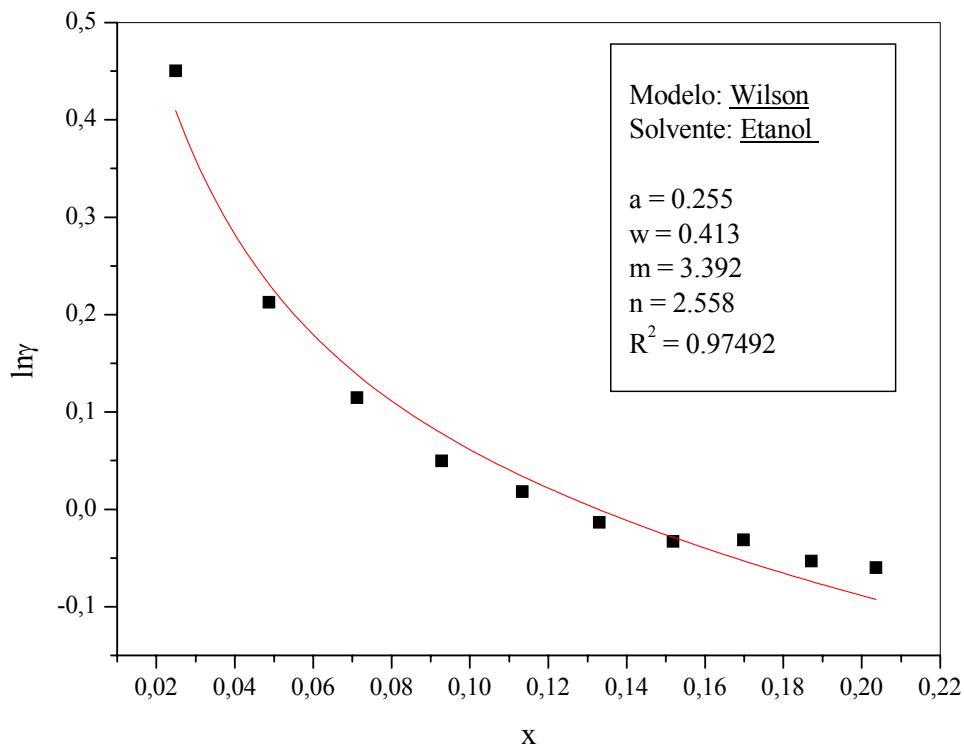


Figura 5.33 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o etanol.

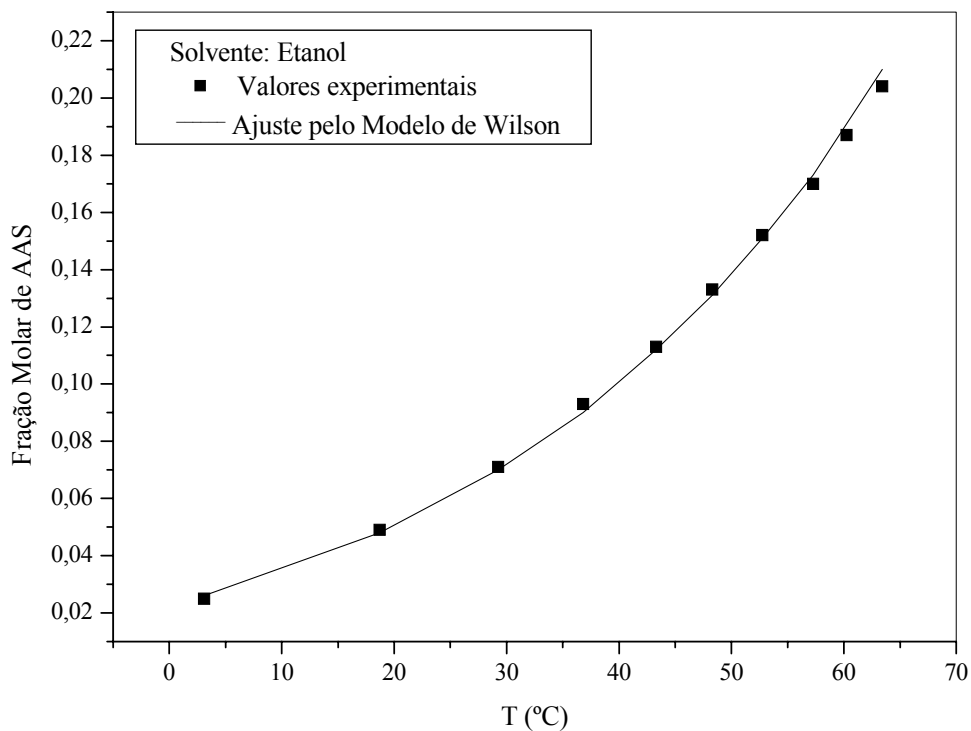


Figura 5.34 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Wilson para etanol.

Conforme observado no gráfico da figura 5.33, os parâmetros binários do modelo de Wilson obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/etanol são $a=0,255$; $w=0,413$; $m=3,392$; $n=2,558$; com um coeficiente de correlação de 0,975.

Tabela 5.25 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	x_{Wilson}	Média dos Desvios (%)
3,1	0,4504	0,025	0,026	2,20
18,7	0,2128	0,049	0,048	
29,25	0,1148	0,071	0,070	
36,8	0,0496	0,093	0,09	
43,3	0,0181	0,113	0,112	
48,3	-0,0135	0,133	0,131	
52,75	-0,0327	0,152	0,151	
57,25	-0,0315	0,17	0,173	
60,25	-0,0533	0,187	0,191	
63,4	-0,0599	0,204	0,204	

Ao se observar o gráfico da figura 5.34 e os dados da tabela 5.25 constata-se que ao se aplicar o modelo de Wilson como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 2,20% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em etanol, a correlação de 0,975 pode ser considerada boa uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos

parâmetros do modelo de Wilson, de forma que além de representar bem os dados experimentais, o modelo também se ajustou com precisão aceitável.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para a acetona encontra-se ilustrado na figura 5.35. A figura 5.36 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo Wilson em função da temperatura para a acetona. A tabela 5.26 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em acetona.

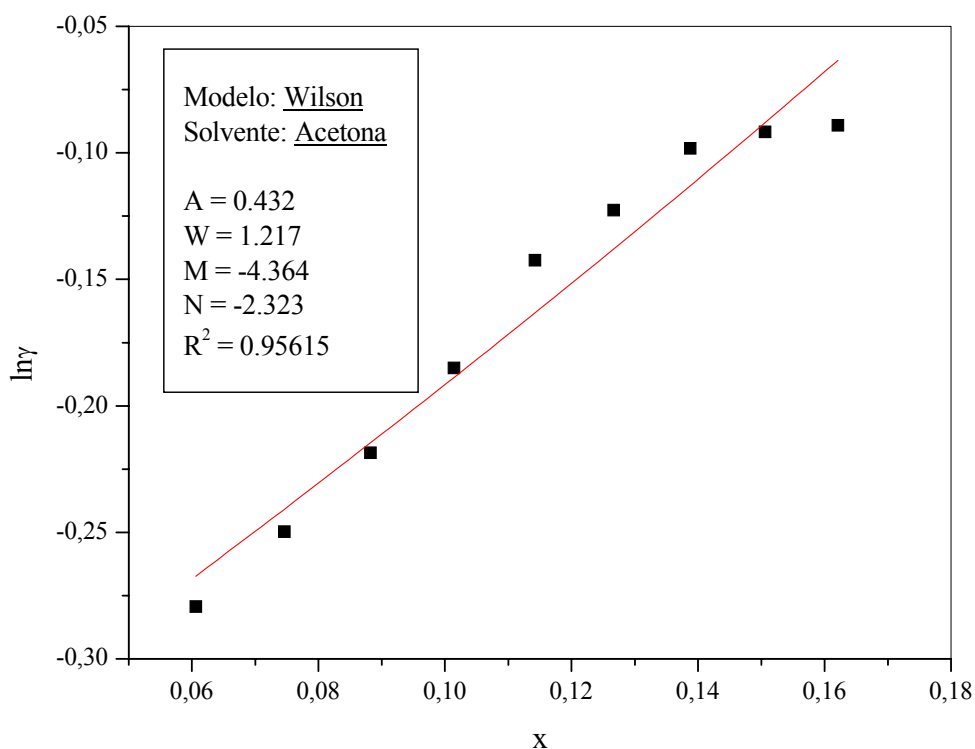


Figura 5.35 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para a acetona.

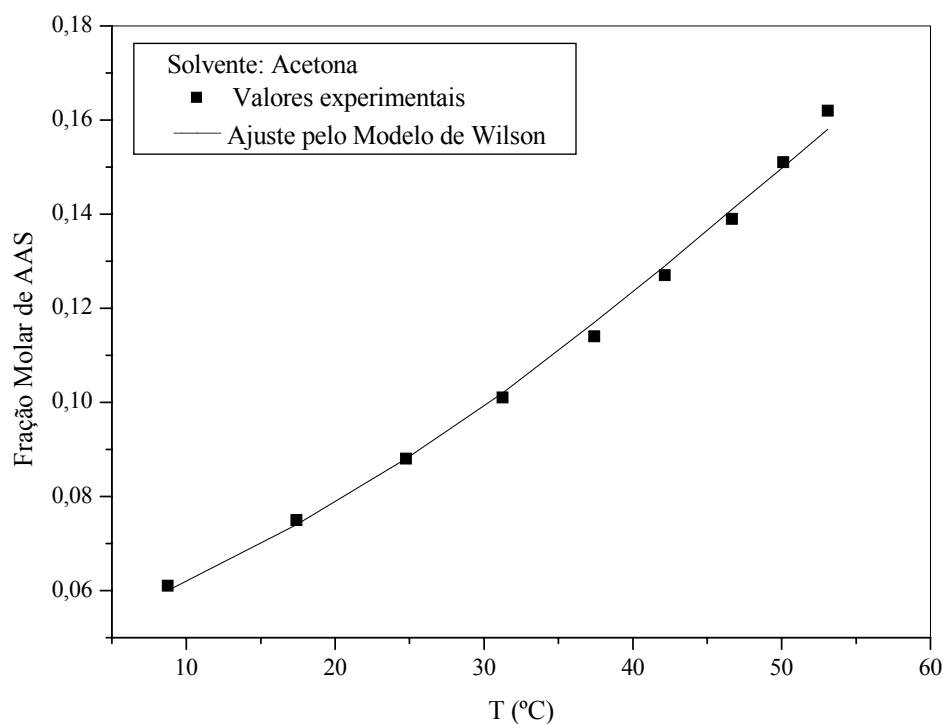


Figura 5.36 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Wilson para a acetona.

Conforme observado no gráfico da figura 5.35, os parâmetros binários do modelo de Wilson obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/acetona são $a=0,432$; $w=1,217$; $m=-4,364$; $n=-2,323$; com um coeficiente de correlação de 0,956.

Tabela 5.26 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em acetona.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	x_{Wilson}	Média dos Desvios (%)
8,75	0,4504	0,061	0,06	1,21
17,4	0,2128	0,075	0,074	
24,75	0,1148	0,088	0,088	
31,25	0,0496	0,101	0,102	
37,4	0,0181	0,114	0,117	
42,15	-0,0135	0,127	0,129	
46,65	-0,0327	0,139	0,141	
50,1	-0,0315	0,151	0,150	
53,1	-0,0533	0,162	0,158	

Ao observarmos o gráfico da figura 5.36 e os dados da tabela 5.26 constata-se que ao se aplicar o modelo de Wilson como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 1,21% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em acetona, a correlação de 0,956 pode ser considerada boa uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos

parâmetros do modelo de Wilson, de forma que além de representar bem os dados experimentais, o modelo também se ajustou com precisão aceitável.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o propilenoglicol encontra-se ilustrado na figura 5.37. A figura 5.38 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo Wilson em função da temperatura para o propilenoglicol. A tabela 5.27 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

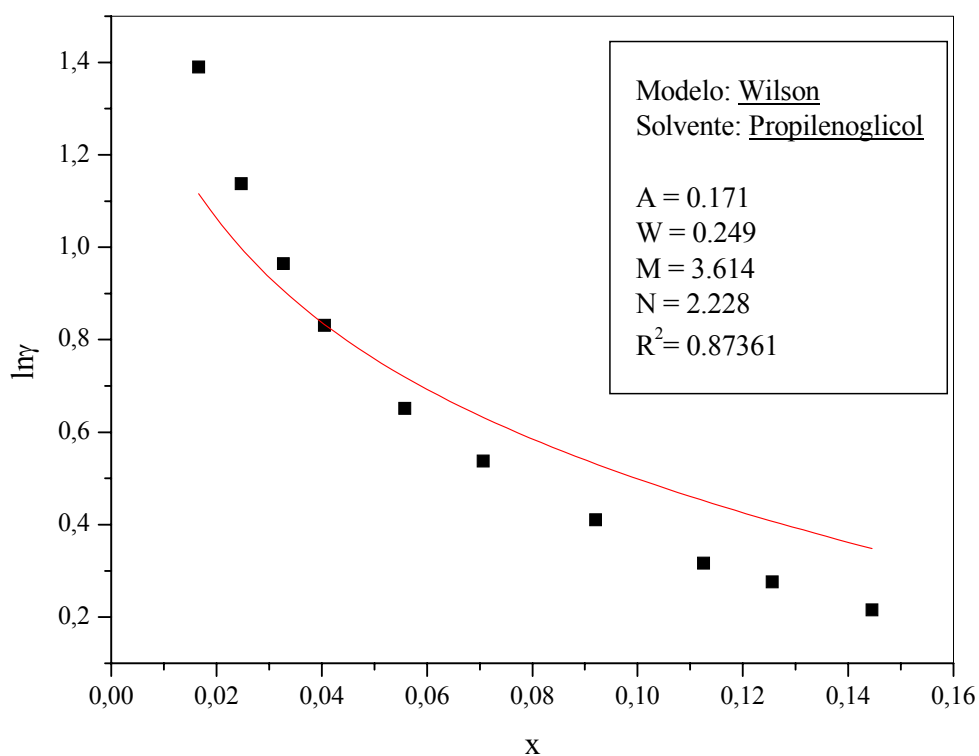


Figura 5.37 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o propilenoglicol.

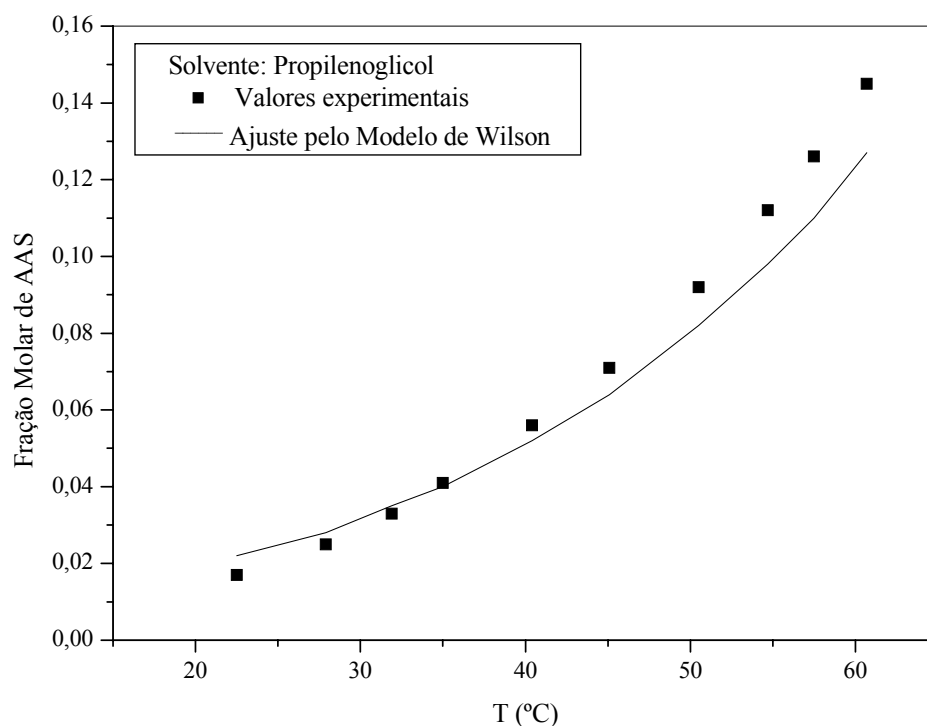


Figura 5.38 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Wilson para propilenoglicol.

Conforme observado no gráfico da figura 5.37, os parâmetros binários do modelo de Wilson obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/propilenoglicol são $a=0,171$; $w=0,249$; $m=3,614$; $n=2,228$; com um coeficiente de correlação de 0,873.

Tabela 5.27 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	x_{Wilson}	Média dos Desvios (%)
22,5	1,3901	0,017	0,022	11,71
27,9	1,1376	0,025	0,028	
31,9	0,9642	0,033	0,035	
35	0,8308	0,041	0,04	
40,4	0,6513	0,056	0,052	
45,1	0,5372	0,071	0,064	
50,5	0,4108	0,092	0,082	
54,7	0,3166	0,112	0,098	
57,5	0,2766	0,126	0,110	
60,7	0,2159	0,145	0,127	

Ao se observar o gráfico da figura 5.38 e os dados da tabela 5.27 constata-se que ao se aplicar o modelo de Wilson como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 11,71% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno, ainda que

esteja na ordem dos 10%. A maior disparidade entre os valores experimentais e os obtidos pelo modelo de Wilson encontra-se na faixa de temperatura acima de 40°C.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em etanol, a correlação de 0,873 pode ser considerada razoável, ainda que relativamente inferior aos valores obtidos para os ajustes do modelo de Wilson para o etanol e a acetona, uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo de Wilson, de forma que além de representar bem os dados experimentais, principalmente na faixa de temperatura até 40°C, o modelo também se ajustou com precisão aceitável.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o álcool isopropílico encontra-se ilustrado na figura 5.39. A figura 5.40 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Wilson em função da temperatura para o álcool isopropílico. A tabela 5.28 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

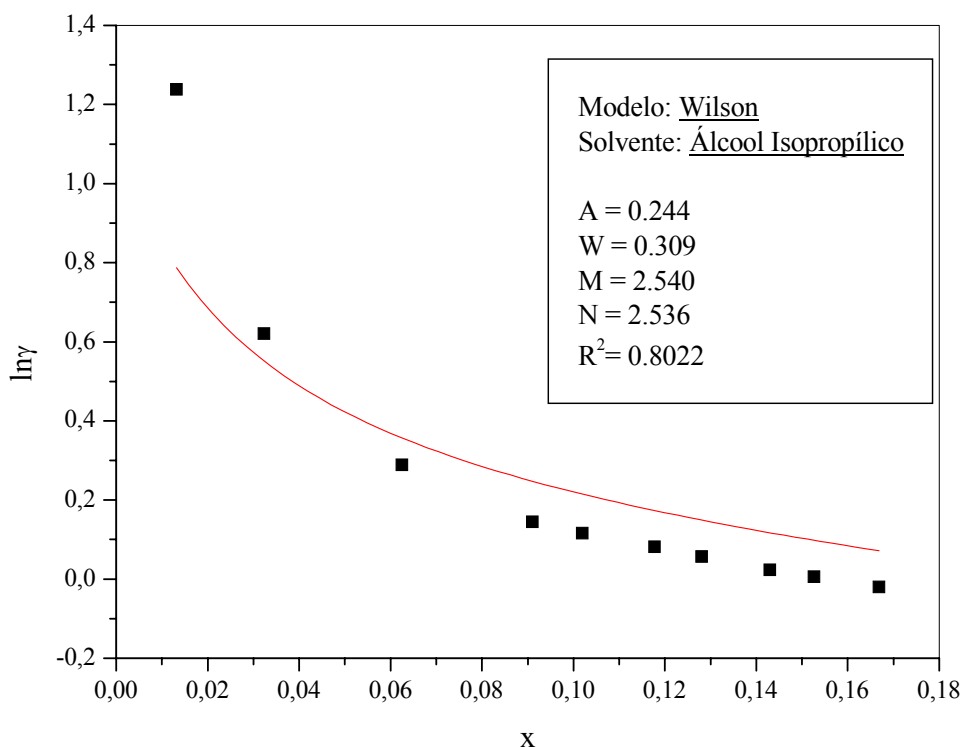


Figura 5.39 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Wilson para o álcool isopropílico.

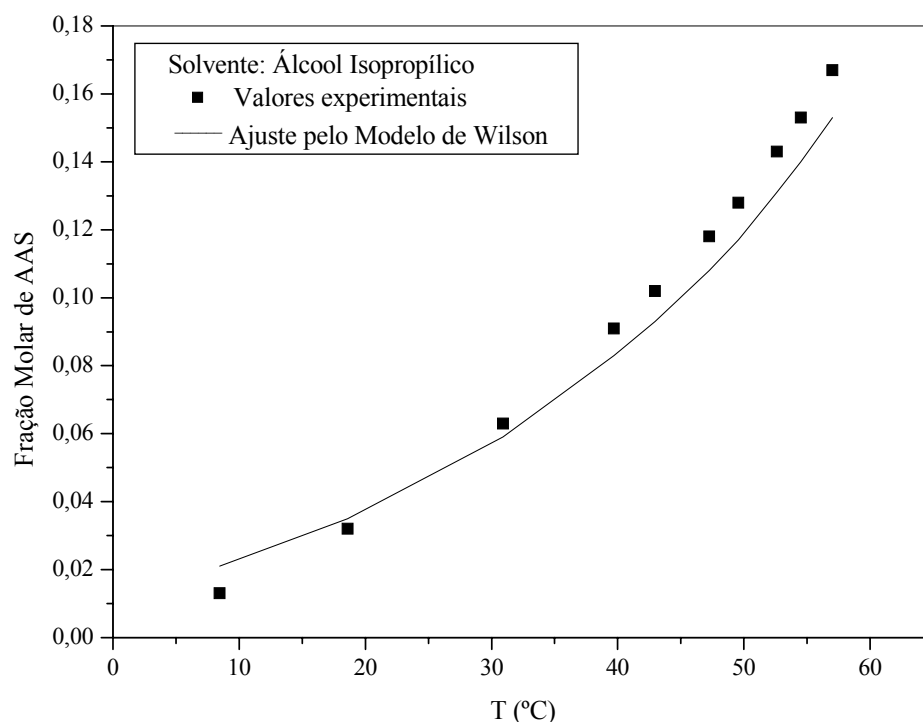


Figura 5.40 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Wilson para álcool isopropílico.

Conforme observado no gráfico da figura 5.39, os parâmetros binários do modelo de Wilson obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/álcool isopropílico são $a=0,244$; $w=0,309$; $m=2,540$; $n=2,536$; com um coeficiente de correlação de 0,802.

Tabela 5.28 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Wilson para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	X_{exp}	X_{Wilson}	Média dos Desvios (%)
8,45	1,2383	0,013	0,021	13,22
18,6	0,6204	0,032	0,035	
30,9	0,2889	0,063	0,059	
39,7	0,1450	0,091	0,083	
42,95	0,1160	0,102	0,093	
47,25	0,0818	0,118	0,108	
49,55	0,0569	0,128	0,117	
52,6	0,0238	0,143	0,131	
54,5	0,0061	0,153	0,140	
57	-0,0196	0,167	0,153	

Ao observarmos o gráfico da figura 5.40 e os dados da tabela 5.28 constata-se que ao se aplicar o modelo de Wilson como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 13,22% o que, frente a ordem de grandeza dos valores já pode ser considerado um desvio razoável.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em etanol, a correlação de 0,802 pode ser considerada razoável, provavelmente em função dos erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo de Wilson. Apesar disso, o modelo de Wilson é capaz de reproduzir os dados experimentais de solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico com precisão razoável, muito embora seja melhor aplicado na predição dos dados experimentais no caso do etanol e da acetona.

De maneira geral, as correlações de ajuste para os parâmetros do modelo de Wilson apresentaram valores piores do que os observados no modelo de Van Laar e Margules. Entretanto, para o modelo de Wilson, a predição dos dados experimentais foi melhor do que a observada pelo modelo de Van Laar uma vez que seus desvios percentuais médios oscilaram entre 1,2% para o caso do etanol a 13,22% em relação ao álcool isopropílico. No modelo de Van Laar esse desvio oscilou entre 22,44% com a acetona e 34,79% com o propilenoglicol.

5.1.2.4 O Modelo NRTL

O terceiro modelo termodinâmico estudado foi o modelo NRTL. Através dos dados de solubilidade obtidos experimentalmente determinou-se os parâmetros binários de interação para as soluções de ácido acetilsalicílico. O modelo NRTL está representado pelas equações 32, 33 e 34, conforme descrito abaixo:

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left[\tau_{12} \left(\frac{G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} \right)^2 + \frac{\tau_{12} G_{12}}{(x_2 + x_1 G_{12})^2} \right]$$

$$G_{12} = e^{(-a_{12}\tau_{12})}$$

$$G_{21} = e^{(-a_{12}\tau_{21})}$$

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o etanol encontra-se ilustrado na figura 5.41. A figura 5.42 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo NRTL em função da temperatura para o etanol. A tabela 5.29

apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em etanol.

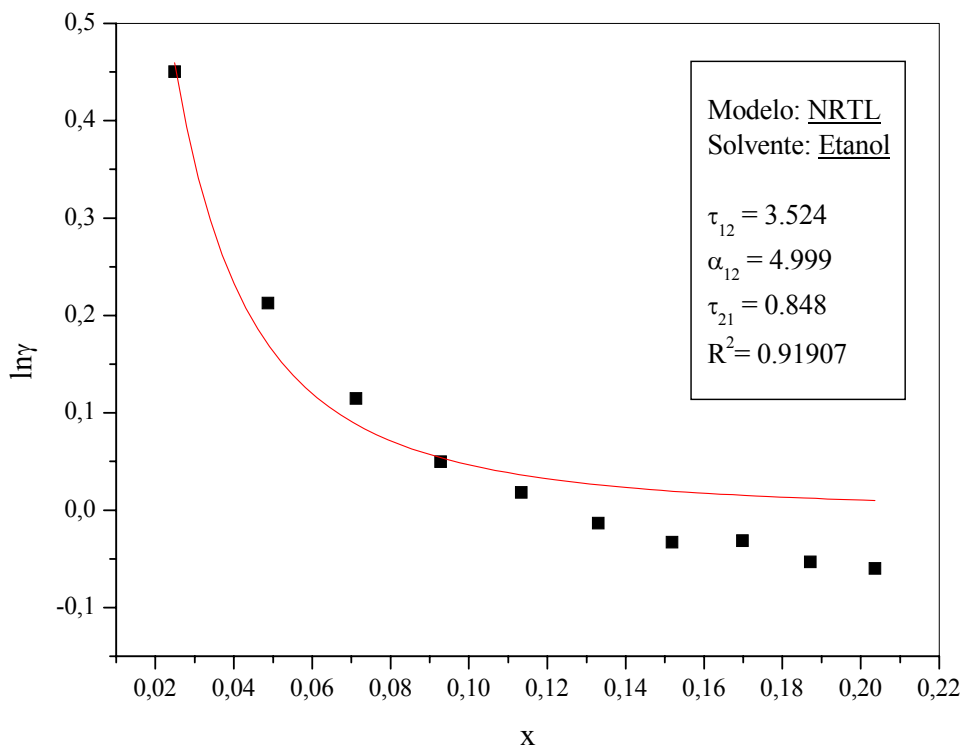


Figura 5.41 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o etanol.

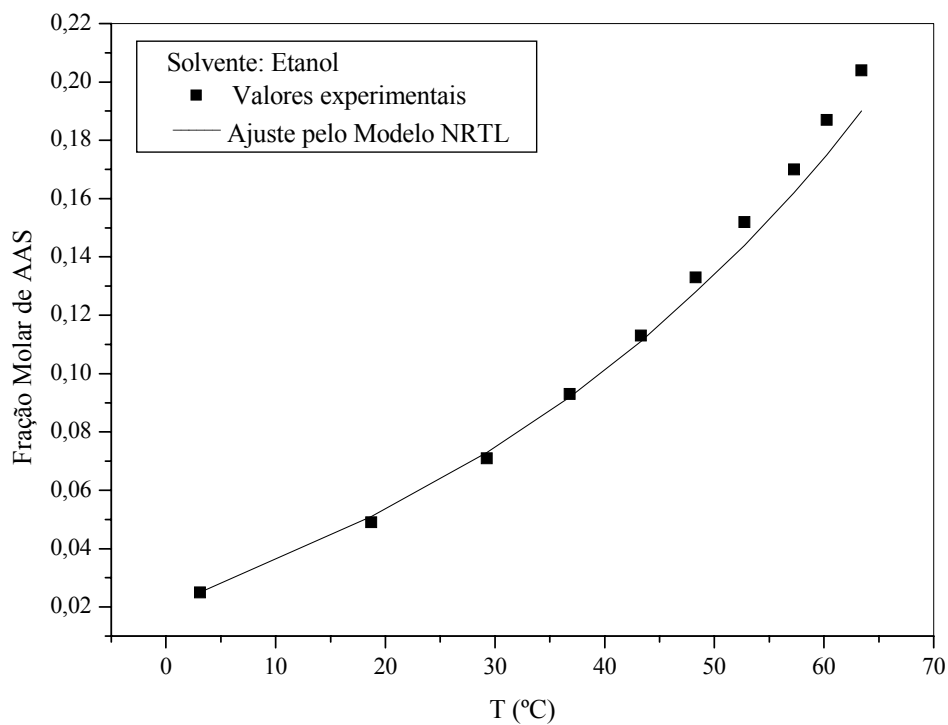


Figura 5.42 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo NRTL para o etanol.

Tabela 5.29 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	x_{NRTL}	Média dos Desvios (%)
3,1	0,4504	0,025	0,025	3,67
18,7	0,2128	0,049	0,051	
29,25	0,1148	0,071	0,073	
36,8	0,0496	0,093	0,092	
43,3	0,0181	0,113	0,111	
48,3	-0,0135	0,133	0,128	
52,75	-0,0327	0,152	0,144	
57,25	-0,0315	0,17	0,162	
60,25	-0,0533	0,187	0,175	
63,4	-0,0599	0,204	0,190	

Conforme observado no gráfico da figura 5.41, os parâmetros binários do modelo NRTL obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/etanol são $\tau_{12}=3,524$; $\alpha_{12}=4,999$; $\tau_{21}=0,848$; com um coeficiente de correlação de 0,919.

Ao se observar o gráfico da figura 5.42 e os dados da tabela 5.29 constata-se que ao se aplicar o modelo NRTL como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 3,67% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em etanol, a correlação de 0,919 pode ser considerada boa uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo NRTL, de forma que além de representar bem os dados experimentais, o modelo também se ajustou com precisão aceitável.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para a acetona encontra-se ilustrado na figura 5.43. A figura 5.44 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo NRTL em função da temperatura para a acetona. A tabela 5.30 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em acetona.

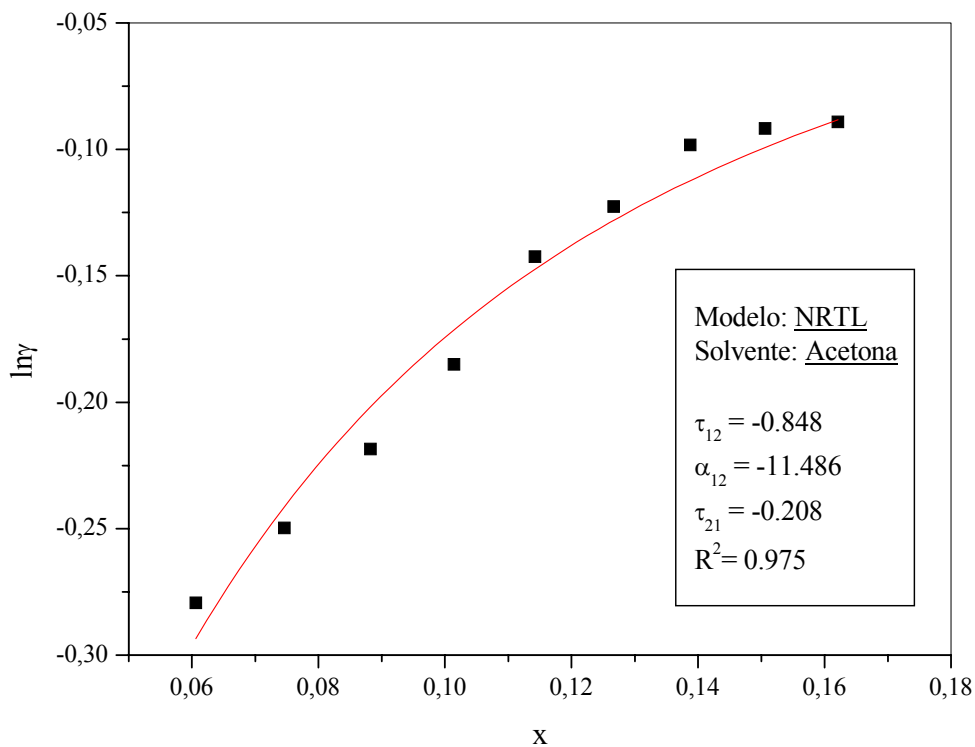


Figura 5.43 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para a acetona.

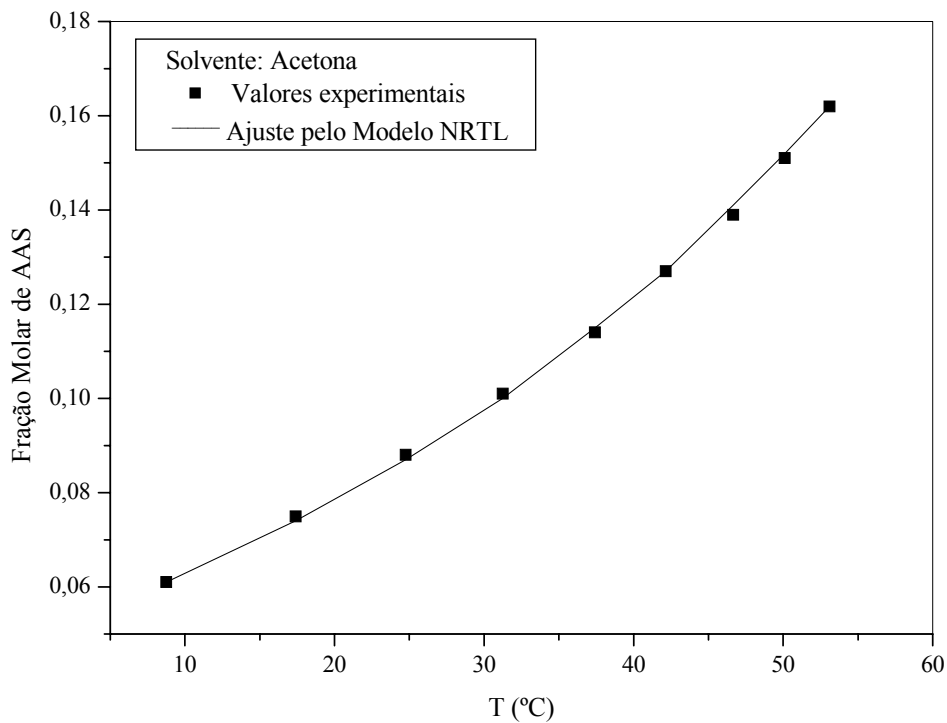


Figura 5.44 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo NRTL para a acetona

Tabela 5.30 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em acetona.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	x_{NRTL}	Média dos Desvios (%)
8,75	-0,2794	0,061	0,061	0,95
17,4	-0,2497	0,075	0,074	
24,75	-0,2186	0,088	0,087	
31,25	-0,1850	0,101	0,100	
37,4	-0,1425	0,114	0,115	
42,15	-0,1227	0,127	0,127	
46,65	-0,0983	0,139	0,141	
50,1	-0,0918	0,151	0,152	
53,1	-0,0892	0,162	0,162	

Conforme observado no gráfico da figura 5.43, os parâmetros binários do modelo NRTL obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/acetona são $\tau_{12}=-0,848$; $\alpha_{12}=-11,486$; $\tau_{21}=-0,208$; com um coeficiente de correlação de 0,975.

Ao observarmos o gráfico da figura 5.44 e os dados da tabela 5.30 constata-se que ao se aplicar o modelo NRTL como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 0,95% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno e também é o menor desvio encontrado, se comparado com os ajustes feitos para os modelos de Margules, Van Laar e Wilson. Dessa forma o modelo NRTL representou quase que perfeitamente os dados experimentais para a solução de ácido acetilsalicílico em acetona dentro da faixa de temperatura estudada.

Para essas soluções, a correlação de 0,975 pode ser considerada boa uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo NRTL, de forma que além de representar bem os dados experimentais, o modelo também se ajustou com precisão aceitável.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o propilenoglicol encontra-se ilustrado na figura 5.45. A figura 5.46 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo NRTL em função da temperatura para o propilenoglicol. A tabela 5.31 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

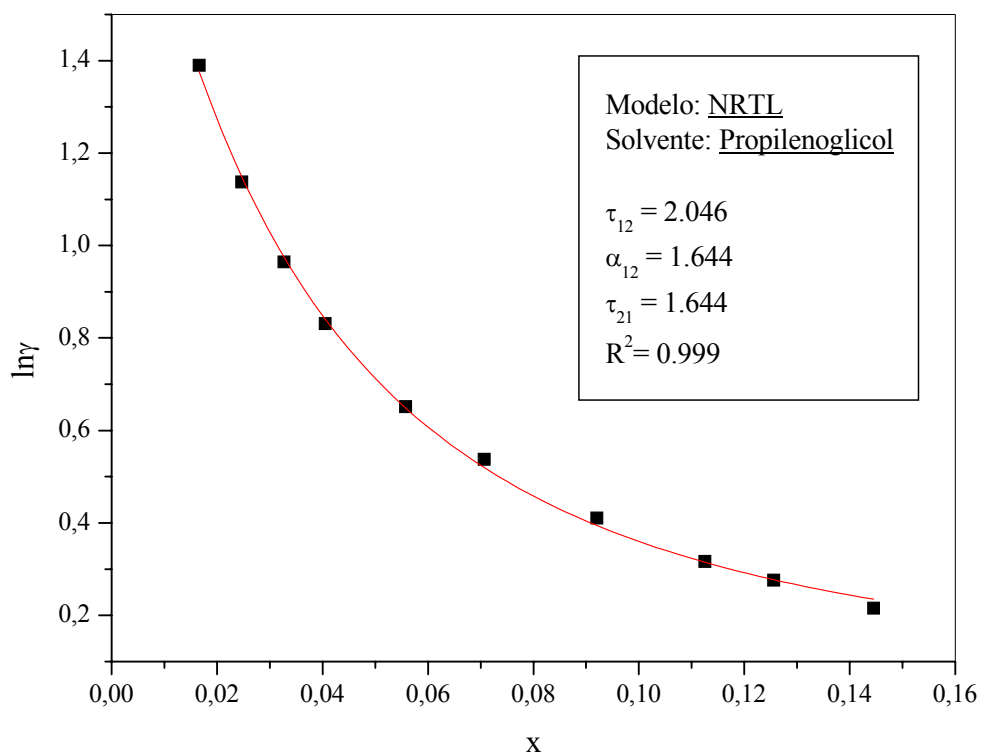


Figura 5.45 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o propilenoglicol.

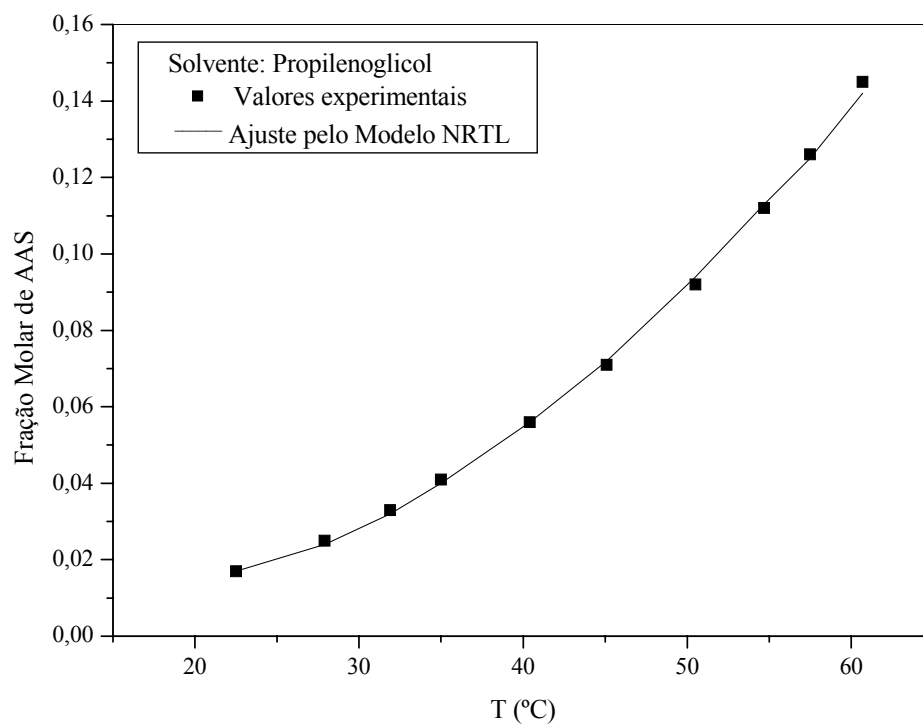


Figura 5.46 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo NRTL para o propilenoglicol.

Tabela 5.31 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	x_{NRTL}	Média dos Desvios (%)
22,5	1,3901	0,017	0,017	1,03
27,9	1,1376	0,025	0,024	
31,9	0,9642	0,033	0,032	
35	0,8308	0,041	0,04	
40,4	0,6513	0,056	0,056	
45,1	0,5372	0,071	0,072	
50,5	0,4108	0,092	0,094	
54,7	0,3166	0,112	0,113	
57,5	0,2766	0,126	0,125	
60,7	0,2159	0,145	0,142	

Conforme observado no gráfico da figura 5.45, os parâmetros binários do modelo NRTL obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/propilenoglicol são $\tau_{12}=2,046$; $\alpha_{12}=1,644$; $\tau_{21}=1,644$; com um coeficiente de correlação de 0,999.

Ao se observar o gráfico da figura 5.46 e os dados da tabela 5.31 constata-se que ao se aplicar o modelo NRTL como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 1,03% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em propilenoglicol, a correlação de 0,999 pode ser considerada excelente uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo NRTL, de forma que além de representar bem os dados experimentais, o modelo também se ajustou com excelente precisão.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o álcool isopropílico encontra-se ilustrado na figura 5.47. A figura 5.48 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo NRTL em função da temperatura para o álcool isopropílico. A tabela 5.32 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

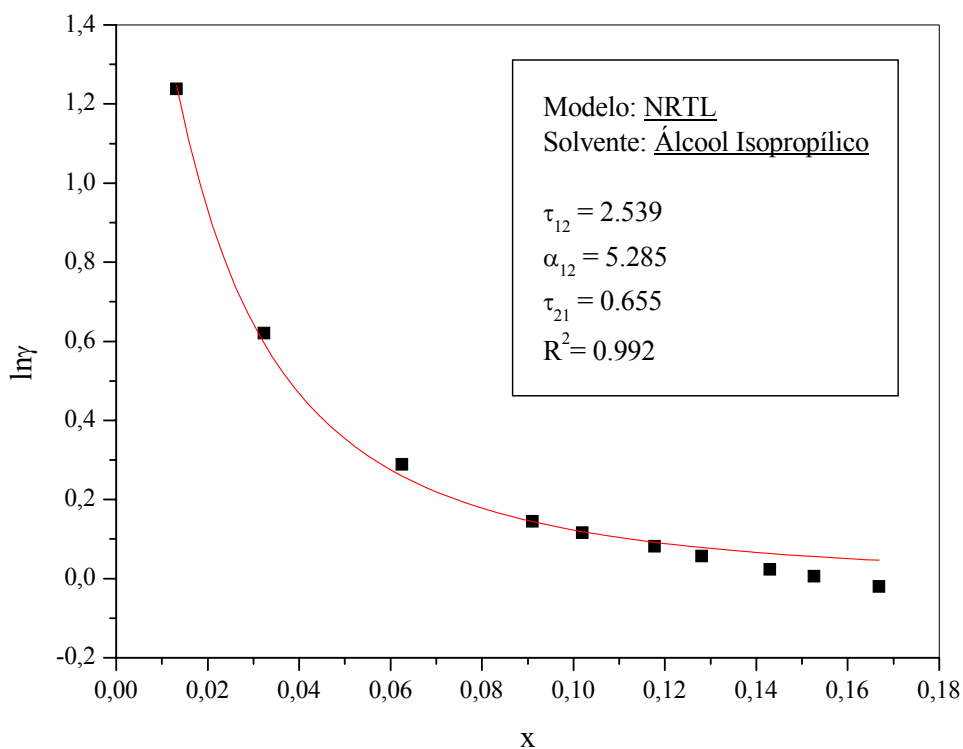


Figura 5.47 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo NRTL para o álcool isopropílico.

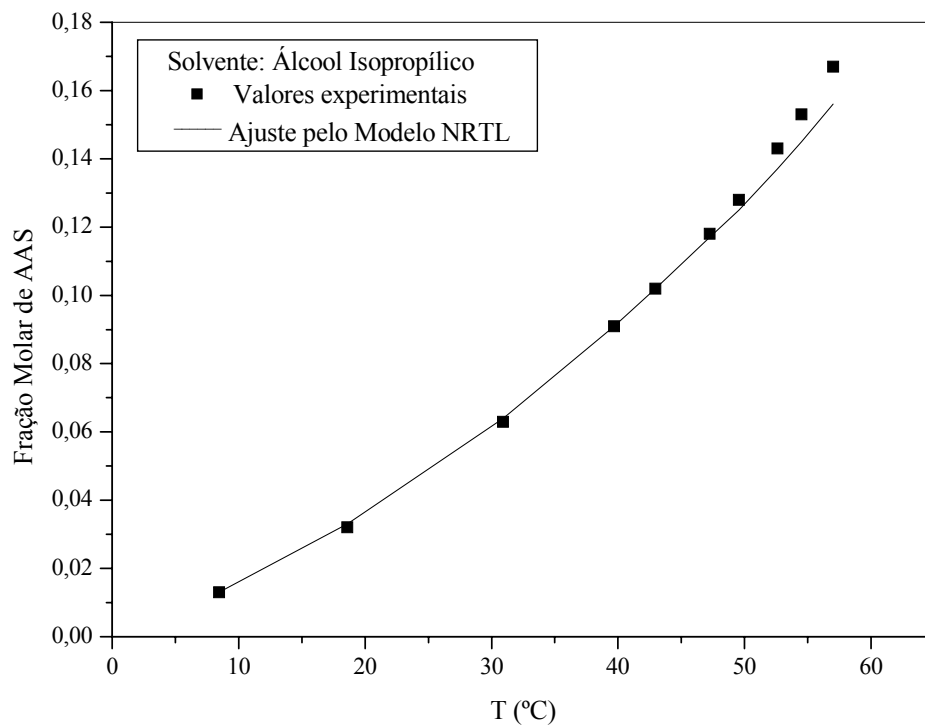


Figura 5.48 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo NRTL para álcool isopropílico.

Tabela 5.32 – Valores para a determinação dos parâmetros binários e valores de solubilidade previstos pelo modelo NRTL para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\ln(\gamma)$	x_{exp}	x_{Wilson}	Média dos Desvios (%)
8,45	1,2383	0,013	0,013	2,52
18,6	0,6204	0,032	0,033	
30,9	0,2889	0,063	0,064	
39,7	0,1450	0,091	0,091	
42,95	0,1160	0,102	0,102	
47,25	0,0818	0,118	0,117	
49,55	0,0569	0,128	0,125	
52,6	0,0238	0,143	0,137	
54,5	0,0061	0,153	0,145	
57	-0,0196	0,167	0,156	

Conforme observado no gráfico da figura 5.47, os parâmetros binários do modelo NRTL obtidos para o sistema ácido acetilsalicílico/álcool isopropílico são $\tau_{12}=2,539$; $\alpha_{12}=5,285$; $\tau_{21}=0,655$; com um coeficiente de correlação de 0,992.

Ao se observar o gráfico da figura 5.48 e os dados da tabela 5.32 constata-se que ao se aplicar o modelo NRTL como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 2,52% o que, frente a ordem de grandeza dos valores pode ser considerado um desvio pequeno.

Para a solução de ácido acetilsalicílico em etanol, a correlação de 0,992 pode ser considerada muito boa uma vez que se incorre em erros exponenciais para a predição dos parâmetros do modelo NRTL, de forma que além de representar bem os dados experimentais, o modelo também se ajustou com precisão aceitável.

Em comparação com os modelos de Margules, Van Laar, e Wilson, o modelo NRTL pode ser considerado mais preciso pois não apenas obteve bons valores de correlação para os ajustes de seus parâmetros como representou os dados experimentais com desvio percentual médio de no máximo 3,67%, valor esse muito abaixo da maioria dos desvios obtidos pelos demais métodos.

5.1.2.5 A Teoria das Soluções Regulares

O quinto modelo termodinâmico estudado foi o modelo a Teoria das Soluções Regulares. Diferentemente dos demais modelos termodinâmicos utilizados neste estudo, a

Teoria das Soluções Regulares apresenta um único valor de parâmetro de solubilidade (δ) para o ácido acetilsalicílico em qualquer mistura, uma vez que esse parâmetro não tem característica de interação binária entre soluto e solvente.

O modelo da Teoria das Soluções Regulares está representado pelas equações 49, 50 e 59, conforme descrito abaixo:

$$RT \ln \gamma_1 = v_1 \Phi_2^2 [\delta_1 - \delta_2]^2$$

$$\Phi_1 \equiv \frac{x_1 v_1}{x_1 v_1 + x_2 v_2}$$

$$\Phi_2 \equiv \frac{x_2 v_2}{x_1 v_1 + x_2 v_2}$$

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo da Teoria das Soluções Regulares para o etanol encontra-se ilustrado na figura 5.49. A figura 5.50 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo da Teoria das Soluções Regulares em função da temperatura para o etanol. A tabela 5.33 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo da Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em etanol.

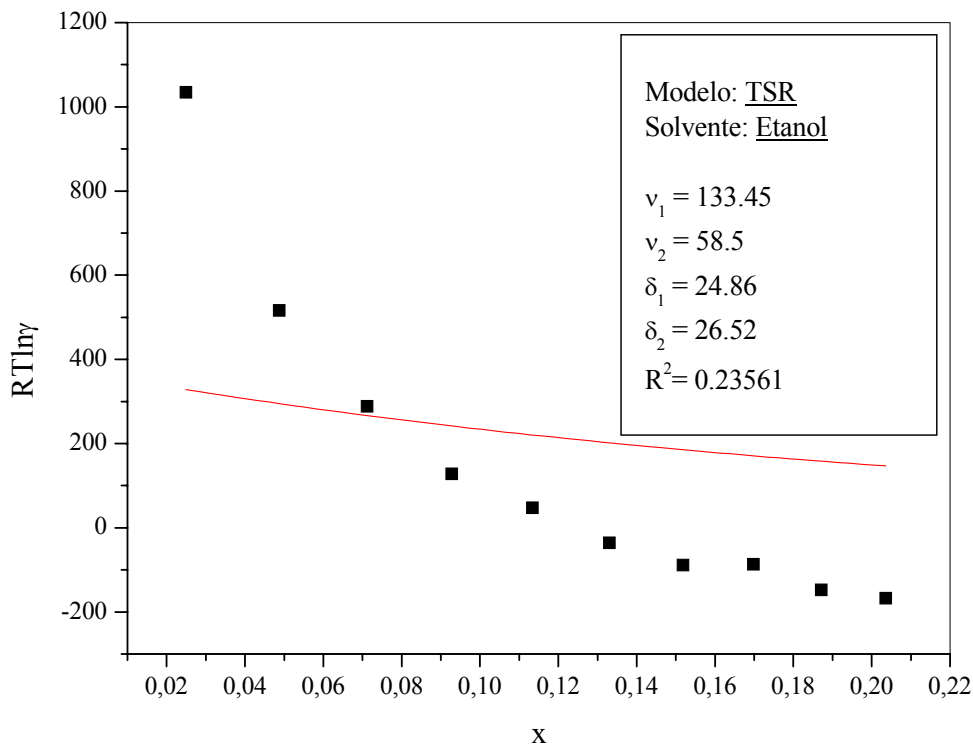


Figura 5.49 – Ajuste para a determinação do parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares para o etanol.

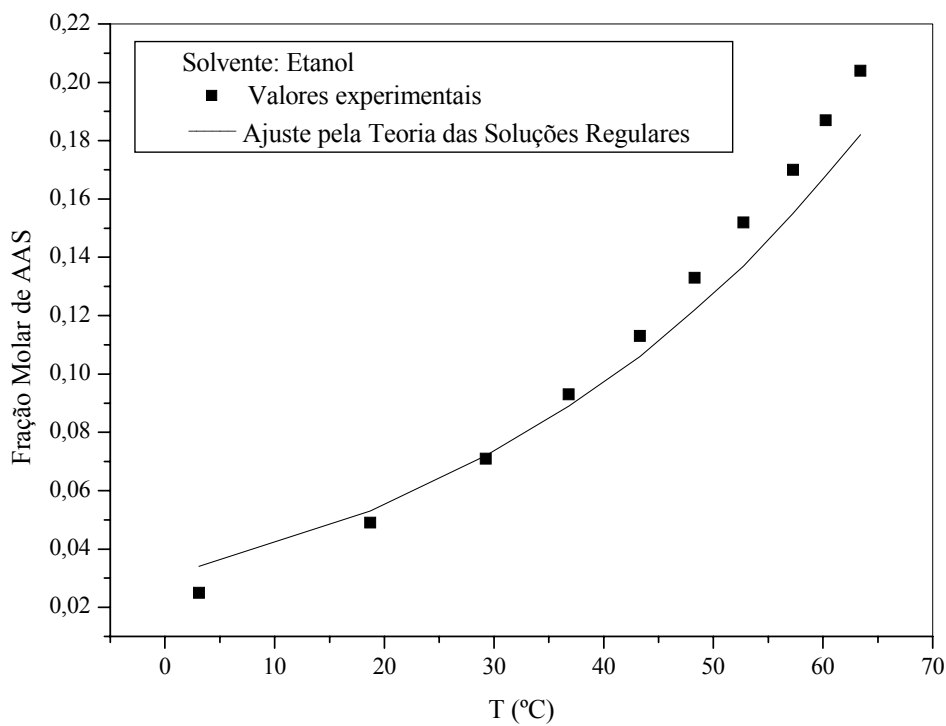


Figura 5.50 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pela Teoria das Soluções Regulares para o etanol.

Tabela 5.33 – Valores para a determinação do parâmetro de solubilidade e valores de solubilidade previstos pela Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$RT\ln(\gamma)$	X_{exp}	X_{TSR}	Média dos Desvios (%)
3,1	1034,5414	0,025	0,034	10,53
18,7	516,4567	0,049	0,053	
29,25	288,6770	0,071	0,072	
36,8	127,7427	0,093	0,089	
43,3	47,7252	0,113	0,106	
48,3	-36,0430	0,133	0,122	
52,75	-88,4942	0,152	0,137	
57,25	-86,4416	0,170	0,155	
60,25	-147,7884	0,187	0,168	
63,4	-167,6687	0,204	0,182	

Conforme observado no gráfico da figura 5.49, o parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares obtido para o sistema ácido acetilsalicílico/etanol é $\delta_1=24,86$ com um coeficiente de correlação de 0,236.

Ao se observar o gráfico da figura 5.50 e os dados da tabela 5.33 constata-se que ao se aplicar a Teoria das Soluções Regulares como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 10,53% o que, frente a ordem de grandeza dos valores não é considerado necessariamente um valor elevado.

Entretanto, conforme observado no gráfico da figura 5.49, o ajuste do parâmetro de solubilidade foi bastante insatisfatório, com uma correlação da ordem de 0,236. Isso leva a crer que, eventualmente, a mistura ácido acetilsalicílico e etanol não constitui uma solução regular conforme definido por Hildebrand (HILDEBRAND, 1933; *apud* PRAUSNITZ, 1986) em função do mau ajuste feito para esse parâmetro.

Por outro lado, apesar do parâmetro de solubilidade ter apresentado um ajuste insatisfatório, a versatilidade e simplicidade matemática da teoria podem ter contribuído para que, mesmo com um valor de parâmetro impreciso, os dados experimentais tenham sido razoavelmente representados.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo da Teoria das Soluções Regulares para a acetona encontra-se ilustrado na figura 5.51. A figura 5.52 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo da Teoria das Soluções Regulares em função da temperatura para a acetona. A tabela 5.34 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo da Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em acetona.

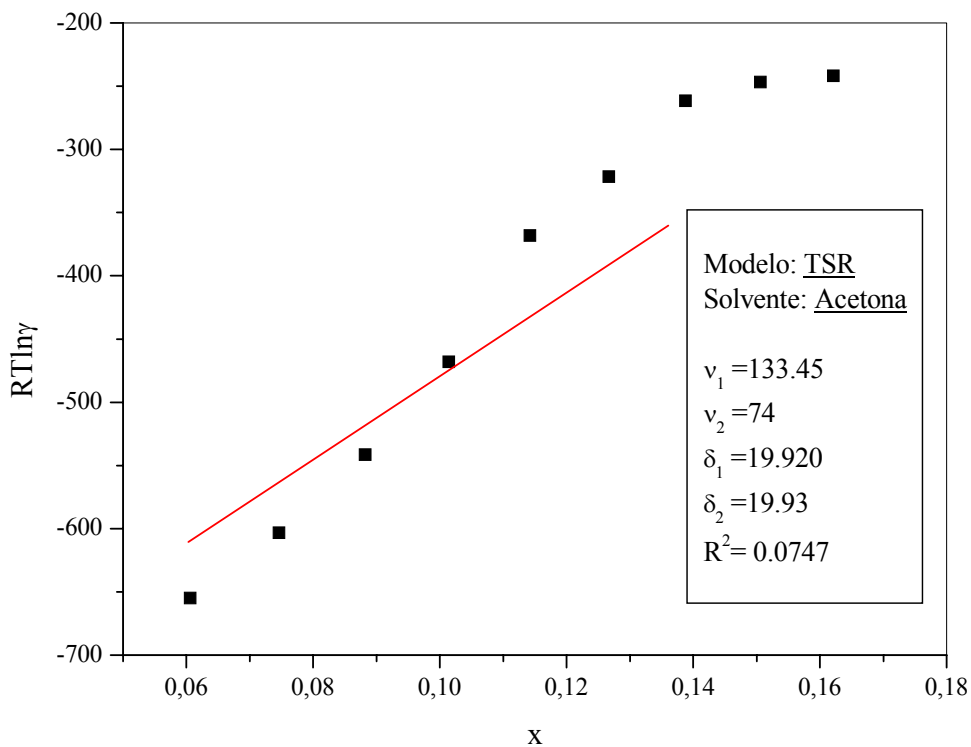


Figura 5.51 – Ajuste para a determinação do parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares para a acetona.

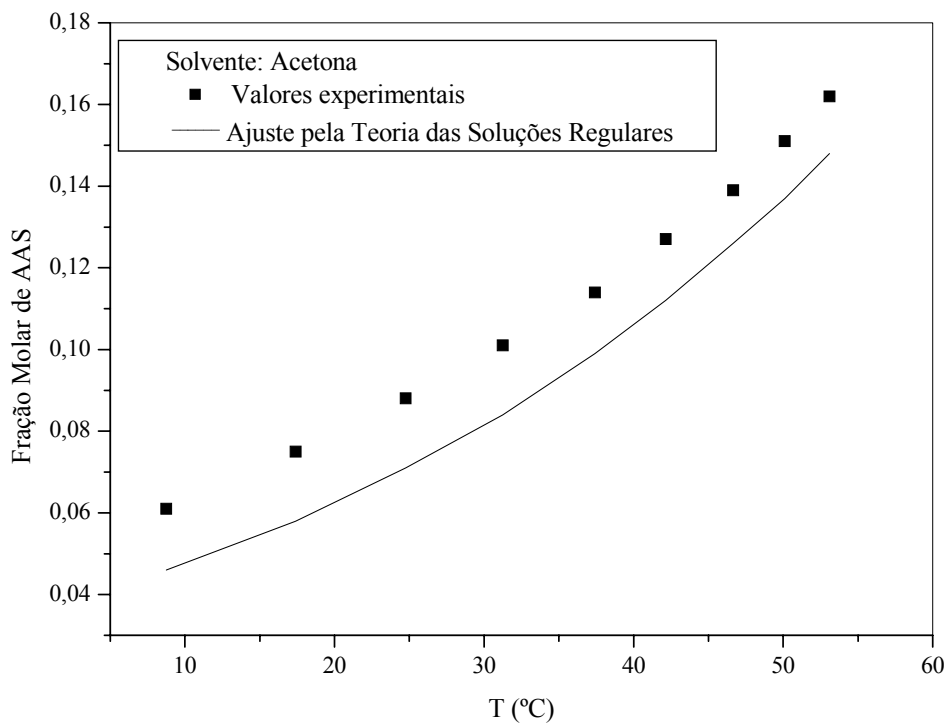


Figura 5.52 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pela Teoria das Soluções Regulares para a acetona.

Tabela 5.34 – Valores para a determinação do parâmetro de solubilidade e valores de solubilidade previstos pela Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em acetona.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$RT\ln(\gamma)$	X_{exp}	X_{TSR}	Média dos Desvios (%)
8,75	-654,9228	0,061	0,046	14,94
17,4	-603,2264	0,075	0,058	
24,75	-541,3277	0,088	0,071	
31,25	-468,1902	0,101	0,084	
37,4	-367,9748	0,114	0,099	
42,15	-321,6872	0,127	0,112	
46,65	-261,3838	0,139	0,126	
50,1	-246,6973	0,151	0,137	
53,1	-241,8509	0,162	0,148	

Conforme observado no gráfico da figura 5.51, o parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares obtido para o sistema ácido acetilsalicílico/acetona é $\delta_1=19,92$ com um coeficiente de correlação de 0,0747.

Ao se observar o gráfico da figura 5.52 e os dados da tabela 5.34 constata-se que ao se aplicar a Teoria das Soluções Regulares como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 14,94% o que, frente a ordem de grandeza dos valores já pode ser considerado inadequado.

Entretanto, conforme observado no gráfico da figura 5,51, o ajuste do parâmetro de solubilidade foi bastante insatisfatório, com uma correlação da ordem de 0,0737. Isso nos leva a crer que, eventualmente, a mistura ácido acetilsalicílico e acetona não constitui uma solução regular conforme definido por Hildebrand (HILDEBRAND, 1933; *apud* PRAUSNITZ, 1986) em função do mal ajuste feito para esse parâmetro.

Por outro lado, apesar do parâmetro de solubilidade ter apresentado um ajuste insatisfatório, a versatilidade e simplicidade matemática da teoria podem ter contribuído para que, mesmo com um valor de parâmetro impreciso, os dados experimentais tenham sido razoavelmente representados.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo da Teoria das Soluções Regulares para o propilenoglicol encontra-se ilustrado na figura 5.53. A figura 5.54 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo da Teoria das Soluções Regulares em função da temperatura para o propilenoglicol. A tabela 5.35 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo da Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

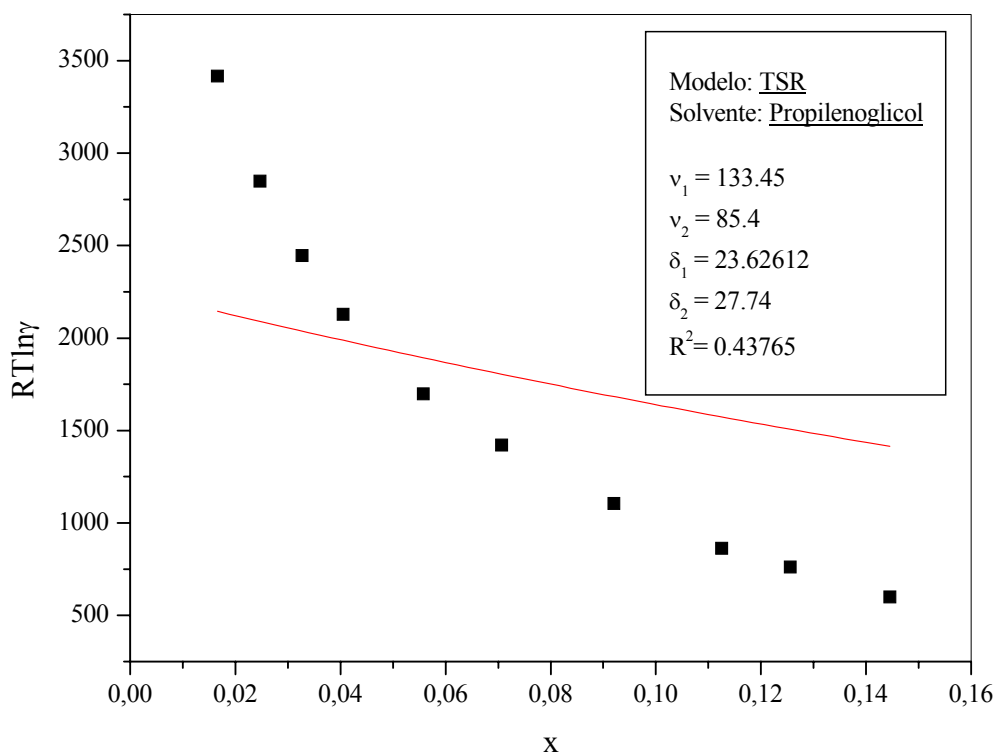


Figura 5.53 – Ajuste para a determinação do parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares para o propilenoglicol.

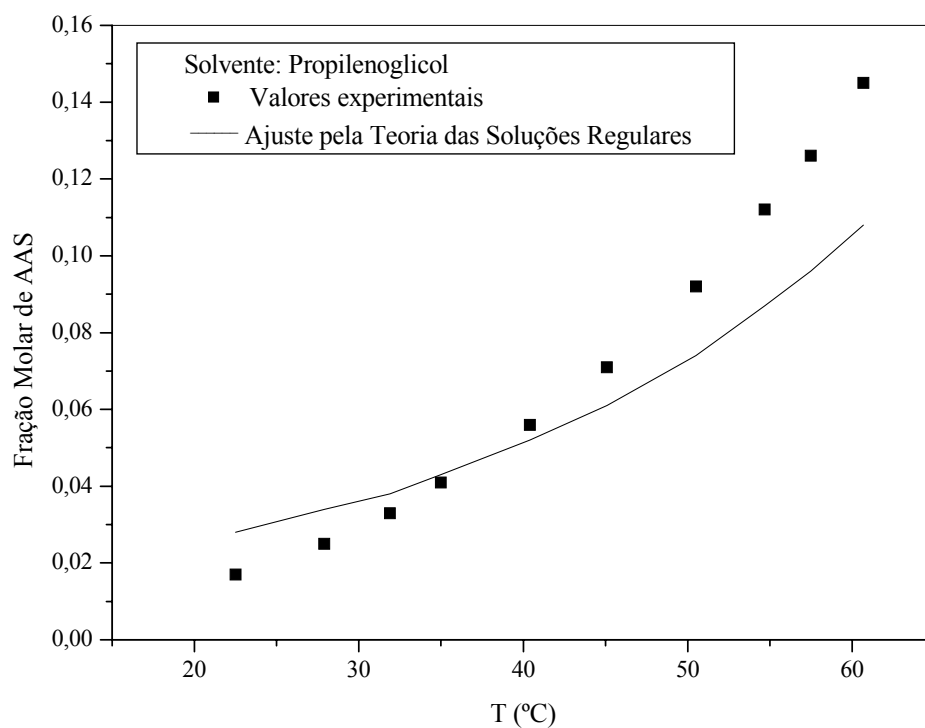


Figura 5.54 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pela Teoria das Soluções Regulares para o propilenoglicol.

Tabela 5.35 – Valores para a determinação do parâmetro de solubilidade e valores de solubilidade previstos pela Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$RT\ln(\gamma)$	X_{exp}	X_{TSR}	Média dos Desvios (%)
22,5	3417,0617	0,017	0,028	23,87
27,9	2847,4233	0,025	0,034	
31,9	2445,5382	0,033	0,038	
35	2128,6428	0,041	0,043	
40,4	1698,0363	0,056	0,052	
45,1	1421,4749	0,071	0,061	
50,5	1105,3507	0,092	0,074	
54,7	863,0442	0,112	0,087	
57,5	760,5514	0,126	0,096	
60,7	599,3304	0,145	0,108	

Conforme observado no gráfico da figura 5.53, o parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares obtido para o sistema ácido acetilsalicílico/propilenoglicol é $\delta_1=27,74$ com um coeficiente de correlação de 0,438.

Ao se observar o gráfico da figura 5.54 e os dados da tabela 5.35 constata-se que ao se aplicar a Teoria das Soluções Regulares como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 23,87% o que, frente a ordem de grandeza dos valores já pode ser considerado inadequado.

Entretanto, conforme observado no gráfico da figura 5,51, o ajuste do parâmetro de solubilidade foi bastante insatisfatório, com uma correlação da ordem de 0,0,737. Isso nos leva a crer que, eventualmente, a mistura ácido acetilsalicílico e propilenoglicol não constitui uma solução regular conforme definido por Hildebrand (Hildebrand, 1933; *apud* Prausnitz, 1986) em função do mau ajuste feito para esse parâmetro.

Por outro lado, apesar do parâmetro de solubilidade ter apresentado um ajuste insatisfatório, a versatilidade e simplicidade matemática da teoria podem ter contribuído para que, mesmo com um valor de parâmetro impreciso, os dados experimentais tenham sido razoavelmente representados.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo da Teoria das Soluções Regulares para o álcool isopropílico encontra-se ilustrado na figura 5.55. A figura 5.56 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo da Teoria das Soluções Regulares em função da temperatura para o álcool isopropílico. A tabela 5.36 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo da Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

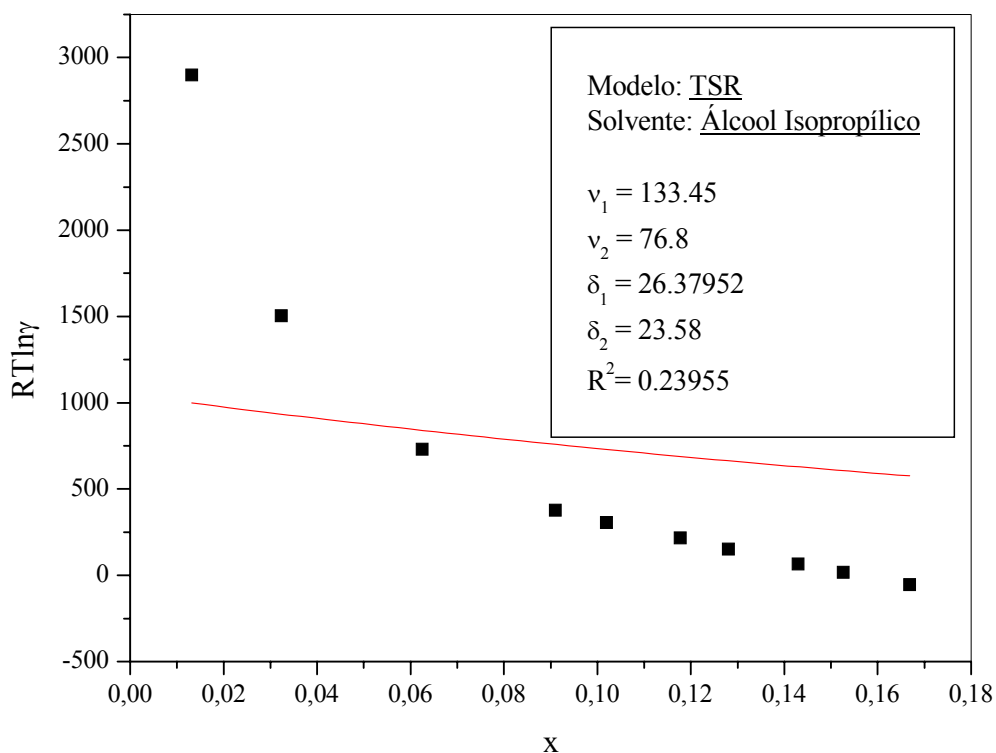


Figura 5.55 – Ajuste para a determinação do parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares para o álcool isopropílico.

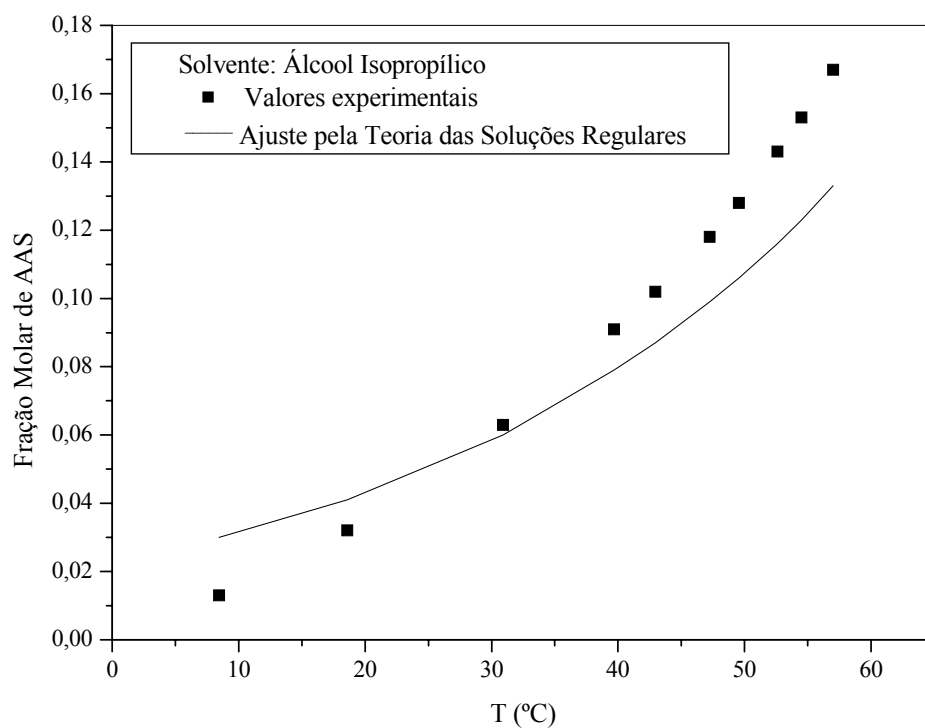


Figura 5.56 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pela Teoria das Soluções Regulares para o álcool isopropílico.

Tabela 5.36 – Valores para a determinação do parâmetro de solubilidade e valores de solubilidade previstos pela Teoria das Soluções Regulares para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$RT\ln(\gamma)$	X_{exp}	X_{TSR}	Média dos Desvios (%)
8,45	1,2383	0,013	0,030	27,68
18,6	0,6204	0,032	0,041	
30,9	0,2889	0,063	0,060	
39,7	0,1450	0,091	0,079	
42,95	0,1160	0,102	0,087	
47,25	0,0818	0,118	0,099	
49,55	0,0569	0,128	0,106	
52,6	0,0238	0,143	0,116	
54,5	0,0061	0,153	0,123	
57	-0,0196	0,167	0,133	

Conforme observado no gráfico da figura 5.55, o parâmetro de solubilidade da Teoria das Soluções Regulares obtido para o sistema ácido acetilsalicílico/álcool isopropílico é $\delta_1=19,92$ com um coeficiente de correlação de 0,240.

Ao se observar o gráfico da figura 5.56 e os dados da tabela 5.36 constata-se que ao se aplicar a Teoria das Soluções Regulares como ferramenta para a determinação a solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico, obtém-se um ajuste com desvio percentual médio de 27,68% o que, frente a ordem de grandeza dos valores já pode ser considerado inadequado.

Entretanto, conforme observado no gráfico da figura 5,51, o ajuste do parâmetro de solubilidade foi bastante insatisfatório, com uma correlação da ordem de 0,0,737. Isso nos leva a crer que, eventualmente, a mistura ácido acetilsalicílico e álcool isopropílico não constitui uma solução regular conforme definido por Hildebrand (Hildebrand, 1933; *apud* Prausnitz, 1986) em função do mau ajuste feito para esse parâmetro.

Por outro lado, apesar do parâmetro de solubilidade ter apresentado um ajuste insatisfatório, a versatilidade e simplicidade matemática da teoria podem ter contribuído para que, mesmo com um valor de parâmetro impreciso, os dados experimentais tenham sido razoavelmente representados.

A Teoria das Soluções Regulares, em relação aos demais modelos já vistos, apresentou um baixo valor de correlação de ajuste de seu parâmetro de solubilidade para todos os solventes estudados. Ainda que para o etanol o desvio percentual médio não apresente valores tão elevados quanto os apresentados pelo modelo de Van Laar, questionam-se os valores ajustados para os dados experimentais em função do precário ajuste feito para os parâmetros de solubilidade. Sugere-se então que a Teoria das Soluções Regulares não seja utilizada como

primeira e única via para a determinação do coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico para os casos estudados.

5.1.2.6 O Modelo de Nývlt

Outro modelo termodinâmico estudado foi o modelo de Nývlt. Ele se difere dos demais pois o modelo de Nývlt não prediz o valor do coeficiente de atividade mas sim apresenta um ajuste direta da solubilidade em função da temperatura. Esse modelo, então, não pode ser considerado para a previsão dos valores de coeficiente de atividade apesar desse parâmetro estar embutido em sua dedução. Os demais modelos termodinâmicos primam pela determinação do coeficiente de atividade e, em alguns casos, como no presente trabalho, podem ser usados para a determinação da fração molar do soluto em equilíbrio numa dada temperatura, o que não é o caso do modelo de Nývlt.

Analisar-se-á a aplicabilidade do modelo de Nývlt sob o ponto de vista da precisão em que consegue predizer a concentração de equilíbrio das soluções de ácido acetilsalicílico numa dada temperatura para os solventes estudados.

O modelo de Nývlt é expresso pela equação 68 conforme abaixo onde os parâmetros N_1 , N_2 e N_3 são seus parâmetros ajustáveis:

$$\log x_1 = N_1 + \frac{N_2}{T} + N_3 \log(T)$$

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o etanol encontra-se ilustrado na figura 5.57. A figura 5.58 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Nývlt em função da temperatura para o etanol. A tabela 5.37 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em etanol.

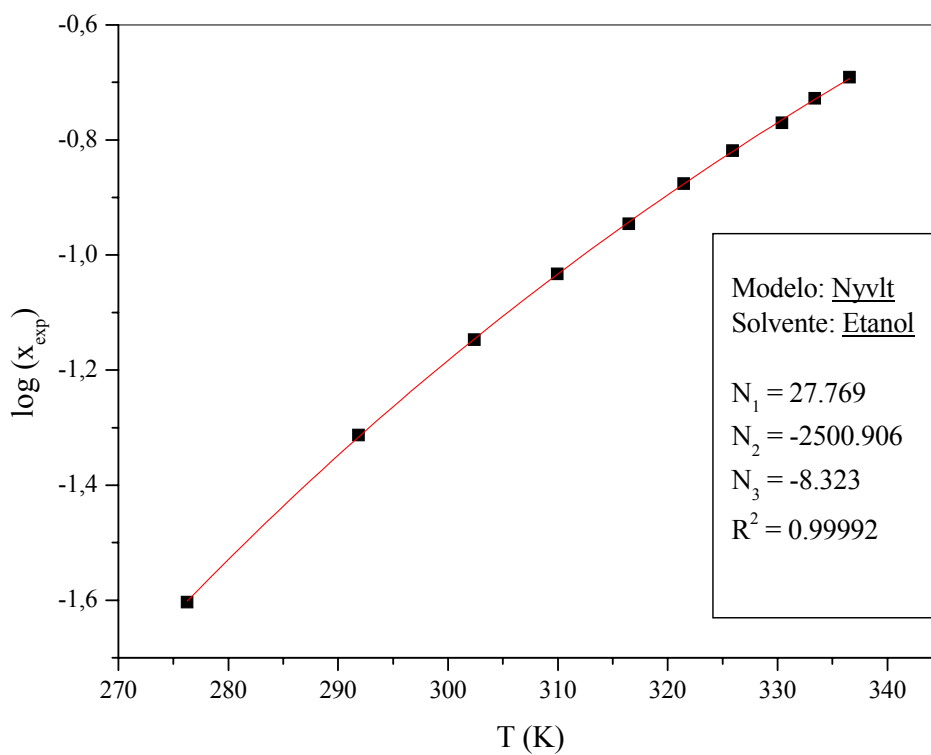


Figura 5.57 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o etanol.

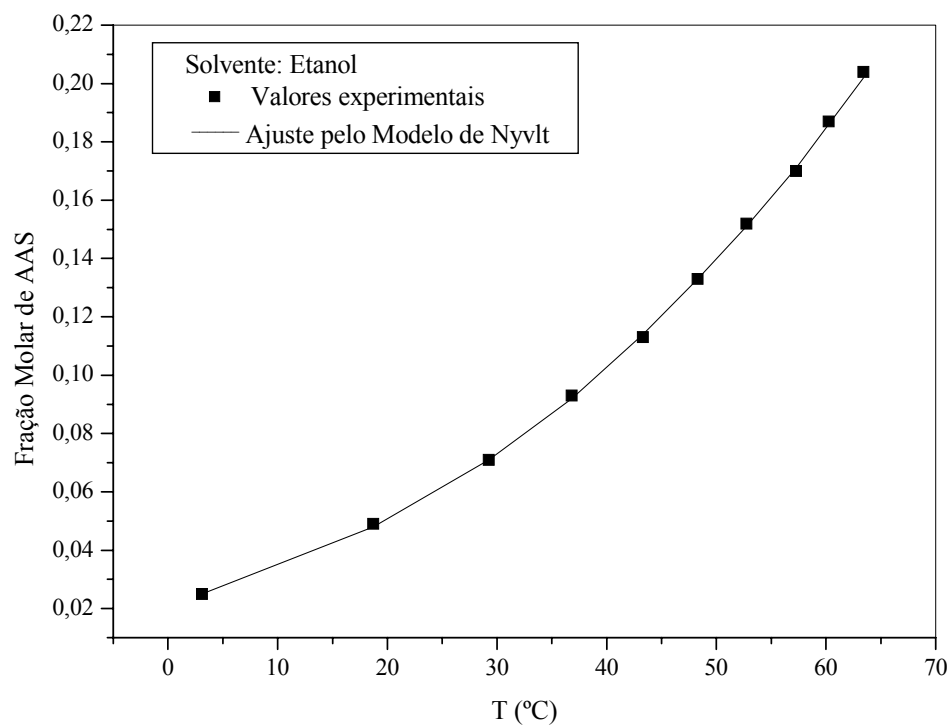


Figura 5.58 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Nývlt para o etanol.

Tabela 5.37 – Valores para a determinação dos parâmetros e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\log(x)$	x_{exp}	$x_{\text{Nývlt}}$	Média dos Desvios (%)
3,1	-1,603	0,025	0,025	0,53
18,7	-1,313	0,049	0,048	
29,3	-1,147	0,071	0,071	
36,8	-1,032	0,093	0,092	
43,3	-0,946	0,113	0,114	
48,3	-0,876	0,133	0,133	
52,8	-0,819	0,152	0,151	
57,3	-0,770	0,170	0,171	
60,3	-0,728	0,187	0,186	
63,4	-0,691	0,204	0,202	

Conforme observado no gráfico da figura 5.57, os parâmetros para o modelo de Nývlt para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol são $N_1=27,769$; $N_2=-2500,91$ e $N_3=-8,323$ com uma correlação de ajuste de 0,9999.

O gráfico da figura 5.58 e a tabela 5.37 mostram que o modelo de Nývlt apresenta excelente previsão da concentração de equilíbrio das soluções de ácido acetilsalicílico em etanol em toda a faixa de temperatura estudada apresentando um desvio percentual médio de 0,53%, desvio esse considerado pequeno.

Mesmo não sendo capaz de prever os valores de coeficiente de atividade, o modelo de Nývlt se mostrou eficiente na previsão do comportamento da curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para a acetona encontra-se ilustrado na figura 5.59. A figura 5.60 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Nývlt em função da temperatura para a acetona. A tabela 5.38 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em acetona.

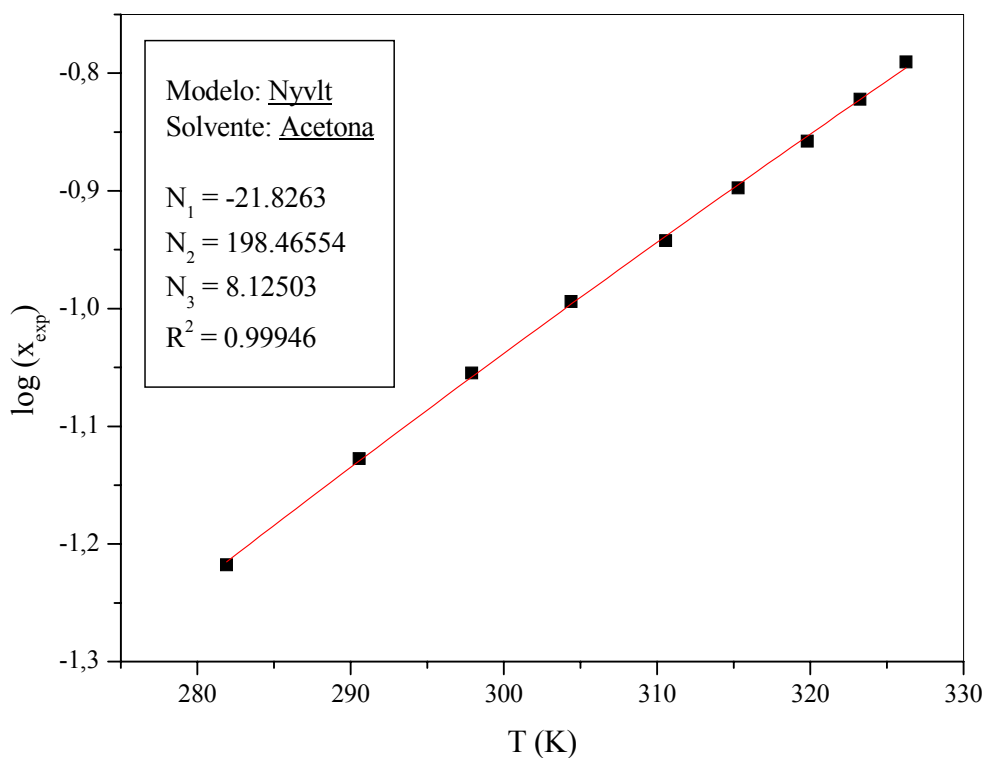


Figura 5.59 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para a acetona.

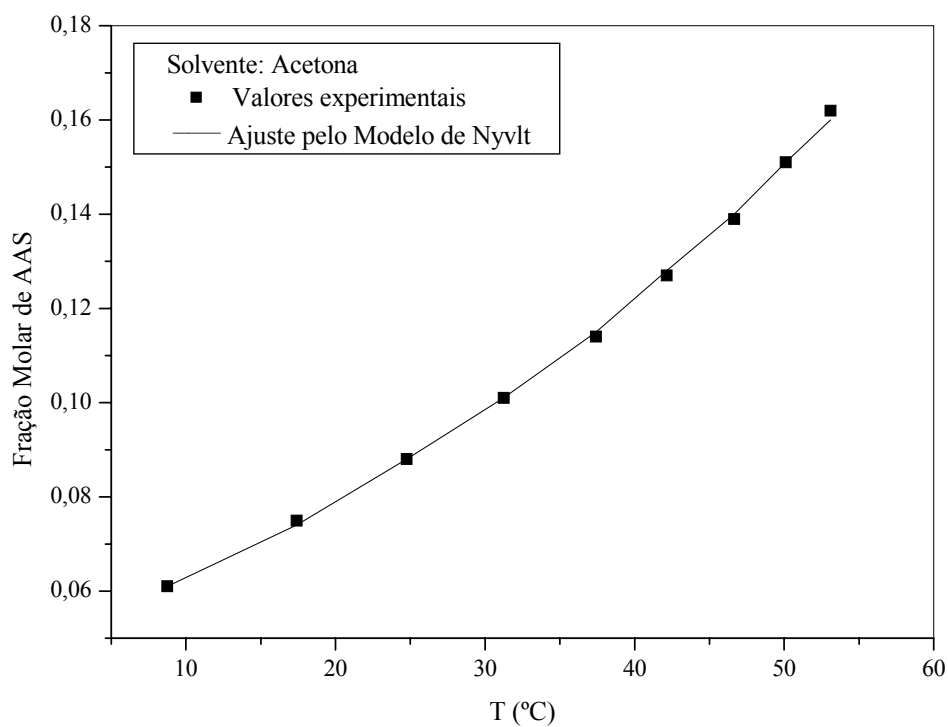


Figura 5.60 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Nývlt para a acetona.

Tabela 5.38 – Valores para a determinação dos parâmetros e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em acetona.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\log(x)$	x_{exp}	$x_{\text{Nývlt}}$	Média dos Desvios (%)
8,8	-1,2177	0,061	0,061	0,67
17,4	-1,1274	0,075	0,074	
24,8	-1,0546	0,088	0,088	
31,3	-0,9940	0,101	0,101	
37,4	-0,9422	0,114	0,115	
42,2	-0,8973	0,127	0,128	
46,7	-0,8576	0,139	0,140	
50,1	-0,8222	0,151	0,151	
53,1	-0,7903	0,162	0,160	

Conforme observado no gráfico da figura 5.59, os parâmetros para o modelo de Nývlt para as soluções de ácido acetilsalicílico em acetona são $N_1=-21,826$; $N_2=198,465$ e $N_3=8,125$ com uma correlação de ajuste de 0,9994.

O gráfico da figura 5.60 e a tabela 5.36 mostram que o modelo de Nývlt apresenta excelente previsão da concentração de equilíbrio das soluções de ácido acetilsalicílico em acetona em toda a faixa de temperatura estudada apresentando um desvio percentual médio de 0,67%, desvio esse considerado pequeno.

Mesmo não sendo capaz de prever os valores de coeficiente de atividade, o modelo de Nývlt se mostrou eficiente na previsão do comportamento da curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em acetona.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o propilenoglicol encontra-se ilustrado na figura 5.61. A figura 5.62 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Nývlt em função da temperatura para o propilenoglicol. A tabela 5.39 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

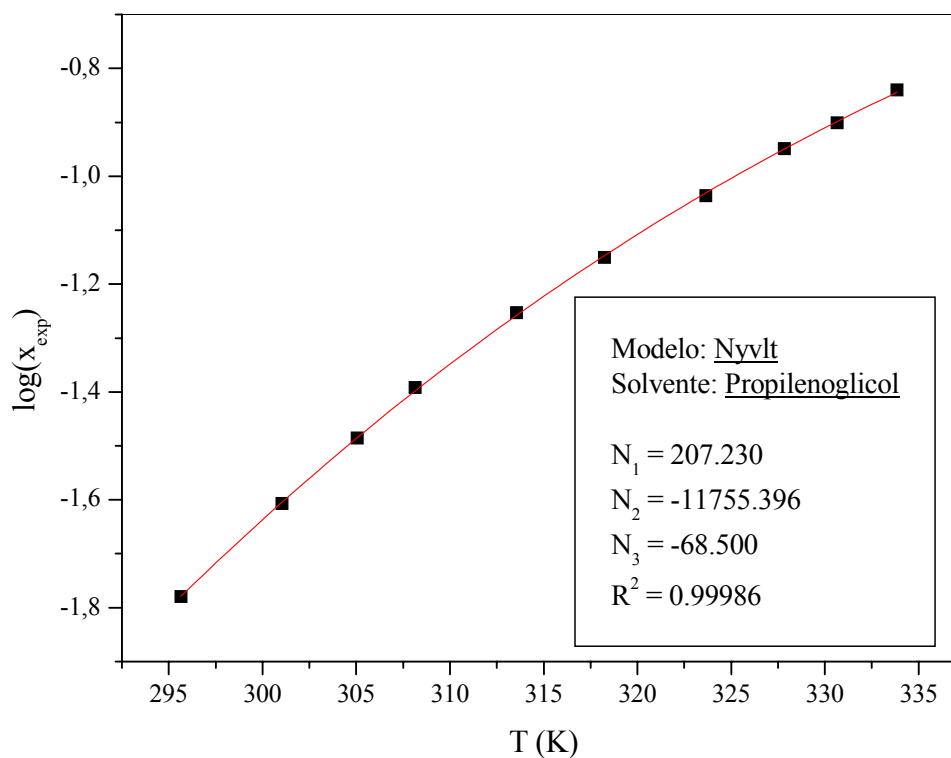


Figura 5.61 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o propilenoglicol.

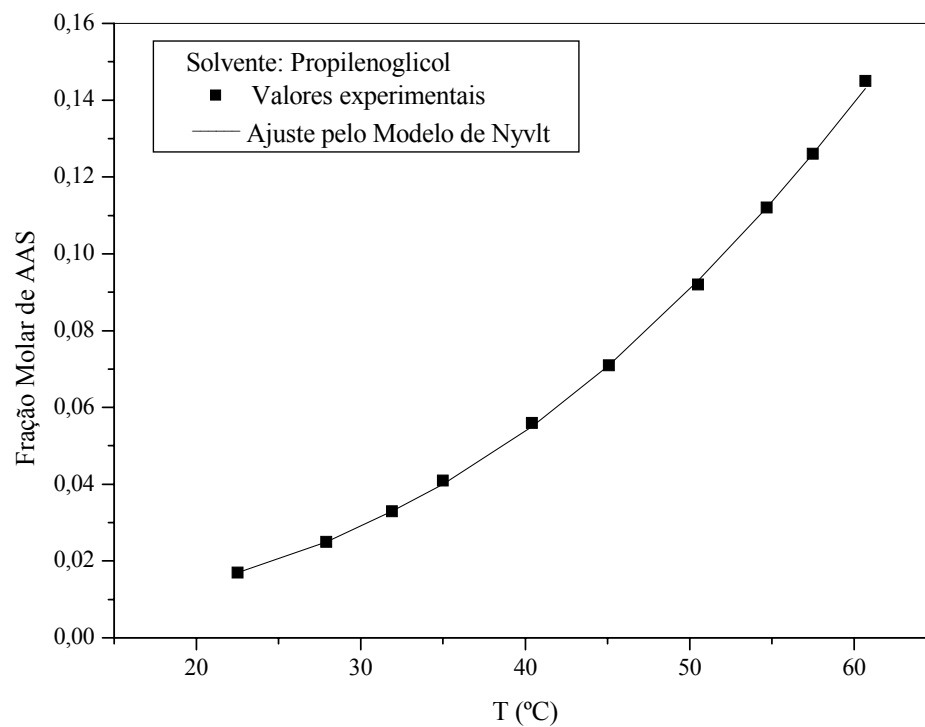


Figura 5.62 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Nývlt para o propilenoglicol.

Tabela 5.39 – Valores para a determinação dos parâmetros e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\log(x)$	x_{exp}	$x_{\text{Nývlt}}$	Média dos Desvios (%)
22,5	-1,7795	0,017	0,017	0,68
27,9	-1,6070	0,025	0,025	
31,9	-1,4856	0,033	0,033	
35,0	-1,3922	0,041	0,040	
40,4	-1,2531	0,056	0,055	
45,1	-1,1508	0,071	0,071	
50,5	-1,0360	0,092	0,093	
54,7	-0,9490	0,112	0,112	
57,5	-0,9011	0,126	0,126	
60,7	-0,8400	0,145	0,143	

Conforme observado no gráfico da figura 5.61, os parâmetros para o modelo de Nývlt para as soluções de ácido acetilsalicílico em propilenoglicol são $N_1=207,23$; $N_2=-11755,40$ e $N_3=-68,5$ com uma correlação de ajuste de 0,9998.

O gráfico da figura 5.60 e a tabela 5.36 mostram que o modelo de Nývlt apresenta excelente previsão da concentração de equilíbrio das soluções de ácido acetilsalicílico em propilenoglicol em toda a faixa de temperatura estudada apresentando um desvio percentual médio de 0,67%, desvio esse considerado pequeno.

Mesmo não sendo capaz de prever os valores de coeficiente de atividade, o modelo de Nývlt se mostrou eficiente na previsão do comportamento da curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em propilenoglicol.

O ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o álcool isopropílico encontra-se ilustrado na figura 5.63. A figura 5.64 ilustra a comparação entre os dados experimentais e os previstos pelo modelo de Nývlt em função da temperatura para o álcool isopropílico. A tabela 5.40 apresenta os valores utilizados para a determinação dos parâmetros e os valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

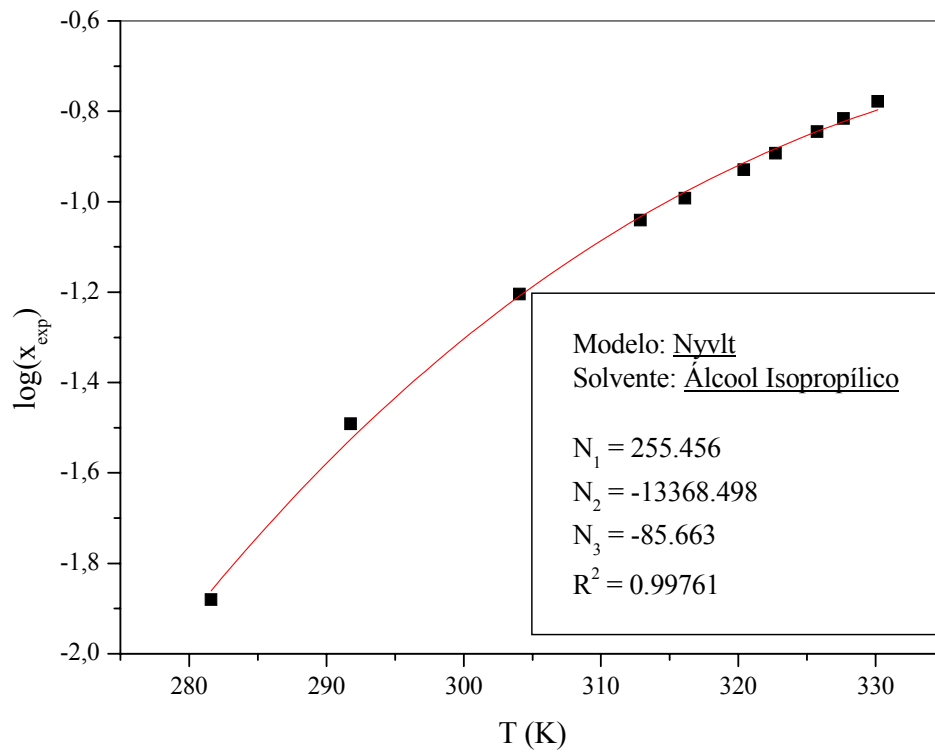


Figura 5.63 – Ajuste para a determinação dos parâmetros do modelo de Nývlt para o álcool isopropílico.

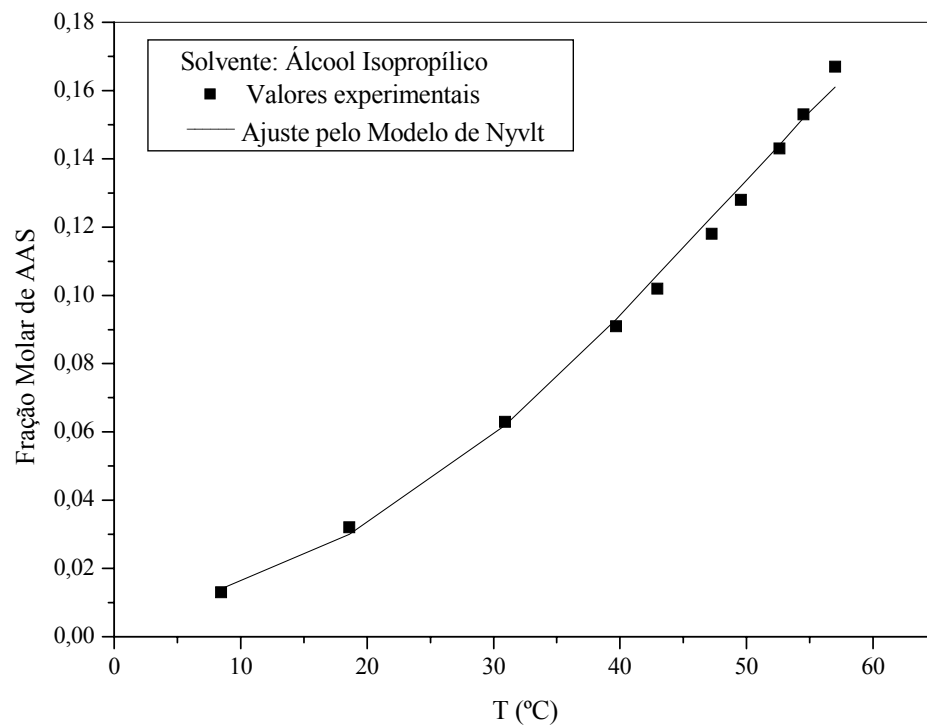


Figura 5.64 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo de Nývlt para o álcool isopropílico.

Tabela 5.40 – Valores para a determinação dos parâmetros e valores de solubilidade previstos pelo modelo de Nývlt para o ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	$\log(x)$	x_{exp}	$x_{\text{Nývlt}}$	Média dos Desvios (%)
8,5	-1,7795	0,013	0,014	3,26
18,6	-1,6070	0,032	0,030	
30,9	-1,4856	0,063	0,062	
39,7	-1,3922	0,091	0,093	
43,0	-1,2531	0,102	0,106	
47,3	-1,1508	0,118	0,123	
49,6	-1,0360	0,128	0,132	
52,6	-0,9490	0,143	0,144	
54,5	-0,9011	0,153	0,152	
57,0	-0,8400	0,167	0,161	

Conforme observado no gráfico da figura 5.63, os parâmetros para o modelo de Nývlt para as soluções de ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico são $N_1=255,46$; $N_2=-13368,50$ e $N_3=-85,66$ com uma correlação de ajuste de 0,9976.

O gráfico da figura 5.64 e a tabela 5.40 mostram que o modelo de Nývlt apresenta excelente previsão da concentração de equilíbrio das soluções de ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico em toda a faixa de temperatura estudada apresentando um desvio percentual médio de 3,26%, desvio esse considerado pequeno.

Mesmo não sendo capaz de prever os valores de coeficiente de atividade, o modelo de Nývlt se mostrou eficiente na previsão do comportamento da curva de solubilidade do ácido acetilsalicílico em álcool isopropílico.

Ainda que os demais modelos termodinâmicos forneçam, a priori, o valor do coeficiente de atividade e forneçam maiores informações sobre o comportamento da solução, nenhum deles atingiu a capacidade de predição dos dados experimentais atingidos pelo modelo de Nývlt. Em todos os casos estudados o modelo teve seus parâmetros ajustados com precisão da ordem de 0,999 e nenhum dos desvios padrões médios foi superior a 3,26%.

Esse modelo é bastante útil quando apenas os valores de solubilidade em equilíbrio a uma dada temperatura são requisitados.

5.1.2.7 O Modelo UNIFAC

Finalizando o estudo de modelos termodinâmicos para a predição do coeficiente de atividade das soluções de ácido acetilsalicílico, utilizou-se o modelo UNIFAC, baseado na combinação da interação entre os diferentes grupos funcionais das quais as moléculas de soluto e solvente são compostas. O modelo UNIFAC, diferentemente de todos os modelos estudados, nos fornece um valor direto do coeficiente de atividade desde que lhe seja fornecida a concentração do soluto e a temperatura.

Assim, obtendo-se o valor do coeficiente de atividade, utilizou-se a equação (13) para a comparação entre os valores experimentais e os obtidos através da previsão pelo modelo UNIFAC.

No caso do modelo UNIFAC não há ajuste a ser feito pois não há nenhum parâmetro a ser determinado. A figura 5.65 representa a comparação entre os valores experimentais de solubilidade e os obtidos utilizando os coeficientes de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC para o etanol. A tabela 5.41 apresenta os valores da solubilidade experimental, a solubilidade prevista pelo modelo UNIFAC com seu respectivo desvio percentual médio e o coeficiente de atividade ajustado para o etanol como solvente.

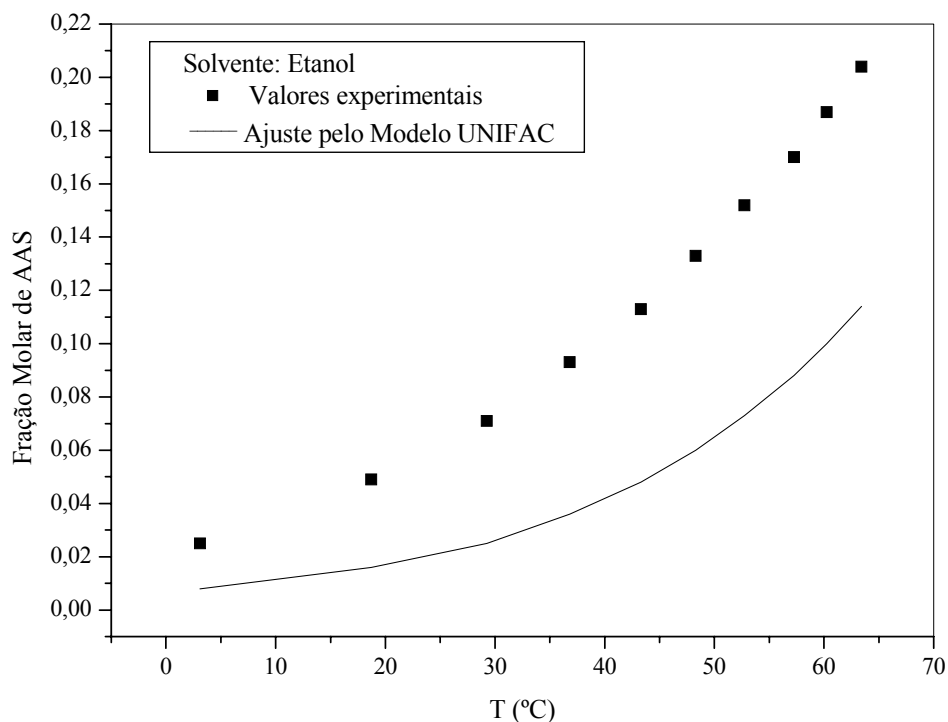


Figura 5.65 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo UNIFAC para o etanol.

Tabela 5.41 – Valores de coeficiente de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC, solubilidade experimental e teórica prevista pelo modelo UNIFAC para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	γ_{UNIFAC}	x_{exp}	x_{UNIFAC}	Média dos Desvios (%)
3,1	5,063	0,025	0,008	56,50
18,7	3,807	0,049	0,016	
29,3	3,138	0,071	0,025	
36,8	2,700	0,093	0,036	
43,3	2,403	0,113	0,048	
48,3	2,180	0,133	0,060	
52,8	2,010	0,152	0,073	
57,3	1,876	0,170	0,088	
60,3	1,773	0,187	0,100	
63,4	1,684	0,204	0,114	

Conforme observado no gráfico da figura 5.65 e nos dados da tabela 5.41, o modelo UNIFAC apresentou um desvio percentual médio da ordem de 56,50%, valor este sensivelmente maior do que os observados pelos demais modelos estudados nesse trabalho.

Uma das possíveis razões pelas quais o modelo UNIFAC tenha representado os dados experimentais de maneira insatisfatória pode residir na presença do grupo funcional hidroxila (OH) tanto no soluto quanto no solvente.

Peres e Macedo (1999) alertaram sobre a possibilidade desse grupo funcional apresentar comportamento diferenciado quando associado diretamente a anéis aromáticos em relação aos grupos hidroxilas ligados a cadeias carbônicas alifáticas. O etanol possui um grupo hidroxila ligado a uma cadeia alifática enquanto o ácido acetilsalicílico apresenta o mesmo grupo funcional – ainda que ele represente a função de ácido carboxílico e não esteja diretamente ligado ao anel aromático – interagindo com um anel aromático.

Isso poderia, em parte, explicar o porquê da não reprodutibilidade dos dados experimentais pelo modelo UNIFAC. Conforme visto anteriormente, os valores experimentais de coeficiente de atividade para o ácido acetilsalicílico em soluções de etanol apresentou valores próximos à unidade, enquanto que o modelo UNIFAC chegou a prever valores da ordem de 5. Dessa forma, pode-se dizer que o modelo UNIFAC previu que as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol apresentam um maior desvio da idealidade do que, na realidade, elas apresentam.

Em função do alto desvio percentual médio, pode-se dizer que o modelo UNIFAC não é adequado para representar o comportamento das soluções de ácido acetilsalicílico em etanol sem que haja, ao menos, uma modificação nos valores de contribuição dos grupos funcionais envolvidos, conforme citado por Peres e Macedo (1999).

A figura 5.66 representa a comparação entre os valores experimentais de solubilidade e os obtidos utilizando os coeficientes de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC para a acetona. A tabela 5.42 apresenta os valores da solubilidade experimental, a solubilidade prevista pelo modelo UNIFAC com seu respectivo desvio percentual médio e o coeficiente de atividade ajustado para a acetona como solvente.

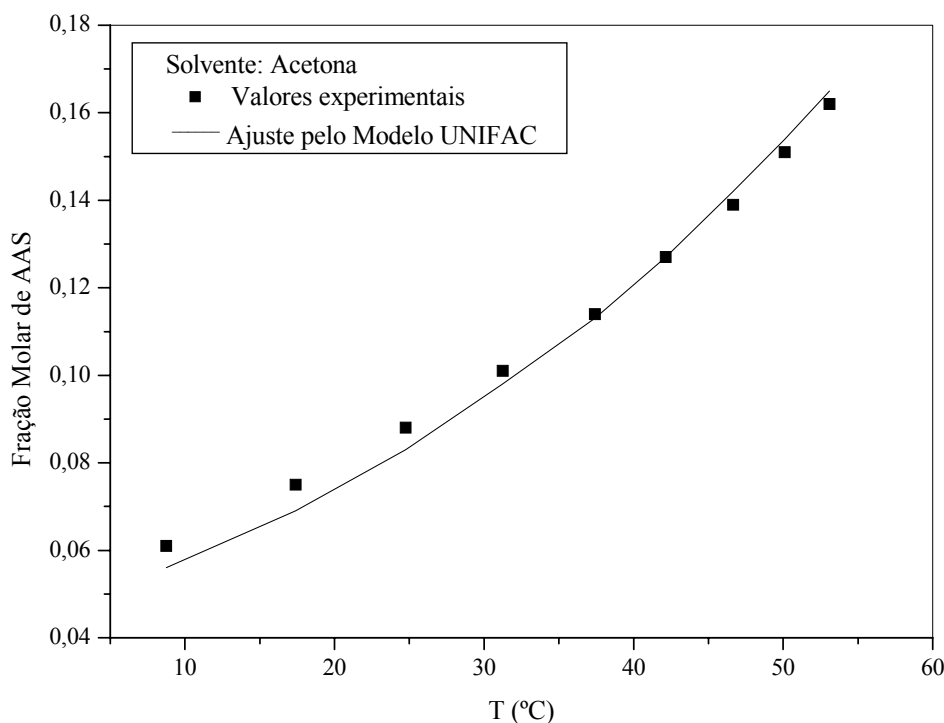


Figura 5.66 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo UNIFAC para a acetona.

Conforme observado no gráfico da figura 5.66 e nos dados da tabela 5.42, o modelo UNIFAC apresentou um desvio percentual médio da ordem de 3,39%, valor este sensivelmente menor do que o observado para o modelo UNIFAC aplicado às soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.

Tabela 5.42 – Valores de coeficiente de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC, solubilidade experimental e teórica prevista pelo modelo UNIFAC para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	γ_{UNIFAC}	X_{exp}	X_{UNIFAC}	Média dos Desvios (%)
8,8	0,818	0,061	0,056	3,39
17,4	0,837	0,075	0,069	
24,8	0,851	0,088	0,083	
31,3	0,862	0,101	0,098	
37,4	0,873	0,114	0,113	
42,2	0,881	0,127	0,127	
46,7	0,888	0,139	0,142	
50,1	0,894	0,151	0,154	
53,1	0,898	0,162	0,165	

Peres e Macedo (1999) poderiam, também, explicar a melhor aplicabilidade do modelo UNIFAC às soluções de ácido acetilsalicílico em acetona pois a acetona não possui o grupo funcional hidroxila (OH).

Em face disso, pode-se considerar que, de alguma forma, a ausência desse grupo funcional no solvente possa ter contribuído no sentido de viabilizar uma melhor determinação do valor e coeficiente de atividade e, conseqüentemente, valores mais precisos de solubilidade.

Diferentemente do que ocorre com o etanol, no caso da acetona como solvente para o ácido acetilsalicílico, podemos admitir que o modelo UNIFAC representa satisfatoriamente os valores de solubilidade experimentais.

A figura 5.67 representa a comparação entre os valores experimentais de solubilidade e os obtidos utilizando os coeficientes de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC para o propilenoglicol. A tabela 5.43 apresenta os valores da solubilidade experimental, a solubilidade prevista pelo modelo UNIFAC com seu respectivo desvio percentual médio e o coeficiente de atividade ajustado para o propilenoglicol como solvente.

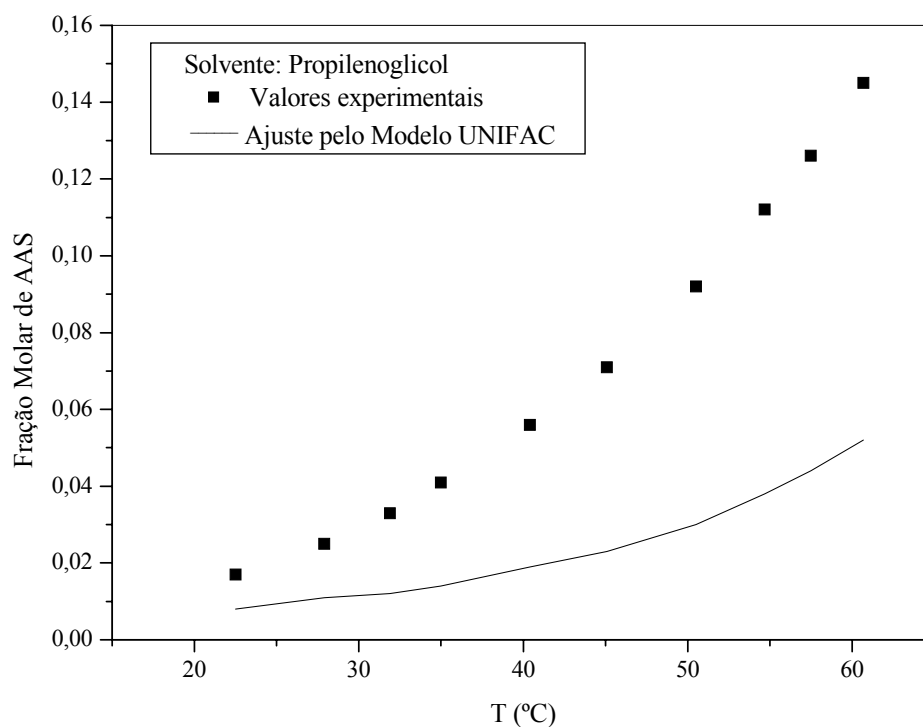


Figura 5.67 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo UNIFAC para o propilenoglicol.

Tabela 5.43 – Valores de coeficiente de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC, solubilidade experimental e teórica prevista pelo modelo UNIFAC para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	γ_{UNIFAC}	X_{exp}	X_{UNIFAC}	Média dos Desvios (%)
22,5	7,915	0,017	0,008	62,90
27,9	7,317	0,025	0,011	
31,9	6,869	0,033	0,012	
35,0	6,457	0,041	0,014	
40,4	5,750	0,056	0,019	
45,1	5,178	0,071	0,023	
50,5	4,553	0,092	0,030	
54,7	4,072	0,112	0,038	
57,5	3,787	0,126	0,044	
60,7	3,458	0,145	0,052	

Conforme observado no gráfico da figura 5.65 e nos dados da tabela 5.41, o modelo UNIFAC apresentou um desvio percentual médio da ordem de 62,90%, valor este sensivelmente maior do que os observados pelos demais modelos estudados nesse trabalho.

De forma semelhante ao que acontece com o etanol, o propilenoglicol apresenta o grupo hidroxila em sua cadeia carbônica.

Em função do alto desvio percentual médio, pode-se dizer que o modelo UNIFAC não é adequado para representar o comportamento das soluções de ácido acetilsalicílico em etanol sem que haja, ao menos, uma modificação nos valores de contribuição dos grupos funcionais envolvidos, conforme citado por Peres e Macedo (1999).

A figura 5.68 representa a comparação entre os valores experimentais de solubilidade e os obtidos utilizando os coeficientes de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC para o álcool isopropílico. A tabela 5.44 apresenta os valores da solubilidade experimental, a solubilidade prevista pelo modelo UNIFAC com seu respectivo desvio percentual médio e o coeficiente de atividade ajustado para o álcool isopropílico como solvente.

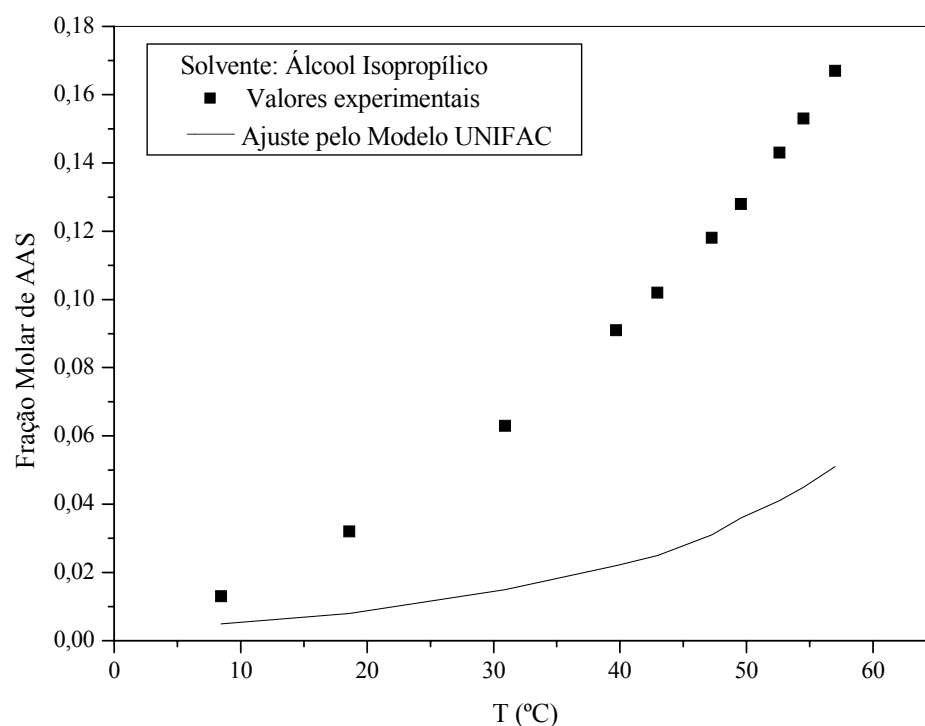


Figura 5.68 – Comparação entre a solubilidade experimental e a prevista pelo modelo UNIFAC para o álcool isopropílico.

Conforme observado no gráfico da figura 5.65 e nos dados da tabela 5.44, o modelo UNIFAC apresentou um desvio percentual médio da ordem de 62,90%, valor este sensivelmente maior do que os observados pelos demais modelos estudados nesse trabalho.

Tabela 5.44 – Valores de coeficiente de atividade fornecidos pelo modelo UNIFAC, solubilidade experimental e teórica prevista pelo modelo UNIFAC para as soluções de ácido acetilsalicílico em etanol.

$T_{\text{média}}(^{\circ}\text{C})$	γ_{UNIFAC}	X_{exp}	$X_{\text{Nóvl}}$	Média dos Desvios (%)
8,5	9,027	0,013	0,005	72,08
18,6	7,428	0,032	0,008	
30,9	5,758	0,063	0,015	
39,7	4,761	0,091	0,022	
43,0	4,496	0,102	0,025	
47,3	4,060	0,118	0,031	
49,6	3,811	0,128	0,036	
52,6	3,569	0,143	0,041	
54,5	3,404	0,153	0,045	
57,0	3,189	0,167	0,051	

De forma semelhante ao que acontece com o etanol, o propilenoglicol apresenta o grupo hidroxila em sua cadeia carbônica.

Em função do alto desvio percentual médio, podemos dizer que o modelo UNIFAC não é adequado para representar o comportamento das soluções de ácido acetilsalicílico em etanol sem que haja, ao menos, uma modificação nos valores de contribuição dos grupos funcionais envolvidos, conforme citado por Peres e Macedo (1999).

A tabela com a compilação de todos os desvios obtidos com os ajustes dos modelos termodinâmicos encontra-se no anexo deste trabalho.

5.2 ESFERA DE SOLUBILIDADE PARA O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Para a determinação da esfera de solubilidade, inicialmente, determinou-se para os solventes escolhidos para esta parte do estudo quais suas características conforme descrito anteriormente.

Os solventes tiveram sua classificação em dois *status*: detectável e indetectável. O resultado dos testes está reunido na tabela 5.45

Tabela 5.45 – *Status* dos solventes estudados para a construção da esfera de solubilidade do ácido acetilsalicílico.

SOLVENTE	STATUS
Acetona	Detectável
Etanol	Detectável
Propilenoglicol	Detectável
Álcool Isopropílico	Detectável
Metanol	Detectável
Água	Indetectável
Toluol	Indetectável
Éter Dietílico	Detectável
Glicerina	Indetectável
Octano	Indetectável
Heptano	Indetectável
Hexano	Indetectável
Clorofórmio	Detectável

Originalmente, Hansen (2000) sugere que se faça um campo esférico ao redor dos solventes considerados adequados para uma determinada faixa de solubilidade. Entretanto esse método é visual e, nos estudos de Hansen (2000), contam com uma quantidade relativamente elevada de solventes (cerca de 30 em alguns casos) para a determinação de um campo esférico mais preciso.

No presente trabalho optou-se por aliar o método visual proposto por Hansen (2000) com o proposto por Barra *et al* (1997).

Para a determinação dos parâmetros de solubilidade para o AAS, foram escolhidos sete solventes e construiu-se o sistema de sete equações propostas por Barra *et al* (1997). Os

solventes escolhidos foram: o etanol, a acetona, a água, o propilenoglicol, o álcool isopropílico, o clorofórmio e o éter dietílico. Seus respectivos valores dos parâmetros de solubilidade e volume molar encontram-se na tabela 4.2. Os cálculos foram efetuados levando-se em conta o volume molar do ácido acetilsalicílico $v = 133,45 \text{ cm}^3/\text{mol}$.

Utilizando a equação (76) proposta por Barra *et al* (1997), construiu-se uma equação para cada um dos sete solventes onde a solubilidade foi detectável.

Etanol:

$$125,55 = C_0 + C_1(15,8)^2 + C_1'(15,8) + C_2(8,8)^2 + C_2'(8,8) + C_3(19,4)^2 + C_3'(19,4) \quad (81)$$

Acetona:

$$-118,55 = C_0 + C_1(15,5)^2 + C_1'(15,5) + C_2(10,4)^2 + C_2'(10,4) + C_3(7,0)^2 + C_3'(7,0) \quad (82)$$

Água:

$$1,67 \cdot 10^7 = C_0 + C_1(15,5)^2 + C_1'(15,5) + C_2(16,0)^2 + C_2'(16,0) + C_3(42,3)^2 + C_3'(42,3) \quad (83)$$

Propilenoglicol:

$$1,58 \cdot 10^4 = C_0 + C_1(16,8)^2 + C_1'(16,8) + C_2(9,4)^2 + C_2'(9,8) + C_3(15,3)^2 + C_3'(23,3) \quad (84)$$

Álcool Isopropílico:

$$1,16 \cdot 10^3 = C_0 + C_1(15,8)^2 + C_1'(15,8) + C_2(6,1)^2 + C_2'(6,1) + C_3(16,4)^2 + C_3'(16,4) \quad (85)$$

Clorofórmio:

$$1,09 \cdot 10^4 = C_0 + C_1(17,8)^2 + C_1'(17,8) + C_2(3,1)^2 + C_2'(3,1) + C_3(5,7)^2 + C_3'(5,7) \quad (86)$$

Éter dietílico:

$$3,75 \cdot 10^4 = C_0 + C_1(14,5)^2 + C_1'(14,5) + C_2(2,9)^2 + C_2'(2,9) + C_3(5,1)^2 + C_3'(5,1) \quad (87)$$

Através das equações de (81) a (87) foi possível fazer uma regressão multilinear de acordo com o que sugere Barra *et al* (1997) e chegar aos valores dos parâmetros de solubilidade para o ácido acetilsalicílico.

$$\delta_D = 16,19 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_P = 7,69 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_H = -0,92 \text{ MPa}^{1/2}$$

Os parâmetros de solubilidade de dispersão e polar apresentam valores compatíveis. Entretanto, o valor do parâmetro polar encontrou-se fora do que seria esperado para um valor de parâmetro de solubilidade. Verificou-se, então, se os parâmetros δ_D e δ_P apresentavam coerência quando comparados com os parâmetros de solubilidade dos solventes já se sabendo quais apresentavam solubilidade detectável do ácido acetilsalicílico.

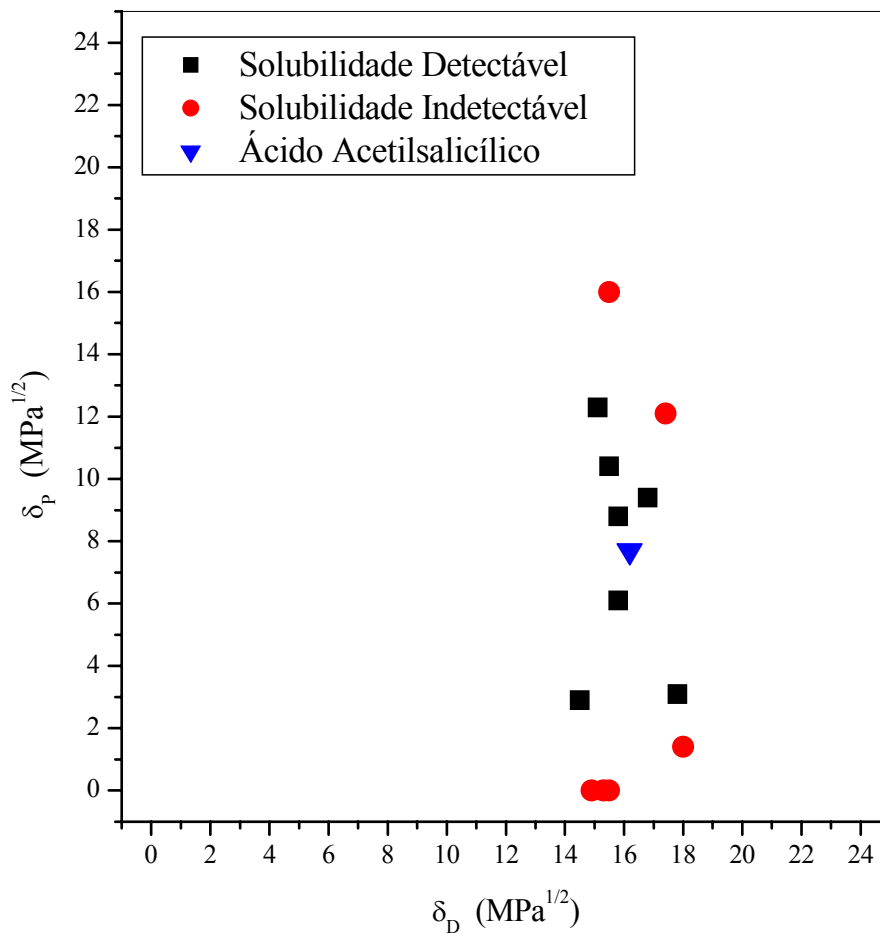


Figura 5.69 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_P dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico.

Podemos observar na figura 5.69 que, apesar de um único solvente classificado como indetectável estar presente nos arredores da região compreendida pela esfera, os valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_P apresentam coerência quando comparados aos dos solventes. Conforme descrito por Barra *et al* (1997) no caso do gráfico de δ_D versus δ_P , a região delimitada pela esfera de solubilidade, na realidade, é uma elipse de forma que a medida longitudinal seja dobro da transversal, o que origina o fator de correção 4 utilizado pelo autor para compor a superfície esférica e não uma superfície elíptica.

Entretanto, mesmo sem a constatação visual, fica evidente que o parâmetro δ_H encontra-se muito fora do valor esperado para que haja coerência no sentido de construir uma esfera de solubilidade para o ácido acetilsalicílico.

Em função disto adotou-se uma equação proposta por Hansen (2000) que nos informa o valor do parâmetro de solubilidade δ desde tenhamos as suas partes δ_D , δ_P e δ_H . Utilizando então a equação (71) foi possível determinar o valor de δ_H uma vez conhecendo os valores de δ obtidos neste trabalho para os solventes: etanol, acetona, propilenoglicol e álcool isopropílico.

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2$$

Apesar dos ajustes feitos para a Teoria das Soluções Regulares terem apresentado desvios percentuais médios consideráveis e a precisão da obtenção de seus parâmetros ter sido comprometida, deseja-se aqui unicamente obter uma idéia aproximada do valor deste parâmetro sem que seja necessário lançar mão de uma atribuição meramente visual de uma coordenada.

Os valores do parâmetro de solubilidade do ácido acetilsalicílico são, de $\delta = 24,86 \text{ MPa}^{1/2}$ nos ensaios com etanol, $\delta = 19,92 \text{ MPa}^{1/2}$ nos ensaios com acetona, $\delta = 23,63 \text{ MPa}^{1/2}$ nos ensaios com propilenoglicol e $\delta = 26,39 \text{ MPa}^{1/2}$ nos ensaios com álcool isopropílico.

Considerando uma média simples dos valores, adotou-se o valor do parâmetro de solubilidade para o ácido acetilsalicílico como sendo $\delta = 23,70 \text{ MPa}^{1/2}$.

De posse desse valor calculou-se o valor de δ_H como sendo $\delta = 15,51 \text{ MPa}^{1/2}$. De forma semelhante ao realizado com os demais parâmetros, verificou-se a consistência do valor obtido em comparação com os demais solventes. A comparação está ilustrada nas figuras 5.70 e 5.71.

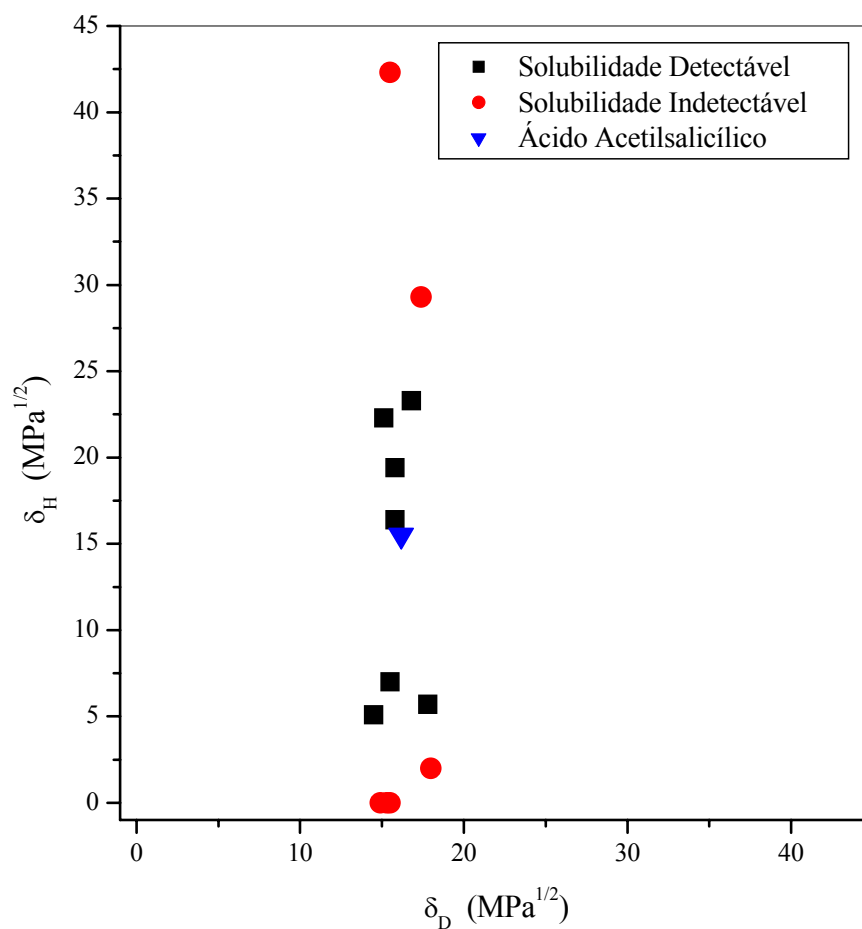


Figura 5.70 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_H dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico.

Em todos os casos, chamamos de consistência o fato das coordenadas dos parâmetros de solubilidade referentes ao ácido acetilsalicílico se encontrarem próximas às coordenadas dos solventes com o *status* de “detectável”.

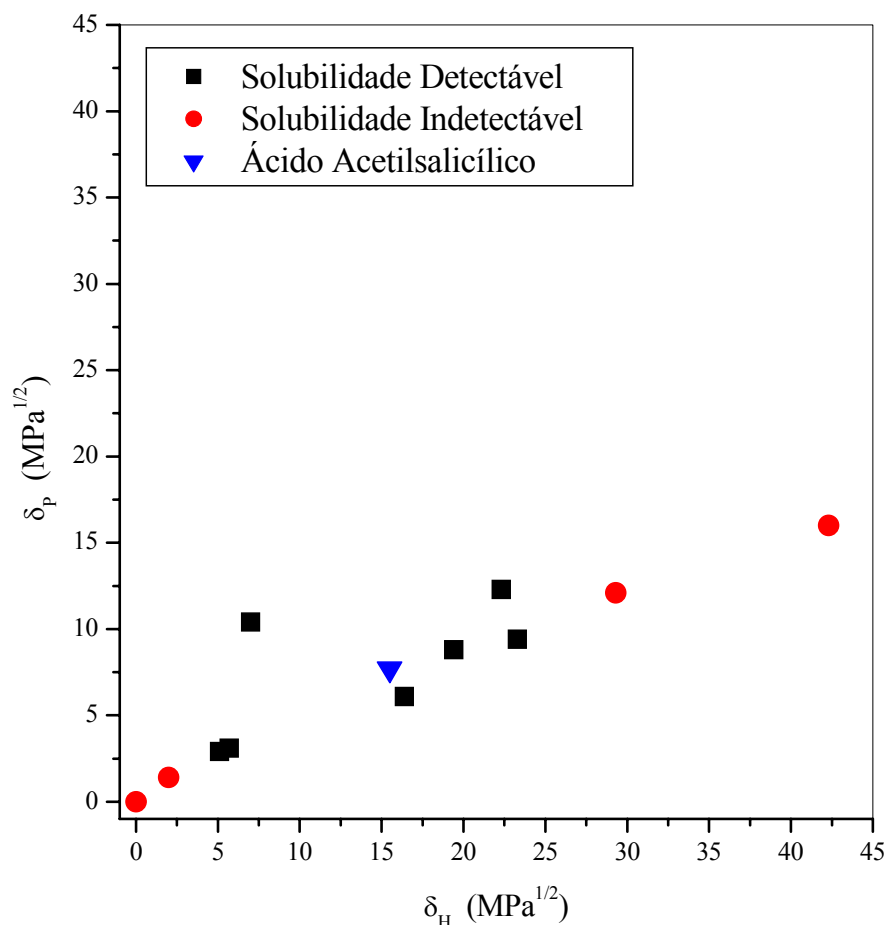


Figura 5.71 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_p e δ_H dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico.

Conforme observado nos gráficos das figuras 5.70 e 5.71 há conformidade no valor adotado para o parâmetro de solubilidade polar para o ácido acetilsalicílico de forma que, através das três coordenadas seja possível determinar uma esfera de solubilidade para o campo considerado no presente trabalho.

Outra informação que os gráficos das figuras 5.69, 5.70 e 5.71 nos fornece é que a região compreendida pelos solventes considerados “detectáveis” está muito próxima àquela dos solventes considerados “indetectáveis”.

Hansen (2000) sugere que se faça os gráficos envolvendo o parâmetro de solubilidade de dispersão δ_D com uma expansão de escala multiplicando-se toda ela por um fator 2 a fim de promover a visualização da região circular, projeção da esfera de solubilidade. Dessa forma pode-se alterar a escala para a determinação do raio da esfera de solubilidade.

Os gráficos das figuras 5.72, 5.73, 5.74 mostram as coordenadas dos parâmetros de solubilidade para o ácido acetilsalicílico e os solventes estudados alterando a escala do

parâmetro de solubilidade δ_D e o campo circular que engloba as coordenadas onde a solubilidade seria detectável.

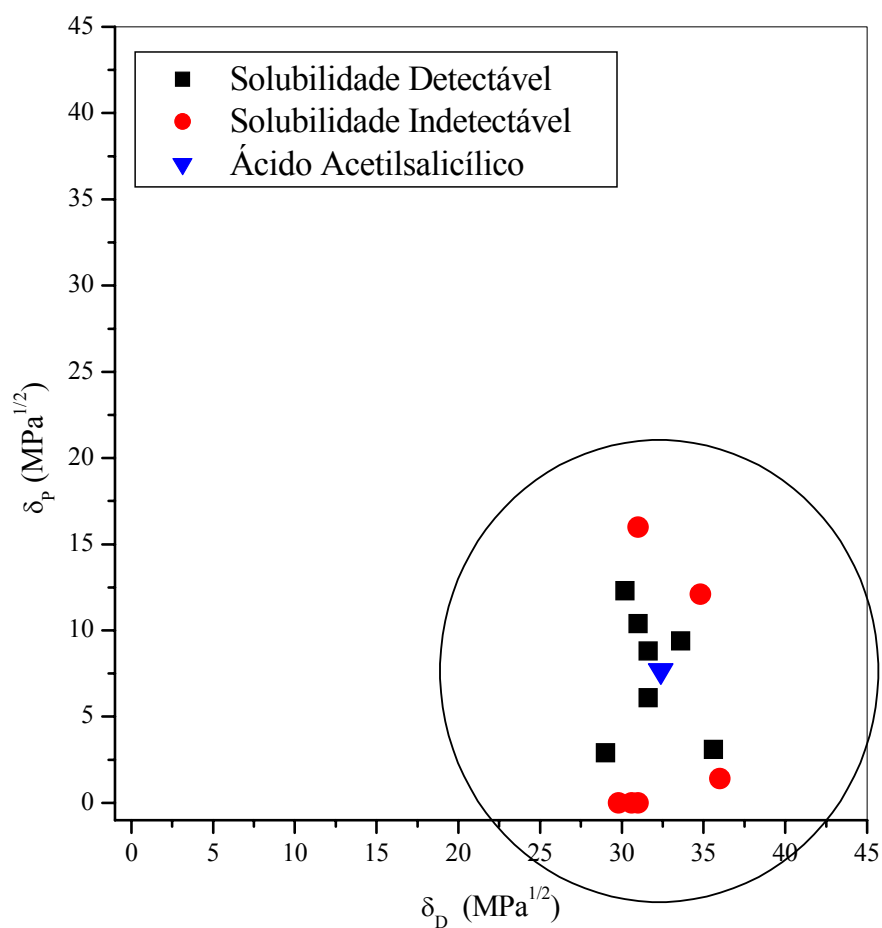


Figura 5.72 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_P dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico com a expansão da coordenada do parâmetro δ_D pelo fator 2 e o correspondente campo de solubilidade detectável.

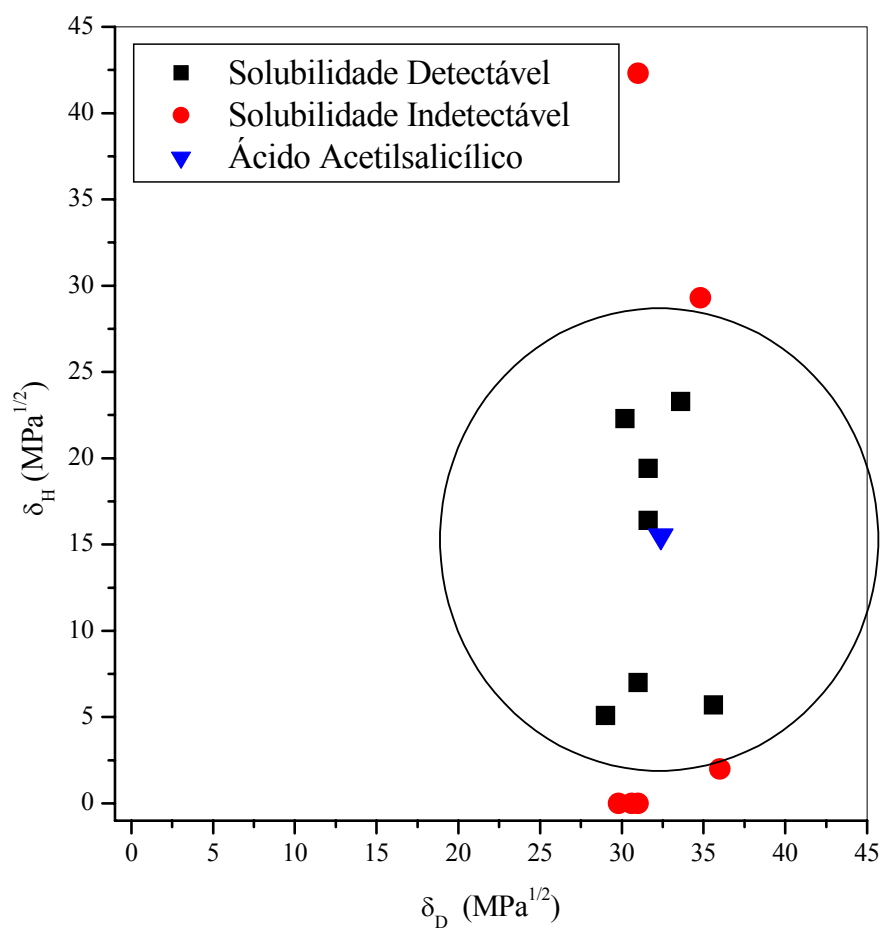


Figura 5.73 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_H dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico com a expansão da coordenada do parâmetro δ_D pelo fator 2 e o correspondente campo de solubilidade detectável.

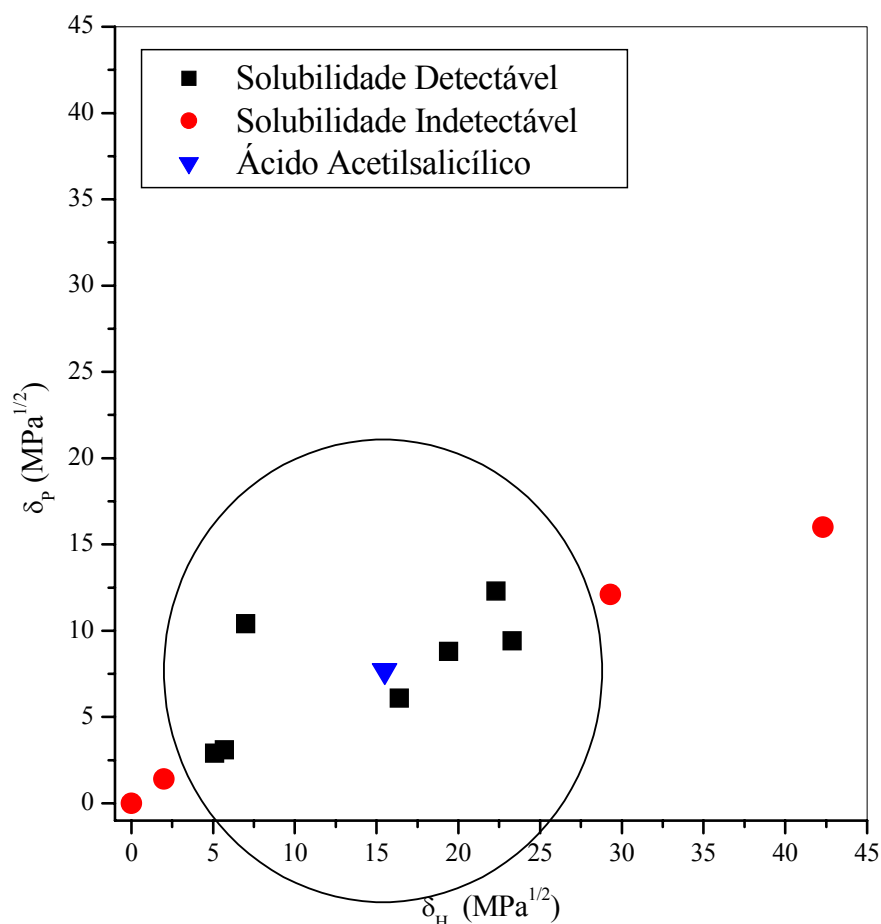


Figura 5.74 – Valores dos parâmetros de solubilidade δ_D e δ_P dos solventes em comparação com o ácido acetilsalicílico e o correspondente campo de solubilidade detectável.

Através dos gráficos das figuras 5.72, 5.73 e 5.74 foi possível, visualmente, determinar o raio da esfera, $R_0 = 26,8$. A visualização no gráfico da figura 5.72 parece um tanto confusa pois as coordenadas dos solventes de *status* indetectável encontram-se dentro do campo de solubilidade detectável. Entretanto cabe ressaltar que, por se tratar de uma projeção esférica, ocorre que esses pontos não estão efetivamente dentro da região esférica, mas sim imediatamente abaixo ou acima dessa região e, em função disso, parecem estar contidos no campo circular, o que não procede.

Cabe ressaltar também que o raio R_0 da esfera de solubilidade é um parâmetro variável em função do que se considera ao avaliar um solvente.

Pelas considerações feitas neste trabalho obteve-se a seguinte expressão como sendo a equação da esfera de solubilidade do ácido acetilsalicílico:

$$(Ra)^2 = 4(16,19 - \delta_{D1})^2 + (7,69 - \delta_{P1})^2 + (15,51 - \delta_{H1})^2 \quad (72)$$

Assim, conforme a equação (72) todo e qualquer solvente que apresentar $Ra \leq 26,8$ terá as coordenadas de seus parâmetros de solubilidade dentro da região de solubilidade detectável. Segundo Hansen (2000), quanto menor o valor do raio Ra de um determinado solvente, maior a solubilidade do soluto nesse dado solvente.

Utilizando o software MAPLE 9[®] foi possível obter a visualização da esfera de solubilidade para o ácido acetilsalicílico. A esfera encontra-se na figura 5.75.

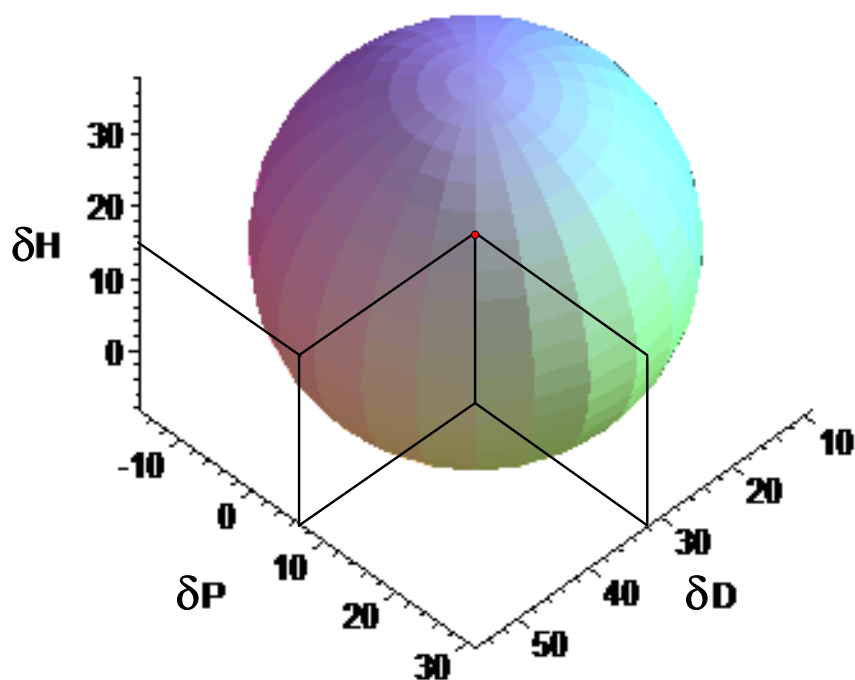


Figura 5.75 – Esfera de solubilidade para o ácido acetilsalicílico.

Através da esfera de solubilidade é possível ter uma idéia de qual solvente poderá solubilizar o ácido acetilsalicílico desde que seus parâmetros de solubilidade sejam conhecidos. Entretanto é válido ressaltar que a esfera apresenta apenas uma noção superficial sobre a possibilidade de determinado solvente ser capaz de solubilizar o AAS na temperatura de 25 °C.

Outras visualizações da mesma esfera estão ilustradas na figura 5.76

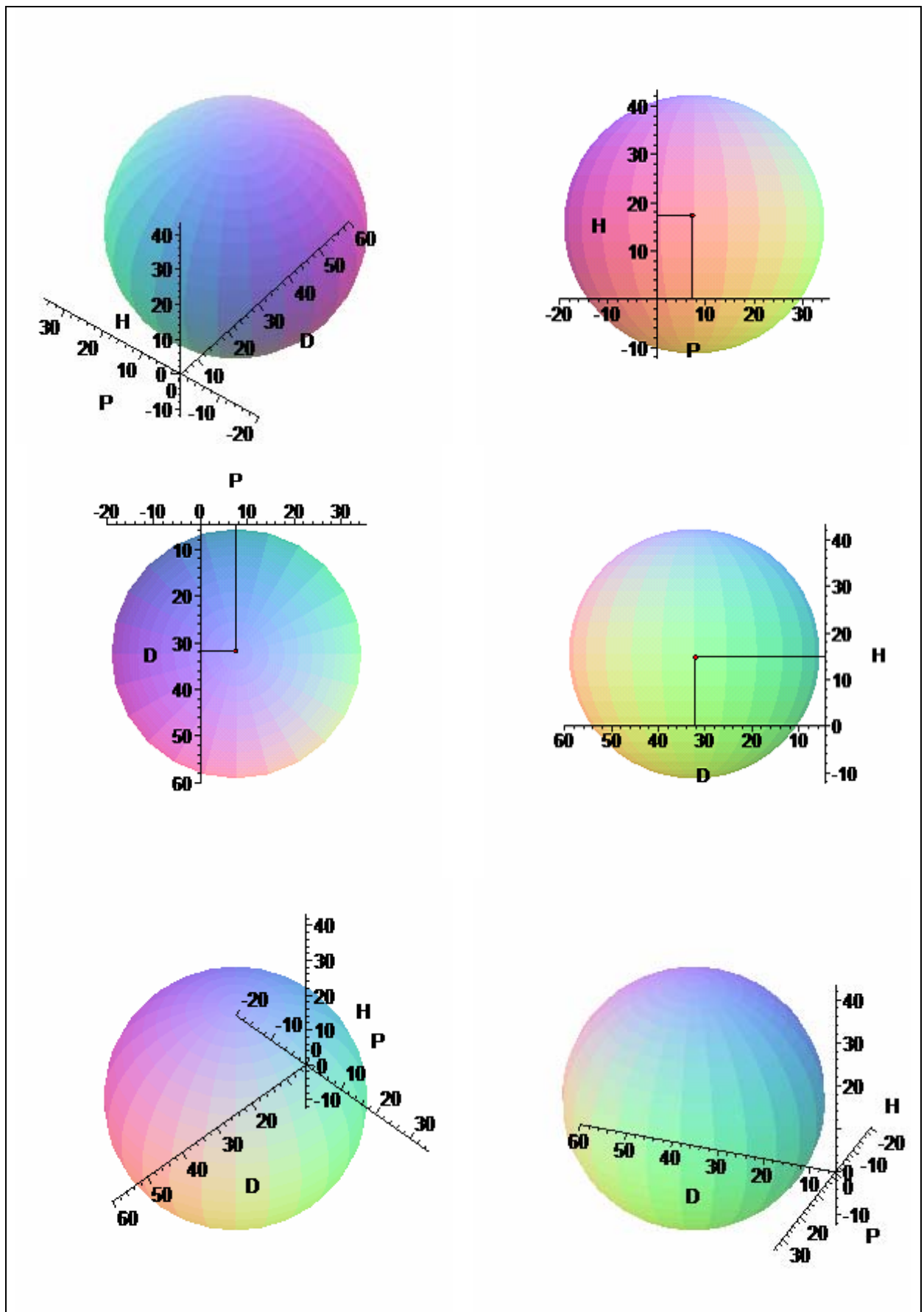


Figura 5.76 – Visualizações da esfera de solubilidade para o ácido acetilsalicílico sob diferentes perspectivas.

Vale a pena ressaltar que não existem parâmetros de solubilidade com valores negativos e o campo compreendido pela região negativa deve ser desconsiderado para posteriores análises. A rigor ele apenas completa o formato esférico sem, no entanto, fazer parte do que chamamos de campo de solubilidade detectável.

5.3 DECOMPOSIÇÃO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Para se verificar a consistência dos dados experimentais obtidos até o momento foram feitos ensaios para a determinação da decomposição do ácido acetilsalicílico durante o intervalo de tempo das coletas.

As figuras 5.79, 5.80 e 5.81 ilustram o resultado das coletas para o etanol, propilenoglicol e álcool isopropílico respectivamente. Utilizou-se a razão C/C_0 onde C é a concentração lida num determinado tempo, t , e C_0 é a concentração inicial da solução em questão.

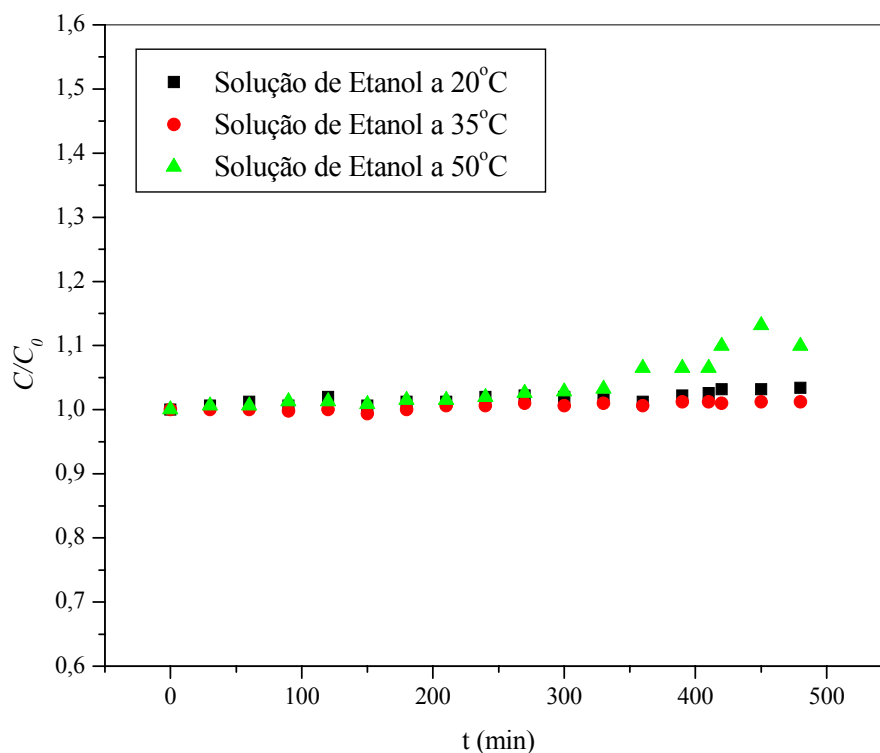


Figura 5.79 – Valores de C/C_0 para as soluções de ácido acetilsalicílico ao longo do tempo para as condições experimentais dos ensaios para a determinação das curvas de solubilidade tendo o etanol como solvente.

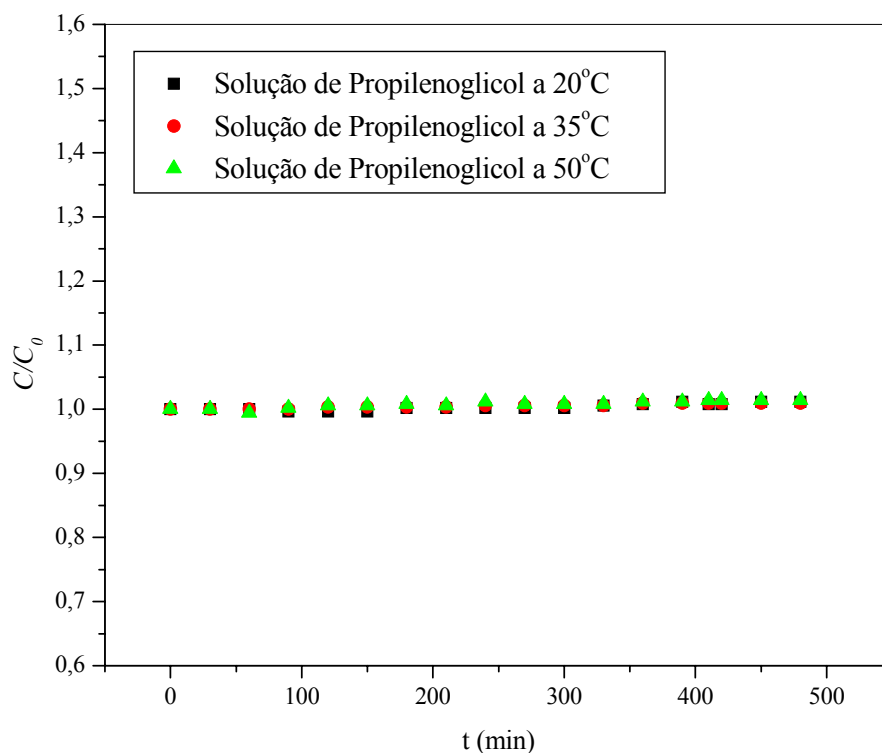


Figura 5.80 – Valores da concentração de ácido acetilsalicílico ao longo do tempo para as condições experimentais dos ensaios para a determinação das curvas de solubilidade tendo o propilenoglicol como solvente.

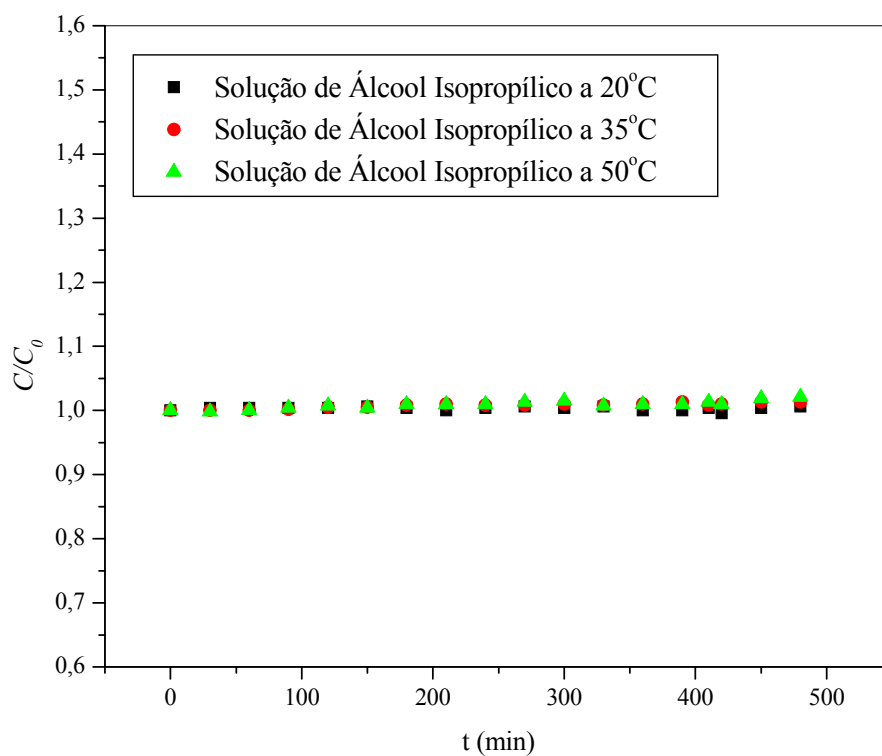


Figura 5.81 – Valores da concentração de ácido acetilsalicílico ao longo do tempo para as condições experimentais dos ensaios para a determinação das curvas de solubilidade tendo o álcool isopropílico como solvente.

As figuras 5.79, 5.80 e 5.81 mostram que durante os 480 min de agitação e nos três patamares de temperaturas escolhidos para estudo, a concentração de ácido acetilsalicílico não variou de maneira significativa em relação à concentração medida em $t = 0$ s.

Ager *et al.* (1985) verificaram a decomposição do ácido acetilsalicílico no intervalo de uma hora, mas os autores utilizaram um tratamento térmico a 155 °C, temperatura esta muito acima das utilizadas nos ensaios de solubilidade.

Pode-se admitir que dentro de uma margem de erro experimental válida, os valores de concentração aferidos correspondem à realidade sem que haja prejuízo dos dados experimentais pela decomposição do ácido acetilsalicílico durante os ensaios para a determinação das curvas de solubilidade para o etanol, o propilenoglicol e o álcool isopropílico.

6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que:

- a) Todas as curvas de solubilidade foram replicadas com baixos valores de desvios percentuais médios, o que sugere uma boa reprodutibilidade dos dados experimentais;
- b) O etanol apresentou os maiores valores de solubilidade para o ácido acetilsalicílico na faixa de temperaturas superior a 30 °C. Abaixo dessa faixa de temperatura a acetona apresentou os valores mais elevados;
- c) De uma forma geral, com exceção da água, o propilenoglicol apresentou os menores valores de solubilidade para o ácido acetilsalicílico para toda a faixa de temperatura estudada;
- d) A água apresenta valores muito baixos de solubilidade para o ácido acetilsalicílico frente aos demais solventes desse estudo. Além disso, os ensaios com água apresentam grandes fontes de erro experimental.
- e) A adição de água em etanol – na proporção 75% de etanol – favoreceu a solubilidade do ácido acetilsalicílico em relação ao solvente puro na faixa de temperaturas acima dos 30 °C;
- f) A adição de água em etanol – na proporção 50% de etanol – desfavoreceu a solubilidade do ácido acetilsalicílico em relação ao solvente puro em toda a faixa de temperatura estudada;
- g) A adição de água em acetona – na proporção 75% de acetona – favoreceu a solubilidade do ácido acetilsalicílico em relação ao solvente puro em toda a faixa de temperatura estudada, além de apresentar valores de solubilidade superiores a todos os outros solventes em toda a faixa de temperatura;
- h) O modelo modificado de Margules representou satisfatoriamente todos os dados experimentais de coeficiente de atividade do ácido acetilsalicílico nos solventes estudados para a faixa de temperatura compreendida. As correlações de ajuste apresentaram sempre valores acima de 0,83, podendo ser consideradas satisfatórias frente aos erros exponenciais associados aos ajustes dos parâmetros.
- i) O modelo de Van Laar apresentou problemas para a previsão dos valores de coeficiente de atividade, e conseqüentemente do comportamento da solubilidade, das soluções de ácido

acetilsalicílico nos solventes estudados em toda a faixa de temperatura salvo raras exceções, como no caso do álcool isopropílico, ainda que seus parâmetros tenham sido bem determinados em todos os casos.

- j) As correlações de ajuste para os parâmetros do modelo de Wilson apresentaram valores piores do que os observados no modelo de Van Laar e Margules. Entretanto, para o modelo de Wilson, a predição dos dados experimentais foi melhor do que a observada pelo modelo de Van Laar uma vez que seus desvios percentuais médios oscilaram entre 1,2% para o caso do etanol a 13,22% em relação ao álcool isopropílico. No modelo de Van Laar esse desvio oscilou entre 22,44% com a acetona e 34,79% com o propilenoglicol;
- k) Em comparação com os modelos de Margules, Van Laar, e Wilson, o modelo NRTL pode ser considerado mais preciso pois não apenas obteve bons valores de correlação para os ajustes de seus parâmetros como representou os dados experimentais com desvio percentual médio de no máximo 3,67%, valor este muito abaixo da maioria dos desvios obtidos pelos demais métodos. O modelo NRTL é, de todos os modelos estudados capazes de fornecer valores de coeficiente de atividade, o mais adequado;
- l) A Teoria das Soluções Regulares apresentou os valores mais baixos para as correlações de ajuste de seus parâmetros do que qualquer outro método para todos os solventes e, apesar de conseguir reproduzir os valores de solubilidade experimentais com alguma precisão, não deve ser utilizada como única via de se obter os valores de coeficiente de atividade de soluções de ácido acetilsalicílico, pois acredita-se que tais soluções não possuam os requisitos para serem tidas como Soluções Regulares;
- m) O modelo de Nývlt é bastante útil quando apenas os valores de solubilidade em equilíbrio a uma dada temperatura são requisitados e é bastante preciso na determinação desses valores, mas não é capaz de fornecer valores de coeficiente de atividade;
- n) O modelo UNIFAC não é adequado para representar o comportamento das soluções de ácido acetilsalicílico em etanol sem que haja, ao menos, uma modificação nos valores de contribuição dos grupos funcionais envolvidos, conforme citado por Peres e Macedo (1999).
- o) Os parâmetros de solubilidade do ácido acetilsalicílico para a elaboração da esfera de solubilidade apresentaram valores satisfatórios, pois compreendem a região delimitada pelo campo dos solventes cuja solubilidade do ácido acetilsalicílico foi considerada detectável;

-
- p) Os valores dos parâmetros de solubilidade para o ácido acetilsalicílico são $\delta_D = 16,19 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_P = 7,69 \text{ MPa}^{1/2}$ e $\delta_H = 15,51 \text{ MPa}^{1/2}$;
- q) Os ensaios de solubilidade realizados com os solventes: etanol, propilenoglicol e álcool isopropílico podem ser considerados válidos sob o ponto de vista da qualidade dos dados de solubilidade em função do fato de que não houve degradação considerável do ácido acetilsalicílico durante a determinação das curvas de solubilidade;

7. SUGESTÕES DE CONTINUIDADE

Como continuidade para o presente trabalho sugere-se:

- a) Avaliar a solubilidade do ácido acetilsalicílico em mais solventes;
- b) Testar outros modelos termodinâmicos para a determinação dos parâmetros de solubilidade;
- c) Estudar o comportamento do modelo UNIFAC quando se altera o valor da contribuição dos grupos funcionais OH;
- d) Estudar mais solventes para a elaboração de uma esfera de solubilidade mais robusta e mais completa;
- e) Verificar uma metodologia capaz de fornecer as análises de ácido acetilsalicílico para a acetona e verificar se ocorre a decomposição do ácido acetilsalicílico na faixa de temperatura na qual a curva de solubilidade foi obtida;
- f) Determinar a largura de zona metaestável das curvas de solubilidade deste trabalho e iniciar o estudo do processo de cristalização do ácido acetilsalicílico adequando as melhores técnicas para cada caso;

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGER, D. J.; ALEXANDER, S.; BHATTI, A. S.; BLACKBURN, J. S.; DOLLIMORE, D.; KOOGAN, T. S.; MOOSEMAN, K. A.; MUHVIC, G. M.; SIMS, B.; WEEB, V. J.; *Stability of Aspirin in Solid Mixtures*. Journal of Pharmaceutical Sciences, n.1, v.75, January, p.97-101, 1985.
- BARRA, J.; LESCURE, F.; DOELKER, E.; BUSTAMANTE, P. *The Expanded Approach to Solubility Parameters. Paracetamol and Citric Acid in Individual Solvents*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, n.49, p.644-651, 1997.
- BUSTAMANTE, P.; PEÑA, M. A.; BARRA, J. *Partial Solubility Parameters of Piroxicam and Niflumic Acid*. International Journal of Pharmaceutics, n.174, p.141-150, 1998.
- BUSTAMANTE, P.; PEÑA, M. A.; BARRA, J. *The Modified Extended Hansen Method to Determine Partial Solubility Parameters os Drugs Containin a Single Hydrogen Bonding Group ans Their SOdium Derivates: Benzoic Acid/ Na and Ibuprofen/ Na*. International Journal of Pharmaceutics, n.194, p.117-124, 2000.
- CARVALHO, R.B. *Munição Contra Dor, Febre e Inflamação*. Ciência Hoje, v.26, n.153, p.76-77, 1999.
- DERENZO, S.; *Cristalização do Ácido Adípico em Diferentes Solventes*. Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Departamento de Engenharia Química - São Carlos: UFSCar, 2003, p. 180. (tese)
- EDWARDS, L.J.; *The Hydrolysis of Aspirin – Determination of the Thermodynamic Dissociation Constant and a Study of the Reaction Kinetics by Ultra-Violet Spectrophotometry*. Journal of Chemical Society, v.127, n.2771, p.723-735, 1950.
- FLOREY, K. *Acetilsalicylic Acid*. Analytical Profiles of Drug Substances v.8, Academic Press Inc: London, 1979.

- GMEHLING, J., LI, J.; MARTIN, S.; *A Modified UNIFAC Model. 2 Present Parameter Matrix and Results for Different Thermodynamic Properties*. Industrial Chemical Engineering Reserach, n.32, p.178-193, 1993.
- GMEHLING, J. *Potencial of ThermodynamicTools (Group Contribution Methods, Factual Data Banks) For the Development os Chemical Processes*. Fluid Phase Equilibria, n.210, p.161-173, 2003.
- GREMIÃO, M. P. D.; *Estabilidade do Ácido Acetilsalicílico em Preparações Farmacêuticas Líquidas*. São Paulo, Curso de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos – USP, 1986. 131. (dissertação)
- HAMER, W. E.; PHILIPS, G. V. *Aspirin Crystallization*. United States Patent Office n. 2.890.240 Monsanto Chemicals Limited: London 1959
- HANSEN, C. M. *Hansen Solubility Parameters – A User’s Handbook*. New York. Boca Raton, p.-208, 2000.
- HANSEN, C. M. *The Tree Dimensional Solubility Parameter – Key to Paint Component Affinities: I. Solvents, Plasticizers, Polymers and Resins*. Journal of Paint Technology, v.39, n.505, p.104-117, February, 1967.
- KIRKLIN, D. R. *Enthalpy of Combustion of Acetylsalicylic Acid*. Journal of Chemical Thermodynamics, n.32, p.701-709, 2000.
- NÝVLT, J.; HOSTOMSKÝ, J.; GIULIETTI, M. *Cristalização*. Brasil. Editora da UFSCar, 2001. p-160.
- PERES, A. M.; MACEDO, A. E. *Prediction of Thermodynamic Properties Using a Modified UNIFAC Model: Application to Sugar Industries Systems*. Fluid Phase Equilibria, n.158-160, p.391-399, 1999.
- PERES, A. M.; MACEDO, A. E. *Thermodynamic Properties of Sugar in Aqueous Solutions: Correlation and Prediction Using Modified UNIFAC Model*. Fluid Phase Equilibria, n.123, p.71-95, (1996).

PRAUSNITZ, J. M.; LICHTENTHALER, R. N.; GOMES de AZEVEDO, E. *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*. Second Edition, Prentice-Hall Inc, Englewood, USA, 1986.

RUCKENSTEIN, E.; SHULGIN, I. *Solubility of Hydrophobic Organic Pollutants in Binary and Multicomponent Aqueous Solvents*. Environment Science Technology, v.39, n.6, p.1623 -1631, 2005.

SAFAEEFAR, P.; ANG, H.M.; KURAMOUCI, H.; ASAKUMA, Y.; MAEDA, K.; TADE, M.O.; FUKUIT, K. *Measurement and correlation of the solubility of $MnSO_4 \cdot H_2O$ in ethanol + water + $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ solutions*. Fluid Phase Equilibria, v.250, n. 1-2, p. 64-69, December, 2006.

SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C. *Introdução à Termodinâmica da Engenharia Química*. Terciera Edição, trad. Horário Macedo, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brasil, 1980.

STARZAK, M.; MATHLOUTHI, M. *Temperature dependence of water activity in aqueous solutions of sucrose*. Food Chemistry, v. 96, n. 3, p. 346-370, June, 2006.

<http://www.njcmr.org/distils/lab/aspirins/Aspstimeline.html>: NJCMR – The New Jersey Center for Multimedia Research.

ANEXOS

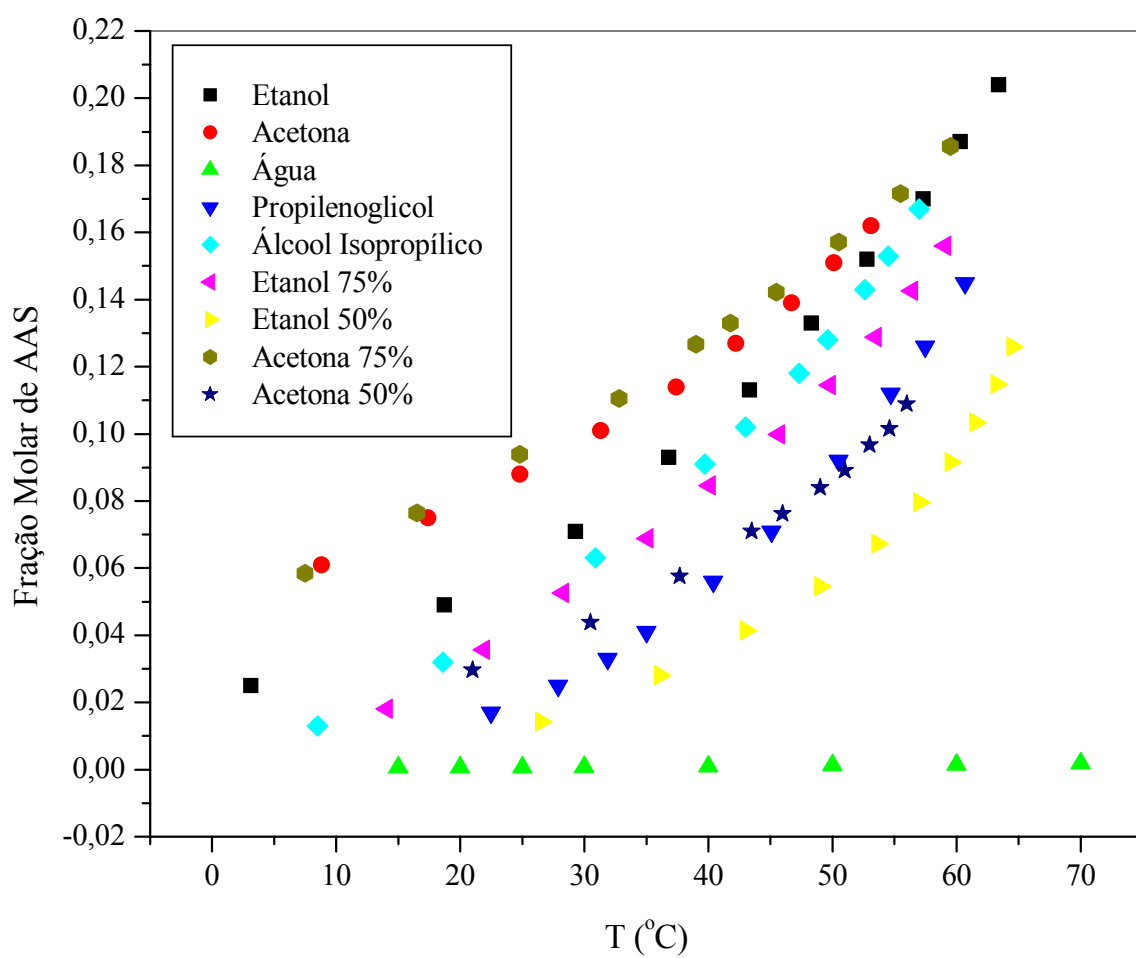


Figura A1 – Comparação entre as curvas médias de solubilidade do ácido acetilsalicílico para todos os solventes.

Tabela A1 - Valores para os ajustes dos parâmetros termodinâmicos e suas correlações.

Modelos	Parâmetros	Solventes	
		Valor	R ²
ETANOL			
Margules	A	-6104,1	0,883
	B	7089,7	
Van Laar	A'	3,537	0,91
	B'	0,051	
Wilson	a	0,255	0,975
	w	0,413	
	m	3,392	
	n	2,558	
NRTL	τ_{12}	3,524	0,919
	α_{12}	4,999	
	τ_{21}	0,848	
RST	δ	24,86	0,23
Nývlt	N ₁	27,77	0,9999
	N ₂	-2500,9	
	N ₃	-8,323	
ACETONA			
Margules	A	3553,63	0,976
	B	-4583,41	
Van Laar	A'	-0,847	0,975
	B'	-0,078	
Wilson	a	0,432	0,956
	w	1,217	
	m	-4,364	
	n	-2,322	
NRTL	τ_{12}	-0,848	0,975
	α_{12}	-11,486	
	τ_{21}	-0,208	
RST	δ	19,92	0,07
Nývlt	N ₁	-21,826	0,9992
	N ₂	198,465	
	N ₃	8,125	
PROPILENOGLICOL			
Margules	A	-16830,1	0,931
	B	20196,51	
Van Laar	A'	1,982	0,997
	B'	0,161	
Wilson	a	0,171	0,874
	w	0,249	
	m	3,614	
	n	2,228	
NRTL	τ_{12}	2,046	0,9989
	α_{12}	1,644	
	τ_{21}	1,644	
RST	δ	23,63	0,23
Nývlt	N ₁	207,23	0,9999
	N ₂	-11755,4	
	N ₃	-68,5	
2-PROPANOL			
Margules	A	-15503,0	0,855
	B	17985,0	
Van Laar	A'	0,184	0,999
	B'	0,081	
Wilson	a	0,244	0,874
	w	0,309	
	m	2,540	
	n	2,565	
NRTL	τ_{12}	2,539	0,992
	α_{12}	5,285	
	τ_{21}	0,655	
RST	δ	26,38	0,24
Nývlt	N ₁	255,46	0,998
	N ₂	-13368,5	
	N ₃	-85,663	

Tabela A2 - Valores dos desvios percentuais médios para cada ajuste feito sobre os dados experimentais de solubilidade.

Modelos	Desvio médio (%)			
	Etanol	Acetona	Propilenoglicol	2-Propanol
Margules	4,17	0,77	7,82	11,02
Van Laar	31,73	22,44	34,79	31,17
Wilson	2,20	1,21	11,71	13,22
NRTL	3,67	0,94	1,04	2,52
RST	10,53	14,94	23,87	27,68
Nývlt	0,54	0,67	0,68	3,26
UNIFAC	56,5	3,40	62,89	72,08
Ideal	57,85	13,92	80,51	77,52