

Contributos para a Compreensão de Fenómenos de Solubilidade de Biomoléculas

Abner Brito da Encarnação

Dissertação apresentada à Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Instituto Politécnico de Bragança para obtenção do grau de mestre em **Engenharia Química**, no âmbito da dupla diplomação com a Universidade Salvador (UNIFACS)

Supervisores:

Simão Pedro de Almeida Pinho
Maria Olga de Amorim e Sá Ferreira
Gabriela Fontes Deiró Ferreira

Bragança

Junho de 2021.

***"Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão,
perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a
quem se atreve e a vida é muito curta, para ser insignificante."***

(Charles Chaplin)

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pelas bênçãos, proteções e forças diárias que ajudaram a enfrentar toda e qualquer dificuldade.

Aos meus orientadores, ao Professor Doutor Simão Pinho e a Professora Doutora Olga Ferreira, agradeço imensamente pela oportunidade de realizar este trabalho, com a coorientação da Professora Gabriela Ferreira, e por toda preocupação, ajuda, paciência e incentivo durante um ano e meio.

A minha amiga e doutoranda Mehriban Aliyeva que sempre teve disponibilidade e paciência para me ensinar e instruir a realizar os procedimentos corretamente.

A minha família, em especial aos meus pais, Adriana Encarnação e Amancio Encarnação, e ao meu irmão Emanuel Encarnação, que mesmo de longe se fizeram presente ao longo deste caminho dando todo apoio, suporte, amor e carinho.

Aos meus amigos do Brasil que a todo momento estavam a disposição e presente, e principalmente a Christian Rosa e Gabriel Conceição que deste sempre estão me oferecendo apoio.

Ao meu t7, Camila Queiroz, Flávia Cunha, Gabriela Prates, João Vitor Sales, Renata Lima e Yana Alves pelo apoio, amizade e por serem minha família em Portugal.

A minha namorada Beatriz Alves que esteve ao meu lado sempre me dando apoio e motivação e a sua mãe Fabiana Alves que me acolheu como um filho.

Aos amigos que fiz em Bragança, principalmente Eliel Lemos e Gabriela Lemos por todo carinho e momentos de descontração fazendo com que a saudade do Brasil fosse cada vez menor.

E a todos que ajudaram de forma direta ou indireta nesse caminho.

Resumo

Neste trabalho os conceitos de hidrótropos e hidrotropia são revisados com um forte suporte na literatura recente. A ação e o comportamento físico-químico dos hidrótropos são discutidos em relação aos co-solubilizantes e surfactantes. A definição de um hidrótropo é formulada, e demonstrado que o seu comportamento apresenta características específicas e distintivas, que os separam de substâncias co-solubilizantes ou surfactantes regulares, e assim que a agregação é fraca sem um soluto hidrofóbico, mas observando-se uma agregação pronunciada na presença desse soluto hidrofóbico.

Paralelamente a esta análise formal de hidrotropia, neste trabalho pretende-se estudar algumas propriedades, em particular na sua interação com água, como alicerce de interpretações futuras e mais sustentadas do fenómeno. Por esta ordem de razão, foi implementada uma metodologia experimental para a medição da atividade de água, densidade e volumes molares parciais em água de moléculas geralmente utilizadas como hidrótropos, com são os sulfonatos de alquilbenzeno de sódio, que são atualmente os hidrótropos mais utilizados.

A informação experimental aqui compilada mostra que a atividade da água é maior em sistemas contendo os hidrótropos de maior tamanho, havendo uma correlação positiva entre essa propriedade e os volumes molares parciais. Estas informações fundamentais da química-física são os potenciais alicerces para o desenvolvimento e suporte de modelos teóricos da hidrotropia, complementando-a com medições do impacto destes hidrótropos no aumento da solubilidade de moléculas hidrofóbicas em água, e aplicando o modelo de previsão COSMO-RS para testar o modelo de hidrotropia cooperativa que tem vindo a ser desenvolvido recentemente.

Palavras-chave: Hidrótropos, hidrotropia, hidrofobicidade, sulfonatos de alquilbenzeno.

Abstract

In this work, the concepts of hydrotropes and hydrotrophy are reviewed with solid support in recent literature. The action and physicochemical behavior of hydrotropes are discussed concerning co-solubilizers and surfactants. The definition of a hydrotrope is formulated, and it is demonstrated that its behavior has specific and distinctive characteristics that separate it from co-solubilizing substances or typical surfactants; and thus, aggregation is weak without a hydrophobic solute, but aggregation is pronounced in the presence of this hydrophobic solute.

Parallel to this formal analysis of hydrotrophy, this work intends to use some properties, particularly in its interaction with water, as a foundation for future and more sustained interpretations of the phenomenon. For this reason, the water activity, density, and partial molar volumes in the water of molecules commonly used as hydrotropes, such as sodium alkyl benzene sulfonates, which are currently the most used hydrotropes, were measured.

The experimental information compiled here shows that water activity is more significant in systems containing the larger hydrotropes, with a positive correlation between this property and the partial molar volumes. This essential information from physical-chemistry is potentially the foundation for developing and supporting theoretical models of hydrotrophy, complementing it with measurements on the impact of these hydrotropes on the solubility of hydrophobic molecules in water to test the cooperative hydrotrophy model that has been developed recently.

Keywords: Hydrotropes, hydrotrophy, hydrophobicity, alkylbenzene sulfonates.

Índice

Lista de Abreviações.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas.....	vi
Capítulo 1: Introdução	1
1.1. Enquadramento e objetivos	1
Capítulo 2: Análise Fundamental	2
2.1. Revisão Bibliográfica.....	2
2.2. Classe dos Compostos.....	9
2.3. Propriedades Termodinâmicas	10
2.3.1. Solubilidade	10
2.3.2. Volume Molares Parciais.....	11
2.3.3. Atividade da Água	12
Capítulo 3: Metodologia Experimental	13
2.	13
3.1. Materiais.....	13
3.2. Métodos Experimentais	13
3.2.1. Atividade de Água	13
3.2.2. Solubilidade	14
3.2.3. Densidade.....	16
Capítulo 4: Resultados e discussão.....	18
4.1. Atividade de Água	18
4.1.1. Tosilato de Sódio	18
4.1.2. Benzeno Sulfonato de Sódio.....	19
4.1.3. Caprilato de sódio	21
4.1.4. Salicilato de Sódio	23
4.2. Densidade e Volumes Molares Parciais.....	26
Capítulo 5: Conclusão	34
Referências.....	35

Lista de Abreviações

aw	Atividade de água
BSS	Benzeno Sulfonato de Sódio
CS	Caprilato de Sódio
HDA	Hidrotropia.
SS	Salicilato de Sódio
NIST	Instituto nacional de padrões e tecnologia
VMP	Volume molares parciais.

Lista de Figuras

Figura 1 Classificação arbitrária de hidrotropicos usados em análises farmacêuticas. Adaptado de Patil et al. [1].	3
Figura 2. Mecanismo de solubilização hidrotropicos em análises farmacêuticas. Adaptado de Patil et al. [1].	4
Figura 3 Comparação de aplicações de hidrotropia mono e mista em análises farmacêuticas [1].	8
Figura 4. Hidrotopos mais utilizados nas referências bibliográficas [1].	9
Figura 5. Curva de calibração do KCl.	14
Figura 6. Equipamento para a realizações de leitura de atividade da água.	14
Figura 7. Equipamento para a medição da solubilidade.	15
Figura 8. Equipamento para medição de refratometria.	16
Figura 9. Equipamento usado para medições de densidade.	17
Figura 10. Atividade da água em função da molalidade de TS a 25 °C: <i>o</i> este trabalho; + Wagle et al[5], Ho et al. [13], Robinson et al.[15].	19
Figura 11. Atividade da água em função da molalidade do BSS, a 25 °C: <i>o</i> este trabalho; <i>o</i> este trabalho; + Ho et al[13], Bonner et al.[14].	21
Figura 12. Atividade da água em função da molalidade de caprilato de sódio a 25 °C: <i>o</i> este trabalho; + Ekwall et al.[16].	23
Figura 13. Atividade da água em função da molalidade de salicilato de sódio a 25 °C: <i>o</i> este trabalho; + Ho et al.[13].	25
Figura 14. Comparação da atividade de água em função da molalidade de benzeno sulfonato de sódio, caprilato de sódio, salicilato de sódio e tosilato de sódio a 25 °C. .	26
Figura 15. Dados experimentais da densidade de soluções aquosas de tosilato sódio. .	27
Figura 16. Dados experimentais de volume molares parciais (VMP) (cm ³ /mol) de soluções aquosas de tosilato de sódio a 25 °C .	28
Figura 17. Dados experimentais da densidade de soluções aquosas de benzeno sulfonato de sódio.....	29
Figura 18. Dados experimentais de volume molares parciais (cm ³ /mol) de soluções aquosas de benzeno sulfonato de sódio a 25 °C .	30
Figura 19. Dados experimentais da densidade de soluções aquosas de caprilato de sódio.	31
Figura 20. Dados experimentais de volume molares parciais (cm ³ /mol) de soluções aquosas de caprilato de sódio a 25 °C	32
Figura 21. Dados experimentais de soluções aquosas de salicilato de sódio.	33
Figura 22. Dados experimentais de volume molares parciais (cm ³ /mol) de soluções aquosas de salicilato de sódio a 25 °C .	33

Lista de Tabelas

Tabela 1 Aplicações envolvendo único hidrótopo para facilitar o aumento de solubilidade de compostos farmacêuticos Patil et al [1].....	5
Tabela 2. Aplicação simultânea envolvendo vários HDATs para facilitar a análise de medicamentos Patil et al [1].	7
Tabela 3. Pureza em massa (%) e fornecedor dos compostos orgânicos usados neste trabalho.	13
Tabela 4. Dados experimentais de atividade de água em soluções aquosas de TS a 25 °C.	18
Tabela 5. Dados experimentais de atividade de água de soluções aquosas de benzeno sulfonato de sódio a 25 °C.	20
Tabela 6. Dados experimentais de atividade de água de soluções aquosas de caprilato de sódio a 25°C.	22
Tabela 7. Dados experimentais de atividade de água em soluções aquosas de salicilato de sódio a 25°C	24
Tabela 8. Dados experimentais de densidade de soluções aquosas de tosilato sódio em função da temperatura e da molalidade do sal.....	27
Tabela 9. Volumes molares parciais (VMP) de tosilato de sódio em função da temperatura.	27
Tabela 10. Dados experimentais de densidade de soluções aquosas de benzeno sulfonato de sódio em função da temperatura e da molalidade do sal.	28
Tabela 11. Volumes molares parciais (VMP) de benzeno sulfonato de sódio em função da temperatura.	29
Tabela 12. Dados experimentais de densidade de soluções aquosas de caprilato de sódio em função da temperatura e da molalidade do sal.....	30
Tabela 13. Volumes molares parciais (VMP) de caprilato de sódio em função da temperatura.	31
Tabela 14. Dados experimentais de densidade do salicilato de sódio em função da temperatura e da molalidade do sal.	32
Tabela 15. Volumes molares parciais (VMP) de salicilato de sódio em função da temperatura.	33

Capítulo 1: Introdução

1.1. Enquadramento e objetivos

O termo hidrotropia (HDA) foi proposto pela primeira vez em 1916 por Sir Neuberg[1], para definir a capacidade de aumentar a solubilidade de compostos orgânicos muito pouco solúveis em água. Na maioria das vezes esses compostos orgânicos são princípios ativos de uso farmacêutico, que sofrem de baixa biodisponibilidade porque a sua solubilidade em água é muito pequena, e então nestes casos encontrar um hidrótopo capaz de aumentar significativamente a sua solubilidade, e biodisponibilidade, é essencial em aplicações farmacêuticas. O uso da HDA atualmente é considerado uma técnica ecologicamente correta para o desenvolvimento de métodos alternativos caso os compostos orgânicos sofram de baixa biodisponibilidade.

Apesar de ser altamente eficaz e muito utilizada na prática industrial, os mecanismos capazes de descrever a hidrotropia tem sido alvo de muita pesquisa, porem mesmo assim esse mecanismo ainda não é realmente bem explicado pela ciência.

Neste trabalho, pretende-se medir a atividade da água (a_w), densidade e volume molar parcial (VMP) de soluções aquosas dos compostos orgânicos que são geralmente utilizados como hidrótopos em formulações farmacêuticas, potenciando o estabelecimento de algumas bases teóricas que fundamentem ou suportem as teorias atualmente vigentes. Assim, os objetivos específicos deste trabalho são:

-Revisão da literatura sobre os dados experimentais de a_w , densidade e VMP.

Capítulo 2: Análise Fundamental

2.1. Revisão Bibliográfica

Atualmente existem várias técnicas para o aumento da solubilidade para substâncias pouco solúveis em água, sendo que muitas dessas técnicas são utilizadas no meio farmacêutico com o foco de melhorar a solubilidade e biodisponibilidade dos seus princípios ativos tais como; uso de surfactantes, adição de eletrólitos, microemulsão, micronização, nanossuspensão, uso de inibidores de precipitação, hidrotropia e entre outras.

É nesse âmbito que surge a hidrotropia com as vantagens de simplicidade, pois o hidrótrofo requer apenas a sua mistura, em meio aquoso, e não exige nenhuma modificação química do soluto, nem uso de solvente orgânicos ou preparações de emulsão, apresentam geralmente independência do pH, tendo ainda a vantagem de que das soluções hidrotópicas facilmente o soluto pode ser precipitado após a diluição. Segundo Patil *et al.* [1] o conceito de agente de HDA foi introduzido pela primeira vez em 1916 por Sir Neuberg para definir a capacidade de sais orgânicos que em altas concentrações aumentam significativamente a solubilidade de solutos fracamente solúveis em água. A generalidade das moléculas usadas na indústria farmacêutica são compostos orgânicos que sofrem de baixa biodisponibilidade devido à sua pequena solubilidade em água. Nos primórdios, os hidrótrofos eram sais orgânicos com cadeias alquílicas curtas. Hidrótrofos típicos usados em indústria possuem uma estrutura molecular anfifílica e são muito solúveis em água, a maioria consistindo em um grupo fenil ligado a um grupo aniônico – com porções hidrofóbicas e hidrofílicas. Os catiões nessas moléculas são vários, centrando-se contudo no sódio, potássio, cálcio ou amônio

[2]. Vale ressaltar que os hidrotropos não são considerados surfactantes: são constituídos por longas cadeias carbônicas hidrofóbicas com um grupo hidrofílico em uma de suas extremidades[3,4].

Uma classificação clara para vários tipos de hidrotropos geralmente usados em aplicações farmacêuticas não está disponíveis na literatura, embora a primeira aplicação tenha sido proposta em 1982. As classes principais incluem compostos alifáticos e lineares, ureia e seus derivados, álcoois aromáticos, sais de metais orgânicos, ácidos orgânicos, compostos catiônicos aromáticos, bem como compostos aniônicos e agentes tensoativos. Os agentes tensoativos são ainda classificados em quatro tipos; catiônico, aniônico, anfotérico e não iônico. Com todas essas classificações existentes foi possível descobrir que existem mais de uma classe de HDA, e através dela é possível traçar estratégias, linhas de aplicações, coletas, coordenações e categorizar melhores HDA para aplicação farmacêutica conforme é apresentado pela Figura 1[1,5].

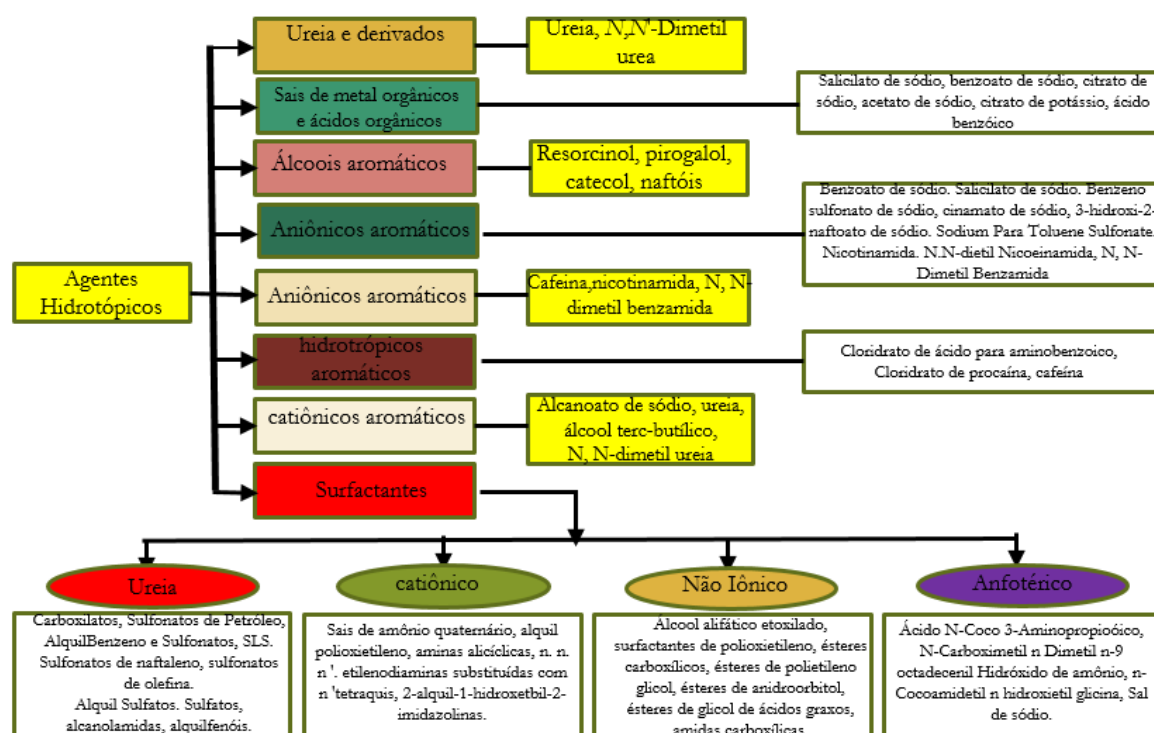


Figura 1 Classificação arbitrária de hidrotropos usados em análises farmacêuticas. Adaptado de Patil et al. [1].

A interpretação dos mecanismos que expliquem o aumento da solubilidade de substâncias terapêuticas em água foi sempre um ponto de interesse para químicos e investigadores que estudam o uso de hidrotropia em formulações farmacêuticas. Diversas revisões nesta área reportam que estão faltando teorias capazes de explicar os mecanismos

plausíveis para a solubilização desses compostos. Quaisquer que sejam as razões que sustentam essas dificuldades, o que é evidente é que esses mecanismos podem contribuir de forma apreciável no melhoramento da capacidade de escolha do hidrótropo mais adequado para um propósito designado. A literatura fez uma revisão completa das estruturas encontradas, para explicar os mecanismos possíveis de HDA que se encontram por trás da solubilização. Com o intuito de aumentar o entendimento da hidrotropia, que tornem mais fáceis o desenvolvimento de novas aplicações, os mecanismos da hidrotropia são aqui brevemente descritos [6]

Estes mecanismos, como é apresentado na Figura 2, podem ser divididos convenientemente em termos de:

1. O potencial de auto-agregação;
2. Formação das micelas;
3. Capacidade estruturante da solução

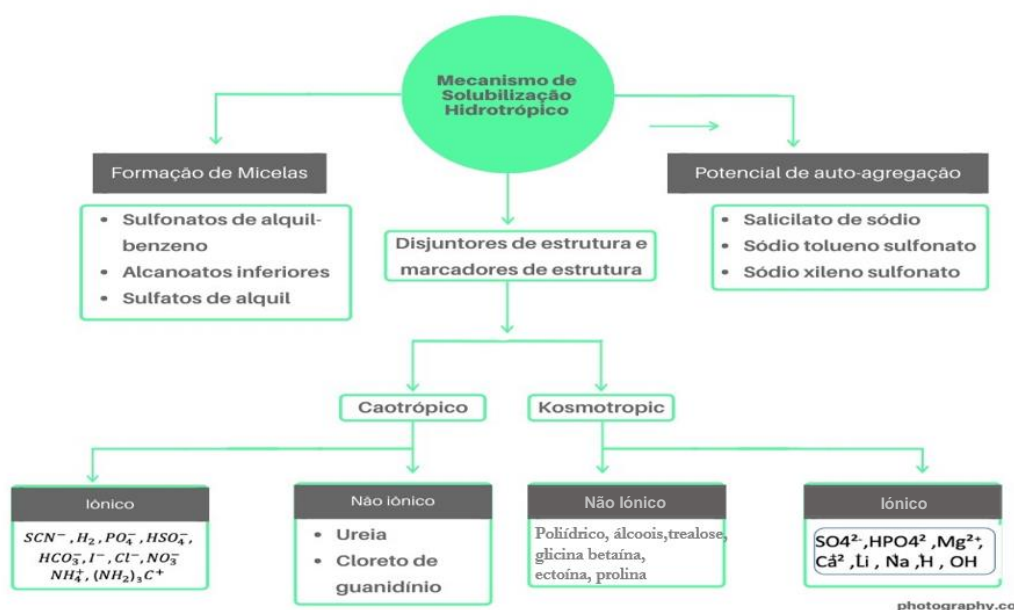


Figura 2. Mecanismo de solubilização hidrotrópicos em análises farmacêuticas. Adaptado de Patil et al. [1].

A aplicação da HDA em formulações farmacêuticas pode ser genericamente categorizado em dois tipos de acordo com o seu uso: a mono-hidrotropia envolvendo o uso de um hidrótropo, e a hidrotropia mista usando mais de dois hidrótropos. O uso de um único hidrótropo parece ser simples, mas a decisão para a sua escolha pode ser bastante difícil. Existem ainda outros resultados na literatura onde um único agente foi efetivamente empregado para o aumento simultâneo da solubilidade de dois ou mais

princípios ativos. As aplicações farmacêuticas que envolveram o aumento da solubilidade de drogas usando hidrótopos únicos são cronologicamente compiladas na Tabela 1 [1,7].

Tabela 1 Aplicações envolvendo único hidrótopo para facilitar o aumento de solubilidade de compostos farmacêuticos Patil et al [1].

S.no	Moléculas de Fármaco	HDA Usado	HDA's Concentração	Linearidade (mg/mL)
1	Riluzole Gabapentina	Benzoato de Sódio	5.0 M	5–45
2	Metilcobalamina	Benzoato de Sódio	5.0 M	5–35
3	Dextrometorfano	Ureia	8.0 M	10–120
4	Paracetamol Diclofenac	Ureia	5.0 M	5–35
5	Cefadroxil	Ureia	6.0 M	10–80
6	Nifedipino	Salicilato de Sódio	40%	20–100
7	Lornoxicam	Benzoato de Sódio	2.0 M	4–24
8	Lercanidipina	Ácido Cítrico	2.0 M	50–250
9	Tinidazol	Lidocaína	1.0 M	5–25
10	Cloridrato de pioglitazona	Ácido Cítrico	0.1M	4–34
11	Besilato de Amlodipina Cloridrato de	Ureia	2.0 M	5–25 max
12	Ciprofloxacina	Ureia	2.0 M	5–50
13	Alopurinol	Ureia	8.0 M	1–20
14	Besilato de Amlodipina	Acetato de Sódio	2.0 M	50–250
15	Atorvastatina Cálcio	Ureia	2.0 M	4–45
16	Indometacina Cefixima Trihidratado	Niacinamida	2.0 M	10–50
17	Ornidazole	Ureia	1.0 M	5–30
18	Lomefloxacina	Ureia	8.0 M	5–25
19	Aciclovir	Ureia	2.0 M	10–100
20	Ciprofloxacino	Ureia	2.0 M	5–50
21	Piroxicam	Ibuprofeno sódico	1.5 M	5–35
22	Etoricoxib	Benzoato de Sódio	2.0 M	5–20
23	Lovastatina	Acetato de Sódio	4.0 M	5–50
24	Fumarato de Bisoprolol Cloridrato de	Ureia	5.0 M	–
25	Famotidina	Metformina	1.5 M	5–35
26	Esomeprazol	Ureia	10.0 M	10–50
27	Atenolol	Ureia	5.0 M	4–20
28	Naproxen	Citrato de sódio	0.1 M	20–140

Tabela 1. Aplicações envolvendo HDA único para facilitar o aumento de solubilidade de compostos farmacêuticos Patil et al [1]. Continuação

29	Valsartan	Citrato de sódio	0.01 M	5–30
30	Olmesartan Medoxomil	Acetato de Sódio	0.05 M	2–14
31	Fluvoxamina	Ureia	10.0 M	5–25
32	Naproxen	Niacinamida	2.0 M	50–250
33	Diclofenaco sódico	N, N-Dimetil ureia	7.5 M	10–60
34	Diclofenaco sódico	Ureia	5.0 M	5–25
35	Hemihidrato de levofloxacina	Ureia	0.1 N	5–40
36	Esomeprazol	Cloridrato de Metformina	0.5 M	5–35
37	Citrato de sildenafil	Benzoato de Sódio	2.0 M	10–50
38	Entacapone	Ureia	8.0 M	4–20
39	Amlodipina Celecoxib	Benzoato de Sódio	2.0 M	2–10
40	Maleato de rosiglitazona	Ureia	6.0 M	80–120
41	Ibuprofeno	Benzoato de Sódio	2.0 M	–
42	Besilato de Atenolol	Ureia	4.0 M	4–20
43	Frusemida	Ibuprofeno sódico	0.5 M	20–100
44	Risperidona	Ureia	30%	4–24
45	Metaxalone	Acetato de Sódio	0.5 M	40–240
46	Terconazol	Ureia	1–6%	50–250
47	Zileutonracemato	Lauril Sulfato de Sódio	0.05 M	2–12
48	Etomidato	Polietileno glicol	2%	4–24
49	Irbesartan	Acetato de Sódio	1.0 M	10–20

Já hidrotropia mista é definida como a aplicação de dois ou mais agentes hidrotrópicos. Existem os princípios ativos que precisam de hidro-solubilização, mas que não solubilizam na presença de um único HDA. Este problema pode ser resolvido com combinação de um ou mais hidrotópos para que haja efeito sinérgico. Portanto, se a substância for só ligeiramente solúvel usando um hidrotópos único, então a aplicação combinada de dois pode melhorar a sua solubilidade. A hidrotropia mista pode ter vantagens para reduzir a concentração dos hidrotópos, como é possível analisar conforme os dados da Tabela 2.

Tabela 2. Aplicação simultânea envolvendo vários HDATs para facilitar a análise de medicamentos Patel et al [1].

S.no	Fármaco	HDA Usado	HDA's Concentração	Linearidade (mg/mL)
1	Irbesartan	Bicarbonato de Sódio e Ureia	1.0 M	10–35
2	Cetoprofeno	Citrato de sódio e Ureia	15%	5–30
3	Budesonida	Ureia e Citrato de Sódio	45%	5–30
	Nitrato de Miconazol			
4	Metronidazol	Benzoato de Sódio e Ureia	40%	2–10
5	Nitazoxanida	Salicilato e Benzoato de Sódio	1.0 M	20–120
6	Hidroclorotiazida	Ureia e Citrato de Sódio	8%	2–20
7	Halofantrina	Acetato e Citrato de Sódio	4.0 M	5–30
8	Ácido fenofíbrico	Ureia e Citrato de Sódio	2.0 M	5–30
9	Cefixime	Citrato e Acetati de potássio	6.0 M	10–50
10	Torsemede	Acetato de Sódio e Ureia	2.0 M	15–75
11	Dicloridrato de Pramipexol	Acetato de Sódio e Ureia	2.0 M	5–30
12	Izetemibe Losartan Sinvastatina	Acetato de Sódio e Ureia	1.0 M	10–50
13	Metronidazol Furazolidona	Acetato de Sódio e Ureia	8.0 M	15–75
	Eprosartan Mesilato			
14	Hidroclorotiazida	Acetato de Sódio e Ureia	2.0 M	4–20
15	Cetoprofeno	Acetato de Sódio e Ureia	30%	5–25
16	Tinidazol	Niacinamida e cristais de fenol	25.10	10–50
		Caprilato de Sódio e		
17	Ofloxacina Ornidazol	Niacinamide	10%	5–50
18	Norfloxacino	Acetato e Benzoato de Sódio	10%	10–50
19	CefpodoximeProxetil	Glicinato e Citrato de sódio	6.0 M	10–120
20	Diclofenaco sódico	Polietileno glicol e Ureia	10%	15–90
21	Telmisartan	Ácido Cítrico e Ureia	5.0 M	5–50
22	Gliclazida	Citrato trissódico e Ureia	2.0 M	4–12
23	Diacereína Aceclofenac	Acetato e Benzoato de Sódio	2.0 M	10–50
24	Gliclazida	Acetato de Sódio e Ureia	6.0 M	2–10
		Caprilato de Sódio e		
25	Indometacina	Niacinamide	10%	10–50
26	OlmesartanMedoxamil	Acetato de Sódio e Ureia	2.0 M	10–50
27	Gatifloxacino	Ureia e Citrato de Sódio	20%	10–60
28	Ornidazol	Acetato de Sódio e Ureia	10%	5–25

A análise do fármaco envolveu o uso de HDA aplicando ambas abordagens mono e mistas. Portanto, é de grande interesse para analistas de fármacos saberem o uso exato de uma determinada abordagem. A porcentagem de aplicação dessas abordagens pode

levar a uma análise de dados em uma perspectiva mais ampla. Ao avaliar as informações sobre o uso de HDA, chegou à conclusão que a mono hidrotropia é usada mais vezes do que a hidrotropia mista como é apresentado na Figura 3.

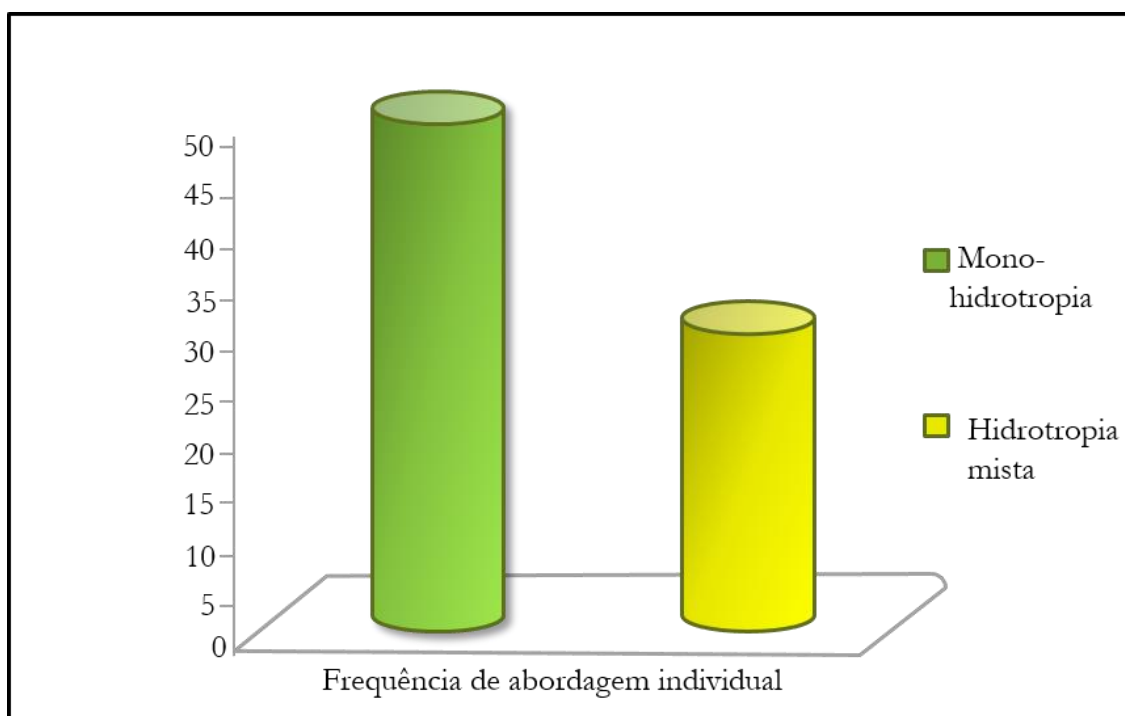


Figura 3 Comparação de aplicações de hidrotropia mono e mista em análises farmacêuticas [1].

Esta compilação chama a atenção para os hidrótropo usados, e de acordo com a Tabela 1 e 2, hidrótropo como ureia, acetato de sódio, benzoato de sódio e citrato de sódio foram usados com regularidade. O uso de ureia como hidrótropo foi observado na maior parte das aplicações. A frequência de aplicação para todos os hidrótropo usados é indicada na Figura 4.

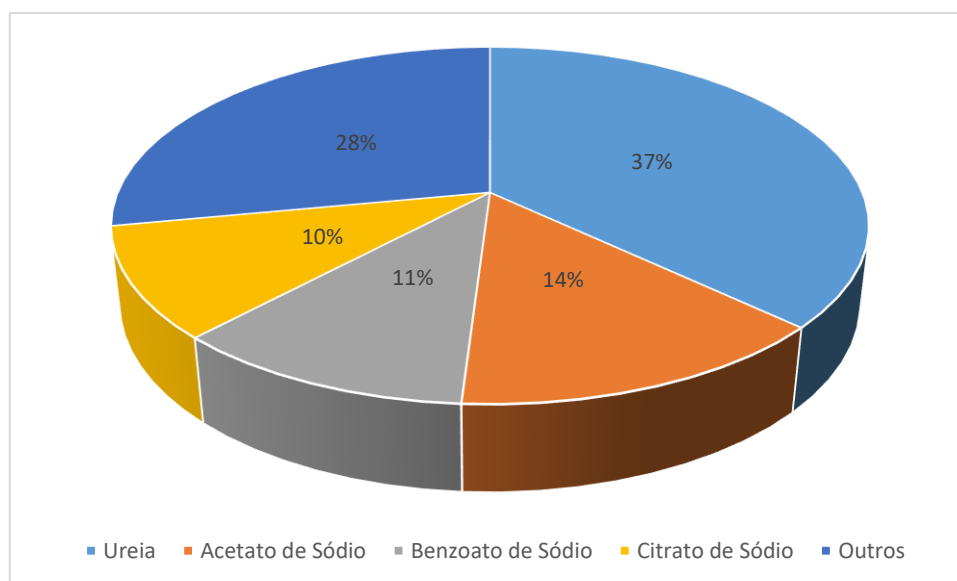


Figura 4. Hidrótopos mais utilizados nas referências bibliográficas [1].

2.2. Classe dos Compostos

No início do século passado, o termo hidrotropia foi definido para descrever o grande aumento na solubilidade em água de uma variedade de compostos hidrofóbicos ocasionado pela adição de certos compostos orgânicos solúveis em água, denominados hidrótopos. Os hidrótopos compreendem porções hidrofílicas e hidrofóbicas, com o hidrofóbico sendo tipicamente mais pequena para induzir a formação de micelas. Hidrótopos são geralmente compostos aniônicos e apresentam frequentemente um anel aromático substituído por um grupo sulfato, sulfonato ou carboxílico, como acima indicado exemplos típicos de hidrótopos são xileno sulfonato de sódio ou benzoato de sódio. Esta definição foi posteriormente estendida para compostos catiônicos e aromáticos neutros. Moléculas hidrotropicas assumem-se capazes de agregar por um mecanismo de empilhamento do anel aromático. Acredita-se que esse tipo de agregação esteja na origem do processo de solubilização moderada de compostos hidrofóbicos em água, em analogia a um processo micelização. No entanto, alguns compostos alifáticos, como alcanoatos de sódio curtos ou alquilsulfatos, também apresentam um comportamento hidrotropico [8,9].

As substancias mais comuns associadas ao termo hidrotropia são os sais de sulfonatos de alquilbenzenos como xileno sulfonato e cumeno sulfonato. Em tais compostos, o ânion é anfifílico e volumoso, e a anfifilicidade não é tão pronunciada quanto aos surfactantes regulares, embora possam causar espumas [10]. Outra classe

compreende monoéteres de etileno solúveis em água, glicóis ou polióis superiores. Dependendo do comprimento da cadeia alquílica, podem ser co-solventes “simples”, hidrotrópos ou surfactantes. A ureia pode ser considerada um hidrótropo. Ureia é de particular interesse devido à sua função biológica e uma vez que, como a água, pode atuar como um dador e um aceitador de ligações de hidrogênio. A ureia atua assim, pois quando um composto orgânico é adicionado com a ureia, ela forma pequenos aglomerados em torno deste composto orgânico e com isso adquire a definição de hidrótropo [11,12]. Ureia, acetato de sódio, benzoato de sódio e citrato de sódio foram usados muito frequentemente como hidrótropos. Outros podem ainda ser polivinil piroldina, ácido cítrico, salicilato de sódio, niacinamida, lidocaína, PEG 400, acetato de amônio, acetato de potássio, citrato de potássio, tricitrato de sódio, cloreto de sódio, gluconato de sódio, ibuprofeno de sódio, caprilato de sódio, glicinato de sódio, bicarbonato de sódio, n-dimetil ureia e lauril sulfato de sódio. O uso de ureia como HDA foi observado na maior parte do tempo no estudo de medicamentos [1,5].

2.3. Propriedades Termodinâmicas

2.3.1. Solubilidade

A solubilidade de fármacos tem sido amplamente discutida por pesquisadores, nos últimos anos, tanto na indústria quanto na área acadêmica. Isto ocorre porque, atualmente, cerca de 70% dos novos candidatos a fármacos, bem como grande quantidade de fármacos já utilizados na terapêutica, sofrem com baixa solubilidade em água e subsequentes problemas para alcançar níveis sanguíneos terapeuticamente relevantes. Geralmente a biodisponibilidade de fármacos é limitada pela taxa de dissolução, assim, o aumento desta taxa pode ser considerado um ponto chave para o incremento da biodisponibilidade desta classe de fármacos. Vários fatores interferem na taxa de dissolução, tais como: área superficial, coeficiente de difusão, espessura da camada de difusão, concentração de saturação, quantidade de fármaco dissolvido e o volume do meio de dissolução.

A baixa solubilidade das moléculas de medicamentos representa um sério problema no desenvolvimento de novos medicamentos. No entanto, esse problema foi frequentemente superado pela formulação do medicamento com moléculas não tóxicas e solúveis em água, comumente chamadas de hidrótropos.

2.3.2. Volume Molares Parciais

Os conhecimentos de valores das densidades dos sais são importantes, quer para a avaliação de outras propriedades, tais como a condutibilidade equivalente, a viscosidade dinâmica e o coeficiente de difusão, quer para a interpretação estrutural, especialmente através dos valores dos respectivos volumes molares parciais. Os dados de densidade medidos neste estudo em quatro temperaturas diferentes e cinco molalidades de sal estão apresentados a parti da Tabela 8, e a parti desses dados de densidade é possível calcular o VMP através da Eq (1)[13].

$$V_{m,A}^{\circ} = \frac{M_A}{\rho_0} - \frac{1+m_s M_s}{\rho_0^2} a v \quad (1)$$

onde M_A e M_s são a massa molar do sal, respectivamente, m_s é a molalidade do sal, e ρ_0 é a densidade do solvente. O parâmetro av é obtido representando os dados de densidade experimental na forma linear:

$$\frac{\rho - \rho_0}{m_A} = a_v + b_v m_A \quad (2)$$

onde ρ é a densidade da solução, m_A é a molalidade do sal e b_v é a inclinação da equação linear.

Já para a medição dos volumes molares parciais de transferência em diluição ($\Delta_{tr} V_{m,A}^{\circ}$) da água para as soluções aquosa de sulfonato foram calculadas usando a Eq. (3)

$$\Delta_{tr} V_{m,A}^{\circ} = V_{m,A}^{\circ}(\text{em soluções aquosas de sal}) - V_{m,A}^{\circ}(\text{em água}) \quad (3)$$

O volume molar parcial é uma propriedade importante para a área farmacêutica e na utilização de hidrótropos. É através da medição do volume molares parciais que se analisam as misturas de solventes. O conhecimento dos volumes molares parciais é essencial para área farmacêutica, pois assim é possível determinar o uso de hidrótropos mais adequados.

2.3.3. Atividade da Água

O conhecimento da atividade da água é muito importante para o meio farmacêutico e para o uso da hidrotropia. Pois assim se analisa a quantidade de água livre e água ligada, donde se determina se é ou não necessário a utilização de um ou mais HDA. Com a prática da medição da atividade da água é possível analisar valores de atividade de água entre 0 e 0,20 indicam que a água está fortemente ligada, enquanto valores de atividade de água na faixa de 0,70 a 1,00 indicam que a maioria da água se encontra livre, sendo esta passível de ser utilizada em reações químicas, enzimáticas e para o desenvolvimento de microrganismos, entre outros. É através dos valores obtidos pela atividade de água que o ramo farmacêutico se guia, pois assim é possível prever se microrganismos irão ou não se desenvolver nos HDA's utilizados.

Capítulo 3: Metodologia Experimental

3.1. Materiais

Para a preparação das soluções aquosas utilizou-se água ultrapura com resistividade de 18,2 M Ω .cm, partículas livres $\leq 0,22 \mu\text{m}$ e carbono total $< 5 \mu\text{g}\cdot\text{dm}^{-3}$. Os sais são mantidos no dessecador para evitar a contaminação por humidade. A Tabela 3 indica o fornecedor e pureza dos compostos utilizados.

Tabela 3. Pureza em massa (%) e fornecedor dos compostos orgânicos usados neste trabalho.

Componente	Pureza em massa (%)*	Fornecedor
Benzeno Sulfonato de Sódio (BSS)	≥ 98	Acros
Tosilato de Sódio (TS)	$\geq 99,8$	Acros
Caprilato de Sódio (CS)	≥ 98	Acros
Salicilato de Sódio (SS)	≥ 98	Acros

*A pureza foi obtida no certificado de análise emitido pelo fabricante.

3.2. Métodos Experimentais

3.2.1. Atividade de Água

Para a preparação das soluções aquosas para a obtenção de atividades de água dos sais. Inicialmente desenvolve uma curva de calibração (Figura 5) usando soluções aquosas de cloreto de potássio (KCl), que deve ser mantido numa estufa a 80 °C, sendo retirado cerca de 20 minutos antes da utilização para arrefecer num desidratador com sílica gel antes de usar. Sequencialmente são separados 12 tubos de vidros, onde 6 desses são usados para as soluções de KCl, e os restantes para os sais em estudo. Após a preparação das soluções seus vidros são fechados e lacrados com papel filme para que não haja nenhum possível vazamento, e em seguida são agitados até que se tornem uma solução homogênea, promovendo a dissolução dos sais. A atividade da água dessas soluções é depois medida no medidor de atividade de água LabMASTER-aw (Novasina, Suíça, Figura 6). O equipamento é operado a uma temperatura de 25 °C, e para medir a atividade de água as soluções são colocadas nuns pratos adaptados, de aproximadamente 7 cm³, e logo em seguida o equipamento é fechado, começando a medição. Cada medição leva em torno de 40 minutos para obtenção do resultado inicial, porém como o equipamento continua a sua medição mesmo após a obtenção do primeiro resultado, a segunda medição ocorre com cerca de 1 hora 20 minutos após o início da medição.

Geralmente a segunda medição regista uma diferença máxima para o valor da primeira medição de 0.001, garantindo uma boa precisão.

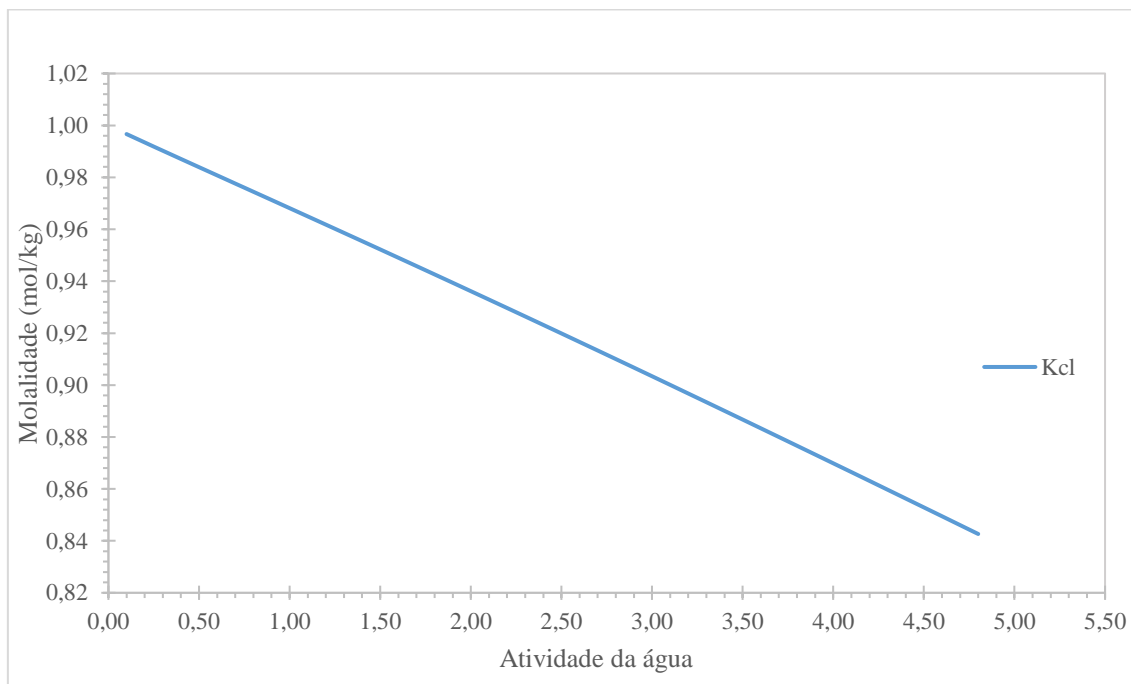


Figura 5. Curva de calibração do KCl.



Figura 6. Equipamento para a realizações de leitura de atividade da água.

3.2.2. Solubilidade

Para as medições de solubilidades usou-se um Erlenmeyer, colocando aí uma boa quantidade de sal em pequeno excesso relativamente ao limite de solubilidade esperado, e cerca de 100ml de água ultrapura. O Erlenmeyer é fechado e vedado com papel filme e em seguida é levado para um banho de água termostático (TC120, Grant)

e colocado sobre agitadores magnéticos (Agitador magnético MICRO Variomag, Thermo Fisher Scientific). O controle de temperatura que o banho garante $\pm 0,1^\circ\text{C}$ da temperatura definida. As solubilidades foram realizadas entre 25 e 60 $^\circ\text{C}$, em intervalos de 5 $^\circ\text{C}$. Com base em experimentos anteriores, as soluções são mantidas nos banhos até no máximo 48 horas sendo que a sua agitação é desligada com 12 horas antes da retirada do banho. Após o equilíbrio, recolhem-se 6 amostras utilizando uma seringa de plástico e um filtro de polipropileno (diâmetro de poro de 0,45 μm) que são previamente aquecidos para evitar qualquer precipitação indesejada. Em seguida as amostras são pesadas numa balança eletrônica (Denver Instruments, precisão de $\pm 0,1$ mg), feita diluição com água ultrapura e após isso é levado para medição por refratometria (Abbemat 500, Anton Paar) com uma reprodutibilidade de $\pm 5,10^{-5}$. Para cada amostra essa medição foi realizada em triplicado.



Figura 7. Equipamento para a medição da solubilidade.



Figura 8. Equipamento para medição de refratometria.

3.2.3. Densidade

Para as medições de densidade são preparados 6 tubos com os sais e água ultrapura misturados até ficar uma solução homogênea. Após isso as soluções são levadas ao equipamento de densímetro de tubo vibratório (DMA 5000 M, Anton Paar) acoplado a um tubo em forma de U, com incertezas dentro de $\pm 5,10^{-5} \text{ g / cm}^{-3}$. As medições foram realizadas de 5°C até 35°C onde o procedimento não pode haver nenhuma formação de bolhas para não alterar o resultado. Para isso as soluções acima da temperatura de 25°C foram aquecidas no aquecedor magnético, e para isso foi realizado antes de cada medição uma medição com água foi realizada para poder compara o valor obtido com os valores da literatura (NIST), que devem estar dentro de algumas unidades da ordem $10^{-3} \text{ kg m}^{-3}$. Cada medição das soluções foi realizada 2 vezes cada.



Figura 9. Equipamento usado para medições de densidade.

Capítulo 4: Resultados e discussão

Nesse capítulo apresentam-se os resultados obtidos do hidrótopos escolhidos conforme apresentados na tabela 4, por serem os tipos de hidrotrópicos usados no ramo farmacêutico atualmente. Foram selecionados os parâmetros de atividade de água, densidade e volume molar parcial e solubilidade.

4.1. Atividade de Água

4.1.1. Tosilato de Sódio

O tosilato de sódio foi um dos hidrótopos escolhido, pois é muito utilizado na área da limpeza e tem a capacidade de aumentar a solubilidade de compostos orgânicos poucos solúveis em água. O TS atua diretamente na formação de micelas e na separação de fases. Os resultados experimentais são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Dados experimentais de atividade de água em soluções aquosas de TS a 25 °C.

Molalidade	Atividade de água
0.1003	0.998
0.2998	0.991
0.4998	0.982
0.6971	0.977
0.8971	0.972
0.9782	0.969
1.2996	0.962
1.5953	0.954
1.7815	0.951
1.9005	0.947
2.0752	0.943
2.0929	0.943
2.4957	0.932
2.6971	0.929
2.9280	0.925

A comparação com os dados da literatura [5,14,15], permite observar que também neste caso existe uma elevada concordância com os valores aqui medidos (Figura 10). Contudo, uma diferença substancial é observada pela constatação de que o valor máximo que foi possível solubilizar ronda a molalidade de 3.0, enquanto nessas referências bibliográficas há valores publicados até à molalidade de 3.5.

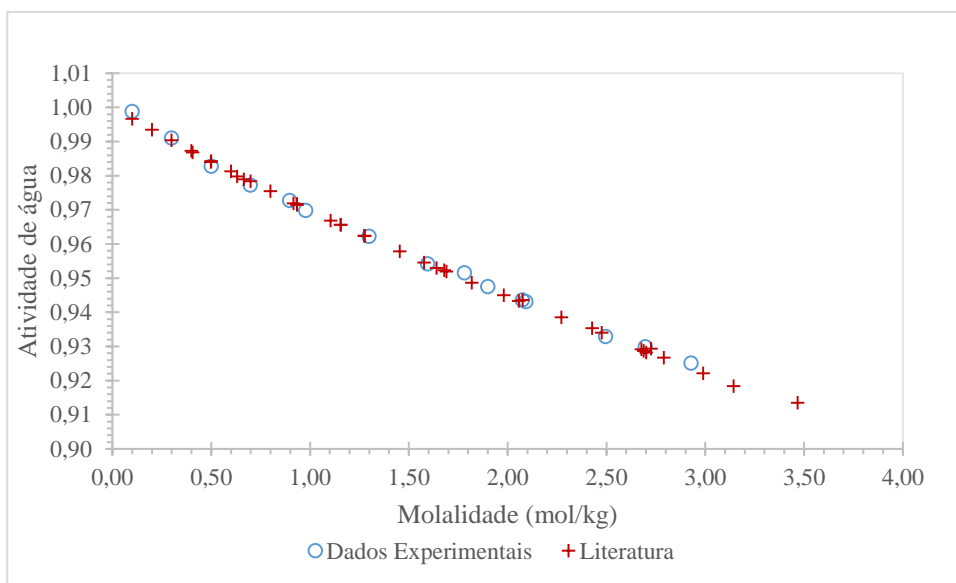


Figura 10. Atividade da água em função da molalidade de TS a 25 °C: ○ este trabalho; + Wagle et al[5], Ho et al. [15], Robinson et al.[14].

4.1.2. Benzeno Sulfonato de Sódio

Na Tabela 5 indicam-se os valores da atividade da água em soluções aquosas de BSS a 25 °C.

Tabela 5. Dados experimentais de atividade de água de soluções aquosas de benzeno sulfonato de sodio a 25 °C.

Molalidade	Atividade de água
0.0997	0.996
0.2000	0.994
0.3981	0.986
0.6000	0.980
0.7970	0.973
0.9003	0.970
0.9004	0.970
0.9401	0.968
0.9997	0.966
0.9997	0.966
1.0888	0.964
1.0889	0.964
1.1007	0.962
1.1972	0.960
1.1972	0.959
1.1997	0.958
1.3000	0.954
1.4021	0.952
1.4981	0.946

Após a realização destas experiências, a comparação com os dados da literatura [15,16], foi possível observar (Figura 11) que existem uma elevada concordância com os valores aqui medidos. Contudo, uma diferença substancial é observada pela constatação de que o valor máximo que foi possível solubilizar ronda a molalidade de 1.5, enquanto nessas referências bibliográficas há valores publicados até à molalidade de 2.5.

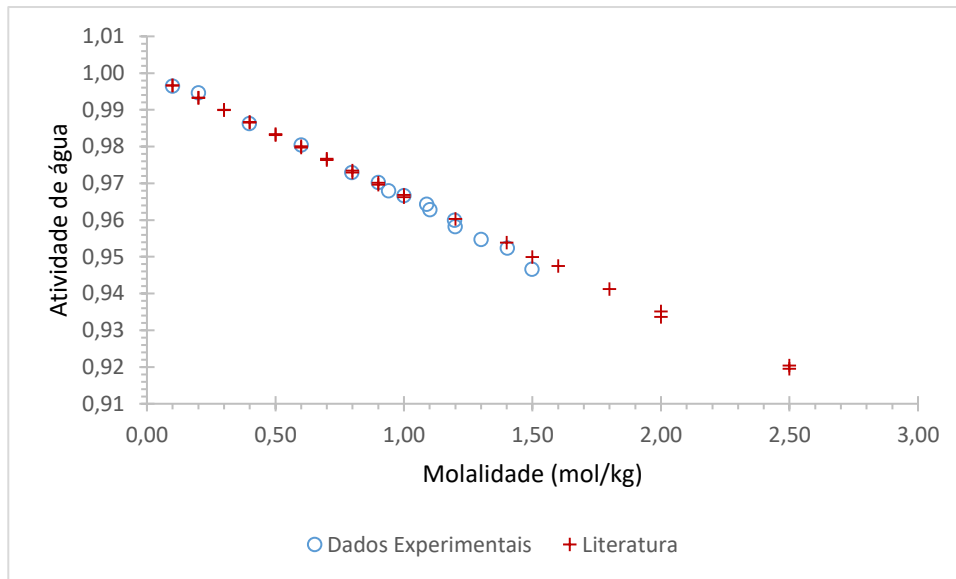


Figura 11. Atividade da água em função da molalidade do BSS, a 25 °C: ○ este trabalho; ○ este trabalho; + Ho et al[15], Bonner et al.[16].

4.1.3. Caprilato de sódio

O caprilato de sódio foi é muito utilizado para erradicar a proliferação de leveduras saprófitas do sistema intestinal, como a *Candida albicans*, responsável por uma infecção muito frequente, especialmente nas mulheres. A proliferação deste fungo leveduriforme é conhecida pelo nome de candidíase, muito tenaz e recalcitrante aos tratamentos, e com um impacto negativo no organismo que lhe serve de hospedeiro. Atualmente o caprilato de sódio também é utilizado como suplemento alimentar e utilizado também em cosméticos. Os resultados experimentais são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados experimentais de atividade de água de soluções aquosas de caprilato de sódio a 25°C.

Molalidade	Atividade de água
0.8003	0.983
0.9990	0.981
1.1990	0.979
1.3996	0.978
1.5998	0.977
1.7993	0.975
1.9995	0.974
2.1991	0.972
2.3993	0.970
2.5980	0.966
2.7976	0.965
2.9939	0.962
3.2002	0.958
3.3982	0.955
3.6026	0.953
3.7998	0.949
3.9870	0.947

Tal como anteriormente a comparação dos dados medidos com os da literatura [17], indicados na Figura 12, mostram uma elevada concordância. Este sistema apresenta uma transição muito interessante a cerca de 0.5 molal. De fato a atividade da água passa a ter uma redução menos significativa com o aumento da concentração, sugerindo a associação entre as moléculas de hidrótopo, e assim a água livre disponível não segue uma redução tão marcada como nas soluções diluídas.

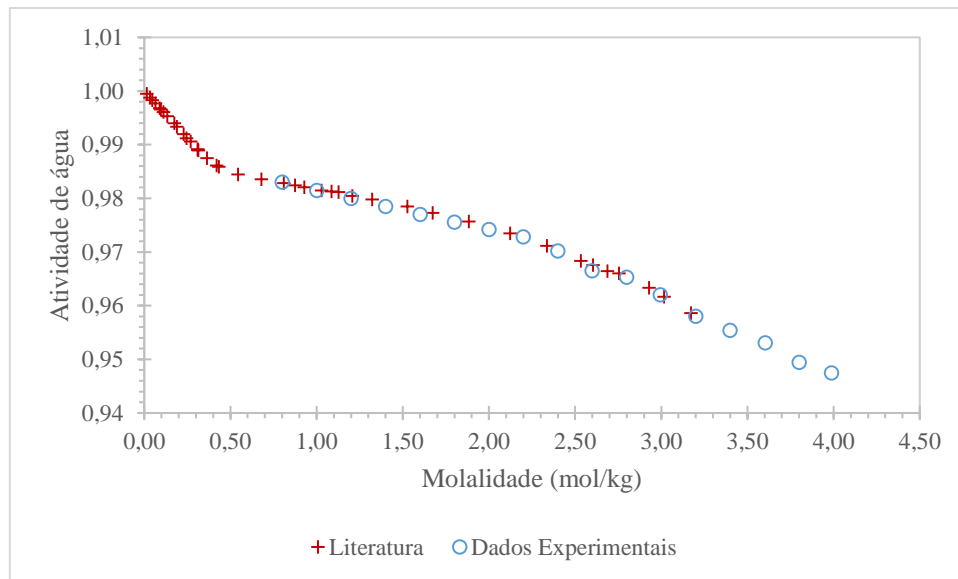


Figura 12. Atividade da água em função da molalidade de caprilato de sódio a 25 °C: o este trabalho; + Ekwall et al.[17].

4.1.4. Salicilato de Sódio

O salicilato de sódio é um sal de sódio do ácido salicílico. É usado fortemente na área da medicina como um analgésico e antipirético, atua também na área farmacêutica como anti-inflamatório e também é possível até substituir aspirinas a pessoas que tem sensibilidade a ela. Os resultados experimentais são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Dados experimentais de atividade de água em soluções aquosas de salicilato de sódio a 25°C

Molalidade do sal	Atividade da água
0.0662	0.997
0.1977	0.993
0.3312	0.990
0.4640	0.985
0.5961	0.980
0.7993	0.974
0.9998	0.969
1.1975	0.964
1.3979	0.959
1.5978	0.953
1.7984	0.947
1,9993	0.942
2.1967	0.937
2.3322	0.933
2.6079	0.927
2.7913	0.920
3.0001	0.916
3.1986	0.911
3.3001	0.908
3.6002	0.900
3.7968	0.897
4.0000	0.891
4.0959	0.889
4.4015	0.882
4.5935	0.876
4.8002	0.871
4.9968	0.865
5.2033	0.860
5.3508	0.855
5.6001	0.849
5.8041	0.845
5.9879	0.839
6.2016	0.833
6.3997	0.830
6.6001	0.827

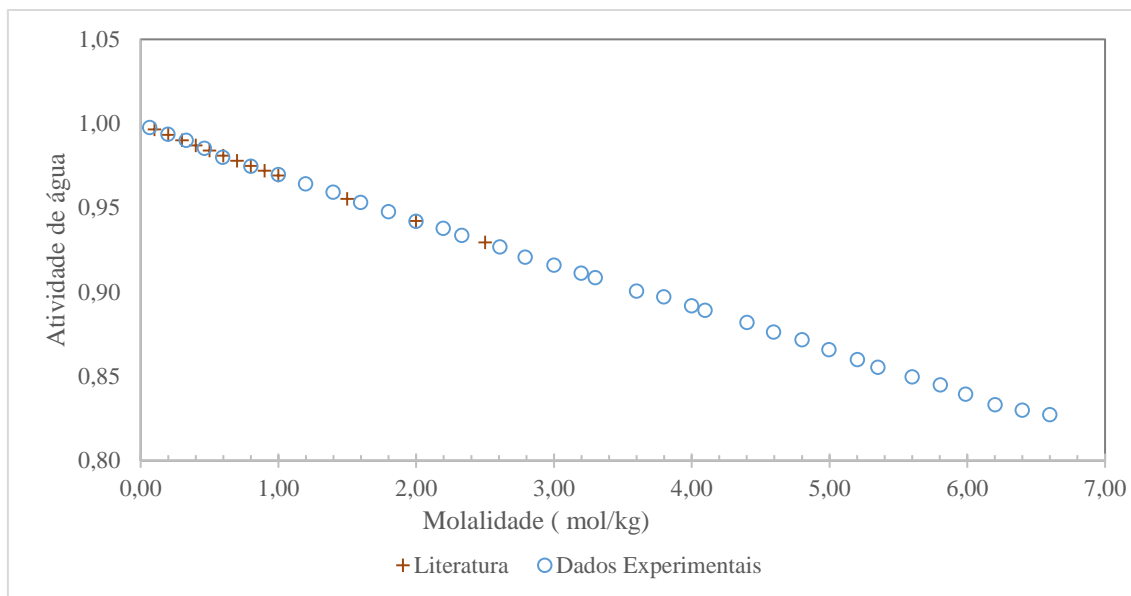


Figura 13. Atividade da água em função da molalidade de salicilato de sódio a 25 °C: o este trabalho; + Ho et al.[15].

Os poucos dados encontrados na literatura [15], limitados até à molalidade de 2.5 são em boas concordância com os medidos neste trabalho, tendo sido possível estender a molalidade até cerca de 6.6 (Figura 13).

Agregando os dados obtidos experimentalmente é possível analisar na Figura 14, que a_w dos hidrótopos analisados mostram uma semelhança assinalável até à molalidade de cerca de 0.7, parecendo indicar que a soluções diluídas o tipo de interação entre a água e o hidrótopo é essencialmente a mesma. A partir dessa molalidade há três grupos; as soluções aquosas de salicilato e tosilato de sódio, apresentam valores muito semelhantes e intermédios na escala em análise, o benzeno sulfonato por outro lado apresenta os valores mais baixos da atividade da água, sugerindo uma maior e inesperada interação com a água, pois a água livre disponível é em menor quantidade, e finalmente o caprilato de sódio que como já se nomeou, as suas moléculas tendem a interagir melhor entre si.

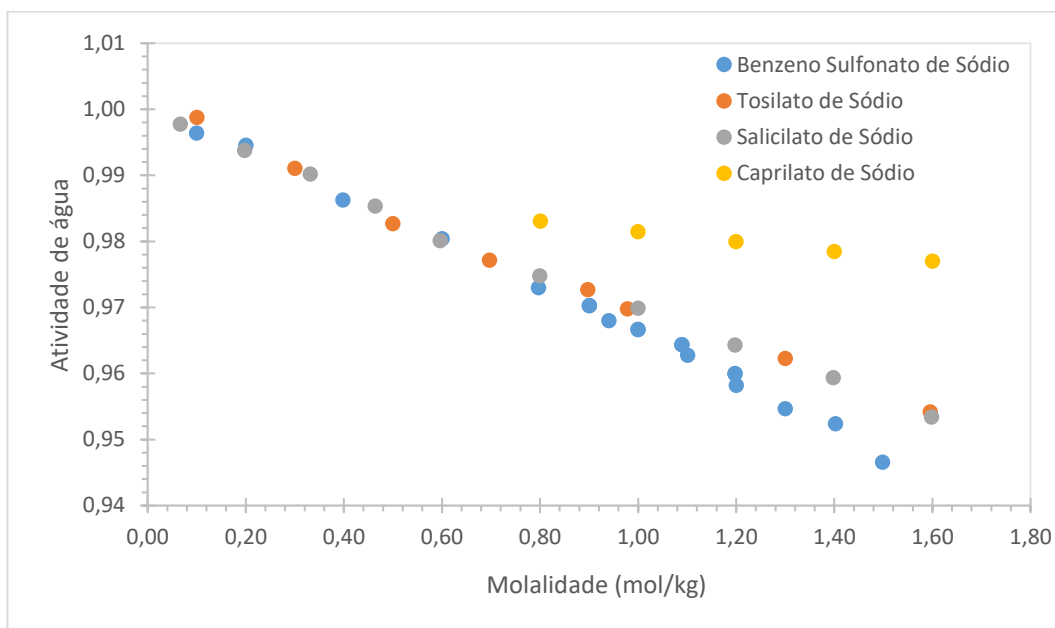


Figura 14. Comparação da atividade de água em função da molalidade de benzeno sulfonato de sódio, caprilato de sódio, salicilato de sódio e tosilato de sódio a 25 °C.

4.2. Densidade e Volumes Molares Parciais

Volumes molares parciais foram obtidos a partir de medições de densidade na gama de temperaturas entre 5 e 35 °C. A boa qualidade dos dados foi analisada comparando diretamente com os volumes molares parciais em água pura. A análise apresentada neste estudo pode ajudar na compreensão do comportamento de mais biomoléculas complexas em soluções eletrolíticas aquosas e, portanto, ser relevantes em áreas como biotecnologia, hidrotropia e ciências da vida. Na Tabela 8 apresentam-se as densidades das soluções aquosas de tosilato de sódio medidas neste trabalho e, na Tabela 9, os volumes molares parciais deste sal, em função da temperatura. Na Figura 15 os valores da densidade são apresentados em função da molalidade a diferentes temperaturas e na Figura 16 os VMP em função da temperatura.

Tabela 8. Dados experimentais de densidade de soluções aquosas de tosilato sódio em função da temperatura e da molalidade do sal.

m_s (mol/kg)	ρ (kg/m ³)			
	278,15 K	288,15 K	298,15 K	308,15 K
0.0000	999.976	999.102	997.045	994.038
0.0496	1003.992	1002.985	1000.812	997.734
0.0976	1007.782	1006.651	1004.384	1001.226
0.1501	1011.876	1010.630	1008.241	1005.017
0.1998	1015.683	1014.301	1011.817	1008.554
0.3000	1023.304	1021.689	1018.948	1015.494
0.4004	1030.616	1028.754	1025.813	1022.279
0.5002	1037.699	1035.642	1032.550	1028.913

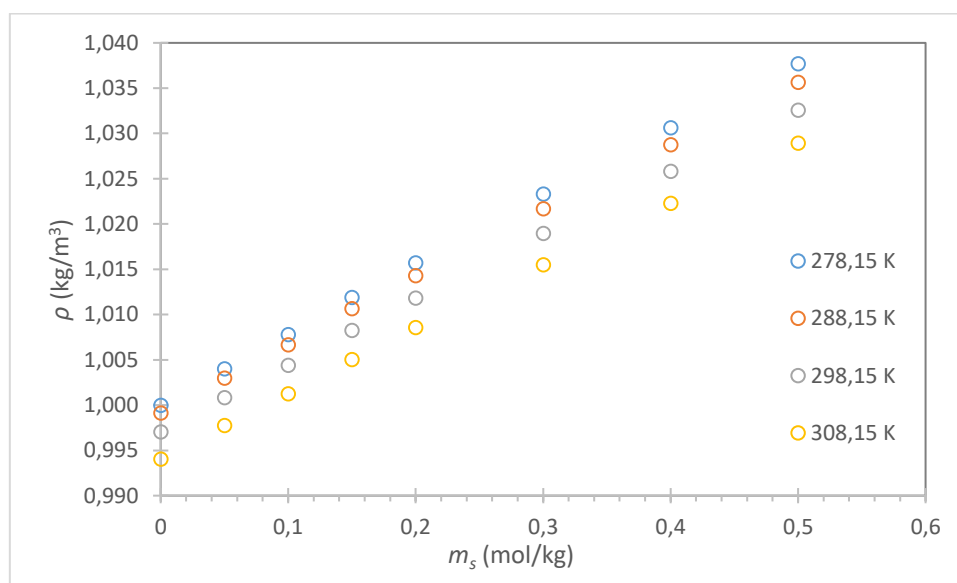


Figura 15. Dados experimentais da densidade de soluções aquosas de tosilato sódio.

Tabela 9. Volumes molares parciais (VMP) de tosilato de sódio em função da temperatura.

T (K)	VMP (cm ³ /mol)
278.15	113.027
288.15	115.719
298.15	118.068
308.15	119.711

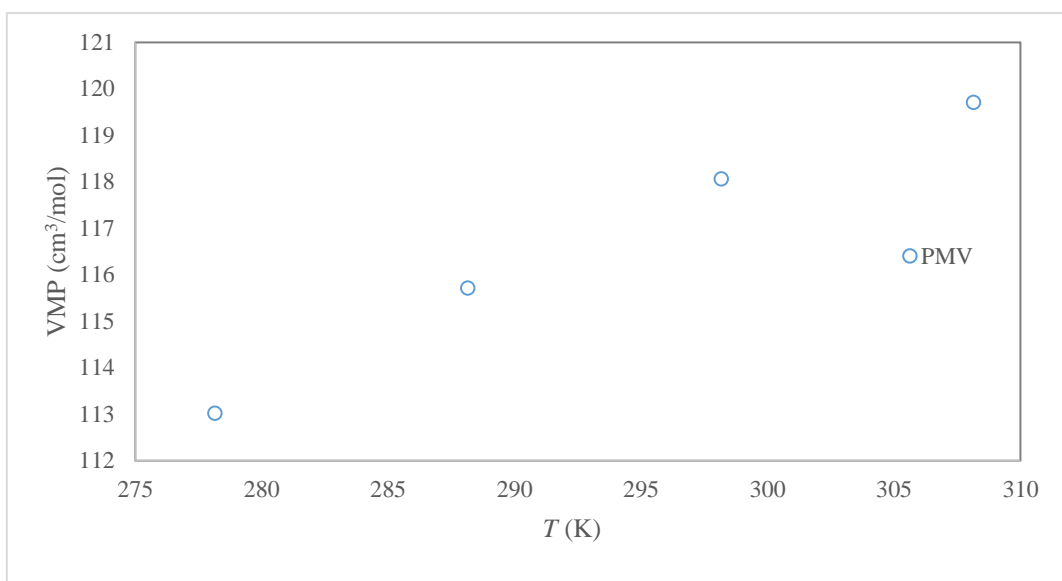


Figura 16. Dados experimentais de volume molares parciais (VMP) (cm^3/mol) de soluções aquosas de tosilato de sódio a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Na Tabela 10 apresentam-se as densidades das soluções aquosas de BSS medidas neste trabalho e, na Tabela 11, os volumes molares parciais deste sal, em função da temperatura.

Tabela 10. Dados experimentais de densidade de soluções aquosas de benzeno sulfonato de sódio em função da temperatura e da molalidade do sal.

m_s (mol/kg)	ρ (kg/m^3)			
	278,15 K	288,15 K	298,15 K	308,15 K
0	999.983	999.109	997.058	994.043
0.0497	1004.417	1003.409	1001.262	998.153
0.0999	1008.877	1007.776	1005.544	1002.386
0.1498	1013.193	1011.954	1009.632	1006.398
0.1999	1017.41	1016.06	1013.652	1010.357
0.2998	1025.902	1024.318	1021.731	1018.282
0.3997	1034.077	1032.255	1029.531	1025.976
0.4997	1041.863	1039.871	1036.994	1033.337

Tabela 11. Volumes molares parciais (VMP) de benzeno sulfonato de sódio em função da temperatura.

T (K)	VMP (cm^3/mol)
278.15	90.495
288.15	93.027
298.15	94.949
308.15	96,668

Na Figura 17 os valores da densidade são apresentados em função da molalidade a diferentes temperaturas e na Figura 18 os VMP em função da temperatura.

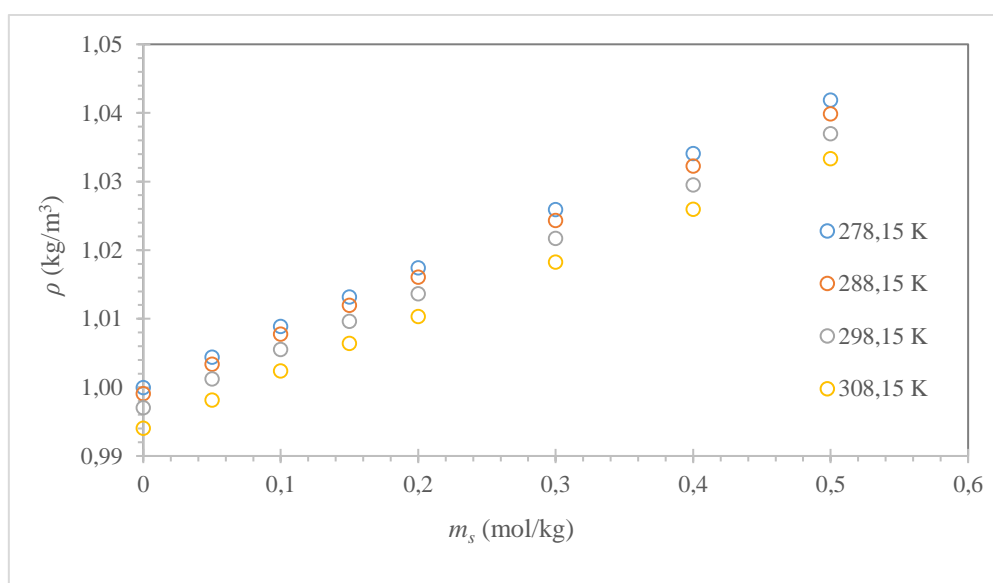


Figura 17. Dados experimentais da densidade de soluções aquosas de benzeno sulfonato de sódio

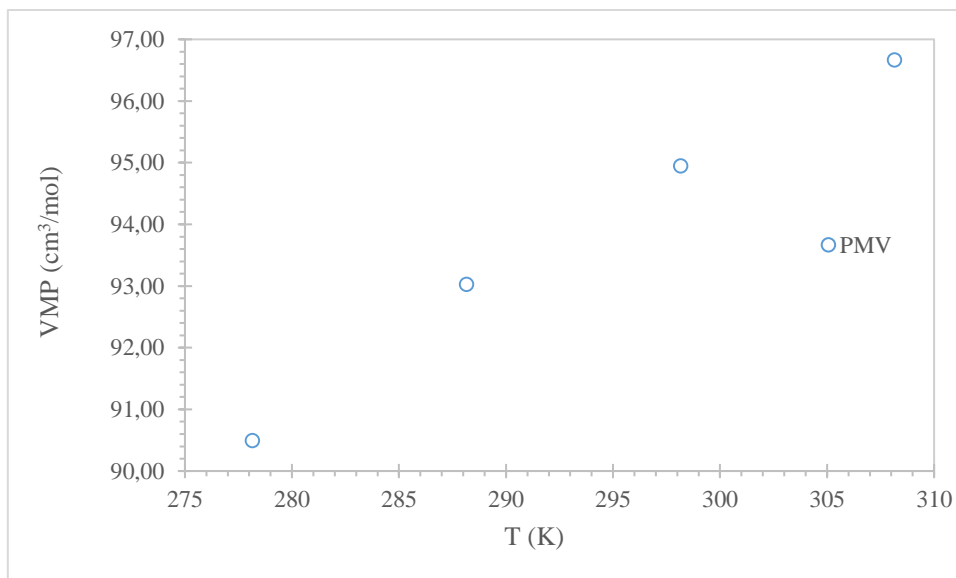


Figura 18. Dados experimentais de volume molares parciais (cm³/mol) de soluções aquosas de benzeno sulfonato de sódio a 25 °C .

Na Tabela 12 apresentam-se as densidades das soluções aquosas de CS medidas neste trabalho e, na Tabela 13, os volumes molares parciais deste sal, em função da temperatura.

Tabela 12. Dados experimentais de densidade de soluções aquosas de caprilato de sódio em função da temperatura e da molalidade do sal.

m_s (mol/kg)	ρ (kg/m ³)			
	278,15 K	288,15 K	298,15 K	308,15 K
0	999.992	999.109	997.053	994.023
0.0499	1001.873	1000.861	998.694	995.598
0.0988	1003.752	1002.605	1000.330	997.149
0.1499	1005.589	1004.306	1001.926	998.629
0.1999	1007.597	1006.203	1003.707	1000.322
0.2998	1010.917	1009.231	1006.510	1002.927
0.4157	1014.319	1012.350	1009.361	1005.556
0.4995	1017.549	1015.113	1011.787	1007.779

Tabela 13. Volumes molares parciais (VMP) de caprilato de sódio em função da temperatura.

T (K)	VMP (cm^3/mol)
278.15	127.824
288.15	130.175
298.15	132.438
308.15	134.312

Na Figura 19 os valores da densidade são apresentados em função da molalidade a diferentes temperaturas e na Figura 20 os VMP em função da temperatura.

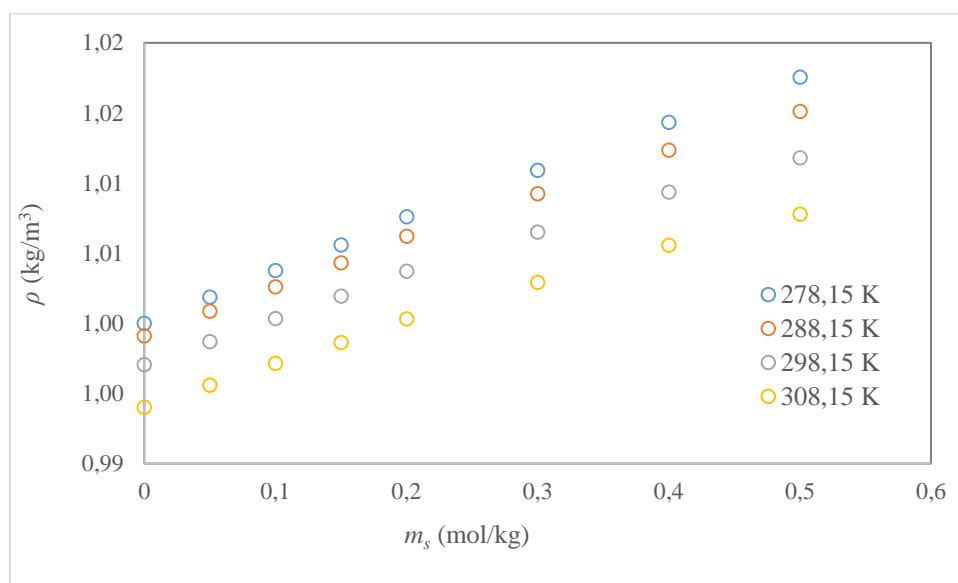


Figura 19. Dados experimentais da densidade de soluções aquosas de caprilato de sódio.

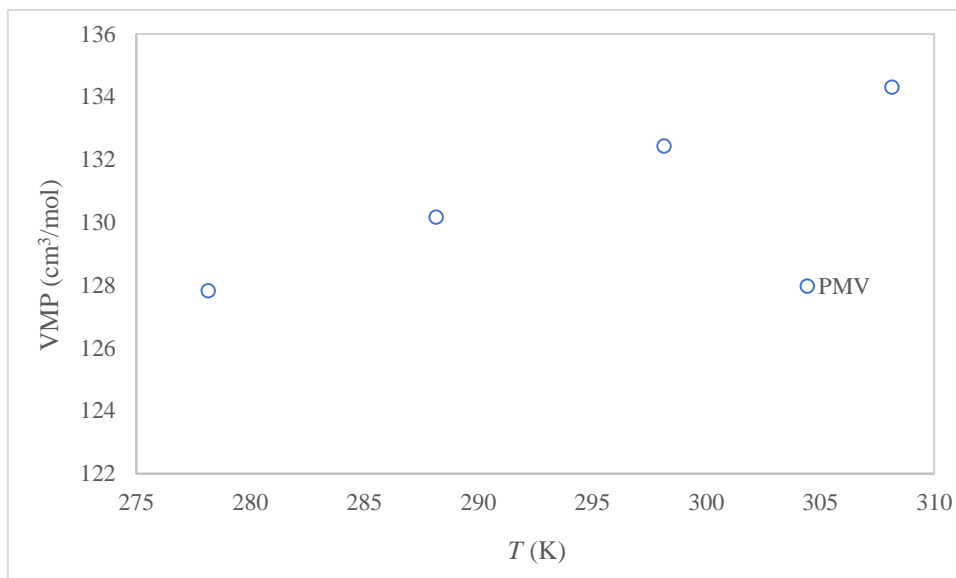


Figura 20. Dados experimentais de volume molares parciais (cm³/mol) de soluções aquosas de caprilato de sódio a 25 °C .

Na Tabela 14 apresentam-se as densidades das soluções aquosas de SS medidas neste trabalho e, na Tabela 15, os volumes molares parciais deste sal, em função da temperatura.

Tabela 14. Dados experimentais de densidade do salicilato de sódio em função da temperatura e da molalidade do sal.

m_s (mol/kg)	ρ (kg/m ³)			
	278,15 K	288,15 K	298,15 K	308,15 K
0	999.987	999.110	997.053	994.017
0.0499	1003.553	1002.531	998.694	997.277
0.1001	1007.060	1005.900	1000.330	1000.436
0.1500	1010.511	1009.212	1001.926	1003.572
0.1997	1013.887	1012.479	1003.707	1006.636
0.3000	1020.852	1018.934	1006.510	1012.744
0.3999	1027.174	1025.245	1009.361	1018.708
0.4983	1033.496	1031.303	1011.787	1024.437

Tabela 15. Volumes molares parciais (VMP) de salicilato de sódio em função da temperatura.

T (K)	VMP (cm ³ /mol)
278.15	88.551
288.15	91.439
298.15	93.713
308.15	96.150

Na Figura 21 os valores da densidade são apresentados em função da molalidade a diferentes temperaturas e na Figura 22 os VMP em função da temperatura.

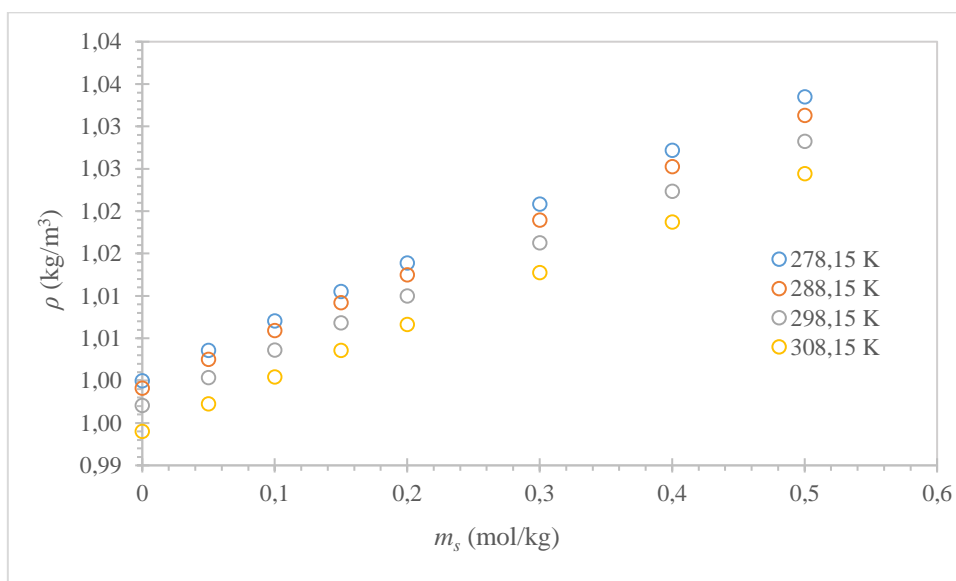


Figura 21. Dados experimentais de soluções aquosas de salicilato de sódio.

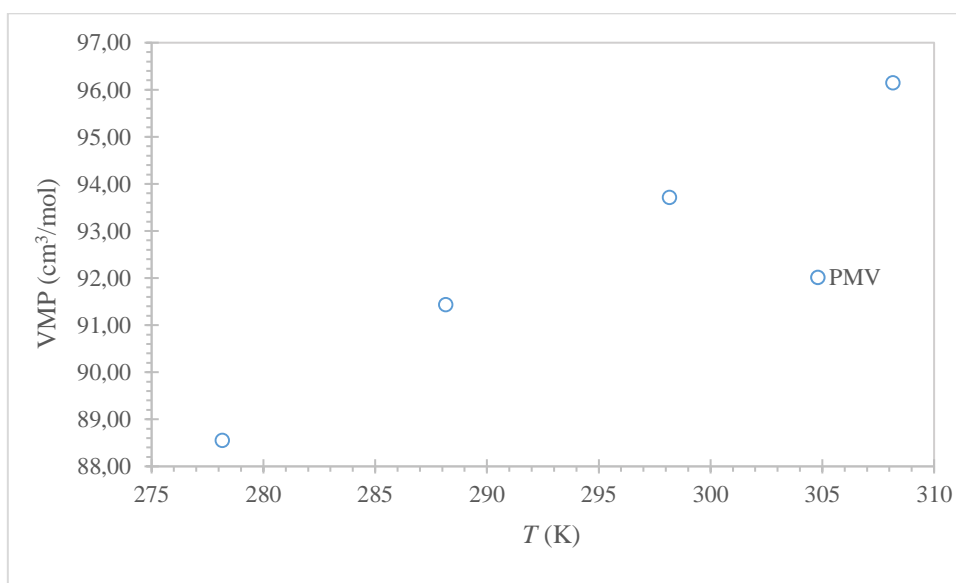


Figura 22. Dados experimentais de volume molares parciais (cm³/mol) de soluções aquosas de salicilato de sódio a 25 °C .

Capítulo 5: Conclusão

Neste trabalho, implementou-se métodos experimentais para testar a capacidade de medições dos hidrótopos, utilizando sais de alquilbenzeno sulfonatos de sódio.

Esses hidrótopos selecionados são dos mais utilizados e testados na literatura, apresentando um grande uso na área farmacêutica e no uso medicinal. Dentro disso foram selecionados os meios de medições como atividade de água e volume molares parciais e comparados com dados disponíveis na literatura. Na generalidade os dados da atividade da água são bastante concordantes, não tendo sido possível encontrar qualquer informação quanto aos volumes molares parciais a diluição infinita. Na questão da solubilidade, apesar de terem sido realizados diversos ensaios, foram encontrados frequentemente grandes desvios com os dados publicados na literatura. Dada a situação atual e as limitações quanto ao uso dos espaços laboratoriais não foi possível testar exaustivamente estas medições para garantir a qualidade dos resultados, tendo-se optado por não apresentar os dados preliminares obtidos.

Com a medição de atividade de água foi possível analisar o quanto cada hidrótopos interfere na água livre em solução, e com esses dados fica possível saber se a sua utilização será suficiente para o aumento da solubilização necessária ou se é necessário a utilização de mais de um hidrótopos. Já a medição de densidade e volumes molares parciais tem uma relação ainda que qualitativa com a atividade da água, pois há indicações de que o aumento do tamanho da molécula está positivamente correlacionado com a atividade da água.

Por fim sugere-se como trabalho futuro, continuar a medições em particular quanto aos estudos de solubilidade. Adicionalmente será interessante selecionar um par de moléculas modelo, como o ácido síngico ou um aminoácido como a tirosina, substâncias pouco solúveis em água, e perceber o efeito de cada um dos hidrótopos no aumento da solubilidade, comparando ainda com outros hidrótopos moleculares como a nicotinamida. Do ponto de vista teórico será interessante modelizar os coeficientes de atividade da água, e do sal, em solução aquosa usando os dados experimentais aqui apresentados. Interpretar os resultados aplicando o modelo de previsão COSMO-RS e ainda testar o modelo de hidrotopia cooperativa que tem vindo a ser desenvolvido no passado recente.

Referências

- [1] M.R. Patil, S.B. Ganorkar, A.S. Patil, A.A. Shirkhedkar, S.J. Surana, Hydrotropic Solubilization in Pharmaceutical Analysis: Origin, Evolution, Cumulative Trend and Precise Applications, *Crit. Rev. Anal. Chem.* 8347 (2020) 1–11. <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1718484>.
- [2] D. Duarte, Universidade de Aveiro Departamento de Química, (2012) 1–42.
- [3] S. Das, S. Paul, Exploring molecular insights into aggregation of hydrotrope sodium cumene sulfonate in aqueous solution: A molecular dynamics simulation study, *J. Phys. Chem. B.* 119 (2015) 3142–3154. <https://doi.org/10.1021/jp512282x>.
- [4] J.J. Booth, S. Abbott, S. Shimizu, Mechanism of Hydrophobic Drug Solubilization by Small Molecule Hydrotropes, (2012).
- [5] V.B. Wagle, V.G. Gaikar, Osmotic and activity coefficients of short-chain alkyl benzene sulfonates by vapor pressure osmometry, *J. Chem. Eng. Data.* 51 (2006) 886–891. <https://doi.org/10.1021/je050348f>.
- [6] M. Hopkins Hatzopoulos, J. Eastoe, P.J. Dowding, S.E. Rogers, R. Heenan, R. Dyer, Are hydrotropes distinct from surfactants?, *Langmuir.* 27 (2011) 12346–12353. <https://doi.org/10.1021/la2025846>.
- [7] P. Bauduin, A. Renoncourt, A. Kopf, D. Touraud, W. Kunz, Unified concept of solubilization in water by hydrotropes and cosolvents, *Langmuir.* 21 (2005) 6769–6775. <https://doi.org/10.1021/la050554l>.
- [8] A.I. Younis, Emission Studies of Solubilization in Micelles, (1978) 550–560.
- [9] E.J. Colônia, A.B. Dixit, N.S. Tavare, Phase relations of o- and p-chlorobenzoic acids in hydrotrope solutions, *J. Chem. Eng. Data.* 43 (1998) 220–225. <https://doi.org/10.1021/je970182l>.
- [10] W. Kunz, K. Holmberg, T. Zemb, Hydrotropes, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 22 (2016) 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2016.03.005>.
- [11] W. Zhao, W. Zou, T. Liu, F.B. Zhang, G.L. Zhang, Q. Xia, Solubilities of p -toluenesulfonic acid monohydrate and sodium p -toluenesulfonate in aqueous sulfuric acid solutions and its application for preparing sodium p -toluenesulfonate, *Ind. Eng. Chem. Res.* 52 (2013) 18466–18471. <https://doi.org/10.1021/ie403228w>.
- [12] K.K. Pei, R.X. Zhao, G.L. Zhang, Q. Xia, F.B. Zhang, Measurement and Correlation for the Solubility of Sodium p-Toluenesulfonate, Sodium Sulfite, and Sodium p-Methylphenoxide in Aqueous Sodium Hydroxide Solutions and Sodium Sulfite in Aqueous Ethanol Solutions, *J. Chem. Eng. Data.* 63 (2018) 1556–1567. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.7b01089>.
- [13] P.C. Mota, O. Ferreira, L. Hnědkovský, S.P. Pinho, I. Cibulka, Partial molar volumes of l-serine and l-threonine in aqueous ammonium sulfate solutions at (278.15, 288.15, 298.15, and 308.15) K, *J. Solution Chem.* 43 (2014) 283–297. <https://doi.org/10.1007/s10953-014-0127-x>.
- [14] R.A. Robinson, The Activity Coefficients of Alkali Nitrates, Acetates and p-Toluenesulfonates in Aqueous Solution from Vapor Pressure Measurements, *J. Am. Chem. Soc.* 57 (1935) 1165–1168. <https://doi.org/10.1021/ja01310a005>.
- [15] P.C. Ho, M.A. Kahlou, T.M. Bender, J.S. Johnson, Osmotic coefficients of low-

- equivalent-weight organic salts, *J. Phys. Chem.* 88 (1984) 4152–4158. <https://doi.org/10.1021/j150662a060>.
- [16] O.D. Bonner, O.C. Rogers, The effect of structure on the osmotic and activity coefficients of some sulfonic acids and their salts, *J. Phys. Chem.* 64 (1960) 1499–1501. <https://doi.org/10.1021/j100839a036>.
- [17] Per Ewkall, Kar.Erik Lemström, Henrik Eikrem and Pär Holmberg, The Properties and Structures of Aqueous Sodium Caprylate Solutions, IV. The Vapour Pressure of the Solutions and the Osmotic Coefficient of the Sodium Caprylate, *ACTA CHEMICA SCANDINAVICA* 21 (1967) 1401-1407