



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
ENG07053 - TRABALHO DE DIPLOMAÇÃO EM
ENGENHARIA QUÍMICA



Predição da solubilidade de compostos orgânicos (fármacos e similares) com diferentes solventes

Autor: Guilherme Braganholo Flôres

Orientador: Rafael de Pelegrini Soares

Co-orientadora: Paula Bettio Staudt

Sumário

Agradecimentos	iv
Resumo	v
Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de Símbolos	viii
Lista de Abreviaturas e Siglas	ix
1 Introdução	1
2 Revisão Bibliográfica	2
2.1 Modelo F-SAC	3
2.2 Equilíbrio sólido-líquido	5
3 Procedimento computacional	5
3.1 Propriedades dos sólidos puros e dados experimentais	6
3.2 Grupos funcionais envolvidos para o estudo	7
3.3 Solventes selecionados	8
3.4 Otimização de parâmetros	9
4 Resultados e Discussão	10
5 Conclusões e Trabalhos futuros	16
6 Referências	17

Agradecimentos

Primeiramente agradeço aos meus pais e meu irmão pelo incentivo e paciência que tiveram comigo durante o curso;

Aos meus avós, tios, tias primos e primas que sempre me incentivaram aos estudos;

Ao meu orientador professor Dr. Rafael Soares que sempre esteve presente e acessível quando necessário, por todas as orientações recebidas durante todo o tempo em que trabalhamos juntos e por desempenhar tão bem seu papel como professor;

À minha co-orientadora professora Dra. Paula Bettio Staudt pelo auxílio neste e em outros trabalhos;

Aos colegas de faculdade, convivência e companheirismo;

Aos amigos do LASIM/LVPP (Jéssica, Renata, Cleiton, João Igor e Luiz Felipe), pelo auxílio, convivência e companheirismo;

Ao DEQUI por proporcionar conhecimento e disponibilizar sua estrutura não só para trabalhos, mas também para a convivência e integração dos alunos.

Resumo

No presente trabalho o modelo F-SAC (*Functional-SegmentActivityCoefficient*) foi calibrado e avaliado na predição de equilíbrio sólido-líquido (SLE). Para esta investigação, foram utilizados 10 diferentes solutos (fármacos e similares) de importância industrial (ácido benzoico, hidroquinona, ibuprofeno, paracetamol, ácido salicílico, ácido (p-hidroxifenil)-acético, ácido p-hidroxi-benzoico, m-hidroxi-benzoico, ácido p-metil-benzoico e antraceno) em 29 solventes com diferentes caracteres de polaridade e formação de ligação de hidrogênio, totalizando 480 pontos experimentais de misturas de equilíbrio binário sólido líquido e 224 de misturas ternárias. Os parâmetros de solutos e solventes foram ajustados utilizando dados experimentais de equilíbrio sólido-líquido binário, coeficiente de atividade em diluição infinita e equilíbrio líquido-vapor, resultando no ajuste de 236 parâmetros. Os resultados obtidos foram promissores quando comparados aos dados experimentais, indicando que o estudo deve ser aprofundado.

Palavras-chave: modelo F-SAC, equilíbrio sólido-líquido, solubilidade.

Lista de Figuras

Figura 2.1: Representação de duas moléculas em um condutor (a) e em contato (b).....	4
Figura 3.1: Superfície e cargas induzidas das moléculas geradas pelo MOPAC, respectivamente para o ácido p-hidroxi benzoico e ibuprofeno.	6
Figura 3.2: Em ordem, a estrutura molecular de ácido benzoico, hidroquinona, ácido p-hidroxi-benzoico e paracetamol.	6
Figura 3.3: Em destaque, os grupos funcionais arbitrados no presente trabalho.	8
Figura 4.1: Diagonal do logaritmo natural da solubilidade experimental vs. a solubilidade calculada pelo modelo para todas as misturas utilizadas na estimação dos parâmetros. As linhas tracejadas superior e inferior representam, respectivamente, uma unidade de logaritmo natural para mais e para menos.	11
Figura 4.2: Diagonal do logaritmo natural do coeficiente de atividade em diluição infinita experimental vs. calculado pelo modelo F-SAC.....	12
Figura 4.3: Diagonal do logaritmo natural do coeficiente de atividade em diluição infinita experimental vs. calculado pelo modelo UNIFAC (Do).....	12
Figura 4.4: Diagonal da composição da substancia i no vapor experimental vs. calculado utilizando o modelo F-SAC para o calculo do coeficiente de atividade.	13
Figura 4.5: Diagonal do logaritmo natural da solubilidade experimental vs. a solubilidade calculada pelo modelo F-SAC.....	13
Figura 4.6: Diagrama de Van'tHoff para as misturas de antraceno (x_1) n-heptano(x_2) (esquerda) e antraceno (x_1) tolueno (x_2) (direita) dados experimentais de Al-Sharrah et al. (2002)).....	14
Figura 4.7: Isoterma de equilíbrio sólido líquido para a mistura de antraceno x_1 , tolueno x_2 e n-heptano x_3 a 293K (dados experimentais de Al-Sharrah et al. (2002)).	14
Figura 4.8: Diagonal das misturas que contem o grupo $\text{CH}_2\text{-COOH}$ no soluto.	15
Figura 4.9: Diagonal de todas as misturas que contem o grupo AC-COOH no soluto.	15

Lista de Tabelas

Tabela 3.1: Propriedades físico-químicas dos solutos selecionados.	7
Tabela 3.2: Lista dos grupos utilizados na representação dos solutos	8
Tabela 4.1: Resultados dos valores de R^2 e AAD para cada tipo de dado utilizado na estimação dos parâmetros.	11

Lista de Símbolos

x_i - Fração molar do componente i na fase líquida

γ_i - Coeficiente de atividade do componente i

T_m - Temperatura de fusão do componente i

$\Delta H_m(T_m)$ - Entalpia de fusão do componente i

$\Delta C_{p_m}(T_m)$ - Diferença da capacidade calorífica do sólido e do líquido sub-resfriado do componente i na temperatura de fusão

R - Constante universal dos gases

Lista de Abreviaturas e Siglas

AAD – Average Absolute Deviation

COSMO-RS – Conductor like Screening Model for Real Solvents

COSMO-SAC – Conductor-like Screening Model – Segment Activity Coefficient

F-SAC – Functional-Segment Activity Coefficient

IDAC – Infinite Dilution Activity Coefficient

LLE – Liquid-Liquid Equilibrium

NRTL-SAC – Non-Random Two-Liquid – Segment Activity Coefficient

SLE – Solid-Liquid Equilibrium

UNIFAC – UNIQUAC Functional-group Activity Coefficient

UNIFAC (Do) – UNIQUAC Functional-group Activity Coefficient (Dortmund)

VLE – Vapor-Liquid Equilibrium

1 Introdução

A solubilidade de compostos sólidos é uma variável muito importante no projeto, otimização e operação de processos de purificação da indústria de química fina, tais como cristalização e precipitação de fármacos (BOUILLLOT et al. 2013a; GMEHLING et al. 1978). A técnica usual para a predição da solubilidade de sólidos utiliza propriedades termodinâmicas do soluto de interesse e o coeficiente de atividade da substância na solução líquida, sendo este o mesmo coeficiente vastamente estudado para a predição de equilíbrio líquido-líquido (LLE) e líquido-vapor (VLE). Porém, quando os modelos clássicos desenvolvidos para VLE e LLE são aplicados para prever a solubilidade de sólidos (equilíbrio sólido-líquido – SLE), resultados menos confiáveis usualmente são encontrados (BOUILLLOT et al. 2011).

Em trabalhos recentes, Bouillot et al. (2013a) e Bouillot et al. (2013b) relatam a dificuldade encontrada na predição da solubilidade de compostos orgânicos (fármacos e similares), também observada por Gracin & Rasmuson (2002), Gracin et al. (2002), Mota et al. (2009) e Hahnenkamp et al. (2010). Esta dificuldade está possivelmente associada à complexidade das moléculas envolvidas, que são capazes de formar interações de diferentes magnitudes (como por exemplo, eletrostáticas, dipolo-dipolo, ligação de hidrogênio, etc.). No trabalho de Bouillot et al. (2013a), foi testada a capacidade preditiva do modelo COSMO-SAC 2007 e 2010 (variações do modelo COSMO-RS) quando aplicados na predição da solubilidade de fármacos. Os autores encontraram resultados razoáveis conseguindo prever uma solubilidade próxima da experimental e mostrando que o refinamento do modelo, desde sua versão original, trouxe uma maior precisão da predição da dependência da solubilidade com a temperatura. Porém, a precisão das predições ainda não é suficiente para muitas aplicações industriais. Neste sentido, o modelo conhecido como F-SAC (SOARES & GERBER 2013) usualmente produz resultados com uma precisão maior que os modelos tipo COSMO-RS, porém com uma maior dependência de dados experimentais. F-SAC (*Functional-Segment Activity Coefficient*) é um modelo do tipo COSMO-RS que utiliza a contribuição de grupos para os cálculos de coeficiente de atividade. Em Soares et al. (2013) o modelo foi estendido para misturas associativas, contando também com contribuições para as ligações de hidrogênio que podem ocorrer dentro da mistura. No presente trabalho, a aplicação do modelo F-SAC na predição da solubilidade de fármacos e substâncias relacionadas é investigada. Os resultados obtidos estiveram em boa concordância com os dados experimentais para a maioria das misturas investigadas, incluindo a predição da dependência da solubilidade com a temperatura, indicando a utilidade do método para cálculos de SLE.

2 Revisão Bibliográfica

A solubilidade de compostos sólidos é uma variável muito importante no projeto, otimização e operação de processos de purificação da indústria de química fina, tais como cristalização e precipitação de fármacos (BOUILLOT et al. 2013a; GMEHLING et al. 1978). Porém, a determinação experimental da solubilidade nem sempre é possível por causa da pequena quantidade de produto disponível nos primeiros estágios de desenvolvimento de um fármaco (BOUILLOT et al. 2011). Além disso, deve ser considerado o tempo, o custo e os riscos inerentes das condições de operação extremas e/ou tóxicas dos produtos químicos utilizados durante os experimentos (HSIEH et al. 2010).

Usualmente, a técnica para a predição da solubilidade de sólidos utiliza propriedades termodinâmicas do soluto de interesse e o coeficiente de atividade da substância na solução líquida (HAHNENKAMP et al. 2010). Este coeficiente de atividade é o mesmo vastamente empregado para a predição de equilíbrio líquido-vapor (*Vapor-Liquid Equilibria* – VLE) e líquido-líquido (*Liquid-Liquid Equilibria* – LLE) (FLÔRES et al. 2013). Porém, quando os modelos clássicos desenvolvidos para VLE e LLE são aplicados para prever a solubilidade de sólidos (*Solid-Liquid Equilibria* – SLE), resultados menos confiáveis usualmente são encontrados (BOUILLOT et al. 2011).

Gracin et al. (2002) analisaram e discutiram os limites do modelo UNIFAC e as equações de equilíbrio usadas para o cálculo do SLE de misturas contendo ácido benzoico, ácido p-amino benzoico, ácido p-hidroxi benzoico, ácido fenil-acético, ácido p-hidroxi fenil acético, ácido p-amino fenil acético, paracetamol, ibuprofeno, e trans-estilbeno, mas não se concentraram na dependência da temperatura e na comparação com outros modelos. Neste estudo concluíram que as predições não foram suficientemente acuradas para o cálculo da solubilidade, porém o modelo ainda pode ser utilizado para um cálculo preliminar do equilíbrio.

Mullins et al. (2008) mostraram que o modelo COSMO-SAC pode ser utilizado para o cálculo da solubilidade *a priori* (em que nenhum dado experimental é levado em conta) de sistemas contendo ácido benzoico, ácido 4-aminobenzoico, teofilina, methylparaben, acetaminofeno, aspirina, sulfadiazina, efedrina, cânfora, lidocaína, piroxicam, morfina, estrona, estriol, testosterona, haloperidol e hidrocortisona. Porém, os resultados encontrados pelos autores não se mostraram acurados o suficiente para fins práticos. Mullins et al. (2008) também comparou os resultados com o modelo NRTL-SAC ajustado pelos autores.

Mota et al. (2009) fizeram uso do modelo NRTL-SAC (modelo semi-preditivo) para a predição de SLE de paracetamol, alopurinol, budesonida e efurosemida, encontrando resultados promissores, mas não comparou os resultados obtidos com outros modelos. Mais recentemente, Hahnenkamp et al. (2010) compararam os modelos UNIFAC, UNIFAC(Do) e COSMO-RS para o cálculo da solubilidade de aspirina e ibuprofeno com diferentes solventes e observaram que o modelo UNIFAC(Do) é o mais capaz de prever o equilíbrio de fases desses sistemas.

No trabalho de Bouillot et al. (2011), foram coletados e disponibilizados os dados necessários para o cálculo do SLE (como será visto na Seção 2.2) dos solutos puros (ibuprofeno, paracetamol, ácido salicílico, ácido benzoico, antraceno e ácido 4-amino-benzóico). Também, comparando com dados de solubilidade encontrados na literatura,

foram analisados os modelos preditivos UNIFAC, UNIFAC(Do) e COSMO-SAC e o modelo semi-preditivo NRTL-SAC, na predição de solubilidade dos mesmos solutos com 25 solventes. Os autores concluíram que nenhum dos modelos estudados está apto a prever o equilíbrio sólido-líquido com a precisão necessária, mesmo considerando os erros e imprecisões dos dados experimentais e propriedades dos componentes puros utilizadas. Mais recentemente, Bouillot et al. (2013a) compararam três versões do modelo COSMO-SAC: a versão original (LIN et al. 2004), a versão 2007 (WANG et al. 2007) e a versão 2010 (HSIEH et al. 2010). Os autores concluíram que os modelos mais recentes retornaram valores de solubilidade mais próximos da realidade, tanto na dependência do equilíbrio com a temperatura, quanto com misturas de solventes, principalmente com a versão 2010. Porém, os modelos estudados continuam apresentando problemas para a representação de interações moleculares mais complexas, como por exemplo, ligação de hidrogênio e dipolo-dipolo, e interações muito pequenas.

Bouillot et al. (2013a) e Bouillot et al. (2013b) relatam a dificuldade encontrada na predição da solubilidade de compostos orgânicos, também observada por Gracin & Rasmuson (2002), Gracin et al. (2002), Mota et al. (2009) e Hahnenkamp et al. (2010), possivelmente pela complexidade das moléculas envolvidas, que são capazes de formar interações de diferentes intensidades em uma mesma solução, como por exemplo, eletrostáticas, dipolo-dipolo, ligação de hidrogênio, etc. Estes autores também discorrem sobre os diversos avanços com relação à predição de VLE e LLE, contudo modelos eficientes para SLE, ainda são escassos, mesmo considerando modelos de ajuste não preditivos.

2.1 Modelo F-SAC

No modelo F-SAC, bem como em todas as variantes UNIFAC e COSMO-RS, o coeficiente de atividade γ_i é calculado como função da temperatura e composição do sistema pela soma de uma contribuição combinatorial e uma contribuição residual:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^{\text{comb}} + \ln \gamma_i^{\text{res}} \quad (2.1)$$

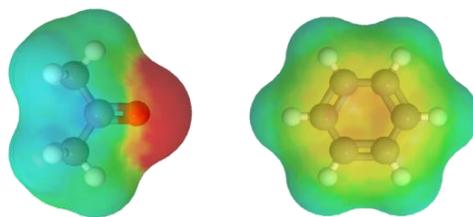
O primeiro termo considera diferenças de forma e tamanho da molécula do componente i , sendo uma função da composição do sistema, volume e área superficial de cada grupo. O volume de cada grupo é obtido conforme descrito por Gerber & Soares (2013) e a área de cada grupo é obtida por ajuste de dados experimentais, partindo de um valor inicial para o ajuste obtido pelo método COSMO, também descrito em Soares & Gerber (2013). A contribuição combinatorial do modelo F-SAC foi originalmente desenvolvida por Soares (2011) para ser utilizada com os modelos tipo COSMO-SAC (LIN & SANDLER 2002).

A segunda parte (residual) representa as interações moleculares presentes na solução. A contribuição residual é idêntica à utilizada no modelo COSMO-SAC, que por sua vez é uma variação do modelo COSMO-RS. Nos modelos COSMO-RS, a contribuição residual é calculada com base em uma teoria de superfícies de contato, onde cada *trecho* ou *contato* da superfície da molécula apresenta uma carga aparente e a energia entre dois contatos de cargas σ_m e σ_n é dada por:

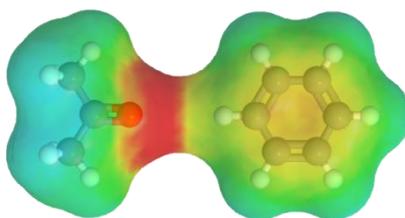
$$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n) = \frac{\alpha'(\sigma_m + \sigma_n)^2}{2} + \frac{E^{HB}(\sigma_m, \sigma_n)}{2} \quad (2.2)$$

onde α' é uma constante universal do modelo e a energia de ligação de hidrogênio $E^{HB}(\sigma_m, \sigma_n)$ é um parâmetro binário.

Para o cálculo da carga superficial de uma molécula, primeiramente cada molécula é considerada dentro de uma cavidade imersa em um condutor perfeito, como demonstrado na Figura 2.1a. Nesta situação hipotética, as cargas de superfície aparente podem ser calculadas usando o método COSMO. Este é um método numérico em que a superfície da cavidade deve ser discretizada em segmentos ou trechos antes da solução numérica efetiva. Resultados típicos para as cargas de superfície aparente estão descritos no trabalho de Gerber & Soares (2013). Em essência, o que o modelo considera é a diferença energética entre dois segmentos de superfície em contato, com relação ao seu contato inicial em um condutor perfeito. A Figura 2.1b representa um dos contatos possíveis entre as moléculas de acetona e benzeno. Devemos observar que, para cada contato entre duas moléculas, o condutor está parcialmente excluído. Finalmente, podemos imaginar que cada molécula inicialmente imersa em um condutor é gradualmente colocada em contato com outras moléculas até que o estado real solução é alcançado, onde não há condutor entre as moléculas (SOARES & GERBER 2013).



(a) Acetona e benzeno imersos em um condutor perfeito



(b) Um dos contatos possíveis entre acetona e benzeno com o condutor parcialmente excluído

Figura 2.1: Representação de duas moléculas em um condutor (a) e em contato (b).

Assim, utilizando termodinâmica estatística, o modelo calcula qual é a probabilidade para cada um dos pares de contatos possíveis. Este cálculo é função da composição da mistura e da temperatura do sistema. Este cálculo de probabilidades resulta no valor do coeficiente de atividade de cada uma das substâncias dentro da mistura. Mais detalhes podem ser encontrados em Soares & Gerber (2013) e Soares et al. (2013).

2.2 Equilíbrio sólido-líquido

Uma condição necessária para o equilíbrio de fases é a igualdade de potencial químico de todas as substâncias i envolvidas em todas as fases presentes. No caso do equilíbrio sólido-líquido (SLE), a fração molar x_i do soluto na solução quando em equilíbrio termodinâmico é conhecida como a solubilidade do soluto. Com o desenvolvimento da igualdade de potenciais químicos, assumindo que o sólido precipitado encontra-se puro, a solubilidade pode ser determinada em termos do coeficiente de atividade do soluto i em solução γ_i e de propriedades termodinâmicas do soluto puro, da seguinte forma (KORETSKY, 2007):

$$\ln(x_i\gamma_i) = \frac{\Delta H_m(T_m)}{R} \left(\frac{1}{T_m} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta C_{p_m}(T_m)}{R} \left(\ln\left(\frac{T_m}{T}\right) - \frac{T_m}{T} + 1 \right) \quad (2.3)$$

onde $\Delta H_m(T_m)$ é a entalpia de fusão na temperatura de fusão T_m e $\Delta C_{p_m}(T_m)$ é diferença entre a capacidade calorífica do líquido sub-resfriado e do sólido, ambos em base molar.

Devido a sua usual pequena magnitude e dificuldade de medição, o $\Delta C_{p_m}(T_m)$ é frequentemente desconsiderado, sem perda significativa de precisão, resultando em:

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

Assim, para o cálculo da solubilidade, um modelo de coeficiente de atividade do componente i em solução deve ser utilizado. No presente trabalho, o cálculo de γ_i foi executado com o modelo F-SAC.

Pela indisponibilidade de dados de capacidade calorífica, a Equação 2.4 foi utilizada para o cálculo da solubilidade dos compostos hidroquinona e paracetamol. Para os demais solutos, a solubilidade foi calculada utilizando o equacionamento mais rigoroso descrito pela Equação 2.3.

3 Procedimento computacional

Na metodologia computacional utilizada, primeiramente as estruturas moleculares dos solutos foram representadas no *software* AVOGADRO. Este programa é um editor e visualizador molecular avançado, projetado para uso em química computacional, modelagem molecular, bioinformática, ciências dos materiais e áreas afins. Nesta ferramenta foi também executada uma otimização preliminar da conformação geométrica da molécula para uma menor energia.

Após, utilizando o *software* MOPAC (Molecular Orbital PACKage) projetado para implementar algoritmos de química quântica semi-empíricos, conforme descrito em (SOARES, R. DE P.; GERBER, 2013), foi calculado o volume da molécula, sua superfície e cargas induzidas aparentes, apresentadas na Figura 3.1 para as moléculas de ácido p-hidroxi benzoico e ibuprofeno. As diferentes cores apresentadas simbolizam a carga induzida em um condutor perfeito que circunda a molécula. As cargas induzidas têm sinal

oposto à carga presente na molécula. Nos trechos verdes estão representadas áreas sem carga, em azul e vermelho, cargas negativas e positivas, respectivamente.

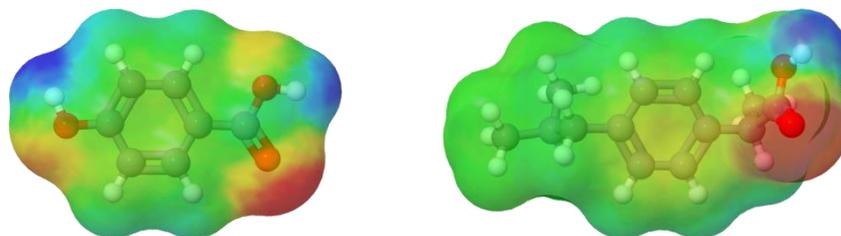


Figura 3.1: Superfície e cargas induzidas das moléculas geradas pelo MOPAC, respectivamente para o ácido p-hidroxi benzoico e ibuprofeno.

Com posse destes dados, foi possível arbitrar os grupos funcionais utilizando o volume e uma estimativa da área do grupo, conforme descrito no trabalho de Soares & Gerber (2013). Estes grupos podem ser vistos de forma destacada na Figura 3.3. Após os grupos montados, foram posteriormente otimizados os valores para a área, carga positiva e porção da área com carga positiva e negativa, também de forma similar ao descrito por Soares & Gerber (2013).

3.1 Propriedades dos sólidos puros e dados experimentais

Para este trabalho foram selecionados os seguintes solutos (fármacos e similares): ácido Benzoico, Antraceno, Hidroquinona, Ibuprofeno, Paracetamol, ácido Salicílico, ácido (p-hidroxi-fenil)-acético, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido m-hidroxi-benzoico, ácido p-metil-benzoico.

Para a escolha dos solutos, foi considerada a disponibilidade de dados experimentais disponíveis na literatura e sua aplicabilidade na indústria. Além disso, para que o conceito de contribuição de grupos possa ser adequadamente explorado, foram preferidas substâncias que permitissem que um mesmo grupo funcional se repetisse entre diferentes solutos. Estão representados na Figura 3.2 alguns dos solutos estudados, e na Tabela 3.1 estão listadas as propriedades físico-químicas necessárias para todos os solutos estudados.

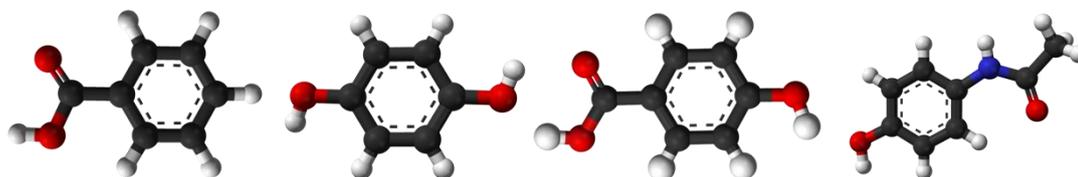


Figura 3.2: Em ordem, a estrutura molecular de ácido benzoico, hidroquinona, ácido p-hidroxi-benzoico e paracetamol.

Tabela 3.1: Propriedades físico-químicas dos solutos selecionados.

Composto	CAS	$\Delta H_m(T_m)$ [J/mol]	T_m [K]	$\Delta C_{p_m}(T_m)$ [J/mol·K]
ac. benzoico ¹	65-85-0	18070	395.52	60.2
Antraceno ²	120-12-7	29370	488.94	-
Hidroquinona ³	123-31-9	27200	443.70	-
Ibuprofeno ⁴	15687-27-1	25500	347.15	50.3
Paracetamol ⁵	103-90-2	27405	442.18	-
ac. Salicílico ¹	69-72-7	27090	431.35	60.0
ac. (p-hidroxi-fenil)-acético ¹	156-38-7	28000	422.85	59.7
ac.p-hidroxi-benzoico ¹	99-96-7	31400	487.15	63.1
ac.m-hidroxi-benzoico ¹	99-06-9	35920	474.80	60.0
ac. p-metil-benzoico ¹	99-94-5	22720	452.75	58.6

¹(SCHRÖDER et al. 2010); ²(AL-SHARRAH et al. 2002) ³(VEREVKIN 1999) ⁴(GRACIN & RASMUSON 2002);

⁵(HAHNENKAMP et al. 2010)

3.2 Grupos funcionais envolvidos para o estudo

Uma vez que o modelo F-SAC é baseado em contribuição de grupos, este tem a capacidade de prever o comportamento de uma mistura sem que seja necessário nenhum experimento, desde que os parâmetros dos grupos que formam os compostos de interesse estejam bem ajustados. Portanto, quanto mais dados para um mesmo grupo funcional em diferentes substâncias e misturas, maior a confiabilidade dos parâmetros obtidos.

A representação dos grupos no modelo F-SAC é muito similar ao modelo UNIFAC e suas variantes, como UNIFAC(Do). Procura-se formar grupos envolvendo o menor número de átomos possível, porém devem ser satisfeitas determinadas restrições (SOARES & GERBER, 2013). Uma destas restrições é que cada grupo deve ser aproximadamente neutro. Para este estudo isto é particularmente importante, pois devido a grande interferência das cargas aparentes de cada átomo, em alguns casos foi preciso arbitrar grupos contendo um grande número de átomos. Este fato pode ser observado nas Figura 2.1 e 3.1, onde os átomos muito polares como o oxigênio (em vermelho) e o nitrogênio (em azul) acabam influenciando as cargas dos átomos vizinhos. Além disso, é interessante que esses mesmos grupos possam ser repetidos em outros tipos de substâncias. Os dois principais grupos funcionais que tiveram seus parâmetros ajustados no presente trabalho foram ACCOOH e ACOH. Estes grupos são envolvidos em todos os derivados do ácido benzoico e fenol, respectivamente. Estes grupos foram de grande importância no ajuste, pois ACCOOH está presente em 4 dos 10 solutos e ACOH em 5 deles. Na Figura 3.3 são mostrados, em destaque, os grupos arbitrados para o presente trabalho.

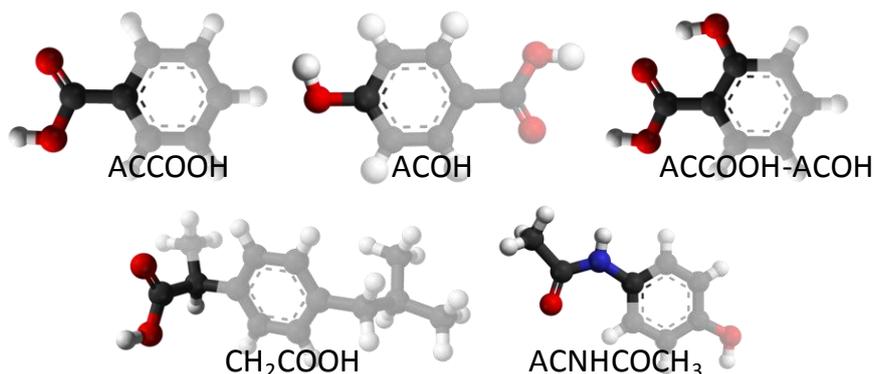


Figura 3.3: Em destaque, os grupos funcionais arbitrados no presente trabalho.

Na Tabela 3.2 estão apresentados os grupos necessários para a representação dos solutos e seus respectivos parâmetros, porção da área com carga positiva (Q_+), porção da área com carga negativa (Q_-) e valor da carga positiva (σ_+). Para a representação da molécula de ácido p-hidroxibenzoico (Figura 3.2), por exemplo, são necessários 4 unidades do grupo ACH (referente a formação do anel benzenico) 1 unidade do grupo ACCOOH (grupo ácido em anel benzenico) e 1 unidade do grupo ACOH (grupo fenol). Os valores apresentados na Tabela 3.2 foram obtidos conforme descrito na Seção 3.4.

Tabela 3.2: Lista dos grupos utilizados na representação dos solutos

Grupo	$Q_+ / \text{Å}^2$	$Q_- / \text{Å}^2$	$\sigma_+ / \text{nm}^{-2}$
CH ₂	0,0000	0,0000	0,0000
ACH	14,3072	11,8087	0,0032
CH ₂ COOH	22,6281	15,6652	0,0060
ACCOOH	22,3720	3,5968	0,0040
ACOH	21,1584	7,3044	0,0084
ACNHCOCH ₃	18,5453	33,2401	0,0143
ACOHACCOOH	27,4007	9,4864	0,0061

3.3 Solventes selecionados

Sobre os solventes selecionados, procurou-se uma variedade de comportamentos através de diferentes características de polaridade e formação de ligação de hidrogênio. Entretanto, a maior limitação se deu pela disponibilidade de dados experimentais na literatura.

A lista de solventes utilizados foi: 1-butanol, 1-octanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-butanol, 2-butanona, 2-propanol, 2-propanol, 2-propanol, 2-propanona, 4-metil-2-pentanona, acetato butílico, acetato etílico, acetona, acetonitrila, água, ciclo-hexano, clorofórmio, etanol, heptano, isopropanol, metanol, metil-triclorometano, n-heptano, p-xileno, tetracloreto de carbono, tetrahidrofurano e tolueno.

3.4 Otimização de parâmetros

Neste trabalho foram otimizados todos os parâmetros dos grupos funcionais envolvidos, tanto dos solutos quanto dos solventes. Para tal, foi utilizada uma interface desenvolvido na plataforma Java, criada dentro do LVPP (Laboratório Virtual de Predição de Propriedades) do DEQUI (Departamento de Engenharia Química) da UFRGS. Esta interface está integrada com as rotinas necessárias para a otimização de parâmetros, bem como sua representação gráfica e numérica dos resultados.

Primeiramente foram estimados os parâmetros dos solventes mais simples que não formam ligações de hidrogênio, tais como misturas de hidrocarbonetos simples em equilíbrio com substâncias do mesmo tipo. Nesse caso, foram utilizados dados de coeficiente de atividade em diluição infinita (IDAC) e equilíbrio líquido vapor (VLE) isotérmicos. Após esta etapa, partiu-se para misturas mais complexas e com diferentes forças intermoleculares em atuação, como por exemplo, a mistura de água e etanol.

Para os solutos, primeiramente foram determinados os parâmetros relativos aos novos grupos funcionais utilizando apenas dados de solubilidade em solventes que não formam ligações de hidrogênio com os solutos (hidrocarbonetos simples e aromáticos). Parâmetros de grupos que aparecem tanto em solutos quanto em solventes, como por exemplo o grupo ACH presente no tolueno e em todos os solutos, foram mantidos com seus valores da etapa anterior. Para as ligações de hidrogênio entre solutos e solventes, foram mantidos fixos os parâmetros determinados anteriormente e otimizados os parâmetros de cada par doador-receptor, sempre verificando se os resultados melhoraram em relação à parametrização anterior.

Em função da alta não linearidade do modelo F-SAC com relação aos parâmetros, a otimização simultânea de todos os parâmetros do modelo impõe diversos desafios numéricos. Sendo assim, a otimização dos parâmetros se deu por partes e de forma iterativa, ou seja uma vez que todos os parâmetros foram determinados, retomava-se o processo do início, porém com uma quantidade de grupos maior em cada etapa.

Ao total, no presente trabalho foram otimizados 236 parâmetros. Destes, grande parte (154 parâmetros) são relacionados com as interações do tipo ligação de hidrogênio, que são função dos pares de grupos funcionais envolvidos. Em modelos tipo UNIFAC, o número de parâmetros seria ainda maior, uma vez que só há parâmetros de interação binária, enquanto que no F-SAC apenas as ligações de hidrogênio têm caráter binário.

Para a otimização dos parâmetros, foram utilizados dados experimentais de solubilidade disponíveis na literatura, com a seguinte função objetivo:

$$OF = AAD_{IDAC} + w_1 AAD_{VLE} + w_2 AAD_{SLE} \quad (3.1)$$

onde o termo *AAD* (*Average Absolute Deviation*) de cada tipo de dado experimental são demonstrados abaixo. Os fatores w_1 e w_2 são pesos para cada tipo de dado experimental com valores de 10 e 50, respectivamente.

$$AAD_{IDAC} = \frac{1}{NP} \sum \left| \ln \gamma_{i,exp}^{\infty} - \ln \gamma_{i,calc}^{\infty} \right| \quad (3.2)$$

$$AAD_{VLE} = \frac{1}{NP} \sum |\ln P_{exp} - \ln P_{calc}| \quad (3.3)$$

$$AAD_{SLE} = \frac{1}{NP} \sum |\ln x_{i,exp} - \ln x_{i,calc}| \quad (3.4)$$

em que $\gamma_{i,exp}^{\infty}$ e $x_{i,exp}$ são respectivamente o coeficiente de atividade em diluição infinita e a solubilidade experimental do componente i em solução e P_{exp} a pressão do sistema experimental. Seguindo o na mesma linha, $\gamma_{i,calc}^{\infty}$ e $x_{i,calc}$ são respectivamente o coeficiente de atividade em diluição infinita e a solubilidade do componente i em solução e P_{exp} a pressão do sistema, calculados com o modelo F-SAC.

Os fatores w_1 e w_2 são necessários devido à grande diferença de magnitude dos dados experimentais e de cada AAD. Com os pesos selecionados, um erro de 10% no valor de IDAC é equivalente a um erro de 1% de um VLE, pois o resultado do erro no VLE impacta diretamente na composição das fases, assim como no SLE.

Para os dados de IDAC foi utilizada a composição do componente i na mistura igual a zero. Para os dados de VLE foi utilizada a Lei de Raoult modificada

$$Py_i = \gamma_i x_i P_i^{sat} \quad (3.5)$$

Esta aproximação foi possível devido às baixas pressões dos sistemas escolhidos para a estimação dos parâmetros.

O formato de desvio descrito pela Equação 3.4, em que se utilizou o logaritmo da solubilidade, se dá devido à presença de valores muito pequenos (até 10^{-8}) e da grande variação entre os valores (até 7 ordens de grandeza). Os outros desvios descritos pelas Equações 3.2 e 3.3, foram utilizados da literatura (POSSANI et al. 2013).

4 Resultados e Discussão

Os resultados obtidos após o ajuste dos parâmetros do modelo, relativos aos solventes e solutos investigados, foram satisfatórios. Na Figura 4.1 pode ser observado o equilíbrio sólido-líquido binário de 76 diferentes combinações de solutos e solventes, cujos dados foram utilizados na estimação de parâmetros. Na Figura 4.2 é apresentada a comparação entre o coeficiente de atividade em diluição infinita experimental e calculado com o modelo F-SAC, e na Figura 4.3, o coeficiente de atividade em diluição infinita calculado com o modelo UNIFAC (Do). Na Figura 4.4 a mesma análise é realizada para o equilíbrio líquido-vapor.

Os resultados obtidos, com a correlação simultânea de dados de IDAC, VLE e SLE, para os valores de R^2 e AAD podem ser vistos na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Resultados dos valores de R^2 e AAD para cada tipo de dado utilizado na estimação dos parâmetros.

Dado	R^2	AAD	# de pontos
IDAC	0,9190	0,3465	2366
VLE	0,9885	0,0141	3095
SLE	0,8860	0,2038	480

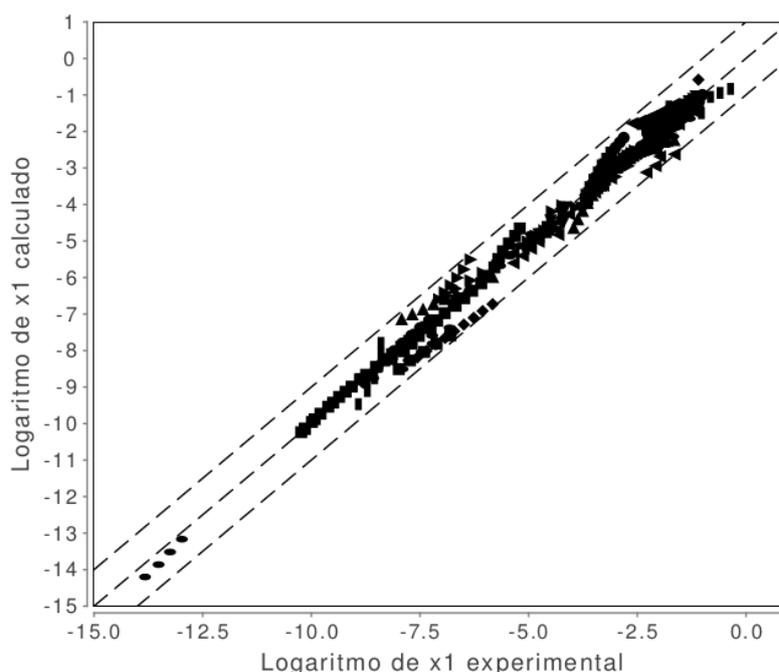


Figura 4.1: Diagonal do logaritmo natural da solubilidade experimental vs. a solubilidade calculada pelo modelo para todas as misturas utilizadas na estimação dos parâmetros. As linhas tracejadas superior e inferior representam, respectivamente, uma unidade de logaritmo natural para mais e para menos.

Como mencionado anteriormente, o uso de logaritmo se faz necessário devido à grande diferença de magnitude dos dados de solubilidade. É possível observar que há uma ampla faixa de solubilidade em fração molar que varia de 10^{-1} (referente aos valores de $\ln x_i$ próximos a zero) até 10^{-8} (referente aos valores de $\ln x_i$ próximos a -12).

É possível notar uma boa correlação dos dados experimentais de IDAC utilizando o modelo F-SAC com 2366 pontos, com R^2 de 0,9190 (Figura 4.2). A correlação dos dados com o F-SAC não ficou significamente melhor que a correlação encontrada com o modelo UNIFAC (Do) com 2351 pontos e R^2 de 0,8938 (Figura 4.3). Porém deve-se considerar que o modelo UNIFAC(Do) necessita de uma tabela de parâmetros diferente em cada tipo de equilíbrio, assim, a correlação encontrada com o F-SAC tem um valor expressivo. A diferença de pontos para os dois modelos é devido a falta de parâmetros no modelo UNIFAC(Do), o que resultou em uma diminuição de 0,63% dos pontos comparados.

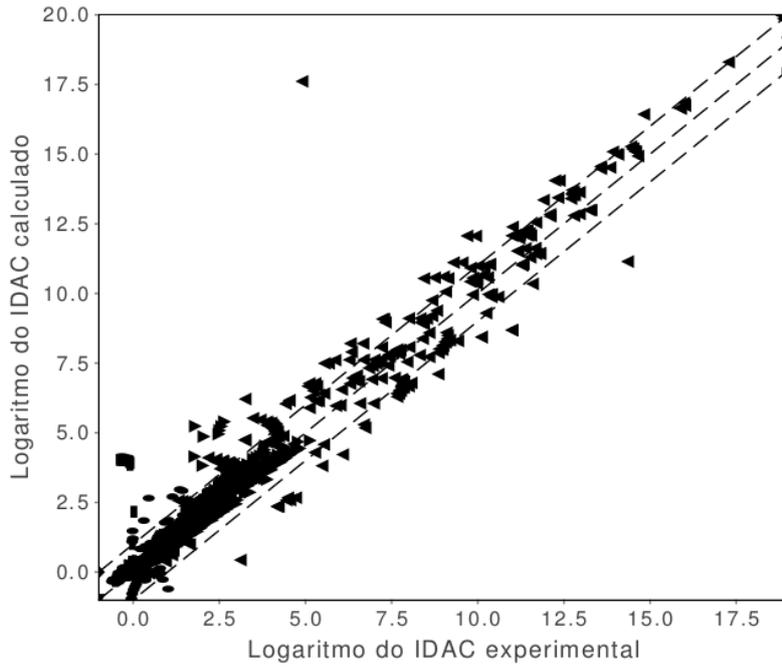


Figura 4.2: Diagonal do logaritmo natural do coeficiente de atividade em diluição infinita experimental vs. calculado pelo modelo F-SAC

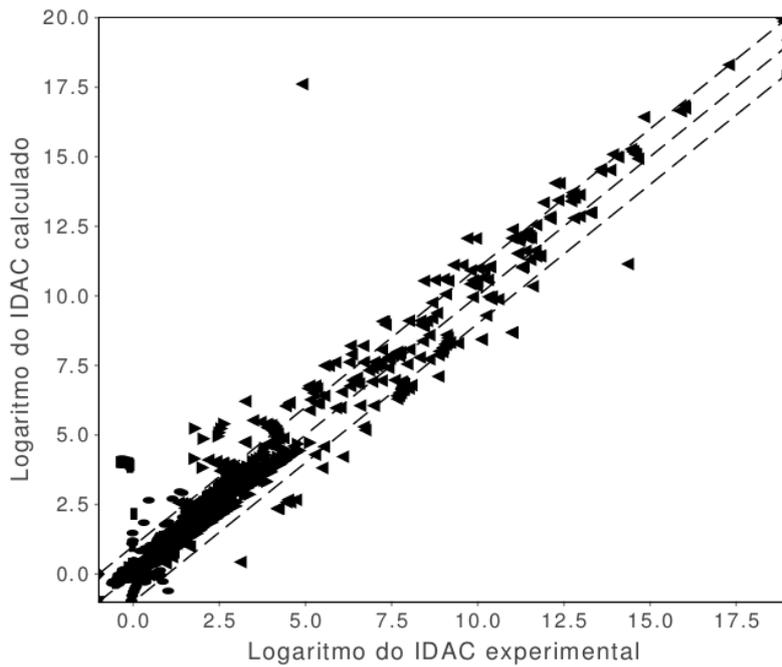


Figura 4.3: Diagonal do logaritmo natural do coeficiente de atividade em diluição infinita experimental vs. calculado pelo modelo UNIFAC (Do)

Para os dados de VLE foi possível obter uma correlação de 0,9885 com 3095 pontos utilizados na estimação de parâmetros.

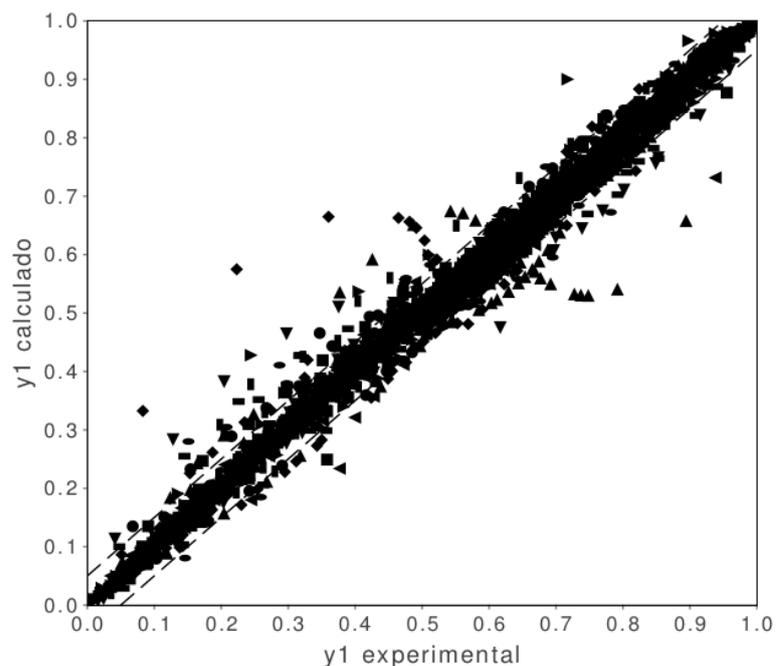


Figura 4.4: Diagonal da composição da substância i no vapor experimental vs. calculado utilizando o modelo F-SAC para o cálculo do coeficiente de atividade.

Para testar a capacidade preditiva do modelo, podemos observar na Figura 4.5 a comparação entre os dados experimentais e dados calculados pelo modelo com misturas ternárias (dois solventes para um mesmo soluto), em que nenhum dos dados experimentais apresentados foi utilizado na estimação de parâmetros. Neste caso, foi encontrado um valor de R^2 igual a 0,9265 com um total de 224 pontos, mostrando que o modelo foi eficiente para prever a solubilidade com misturas de solventes.

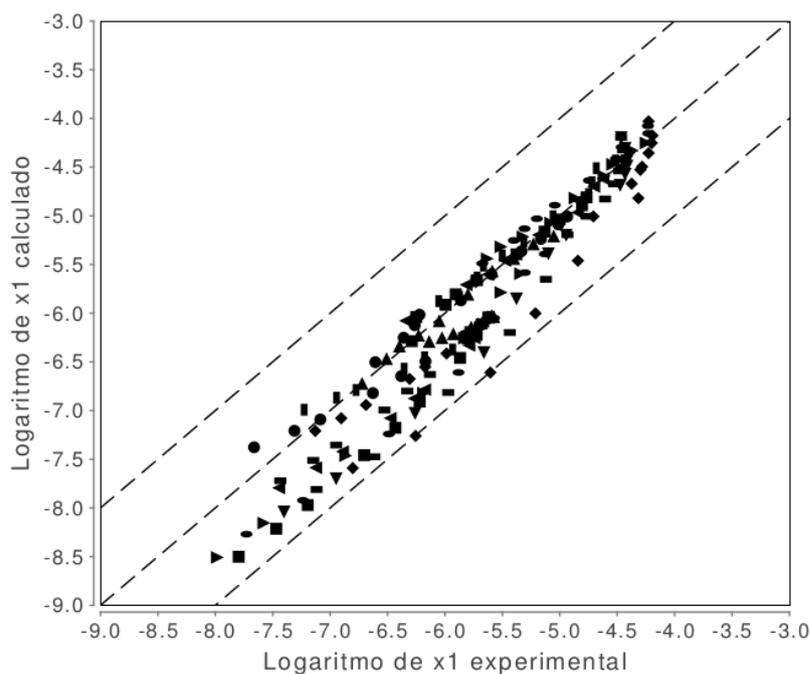


Figura 4.5: Diagonal do logaritmo natural da solubilidade experimental vs. a solubilidade calculada pelo modelo F-SAC

A Figura 4.6 apresenta os diagramas de equilíbrio das misturas de antraceno com n-heptano e antraceno com tolueno, dados que foram utilizados na estimação de parâmetros. Na Figura 4.7 está apresentado o equilíbrio dos três componentes anteriormente citados, porém estes dados não foram utilizados na estimação dos parâmetros.

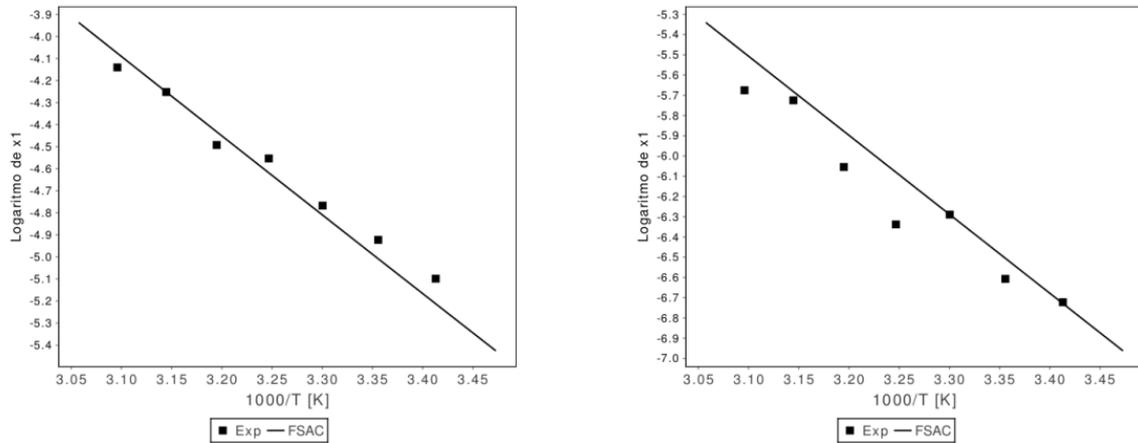


Figura 4.6: Diagrama de Van'tHoff para as misturas de antraceno (x_1) n-heptano(x_2) (esquerda) e antraceno (x_1) tolueno (x_2) (direita) dados experimentais de Al-Sharrah et al. (2002))

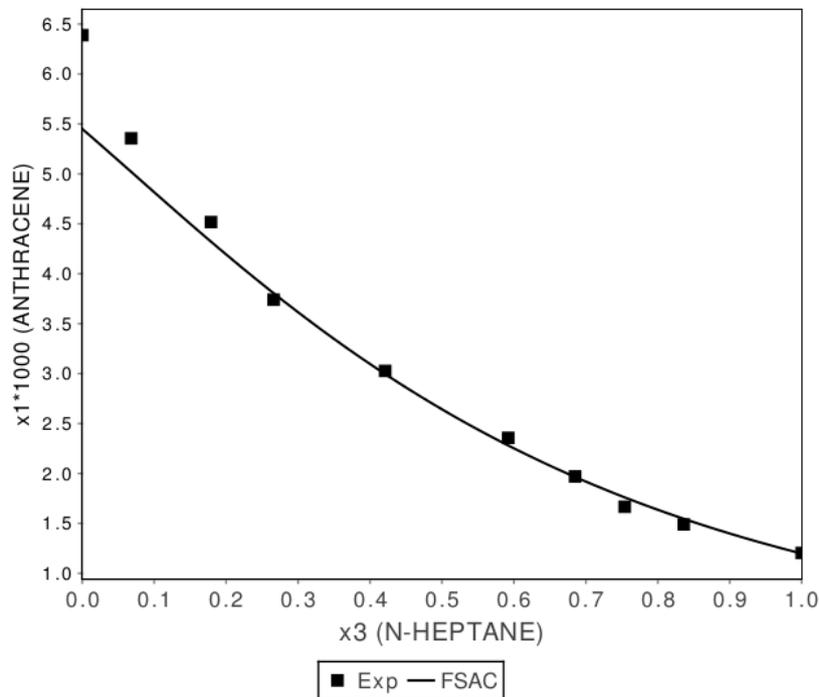


Figura 4.7: Isotherma de equilíbrio sólido líquido para a mistura de antraceno x_1 , tolueno x_2 e n-heptano x_3 a 293K (dados experimentais de Al-Sharrah et al. (2002)).

De forma geral é possível notar uma boa correlação entre o modelo e os diferentes tipos de dados experimentais (IDAC, VLE e SLE) empregando um mesmo conjunto de parâmetros.

Particularmente para o SLE é importante notar que bons resultados foram obtidos mesmo com ordens de grandeza da solubilidade bastante diferente para um mesmo

grupo funcional e um mesmo soluto. Isto pode ser observado mais claramente nos resultados da Figura 4.8, onde são apresentadas apenas as misturas que contém o grupo $\text{CH}_2\text{-COOH}$.

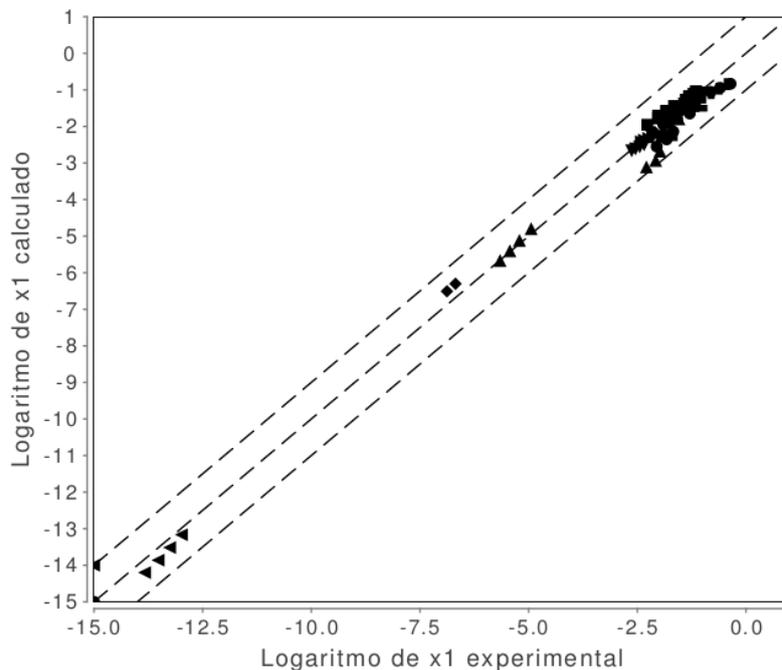


Figura 4.8: Diagonal das misturas que contém o grupo $\text{CH}_2\text{-COOH}$ no soluto.

Os resultados apresentados na Figura 4.9 mostram todas as misturas em que o soluto contém o grupo funcional AC-COOH . As duas séries de dados que mais se distanciam da diagonal principal provém os ácidos meta- e para- hidróxi-benzóico, pois o método utilizado atualmente não é capaz de discernir estas substâncias.

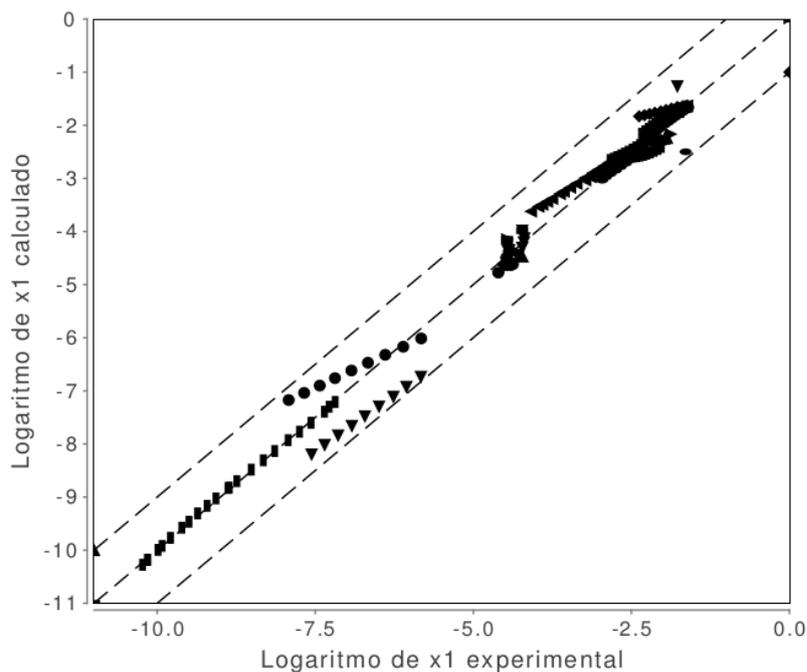


Figura 4.9: Diagonal de todas as misturas que contém o grupo AC-COOH no soluto.

5 Conclusões e Trabalhos futuros

Neste trabalho, o modelo F-SAC foi calibrado para a avaliação do equilíbrio sólido líquido de fármacos e similares. Foram investigados 10 diferentes solutos de interesse industrial com 29 solventes de diferentes caracteres de polaridade e formação de ligações de hidrogênio. Para a representação destes solutos foram adicionados parâmetros a 5 grupos funcionais. Para o ajuste dos parâmetros foi utilizado o total de 5950 pontos experimentais (3095 VLE, 2366 IDAC e 480 SLE). Para a verificação do poder de predição do modelo foram utilizados 224 pontos experimentais de equilíbrio sólido-líquido ternário, que não participaram da estimação de parâmetros, obtendo-se um valor de R^2 de 0,9265. A correlação com o modelo proposto mostrou-se superior às predições obtidas recentemente com variantes do modelo COSMO-SAC. Sendo assim, o método foi considerado promissor para o ajuste de equilíbrio sólido-líquido. Os resultados podem ainda ser aprimorados através de um melhor ajuste dos parâmetros dos solventes e solutos, via uma política de otimização dos parâmetros automatizada, ainda não implementada. Neste sentido, estão em curso mais estudos para a parametrização simultânea com equilíbrios líquido-líquido, líquido-vapor, sólido-líquido e coeficiente de atividade em diluição infinita.

6 Referências

AL-SHARRAH, G. K.; ALI, S. H.; FAHIM, M. A. Solubility of anthracene in two binary solvents containing toluene. *Fluid Phase Equilibria*, v. 193, n. 1-2, p. 191–201, jan. 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378381201007312>>. Acesso em: 24 maio 2013.

BOUILLOT, B.; TEYCHENÉ, S.; BISCANS, B. An Evaluation of COSMO-SAC Model and Its Evolutions for the Prediction of Drug-Like Molecule Solubility: Part 1. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 2013, n. 1, p. 130221153250009, 21 fev. 2013a. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie3015318>>. Acesso em: 24 maio 2013.

BOUILLOT, B.; TEYCHENÉ, S.; BISCANS, B. An evaluation of thermodynamic models for the prediction of drug and drug-like molecule solubility in organic solvents. *Fluid Phase Equilibria*, v. 309, n. 1, p. 36–52, out. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fluid.2011.06.032>>. Acesso em: 24 maio 2013.

BOUILLOT, B.; TEYCHENÉ, S.; BISCANS, B. Discussion and Improvement of the Refined COSMO-SAC Parameters for Solubility Predictions: Part 2. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 52, n. 26, p. 9285–9294, 3 jul. 2013b. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie301905k>>. Acesso em: 30 out. 2013.

FLÔRES, G. B. *et al.* Análise preliminar do modelo F-SAC para equilíbrio sólido-líquido de fármacos e similares. 2013, VII CBTermo - Uberlândia, 2013.

GERBER, R. P.; SOARES, R. P. Assessing the reliability of predictive activity coefficient models for molecules consisting of several functional groups. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, v. 30, n. 01, p. 1–11, mar. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-66322013000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 27 maio 2013.

GMEHLING, J. G.; ANDERSON, T. F.; PRAUSNITZ, J. M. Solid-Liquid Equilibria Using UNIFAC. *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals*, v. 17, n. 4, p. 269–273, nov. 1978. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/i160068a008>>. Acesso em: 24 maio 2013.

GRACIN, S.; BRINCK, T.; RASMUSON, Å. C. Prediction of Solubility of Solid Organic Compounds in Solvents by UNIFAC. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 41, n. 20, p. 5114–5124, out. 2002. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie011014w>>.

GRACIN, S.; RASMUSON, Å. C. Solubility of Phenylacetic Acid, p -Hydroxyphenylacetic Acid, p -Aminophenylacetic Acid, p -Hydroxybenzoic Acid, and Ibuprofen in Pure Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, v. 47, n. 6, p. 1379–1383, nov. 2002. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/je0255170>>. Acesso em: 24 maio 2013.

- HAHNENKAMP, I.; GRAUBNER, G.; GMEHLING, J. Measurement and prediction of solubilities of active pharmaceutical ingredients. *International journal of pharmaceutics*, v. 388, n. 1-2, p. 73–81, 30 mar. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035849>>. Acesso em: 24 maio 2013.
- HSIEH, C.-M.; SANDLER, S. I.; LIN, S.-T. Improvements of COSMO-SAC for vapor–liquid and liquid–liquid equilibrium predictions. *Fluid Phase Equilibria*, v. 297, n. 1, p. 90–97, out. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378381210003201>>. Acesso em: 24 maio 2013.
- KORETSKY, M. D. Termodinâmica Para Engenharia Química. *Termodinâmica Para Engenharia Química*. [S.l.]: LTC - LIVROS TECNICOS E CIENTI, 2007. p. 367–372.
- LIN, S.-T. *et al.* Prediction of Vapor Pressures and Enthalpies of Vaporization Using a COSMO Solvation Model. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 108, n. 36, p. 7429–7439, set. 2004. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp048813n>>.
- LIN, S.-T.; SANDLER, S. I. A Priori Phase Equilibrium Prediction from a Segment Contribution Solvation Model. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 41, n. 5, p. 899–913, mar. 2002. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie001047w>>. Acesso em: 29 out. 2013.
- MOTA, F. L. *et al.* Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, v. 37, n. 3-4, p. 499–507, 28 jun. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406228>>. Acesso em: 24 maio 2013.
- MULLINS, E. *et al.* Sigma Profile Database for Predicting Solid Solubility in Pure and Mixed Solvent Mixtures for Organic Pharmacological Compounds with COSMO-Based Thermodynamic Methods. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 47, n. 5, p. 1707–1725, mar. 2008. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie0711022>>.
- POSSANI, L. F. K.; FLÔRES, G. B.; SOARES, R. D. P. Simultaneous Correlation of Infinite Dilution Activity Coefficient, Vapor-Liquid, and Liquid-Liquid equilibrium data with F-SAC. *Fluid Phase Equilibria*, segunda fase de revisão, 2013.
- SCHRÖDER, B. *et al.* Prediction of aqueous solubilities of solid carboxylic acids with COSMO-RS. *Fluid Phase Equilibria*, v. 289, n. 2, p. 140–147, mar. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378381209004622>>. Acesso em: 18 nov. 2013.
- SOARES, R. D. P. *et al.* Functional-Segment Activity Coefficient Model. 2. Associating Mixtures. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 52, n. 32, p. 11172–11181, 14 ago. 2013. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie400170a>>. Acesso em: 29 out. 2013.

SOARES, R. DE P. The Combinatorial Term for COSMO-Based Activity Coefficient Models. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 50, n. 5, p. 3060–3063, 2 mar. 2011. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie102087p>>. Acesso em: 20 out. 2012.

SOARES, R. DE P.; GERBER, R. P. Functional-Segment Activity Coefficient Model. 1. Model Formulation. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 52, n. 32, p. 11159–11171, 14 ago. 2013. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie400170a>>. Acesso em: 29 out. 2013.

VEREVKIN, S. P. Substituent effects on the benzene ring. Prediction of the thermochemical properties of alkyl substituted hydroquinones. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 1, n. 1, p. 127–131, 1999. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=a806706f>>. Acesso em: 18 nov. 2013.

WANG, S.; SANDLER, S. I.; CHEN, C. Refinement of COSMO-SAC and the Applications. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 46, n. 22, p. 7275–7288, out. 2007. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie070465z>>. Acesso em: 24 maio 2013.