

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**GLICIANE RAMOS AZEVEDO**

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE DE HANSEN DO  
PARACETAMOL E DE ÓLEOS ESSENCIAIS**

**São Luís  
2013**

**GLICIANE RAMOS AZEVEDO**

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE DE HANSEN DO  
PARACETAMOL E DE ÓLEOS ESSENCIAIS**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Maranhão como parte dos requisitos exigidos para obtenção de título de Mestre em Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Marlus Pinheiro Rolemberg

**São Luís  
2013**

Azevedo, Gliciane Ramos.

Avaliação dos parâmetros de solubilidade de Hansen do paracetamol e de óleos essenciais / Gliciane Ramos Azevedo. – São Luís, 2013.

61 f.

Impresso por computador (fotocópia).

Orientador: Marlus Pinheiro Rolemberg.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Química, 2013.

1. Óleos essenciais – análise química. 2. Fármacos. 3. Metodologia de Hansen. I. Título.

CDU 543:665-947.8

**GLICIANE RAMOS AZEVEDO**

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE DE HANSEN DO  
PARACETAMOL E DE ÓLEOS ESSENCIAIS**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Maranhão como parte dos requisitos exigidos para obtenção de título de Mestre em Química.

**Orientador:** Marlus Pinheiro Rolemberg

Aprovado em: 06/09/2013

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Dr. Marlus Pinheiro Rolemberg

---

Dr. Victor E. Mouchrek Filho

---

Dra. Maria Alvina Krähenbühl

*Dedico este trabalho ao meu esposo Lucas, que acompanhou cada passo dado, cada obstáculo vencido e cada dificuldade superada na realização deste estudo.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço, primeiramente, a Deus, por guiar meus caminhos e conceder a mim ótimas oportunidades.*

*Ao meu esposo, Lucas, pelo amor e paciência. Seu apoio foi fundamental para conclusão deste trabalho*

*Aos meus pais, Miguel e Eleny, pela educação, apoio e incentivo para eu continuar estudando.*

*Às minhas irmãs, pelos desabafos compartilhados.*

*Ao prof. Dr. Marlus Rolemberg, pela orientação do trabalho e conhecimento transmitido.*

*Aos professores Odair Monteiro e Victor E. Mouchrek Filho, pela contribuição prestada ao trabalho.*

*Aos amigos do Laboratório: Quésia, Ana Caroline, Gláucia, Wanderson, Dona Rose, Herbert, Deralcide, pelo auxílio, conselhos e companheirismo.*

*À CAPES, pelo apoio financeiro.*

*Enfim, a todos que participaram e torceram pela realização deste sonho de concluir a dissertação e obter o título de Mestre.*

*“A ciência é uma aventura de toda a raça humana para aprender a viver e talvez a amar o Universo onde se encontra. Ser uma parte dele é compreender, é conhecer-se a si próprio, é começar a sentir que existe dentro do Homem uma capacidade muito superior a que ele pensava ter e uma quantidade infinita de possibilidades humanas”*

Isidor Isaac Rabi

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS .....	i
LISTA DE FIGURAS .....	ii
LISTA DE TABELAS .....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT .....	v
CAPÍTULO 1 .....	13
1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1 Aspectos gerais do paracetamol .....	14
1.1.1 Dados farmacológicos .....	15
1.2 Óleos essenciais .....	15
1.2.1 Definição e características .....	15
1.2.2 Propriedades biológicas e dados farmacológicos .....	16
1.2.3 Óleo essencial da espécie <i>Aniba duckei</i> Kostermans.....	17
1.2.4 Óleo essencial da espécie <i>Pimenta dióica</i> Lindl .....	18
1.3 Teoria das soluções regulares .....	20
1.4 Densidade de energia coesiva e parâmetro de solubilidade .....	20
1.5 Parâmetros de solubilidade de Hansen .....	22
1.6 Métodos de determinação dos parâmetros de solubilidade .....	24
1.6.1 Parâmetro de solubilidade de dispersão .....	24
1.6.2 Parâmetro de solubilidade polar .....	25
1.6.3 Parâmetro de solubilidade de hidrogênio.....	25
1.7 Metodologia de Hansen .....	26
1.8 Aplicações do uso dos parâmetros de solubilidade .....	29
1.9 Parâmetro de solubilidade de fármacos .....	30
1.10 Parâmetro de solubilidade de óleos essenciais .....	32
CAPÍTULO 2 .....	34
2. OBJETIVOS .....	35
2.1 Objetivo geral .....	35
2.2 Objetivos específicos .....	35
CAPÍTULO 3 .....	36
3. METODOLOGIA .....	37

3.1 Materiais .....	37
3.2 Método experimental.....	38
3.2.1 Seleção dos solventes .....	38
3.2.2 Testes qualitativos de solubilidade .....	39
3.2.3 Metodologia computacional para determinação dos parâmetros de solubilidade de Hansen.....	40
3.2.4 Teste de validação do método de Hansen.....	41
CAPÍTULO 4 .....	42
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	43
4.1 Seleção da lista de solventes para metodologia de Hansen .....	43
4.2 Resultado dos experimentos de solubilidade e da determinação dos parâmetros de Hansen do Paracetamol.....	45
4.3 Validação dos valores de parâmetros de solubilidade do paracetamol.....	47
4.4 Resultados dos experimentos de solubilidade dos óleos essenciais. ....	47
4.5 Resultados da determinação dos parâmetros de Hansen dos óleos essenciais .....	51
4.6 Validação dos valores de parâmetros de solubilidade dos óleos essenciais ...	52
CAPÍTULO 5 .....	53
5. CONCLUSÃO .....	54
CAPÍTULO 6 .....	55
6. REFERÊNCIAS.....	56

## LISTA DE SIGLAS

AINE	Antiinflamatório Não Esteroidais
DIPPR	Design Institute for Physical Property Research
PSH	Parâmetros de Solubilidade de Hansen

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Fórmula estrutural do paracetamol.....	14
<b>Figura 2-</b> Fórmula estrutural do linalol .....	18
<b>Figura 3-</b> Fórmula Estrutural do eugenol. ....	19
<b>Figura 4-</b> Parâmetros de solubilidade representados como um ponto no sistema tridimensional. ....	24
<b>Figura 5-</b> Representação gráfica da esfera de solubilidade. ....	28
<b>Figura 6-</b> Exemplo de dados qualitativos de solubilidade .....	39
<b>Figura 7-</b> Fluxograma do programa de ajuste dos parâmetros de solubilidade de Hansen (PSH's) e raio do soluto. ....	40
<b>Figura 8-</b> Gráfico ternário com parâmetros dos solventes da lista proposta. ....	43
<b>Figura 9-</b> Gráfico ternário com solventes e seus respectivos parâmetros de solubilidade listados por Hansen (2007). ....	44
<b>Figura 10-</b> Gráfico ternário com parâmetros dos solventes selecionados para realização dos experimentos. ....	45
<b>Figura 11-</b> Gráfico ternário que representa a posição dos solventes e resultado dos testes de solubilidade dos óleos essenciais.....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Lista de solventes com suas respectivas marcas e valores de parâmetros de solubilidade. ....	37
<b>Tabela 2-</b> Lista de solventes com suas respectivas marcas e valores de parâmetros de solubilidade. ....	38
<b>Tabela 3-</b> Resultado do teste qualitativo de solubilidade do paracetamol. ....	46
<b>Tabela 4-</b> Parâmetros de solubilidade do Paracetamol e valores do raio da esfera de solubilidade .....	47
<b>Tabela 5-</b> Resultado do teste de solubilidade do paracetamol em diferentes solventes. ....	47
<b>Tabela 6 -</b> Resultado do teste qualitativo de solubilidade dos óleos essenciais. ....	48
<b>Tabela 7-</b> Parâmetros de solubilidade dos óleos essenciais e valores do Raio da esfera de solubilidade determinados experimentalmente. ....	51
<b>Tabela 8-</b> Resultado do teste de solubilidade dos óleos essenciais em diferentes solventes. ....	52

## RESUMO

Os parâmetros de solubilidade de Hansen baseiam-se na teoria de que a energia coesiva total pode ser dividida em três componentes individuais: forças de dispersão, energias polares e ligações de hidrogênio. São parâmetros utilizados, geralmente, para avaliar a compatibilidade e solubilidade entre materiais. Para determinação desses parâmetros, utilizou-se a metodologia de Hansen, uma técnica fácil, de baixo custo e que não requer conhecer as características físico-químicas das substâncias. Teoricamente, o método requer o uso de mais de 80 solventes para testar a solubilidade de um soluto, entretanto a presente pesquisa propõe uma lista reduzida composta por 31 solventes. Neste estudo foram investigados os parâmetros de solubilidade do fármaco paracetamol e dos óleos essenciais das espécies *Aniba duckei* Kostermans e *Pimenta dióica* Lindl. O método foi validado inicialmente com a determinação dos parâmetros de solubilidade do paracetamol, que gerou resultados semelhantes aos valores definidos por Hansen. Diante disso, o procedimento foi realizado com os óleos essenciais das espécies *Aniba duckei* Kostermans e *Pimenta dióica* Lindl. Os resultados dos testes de solubilidade dos óleos em diferentes solventes foram idênticos, por isso obtiveram os mesmos valores de parâmetros de solubilidade.

**Palavras-chave:** metodologia de Hansen; fármacos; óleos essenciais.

## ABSTRACT

The Hansen's solubility parameters are based on the theory that the total cohesive energy can be divided in three individual components: dispersion forces, polar energies and hydrogen bonds. The parameters are usually utilized to assess compatibility and solubility among materials. To determine those parameters, the Hansen methodology has been utilized, an easy and low cost technique in which the physical-chemical features of the substances are not required to be known. In theory, the method requires the use of more than 80 solvents to test the solubility of a solute. However, the present research proposes a short list composed of 31 solvents. The solubility parameters of paracetamol drug and of *Aniba duckei* Kostermans and *Pimenta dióica* Lindl species essential oils were investigated in this study. The method was initially validated by establishing the paracetamol solubility parameters, which led to similar results to the values defined by Hansen. Therefore, the procedure was carried out with the essential oils of species *Aniba duckei* Kostermans and *Pimenta dióica* Lindl. The oil solubility tests results in different solvents were identical, therefore they achieved the same solubility parameters.

**Key-Words:** Hansen methodology; drugs; essential oils.

*CAPÍTULO 1*  
*INTRODUÇÃO*

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Aspectos gerais do paracetamol

A Farmacopéia Brasileira define fármaco como uma substância química ativa que possui propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregado para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos (ANVISA, 2010).

O fármaco paracetamol, chamado de acetaminofeno nos Estados Unidos, é um composto que pertence à classe dos antiinflamatórios não-esteróides (AINE) e não narcóticos e é um componente de muitos medicamentos patenteados de venda livre. Foi sintetizado pela primeira vez há mais de um século e, desde a década de 1950 tem sido, juntamente com a aspirina, o fármaco mais administrado para dores de pequena intensidade (RANG *et al*, 2007).

Em relação às características organolépticas, o paracetamol é um pó cristalino branco, inodoro e com leve sabor amargo. É ligeiramente solúvel em água, solúvel em água fervente, facilmente solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico (ANVISA, 2010). É denominado quimicamente de 4'-Hidroxiacetanilida, cuja fórmula molecular é  $C_8H_9NO_2$  de peso molecular equivalente a 151,16 g/mol. Sua fórmula estrutural está representada pela Figura 1 (USP MEDICINES COMPENDIUM, 2012).

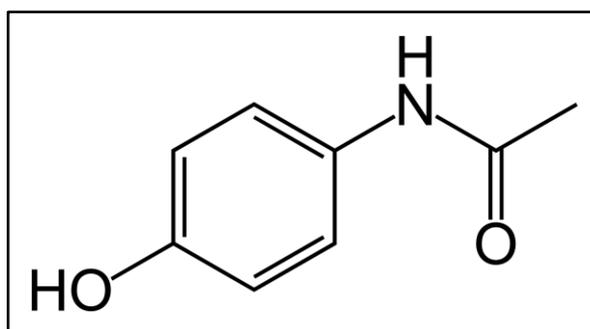


Figura 1- Fórmula estrutural do paracetamol

### 1.1.1 Dados farmacológicos

Em geral, os principais efeitos dos AINE derivam da sua capacidade de inibir a produção de prostaglandinas, que por sua vez produzem mediadores prostanoídes da inflamação (RANG *et al*, 2007).

Apesar de incluso na classe dos antiinflamatórios, o paracetamol possui atividade antipirética e analgésica, desprovido em grande parte de atividade antiinflamatória (BRUNTON *et al*, 2006). Por isso, é um fármaco importante no tratamento de dor leve a moderada, quando não há necessidade de efeito antiinflamatório (KATZUNG, 2003).

O paracetamol é bem absorvido por via oral e é um fármaco de escolha por apresentar poucos efeitos adversos e não tem tendência dos outros AINE<sub>s</sub> a causar ulceração gástrica e sangramento. Entretanto, a superdosagem do medicamento causa grave lesão hepática, normalmente fatal, um fato que impulsiona o uso do fármaco em tentativas de suicídio (RANG *et al*, 2007).

É um ativo encontrado sob várias formas de apresentação, como elixir, cápsulas, comprimidos e supositórios. É empregado no tratamento de condições reumáticas que envolvem dores musculares e ósseas e de doenças que geram desconforto, dor e febre como as infecções virais e resfriados comuns (KATZUNG, 2003).

## 1.2 Óleos essenciais

### 1.2.1 Definição e características

Os óleos essenciais, também denominados de óleos voláteis, são misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas. São produtos obtidos de plantas através de destilação por arraste com vapor d'água (SIMÕES *et al*, 2007).

Estes produtos recebem tal denominação, devido a algumas características físico-químicas, como por exemplo, o fato de serem líquidos com aparência oleosa, e, além disso, a maioria dos óleos essenciais possuem aroma bem agradável e intenso, por isso são também chamados de essências (SIMÕES *et al*, 2007).

Os óleos essenciais, em geral, não são muito estáveis, principalmente na presença de ar, luz, calor, umidade e metais (SIMÕES *et al*, 2007).

Em relação à constituição, os óleos voláteis apresentam vários compostos que incluem hidrocarbonetos terpênicos, alcoóis simples e terpênicos, aldeídos, cetonas, fenóis, ésteres, éteres, óxidos, peróxidos, furanos, ácidos orgânicos, lactonas, cumarinas e compostos com enxofre. Os compostos apresentam-se em diferentes concentrações e normalmente um deles é o composto majoritário, os outros encontram-se em concentrações menores e alguns com teor baixíssimo (SIMÕES *et al*, 2007).

### **1.2.2 Propriedades biológicas e dados farmacológicos**

As substâncias odoríferas em plantas foram consideradas por muito tempo como “desperdício fisiológico” ou mesmo como produtos de desintoxicação. Entretanto, pesquisas comprovaram que esses metabólitos secundários possuem funções biológicas e benéficas para as plantas. Atuam como inibidores da germinação, na proteção contra predadores, na atração de polinizadores, na proteção contra a perda de água e o aumento da temperatura, entre outras (SIMÕES *et al*, 2007).

Os óleos não são importantes somente para as plantas, pois a sua extração constitui importante atividade econômica. A extração da matéria prima é destinada, sobretudo, para a indústria de alimentos, perfumaria, cosmética, indústria química e farmacêutica (CRAVEIRO, QUEIROZ, 1992).

Na indústria de alimentos, perfumaria e cosmética, os óleos atuam predominantemente como agentes flavorizantes ou aromatizantes, enquanto que na indústria de medicamentos, além de aromatizar a formas farmacêuticas de uso oral, os óleos voláteis são utilizados por apresentarem grande potencial terapêutico e farmacológico (EDRIS, 2007; SIMÕES *et al*, 2007).

É importante não confundir as atividades farmacológicas de uma droga vegetal rica em óleos voláteis com as atividades farmacológicas do óleo isolado da mesma. Apesar de ser uma mistura complexa de substâncias, as propriedades terapêuticas de alguns óleos essenciais já foram bem estabelecidas, tais como: ação carminativa (contra gases intestinais), ação antiespasmódica, ação estimulante do

apetite, ação cardiovascular, ação secretolítica, ação anestésica tópica e ação antiinflamatória (SIMÕES *et al*, 2007).

Estudos realizados com óleos essenciais oriundos de diferentes espécies de plantas comprovaram algumas propriedades terapêuticas, que incluem efeito analgésico e antiinflamatório (MENDES *et al*, 2010), atividade antibacteriana (NAKAMURA *et al*, 1999; PEREIRA *et al*, 2004), atividade antioxidante (WANNES *et al*, 2010) e até mesmo efeito antitumoral (SILVA *et al*, 2008).

Outra propriedade relevante dos óleos essenciais é o controle de alguns patógenos. O risco humano e ambiental que os pesticidas sintéticos oferecem são fatores que predispõem à investigação a cerca de produtos menos arriscados e mais sustentáveis ecologicamente (RATTAN, 2010). Por isso, inúmeros óleos já foram testados para erradicar pragas, que podem atuar como inseticidas, larvicidas, fungicidas, entre outros.

### **1.2.3 Óleo essencial da espécie *Aniba duckei* Kostermans**

A *Aniba duckei* Kostermans, conhecida popularmente como Pau rosa ou pau-rosa amazônico, é uma espécie nativa da região amazônica da família das Lauráceas. O óleo, advindo principalmente das folhas e galhos da planta, é caracterizado por seu forte odor, incoloração e densidade inferior à da água, sendo solúvel em solventes orgânicos usuais e em álcool 70% (SILVA, 2003; TELES, 2009; CHAAR, 2000).

O componente majoritário do óleo *Aniba duckei* Kostermans é o linalol (Figura 2), podendo apresentar outros compostos em menor concentração, como o  $\alpha$ -terpineol, 1,8-cineol e  $\alpha$ -pineno. O linalol é um monoterpeneo alcoólico terciário de cadeia aberta e possui um átomo de carbono assimétrico e, por isso, podem existir enantiômeros, ou seja, características importantes que normalmente determinam suas propriedades (CHAAR, 2000).

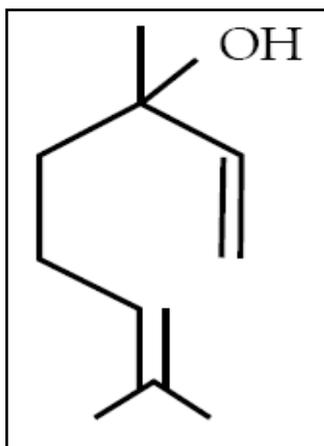


Figura 2- Fórmula estrutural do linalol

O óleo volátil é normalmente usado por populações locais da Amazônia para o tratamento de doenças reumáticas e de outras naturezas. A aplicação é predominante na indústria de cosméticos, mais precisamente na produção de perfumes (CHAAR, 2000). A extração do óleo contribui eficazmente para a atividade econômica, já que menos de 15% do óleo do pau rosa é industrializado no Brasil enquanto que o restante é exportado para outros países (TELES, 2009).

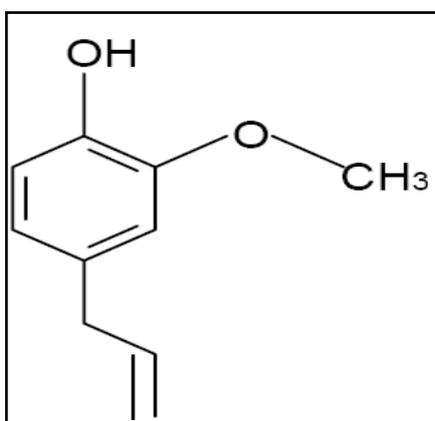
Em pesquisas científicas, este óleo essencial é um objeto de estudo constante. Um dado relevante atribuído ao óleo é a atividade larvídica contra a espécie *Aedes aegypti*, vetor da dengue hemorrágica (SOUZA, 2007; TELES, 2009). A atividade fungicida é também característica importante desse óleo, já que em pesquisa foi comprovado a inibição do crescimento micelial de espécies de fungos, que comumente atacam plantações de manga e quiabo, ocasionando antracnose e fusariose, respectivamente (CUNHA, 2012).

#### 1.2.4 Óleo essencial da espécie *Pimenta dióica* Lindl

A espécie *Pimenta dióica* Lindl, também conhecida como pimenta da Jamaica, pertence à família *Mirtaceae*, que compreende cerca de 140 gêneros e 3000 espécies (RIBEIRO, 2009). É originária da América central, México e Oeste da Índia. No Brasil é comum encontrá-la na região sudeste e sul da Bahia (OLIVEIRA, 2007).

Os frutos e folhas da planta fornecem o óleo essencial, que caracteriza-se pela coloração amarelo claro a castanho avermelhado, sendo que o fruto seco normalmente apresenta maior concentração de óleo volátil (RIBEIRO, 2009).

O componente majoritário do óleo é o eugenol (Figura 3) cuja fórmula molecular é  $C_{10}H_{12}O_2$  e massa molar  $164,2 \text{ g mol}^{-1}$ , apresenta-se como um líquido incolor a amarelo claro (que escurece quando exposto à luz), volátil, baixa solubilidade em água, cheiro forte e aromático de cravo, sabor ardente e picante (RIBEIRO, 2009).



**Figura 3-** Fórmula Estrutural do eugenol.

O óleo da *Pimenta dióica* apresenta diversas aplicações terapêuticas, que por sua vez são advindas das propriedades do componente majoritário, o eugenol. Esse constituinte pode atuar como flavorizante, antioxidante, antiespasmódico, anti-séptico, antiinflamatório, antialérgico, e exibe efeitos até no tratamento da AIDS (FERNANDES, 2011; MARINHO, 2010; MONTEIRO, 2008; RIBEIRO, 2009).

Em pesquisas já foram relatados outro efeitos benéficos que o óleo pode proporcionar, tais como: ação antibacteriana (RODRÍGUEZ, 1996; MONTEIRO, 2004; MARINHO, 2005; NASCIMENTO *et al*, 2007; COSTA SOBRINHO, 2007), ação fungicida (SINGH, 2003; DIAZ, 2003; RODRÍGUEZ, 1996), atividade larvicida contra o *Aedes aegypti* (MARINHO, 2010), ação repelente de insetos (RODRÍGUEZ, 1997).

### 1.3 Teoria das soluções regulares

Alguns conceitos teóricos foram estudados para descrever e interpretar as propriedades das soluções. Uma das primeiras tentativas para descrever quantitativamente as propriedades das misturas de fluídos foi realizada por van der Waals e seus colaboradores. van Laar, um dos colaboradores, fez algumas simplificações significantes em relação às soluções, e considerou que quando dois líquidos se misturam à temperatura e pressão constantes, não há variação de volume, e a entropia da mistura corresponde à de uma solução ideal, ou seja, nula (PRAUSNITZ, 1999).

Dessa forma, a energia de Gibbs equivale à variação de energia da mistura, como é demonstrado na equação (1) :

$$g^E = u^E + Pv^E - Ts^e \leftrightarrow g^E = u^E \quad (1)$$

Por meio de cálculos matemáticos, a teoria de van Laar baseou-se na seguinte proposta: componentes que possuem pressões críticas idênticas apresentam, nesse caso, um comportamento ideal, e que a não idealidade aumentaria com crescente diferença entre as pressões críticas dos componentes. Entretanto, a teoria não confirmou este comportamento em soluções durante os experimentos (PRAUSNITZ, 1999).

Após alguns anos, Hildebrand constatou que as propriedades termodinâmicas experimentais de soluções de iodo em vários solventes não polares ratificaram substancialmente as hipóteses sugeridas por van laar. Dessa forma, Hildebrand denominou tais soluções de soluções regulares, definidas como aquelas cuja mistura de componentes ocorre sem excesso de entropia e sem variação do volume final (PRAUSNITZ, 1999).

### 1.4 Densidade de energia coesiva e parâmetro de solubilidade

Hildebrand e Scatchard (1929 apud PRAUSNITZ, 1999, p.313), trabalhando independentemente, perceberam que a teoria da van Laar poderia ser melhorada, se as limitações das equações de estado de estado de van der Waals fossem desconsideradas. Nesse sentido definiram a densidade de energia coesiva expressa pela equação (2), como:

$$c = \frac{\Delta u^v}{v^l} \quad (2)$$

Sendo  $\Delta u^v$  a energia completa de vaporização do líquido e  $v^l$ , o volume do líquido puro.

Outra definição de densidade de energia coesiva,  $c$ , seria a razão entre energia coesiva associada às interação atrativas de um material e o volume molar (BARTON, 2000).

Definido o conceito de densidade de energia coesiva, Hildebrand e Scatchard (1929 apud PRAUSNITZ, 1999, p.313) generalizaram a equação para mistura binária de dois líquidos e determinaram que a energia em excesso da mistura fosse expressa pela equação (3).

$$u^e = (c_{11} + c_{22} - 2c_{12}) \Phi_1 \Phi_2 (x_1 v_1 + x_2 v_2) \quad (3)$$

Sendo  $\Phi_1$  e  $\Phi_2$  são frações volumétricas dos componentes 1 e 2 e  $c_{11}$  refere-se as interações entre as moléculas 1 e  $c_{22}$  refere-se às interações entre as moléculas 2, e por fim  $c_{12}$  relacionado as interações entre as moléculas diferentes.

Considerado o mais importante pressuposto da teoria de Hildebrand e Scatchard, ambos assumiram que as moléculas cujas forças de atração são provenientes principalmente das forças de dispersão, existe uma simples relação entre  $c_{11}$ ,  $c_{22}$  e  $c_{12}$ , como sugerido pela fórmula de London representada pela equação (4) (PRAUSNITZ, 1999).

$$c_{12} = (c_{11} c_{22})^{\frac{1}{2}} \quad (4)$$

Substituindo a eq. (4) na eq. (3) tem-se:

$$u^E = (x_1 v_1 + x_2 v_2) \Phi_1 \Phi_2 (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (5)$$

Sendo que:

$$\delta_1 \equiv c_{11}^{1/2} = \left( \frac{\Delta_{vap}^u}{v} \right)_1^{1/2} \quad (6)$$

$$\delta_2 \equiv c_{22}^{1/2} = \left( \frac{\Delta_{vap}^u}{v} \right)_2^{1/2} \quad (7)$$

Nas quais o símbolo  $\delta$  indica a raiz quadrada da densidade de energia coesiva e foi denominado por Hildebrand de parâmetro de solubilidade.

Em suma, Hildebrand relacionou energia coesiva, calor de vaporização e comportamento de solubilidade. O autor partiu do pressuposto de que, a mesma energia utilizada para separar as moléculas de um líquido para transformá-lo em um gás durante a vaporização, é a quantidade de energia necessária para romper ou superar as interações entre o soluto e o solvente e promover a dissolução. Ou seja, quando dois líquidos se misturam, as moléculas de cada um são separadas pelas moléculas do outro líquido; a mesma força intermolecular de ambos deve ser superada (BURKE, 1984).

O parâmetro de solubilidade de Hildebrand foi destinado para sistemas apolares, mas o conceito foi estendido para todos os tipos de sistemas (BARTON, 2000). Este parâmetro traduz a semelhança entre materiais em termos de solubilidade.

### 1.5 Parâmetros de solubilidade de Hansen

O parâmetro de solubilidade de Hildebrand não foi suficiente para explicar o comportamento de solubilidade das substâncias. O etanol e nitrometano, por exemplo, são materiais que apresentaram valores de parâmetro de solubilidade total semelhantes (26,1 e 25,1MPa<sup>1/2</sup> respectivamente), e entretanto apresentam afinidades distintas. O etanol é bem solúvel em água, diferentemente do nitrometano que é insolúvel (HANSEN, 2007).

Com essas inconsistências, algumas pesquisas empenharam-se em desenvolver um sistema multiparâmetros para classificar os solventes, utilizando outros além do parâmetro de dispersão. Blanks e Prausnitz, por exemplo, sugeriram dividir o parâmetro total de Hildebrand em duas partes: uma contribuição polar e outra apolar (BRUSANTIN, 2000).

Hansen (2007) desenvolveu sua tese considerando que o parâmetro de solubilidade total proposto por Hildebrand poderia ser dividido em três partes individuais: componente força de dispersão atômica, componente polar (dipolo permanente) e componente força de ligação de hidrogênio.

As forças mais comuns são as forças de interação não polares, denominadas forças de dispersão ou energia coesiva de dispersão  $E_D$ . As moléculas são constituídas por átomos, por isso todas elas irão conter esse tipo de força atrativa, derivada de forças atômicas. São comumente encontradas em hidrocarbonetos alifáticos saturados, em que são essencialmente as únicas interações de coesão (HANSEN, 2007).

As interações dipolo permanente ocasionam o segundo tipo de energia de coesão, a energia coesiva polar  $E_P$ . São interações presentes na maioria das moléculas de substâncias que, não necessariamente são solúveis em água (HANSEN, 2007). Segundo o autor, os parâmetros de solubilidade polar são bem definidos e testados experimentalmente, evidenciando que os solventes mais polares são os que apresentam parâmetros de solubilidade totais elevados e nem sempre são solúveis em água, como por exemplo, as nitroparafinas, carbonato de propileno e tri-*n*-butil fosfato.

O terceiro tipo de energia,  $E_H$ , é proveniente das ligações de hidrogênio que são ocasionadas devido à atração entre as moléculas que apresentam as ligações de hidrogênio. Alcoóis, gliceróis, ácidos carboxílicos e outros materiais hidrofílicos possuem altos valores de parâmetro de ligações de hidrogênio (HANSEN, 2007).

A teoria de Hansen é governada por uma equação base em que a energia total coesiva é resultado da soma de três contribuições: apolares (dispersão), polares e ligações de hidrogênio, através da equação (8) (BATISTA, 2010).

$$E = E_D + E_P + E_H \quad (8)$$

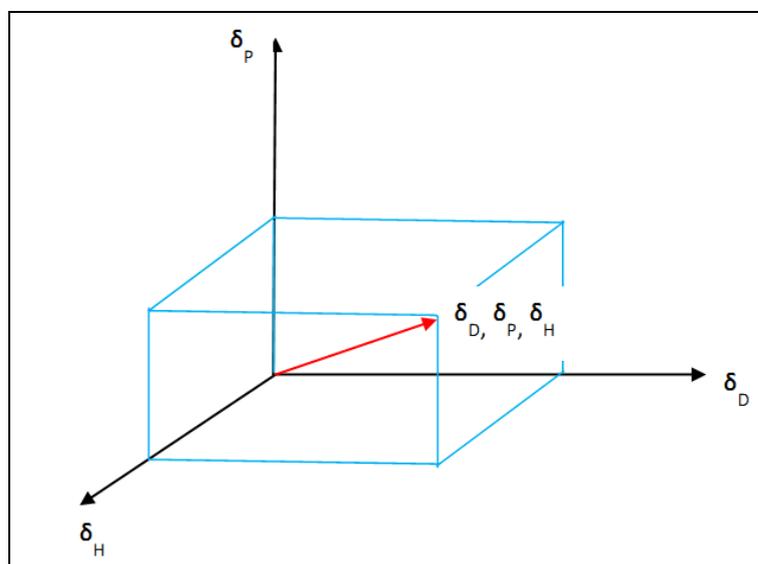
Dividindo a equação anterior pelo volume molar tem-se a raiz do parâmetro de solubilidade total descrito por Hildebrand, representado pelas equações (9) e (10) (BATISTA, 2010):

$$\frac{E}{V} = \frac{E_D}{V} + \frac{E_P}{V} + \frac{E_H}{V} \quad (9)$$

$$\delta_T^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \quad (10)$$

Sendo  $\delta_D$  é o parâmetro de dispersão,  $\delta_P$  é o parâmetro polar e  $\delta_H$  é o parâmetro de ligação de hidrogênio (BATISTA, 2010).

Os parâmetros de solubilidade são plotados em gráficos, exemplificado pela Figura 4, em que são simbolizados por coordenadas de três eixos de referência, sendo que cada composto representa um ponto no espaço tridimensional. (BATISTA, 2010).



**Figura 4-** Parâmetros de solubilidade representados como um ponto no sistema tridimensional.

## 1.6 Métodos de determinação dos parâmetros de solubilidade

Além da metodologia desenvolvida por Hansen (1967a) para estimar os parâmetros de solubilidade, outras maneiras de obtenção destes parâmetros individuais foram desenvolvidas, de forma que os dados obtidos foram usados pelo próprio Hansen, em seu método.

### 1.6.1 Parâmetro de solubilidade de dispersão

O cálculo do parâmetro  $\delta_D$  pode ser estimado conforme Blanks e Prausnitz (1964), por meio do homomorfismo: o homomorfo de uma molécula polar é uma molécula apolar tendo o mais próximo tamanho e forma da molécula polar. Os autores afirmam que o homomorfismo é relativamente fácil de ser aplicado, pois a

energia de vaporização polar de um líquido é simplesmente a diferença entre a energia total de vaporização determinada experimentalmente e a energia de vaporização do homomorfo, na mesma temperatura reduzida.

### 1.6.2 Parâmetro de solubilidade polar

A primeira tentativa em calcular o parâmetro polar foi realizada por Hansen e Skaarup por meio de uma equação que exige volume molar, momento dipolo ( $DM$ ), constante dielétrica e índice de refração. Por não ser possível obter todos esses dados para todos os compostos, o cálculo foi efetivado de forma mais simples usando a expressão desenvolvida por Hansen e Beerbower (HANSEN, 2007):

$$\delta_D = \frac{37,4}{V^2} (DM) \quad (11)$$

A constante 37,4 é incluída de modo que o parâmetro de solubilidade polar é dado nas unidades do sistema internacional ( $\text{MPa}^{1/2}$ ). Dados de  $DM$  e  $V$  podem ser encontrados em alguns bancos de dados, como o DIPPR (HANSEN, 2007). Hansen afirma que os dados indisponíveis na literatura podem ser estimados por meio da similaridade com outros compostos, métodos de contribuição de grupos ou de dados experimentais.

### 1.6.3 Parâmetro de solubilidade de hidrogênio

Nos primeiros trabalhos, o parâmetro de hidrogênio foi encontrado através da subtração do parâmetro polar e dispersão da energia de vaporização total. Entretanto o método de contribuição de grupos é considerado melhor, considerando que os dados  $\delta_D$  e  $\delta_P$  nem sempre estão disponíveis (HANSEN, 2007).

Posteriormente, usando o valor apresentado por Pimentel (1960) de 5000 cal/mol para a energia de ligação de hidrogênio de cada grupo  $OH$  contido na molécula, Hansen e Skaarup (1967c apud BRUSANTIN, 2000, p.20) propuseram a equação abaixo para estimar  $\delta_H$ :

$$\delta_H = \sqrt{\frac{5000N}{V_M}} \quad (12)$$

Na qual  $N$  é o número de grupos  $OH$  e  $V_M$  é o volume molar do solvente em ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ ) a  $25^\circ\text{C}$ .

### 1.7 Metodologia de Hansen

A baixa volatilidade de materiais impede o cálculo dos parâmetros de solubilidade através da energia de vaporização. Dessa forma, Hansen (2007) propôs uma metodologia, que inicialmente foi utilizada para determinar os parâmetros de polímeros, principalmente em indústrias de tintas, mas com o tempo o método foi adotado também por indústrias farmacêuticas.

A metodologia foi fundamentada na hipótese de que materiais com parâmetros de solubilidade de Hansen semelhantes apresentam alta afinidade entre si, e o grau de similaridade determinam a extensão da interação (GARBELOTTO, 2007).

Os parâmetros são obtidos por meio de informações qualitativas de solubilidade em solventes puros. As informações requerem testes experimentais, em que utiliza-se 10% em massa do soluto e analisa-se macroscopicamente se o analito é solúvel ou insolúvel (BRUSANTIN, 2000).

Com os dados dos parâmetros de solubilidade dos solventes já determinados e disponíveis na literatura, juntamente com as informações qualitativas de solubilidade do material, é possível obter as coordenadas e o raio de interação de uma esfera de solubilidade tridimensional, de forma que as coordenadas da esfera obtidas representam os três parâmetros de solubilidade. O local da esfera é determinado pelo posicionamento dos solventes de acordo com poder de dissolução, onde os solventes que solubilizam o soluto ficam no interior da esfera, os que solubilizam parcialmente ficam numa região aproximadamente de 10% superior ou inferior ao valor raio da esfera e os solventes incapazes de solubilizar ficam externamente à esfera (BRUSANTIN, 2000).

Entretanto, por se tratar de uma metodologia semi-empírica, algumas anomalias ocorrem, em que solventes que solubilizam ficam fora da esfera, solventes que não solubilizam ficam dentro da esfera, ou ainda, os solventes que

solubilizam parcialmente ficam fora do limite de 10% superior ou inferior ao valor do raio da esfera (BRUSANTIN, 2000).

A vantagem deste método, além de ser uma técnica fácil e de baixo custo, é que nenhuma informação físico-química do material é necessária, para obter os valores dos parâmetros, os quais possibilitam estabelecer quais solventes poderão ser utilizados para solubilizar os materiais (BRUSANTIN, 2000).

Hansen expôs de forma quantitativa a possibilidade de interpretar solubilidade mútua e compatibilidade entre materiais por meio do cálculo do raio de interação da esfera e distância entre o soluto e solvente.

Considerando as coordenadas do soluto como as do centro de uma esfera de raio  $R$ , Hansen (1967a) definiu o chamado volume de solubilidade esférico, expresso pela equação (13):

$$R^2 = [4(\delta_{D^I} - \delta_{D^{II}})^2 + (\delta_{P^I} - \delta_{P^{II}})^2 + (\delta_{H^I} - \delta_{H^{II}})^2] \quad (13)$$

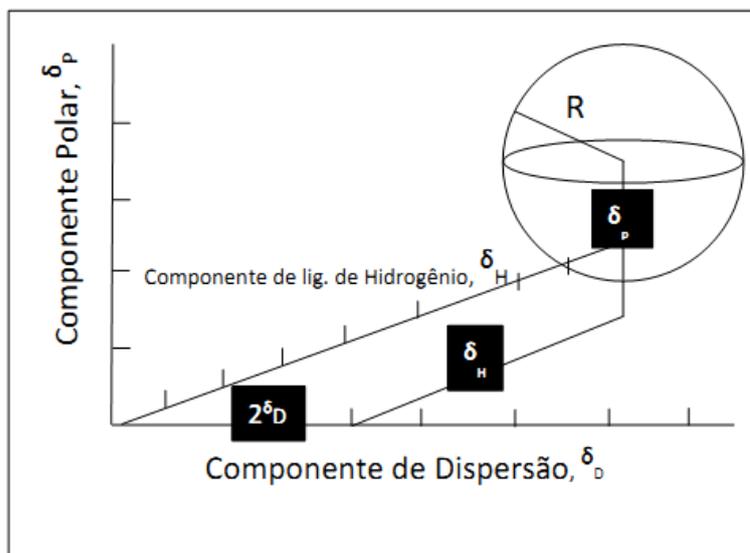
Em que  $\delta_{X^I}$  são os parâmetros de solubilidade para o soluto, e  $\delta_{X^{II}}$  são os parâmetros de solubilidade para o solvente ( $x$  representa os parâmetros D, P e H). Portanto, uma forma prática de testar o método ou verificar se o solvente se encontra dentro da esfera é calcular a distância entre as coordenadas do solvente e do soluto através da equação (14):

$$D_{(P-S)} = [4(\delta_{D^I} - \delta_{D^{II}})^2 + (\delta_{P^I} - \delta_{P^{II}})^2 + (\delta_{H^I} - \delta_{H^{II}})^2]^{1/2} \quad (14)$$

Nesse caso,  $D_{(P-S)}$  é a distância entre o solvente e o centro da esfera. Espera-se que se  $D_{(P-S)}$  for menor que o raio  $R$  da esfera, o solvente estará localizado dentro da esfera, e caso contrário, o solvente estará no exterior da esfera (BRUSANTIN, 2000).

A equação (13) foi desenvolvida a partir de dados experimentais, em que a constante “4” foi encontrada convenientemente, representando os dados de solubilidade em uma esfera que engloba os bons solventes. Além disso, Hansen verificou que dobrando o componente de dispersão, a região de solubilidade encontrada é essencialmente esférica, em vez de esferoidal (HANSEN, 2007).

Em síntese, o método de Hansen fornece os três parâmetros de solubilidade  $\delta_D$ ,  $\delta_p$  e  $\delta_H$  do soluto em questão e raio  $R$  da esfera de solubilidade, representada pela Figura 5.



**Figura 5-** Representação gráfica da esfera de solubilidade.  
**Fonte-** Brusantin. 2000. p. 18

Uma vez determinados os parâmetros de solubilidade de Hansen e o raio de interação do soluto, é possível determinar preliminarmente quais misturas de solventes poderão ser empregadas em formulações que envolvem solubilização de soluto (BATISTA, 2010).

Para isto, emprega-se a seguinte relação expressa pela equação (15):

$$\delta_{mistura} = \phi_1 \delta_1 + \phi_2 \delta_2 + \phi_3 \delta_3 + \dots \quad (15)$$

Onde  $\phi_i$  é a fração volumétrica dos componentes presentes na mistura solvente. Se a mistura de solventes, a uma determinada composição estiver locada dentro da esfera, significa que essa mistura, possivelmente, solubilizará o soluto, mesmo que esse seja imiscível em cada solvente puro (antes de serem misturados).

## 1.8 Aplicações do uso dos parâmetros de solubilidade

Inúmeros estudos foram realizados para determinar os parâmetros de solubilidade em diversas matrizes, mas com um objetivo comum: avaliar a solubilidade e compatibilidade entre materiais.

Em processos industriais, como produção de uma tinta com secagem mais rápida, formulação de um novo pesticida ou de um novo cosmético, entre outros, o parâmetro de solubilidade é importante para indicar o solvente mais apropriado a ser usado, mesmo que o produto final seja um sólido, as etapas iniciais do processo de fabricação partem, geralmente, de bases líquidas.

Na formulação de tintas, uma das etapas principais é a escolha do solvente adequado para entrar na composição, pois além de influenciar diretamente na qualidade final do filme, a seleção de solventes é uma condição para evitar problemas ambientais e poupar maiores gastos. A predição de parâmetros de solubilidade de polímeros foi averiguada por Brusantin (2000), em que avaliou-se qualitativamente a solubilidade de cinco polímeros. Segarceanu e Leca (1997) determinaram o parâmetro de solubilidade de um único polímero com objetivo de comparar os resultados por dois métodos distintos.

Outra aplicação significativa refere-se à melhoria no setor da agricultura, no que concerne a reformulação de pesticidas quando se depara com um novo ativo de interesse. Frisch (1996) relata em seu trabalho que *The laboratory R&D*, uma indústria química, sintetizou um novo ativo para pesticida, solúvel em água, porém instável neste solvente. A determinação dos parâmetros de solubilidade do ativo, através do método de Hansen, atuou como uma alternativa para facilitar a escolha do solvente mais viável para compor a nova formulação.

Os parâmetros de solubilidade, por exemplo, atuam como uma ferramenta necessária na escolha do melhor solvente para o processo de deslignificação “organossolve”, que se trata de uma técnica que visa extrair compostos como a lignina do bagaço da cana-de-açúcar, visando à valorização desta matéria-prima (NOVO, 2012).

Estudos abordam o uso dos parâmetros de solubilidade na fabricação de cosméticos, em que se investiga a propriedade físico-química dos seus componentes. Adamska e Voelkel (2006) determinaram os parâmetros de solubilidade de três tipos do surfactante polietilenoglicol. Os autores alegam que o

processo de seleção do surfactante apropriado pode ser difícil e demorado e que o conhecimento dos valores dos parâmetros de solubilidade facilita o processo de seleção.

Os excipientes usados para formulação de medicamentos, também são alvos de pesquisas sobre os parâmetros de solubilidade. Adamska e Voelkel averiguaram os parâmetros de solubilidade de diferentes tipos desses excipientes: cetiol B, labrasol, tween 80 (2005); polietilenoglicol e polivinilpirrolidona (2007). O conhecimento dos dados de diferentes excipientes é importante para prever a magnitude de interação entre os componentes de uma formulação e a estabilidade do produto.

### **1.9 Parâmetro de solubilidade de fármacos**

Embora o modelo do parâmetro de solubilidade de Hansen tem sido mais comumente usado como uma ferramenta importante na produção de tintas, é aplicável também no domínio farmacêutico, fornecendo para os fármacos fornece informações sobre a miscibilidade ou compatibilidade entre os componentes de uma formulação.

Em medicamentos ou formulações, os fármacos são acompanhados de substâncias inativas denominadas de excipientes. Quando o princípio ativo é associado a esses excipientes, pode gerar imiscibilidade ou incompatibilidade.

Nesse sentido, uma forma de prever como o fármaco e os excipientes irão se comportar em relação à solubilidade ao serem combinados, é conhecer-se os parâmetros de solubilidade de ambos. Estes materiais serão miscíveis se seus parâmetros forem semelhantes, como rege o modelo dos parâmetros de solubilidade de Hansen.

A investigação a cerca dos parâmetros de solubilidade de fármacos oferece ainda benefícios para a indústria, pois é dispensável a realização de inúmeros testes de solubilidade e compatibilidade e gera vantagens, no que se refere ao custo e tempo durante o desenvolvimento de uma forma farmacêutica.

As aplicações do uso dos parâmetros de solubilidade na indústria, em relação ao desenvolvimento de novas formas farmacêuticas estão relacionadas a alguns fatores, tais como: predição de propriedades de compostos desconhecidos, avaliação dos efeitos de processamento nas propriedades dos fármacos e a

previsão de interações e incompatibilidades entre as substâncias que irão compor uma formulação (HANCOCK *et al*, 1997).

Os autores apostam que esta última aplicação é a utilização mais comum do parâmetro de solubilidade no desenvolvimento de um produto farmacêutico, pois irá prever como os ativos e excipientes se comportam quando combinados (HANCOCK *et al*, 1997).

Os medicamentos que requerem excipientes funcionais, tais como corantes e lubrificantes, a homogeneidade da formulação poderá ser otimizada usando o parâmetro de solubilidade, que dita o componente mais adequado para compor a mistura. Dessa forma, os parâmetros de todos os componentes (fármacos e excipientes) podem ser calculados, as interações entre os materiais podem ser previstas, para posterior seleção do excipiente mais viável (HANCOCK *et al*, 1997).

O parâmetro de solubilidade, por exemplo, foi apontado como uma ferramenta importante para selecionar o melhor agente ligante no processo de granulação úmida de comprimidos (HANCOCK *et al*, 1997). Este processo é caracterizado pela adição de solventes (agentes ligantes) em pós amorfos ou cristalinos para transformá-los em granulados, em produtos intermediários mais resistentes à compressão (SOARES, PETROVICK, 1999).

A forma farmacêutica suspensão contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, na qual as partículas não são solúveis (ANVISA, 2010). A estabilidade de suspensões de barbitúricos foi uma propriedade avaliada por Young e Buckton (1990), que verificaram que as suspensões mais estáveis possuíam soluções capazes de molhar e se espalhar espontaneamente na superfície do fármaco. Os autores ainda afirmam que tal comportamento é esperado, quando utiliza o parâmetro de solubilidade para definir o veículo mais apropriado para garantir a estabilidade da suspensão.

Em preparações de medicamentos, muitas vezes, é desejável a dissolução do fármaco por um solvente ótimo selecionado com facilidade, por meio do conhecimento prévio do parâmetro de solubilidade do sólido e do líquido. É o que ocorre com preparações oftálmicas ou liofilizadas para seleção de sistemas co-solventes (HANCOCK *et al*, 1997).

O parâmetro de solubilidade pode ser usado também para prever o comportamento relacionado ao coeficiente de partição do fármaco, por tanto é

aplicável para estimar a biodisponibilidade e prever seu comportamento de permeabilidade pelas membranas biológicas (HANCOCK *et al*, 1997).

A cossolvência ou adição de solvente orgânico é o método mais comum na indústria farmacêutica, usado para melhorar a solubilidade e estabilidade de fármacos em soluções tópicas e formas de dosagem líquidas, tais como a preparação parentérica e o elixir. A escolha do solvente apropriado é facilitada pelo uso do parâmetro de solubilidade (HANCOCK *et al*, 1997).

Devido a estas aplicações dos parâmetro de solubilidade na indústria farmacêutica, diversos trabalhos foram desenvolvidos com objetivo de aumentar o banco de dados de fármacos com seus respectivos parâmetros de solubilidade: ibuprofeno de sódio, ácido benzóico e benzoato de sódio (BUSTAMANTE *et al*. 2000); diazepam, oxazepam, lorazepam e prazepam (VERHEYEN *et al*. 2001); cefalexina (EGAWA *et al*. 1992); celecoxib (THIMMASETTY *et al*. 2009); haloperidol (SUBRAHMANYAM, SURESH, 1999); ibuprofeno (VOELKEL *et al*. 2008); meloxicam (BABU *et al*. 2007); naproxeno e diclofenaco de sódio (BUSTAMANTE *et al*. 1998); piroxicam e ácido niflúmico (BUSTAMANTE *et al*. 1998); trimetoprima (SUBRAHMANYAM *et al*. 1996) e temazepam (RICHARDSON *et al*. 1992).

### **1.10 Parâmetro de solubilidade de óleos essenciais**

Os óleos essenciais, matérias-primas muito utilizadas na indústria agroquímica, farmacêutica e cosmética raramente são alvos de estudo sobre o parâmetro de solubilidade, mas não por falta de aplicações. Pesquisas focam seus objetivos em determinar as atividades e efeitos benéficos que esses insumos geram e deslembram da necessidade de como é possível solubilizar esses produtos com o propósito de aumentar o rendimento desses óleos e evitar maiores gastos com a matéria-prima.

Em Israel, uma empresa de agrotóxicos (BotanoCap) não se contentou somente em pesquisar a atividade pesticida de óleos essenciais como também desenvolveu um pesticida a base de óleos essenciais como o da citronela, alegando que a idéia protegeria as plantações sem prejudicar o meio ambiente. Apesar de oxidarem facilmente e perderem a eficácia rapidamente, os pesquisadores elaboraram um método para usar os óleos essenciais, em uma solução à base de água que pudesse ser aplicada da mesma forma que os pesticidas tradicionais

(AGROPECUÁRIA CATARINENSE, 2010). Nesse caso, o conhecimento a cerca do parâmetro de solubilidade possivelmente facilitaria a escolha do melhor solvente para solubilizar o óleo essencial em questão, obviamente levando em consideração a integridade das plantações e do meio-ambiente.

Por outro lado, assim como os fármacos e excipientes carecem de se conhecer os parâmetros de solubilidade para prever possíveis interações entre os componentes de uma formulação, seja ela cosmética ou farmacêutica, os óleos essenciais também são produtos que requerem acesso a essa informação, tendo em vista que a maioria desses metabólitos secundários apresenta atividade terapêutica ou farmacológica e por isso são passíveis de compor um medicamento ou um cosmético.

*CAPÍTULO 2*  
*OBJETIVOS*

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar os parâmetros de solubilidade de Hansen do paracetamol e de óleos essenciais.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Selecionar uma lista de solventes a ser utilizada na metodologia de Hansen através de critérios de exclusão;
- Validar a metodologia de Hansen por meio de testes qualitativos de solubilidade;
- Estimar os parâmetros de solubilidade do paracetamol e dos óleos essenciais a partir dos dados experimentais.

*CAPÍTULO 3*  
*METODOLOGIA*

---

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Materiais

Os solventes utilizados nos testes de solubilidade estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1-** Lista de solventes com suas respectivas marcas e valores de parâmetros de solubilidade.

Solventes	Unidades em MPa <sup>(1/2)</sup>			Marcas	Pureza
	$\delta_D$	$\delta_P$	$\delta_H$		
Dietilftalato	17,6	9,6	4,5	Sigma-Aldrich	99,9%
Ciclohexano	16,8	0	0,2	Merck	99,5%
N-Butiloacetato	15,8	3,7	6,3	Merck	99,5%
Ácido acético	14,5	8,0	13,5	Merck	99,9%
Acetato de isopropila	14,9	4,5	8,2	Sigma-Aldrich	99,0%
Xileno	17,6	1,0	3,1	Merck	99,0%
Etanol	15,8	8,8	19,4	Vetec	99,9%
Etilbenzeno	17,8	0,6	1,4	Vetec	99,9%
Propanol	16,0	6,8	17,4	Merck	99,5%
Ácido propiônico	14,7	5,3	12,4	Sigma-Aldrich	99,5%
Tiofeno	18,9	2,4	7,8	Sigma-Aldrich	99,0%
2-butanol	15,8	5,7	14,5	Merck	99,0%
3-metilbutiraldeído	14,7	9,5	5,0	Merk	97,0%
Isooctano	14,1	0	0	Isofar	99,9%
Benzonitrila	17,4	9,0	3,3	Merck	99,0%
Sulfolan	20,3	18,2	10,9	Sigma-Aldrich	99,0%
Acetonitrila	15,3	18,0	6,1	Merck	99,5%
Tetrahidronaftaleno	19,6	2,0	2,9	Merck	99,9%
Ácido fórmico	14,3	11,9	16,6	Merck	98,0%
Ciclohexanona	17,8	6,3	5,1	Merck	99,0%
Água destilada	15,5	16,0	42,3		
Ácido metacrílico	15,8	2,8	10,2	Merck	99,9%
Heptano	15,3	0	0	Merck	99,0%
Metil dissulfide	16,1	6,4	7,4	Sigma-Aldrich	99,0%
2-Propanol	15,8	6,1	16,4	Isofar	99,5%
Acetona	15,5	10,4	7,0	Isofar	99,8%
Metanol	15,1	12,3	22,3	Quimex	99,8%
1-Butanol	16,0	5,7	15,8	Merck	99,5%
Glicerol	17,4	12,1	29,3	Merck	87,0%
Dimetil sulfoxide	18,4	16,4	10,2	Merck	99,9%
Piridina	19,0	8,8	5,9	Merck	99,9%

Fonte- Hansen, 2007

Utilizou-se o fármaco paracetamol obtido junto à Sigma-Aldrich com pureza de 99,0%. Os óleos essenciais utilizados foram das espécies *Aniba duckei*

Kostermans, destilado no Pavilhão Tecnológico, Departamento de Tecnologia Química - UFMA, pelo Prof. Dr. Victor Elias Mouchrek Filho e o óleo da *Pimenta dióica* Lindl, destilado no Laboratório de produtos Naturais, Departamento de Química - UFMA, pelo Prof. Dr. Odair dos Santos Monteiro.

Nos testes de validação, utilizaram-se solventes diversos com intuito de verificar a confiabilidade dos resultados obtidos que inclui os parâmetros de solubilidade bem como o raio de interação da esfera de solubilidade de cada soluto testado. Esses solventes encontram-se listados na Tabela 2.

**Tabela 2-** Lista de solventes diversos com respectivos valores de parâmetros de solubilidade.

Solventes	Unidades em MPa <sup>(1/2)</sup>			Marcas	Pureza
	$\delta_D$	$\delta_P$	$\delta_H$		
Acetofenona	19,6	8,6	3,7	Fluka	99%
Anilina	19,4	5,1	10,2	Synth	99,5%
Tetrahydrofurano	16,8	5,7	8,0	Merck	99,8%
Tolueno	18,0	1,4	2,0	Synth	99,5%
Dietilenoglicol	16,2	7,8	12,6	Sigma-Aldrich	99%
Etilenoglicol	17,0	11,0	26,0	Merck	99,5%
Dodecano	16,0	0,0	0,0	Sigma-Aldrich	99%

Fonte- Hansen, 2007

## 3.2 Método experimental

### 3.2.1 Seleção dos solventes

Hansen publicou uma lista com parâmetros de solubilidade de centenas solventes (HANSEN, 2007). Através desses dados pode-se selecionar uma grande quantidade de solventes para os ensaios experimentais de solubilidade. Tal procedimento, porém, torna-se inviável devido ao alto custo dos solventes, disponibilização no Mercado Brasileiro e a necessidade de diminuir o esforço que requer nos experimentos.

Em trabalhos contendo ensaios de solubilidade propõe-se uma lista menor de solventes (BATISTA, 2010; BRUSANTIN, 2000). Brusantin (2000) estabelece os seguintes critérios para redução do número de solventes nos ensaios:

- Exclusão dos solventes halogenados, explosivos e soluções aquosas;
- Exclusão dos aldeídos por serem pouco utilizados como solventes;
- Disponibilidade no mercado brasileiro, conforme apresentado na revista Química e Derivados;
- Solventes já existentes no Laboratório de Propriedades Termodinâmicas.

A presente pesquisa adicionou mais os seguintes critérios de seleção: inclusão de solventes utilizados em pesquisas para determinação de parâmetros de solubilidade de fármacos; exclusão de solventes cancerígenos e teratogênicos e inclusão de solventes já selecionados para determinar parâmetros de solubilidade de asfaltenos (SANTOS, 2009).

### 3.2.2 Testes qualitativos de solubilidade

A partir de dados experimentais qualitativos, os parâmetros de solubilidade dos fármacos foram determinados conforme a metodologia de Hansen (HANSEN, 1967c). Esses dados são averiguados em ensaios de solubilidade, em que verifica-se qualitativamente se o soluto adicionado a uma série de solventes puros é solúvel, ou insolúvel como na Figura 6.



**Figura 6-** Exemplo de dados qualitativos de solubilidade  
**Fonte-** Leal, 2010.

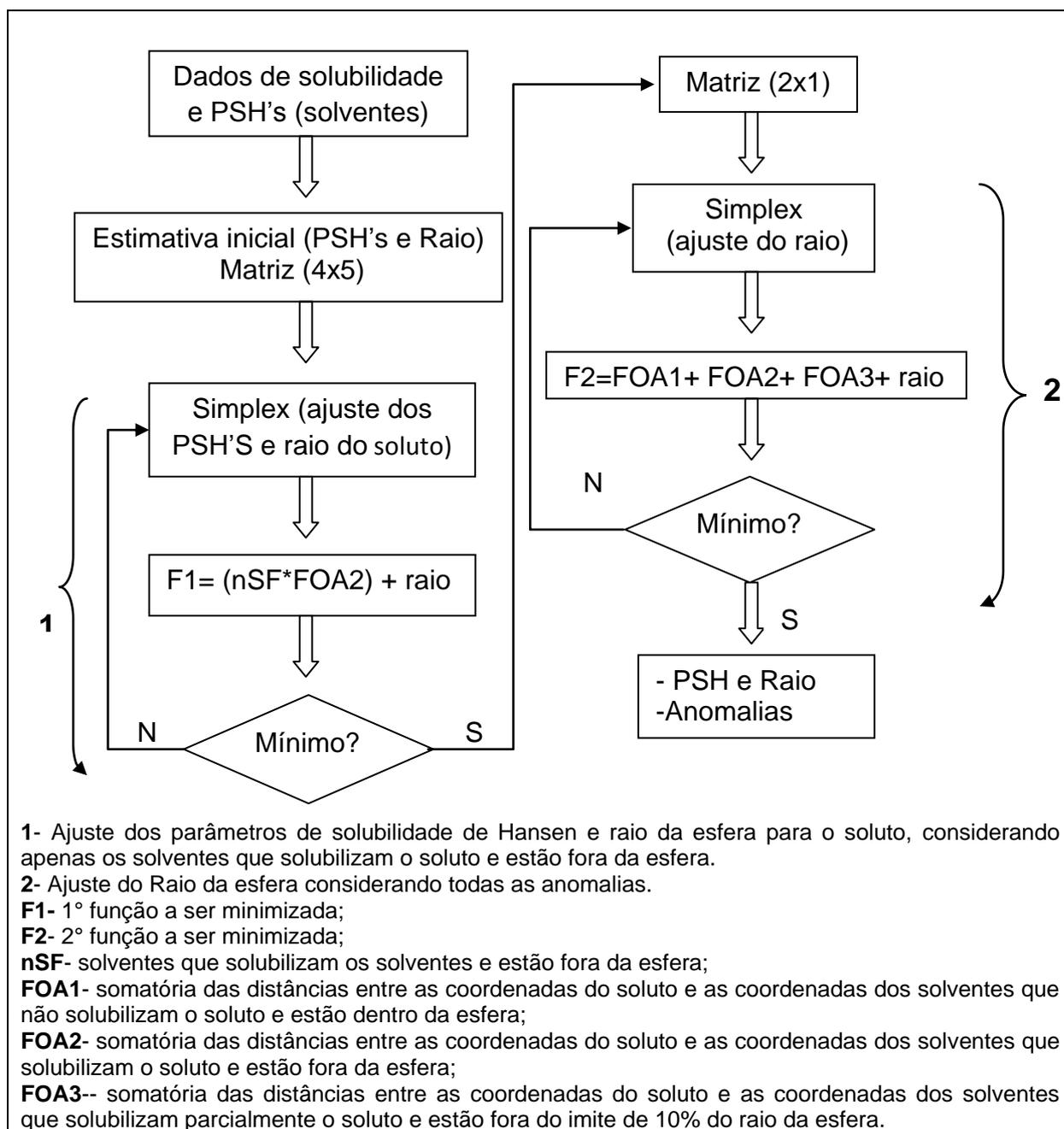
Os testes de solubilidade consistem em adicionar uma massa dada de soluto ao solvente, numa proporção de 10% em massa do soluto (HANSEN, 1967c; BRUSANTIN, 2000). Tubos de ensaio foram utilizados para armazenar as soluções de 0,3g do soluto e 2,7g do solvente, os quais foram mantidos sob agitação leve por 24 horas, à temperatura ambiente, e permanecendo em repouso por mais 24 horas. Os testes foram realizados com os 31 solventes em triplicata.

As informações qualitativas obtidas no teste, juntamente com os parâmetros de solubilidade dos solventes são dados necessários para o cálculo dos parâmetros de solubilidade do fármaco, a partir de um método computacional.

Essa metodologia foi testada utilizando o fármaco paracetamol, que possui os parâmetros de solubilidade já determinados (HANSEN, 2007), e posteriormente aplicada aos óleos essenciais.

### 3.2.3 Metodologia computacional para determinação dos parâmetros de solubilidade de Hansen

Para o cálculo dos parâmetros de solubilidade, utilizou-se um *software* desenvolvido por pesquisadores do Laboratório de Sistemas Complexos da UFMA. Esse programa foi elaborado com minimização de duas funções objetivo, por meio do método simplex e desenvolvido em linguagem Fortran (LEAL, 2010). O fluxograma do programa está descrito na Figura 7.



**Figura 7-** Fluxograma do programa de ajuste dos parâmetros de solubilidade de Hansen (PSH's) e raio do soluto.

**Fonte-** Brusantini. 2000. p.41.

A primeira função tem como objetivo ajustar os parâmetros de Hansen do soluto e o raio da esfera, de modo que todos os bons solventes fiquem obrigatoriamente dentro da esfera de solubilidade. Enquanto que a segunda função prioriza reduzir o número de anomalias existentes (LEAL, 2010).

O objetivo desse programa é ajustar uma esfera de solubilidade, de forma que os solventes que solubilizam o soluto encontram-se no interior da esfera, enquanto que os solventes que não solubilizarem fiquem externamente. E por fim, as coordenadas da esfera tridimensional indicam os possíveis valores dos parâmetros de solubilidade: parâmetro polar, parâmetro de dispersão e parâmetro de hidrogênio. O raio da esfera indica o "volume de solubilidade" obtido a partir dos parâmetros do soluto (coordenadas da esfera), ou seja, delimita a área cujos solventes situados em seu interior podem solubilizar a amostra.

Além disso, o programa permite ao pesquisador manipular informações referentes aos solventes e solutos; criar listas de solventes; realizar os cálculos do método de Hansen (predições de solubilidade em diversos solventes) e exibir os relatórios de resultados gerados na obtenção dos PHS's e raio de solubilidade de um determinado soluto.

### **3.2.4 Teste de validação do método de Hansen**

Para verificar a confiabilidade dos resultados, o teste de validação foi realizado com base no cálculo da distância entre a posição de determinado solvente e o centro da esfera de solubilidade

Após armazenar os resultados de solubilidade do soluto, o programa fornece os três parâmetros de solubilidade, bem como o raio de interação. Dessa forma, o *software* pode prever, por meio do volume esférico de solubilidade, se um solvente qualquer consegue solubilizar o soluto ou não, ou melhor, se o solvente encontra-se dentro ou fora da esfera de solubilidade.

Dessa forma, a validação é concluída quando o resultado do teste experimental com um solvente qualquer, igualar-se ao resultado previsto pelo programa.

*CAPÍTULO 4*  
*RESULTADOS E DISCUSSÃO*

---

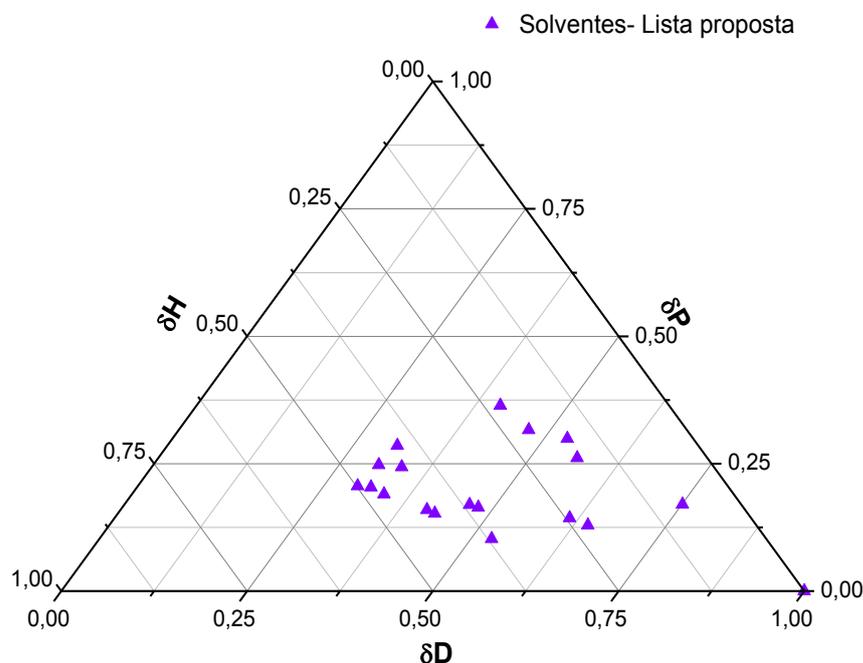
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Seleção da lista de solventes para metodologia de Hansen

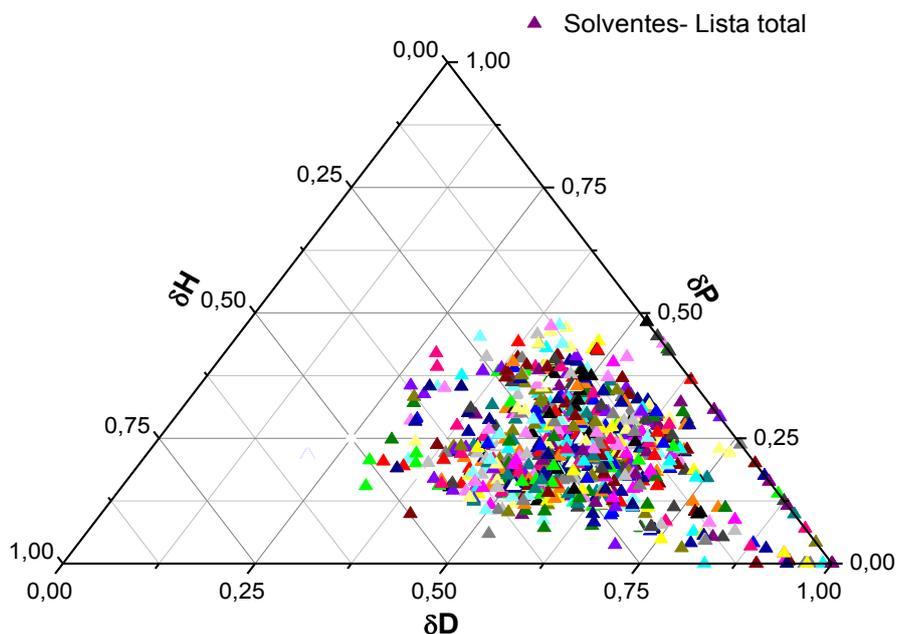
O método foi aplicado pelo próprio Hansen, através de testes qualitativos de solubilidade com aproximadamente 89 solventes (BATISTA, 2010). Entretanto, por se tratar de experimento trabalhoso e de alto custo no presente trabalho se propõe uma lista de solventes reduzida, composta por 31 solventes. O objetivo dessa redução é determinar os parâmetros de solubilidade com a mesma confiabilidade dos resultados sem demandar grande esforço experimental e alto investimento.

A lista proposta foi desenvolvida inicialmente através de um levantamento sobre os solventes utilizados em pesquisas para determinação de parâmetros de solubilidade de fármacos. Dentre os solventes levantados, o principal critério de exclusão foi a capacidade de gerar efeitos carcinogênicos e teratogênicos.

Para garantir que a lista proposta pudesse representar a lista total (solventes listados por Hansen), os solventes foram apresentados em gráficos ternários com seus respectivos parâmetros polares, apolares e de ligação de hidrogênio.



**Figura 8-** Gráfico ternário com parâmetros dos solventes da lista proposta.

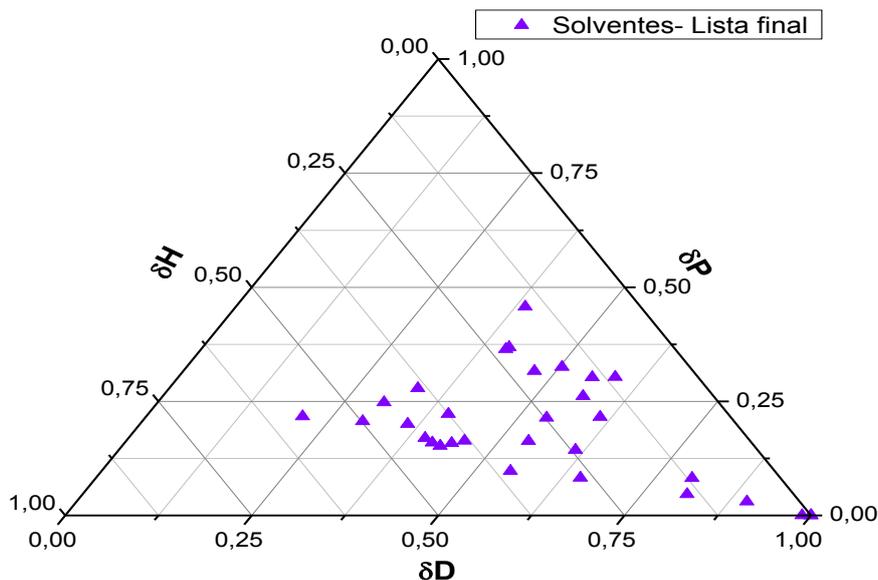


**Figura 9-** Gráfico ternário com solventes e seus respectivos parâmetros de solubilidade listados por Hansen (2007).

A comparação foi realizada entre a lista proposta (Figura 8) e a lista total (Figura 9), e pôde-se observar a partir dos gráficos a necessidade de adicionar outros solventes com intuito de garantir uma melhor representação da lista total de solventes.

Diante disso, optou-se por acrescentar solventes disponíveis no laboratório, previamente selecionados num estudo para determinação de parâmetros de solubilidade de Hansen de asfaltenos (SANTOS 2009). Esses solventes representavam bem a lista total, pois foram escolhidos com base na maior área de abrangência para os seguintes critérios de seleção: solventes separados por diferentes grupos funcionais; solventes com ponto de ebulição acima de 70 °C; exclusão de solventes com características carcinogênicas; exclusão de solventes que afetam o sistema cardiorrespiratório.

Em virtude do preço oneroso de cada solvente, apenas alguns solventes da lista proposta foram utilizados já que estavam disponíveis no laboratório. Solventes que contemplam algumas regiões (limites exteriores) de interesse não foram usados devido às restrições de escolha. Ainda assim, o resultado gerou uma representação satisfatória de solventes como está evidenciado na Figura 10.



**Figura 10-** Gráfico ternário com parâmetros dos solventes selecionados para realização dos experimentos.

De acordo Brusantin (2000) a única desvantagem de trabalhar com listas reduzidas de solventes é a grande possibilidade de obter, durante o teste experimental, nenhum ou apenas um solvente capaz de solubilizar o soluto. Se o fármaco for solúvel em apenas um solvente, os parâmetros de solubilidade de Hansen serão o mesmo do solvente e o raio será minimizado a um valor muito pequeno, próximo de zero, a fim de manter apenas este dentro da esfera de solubilidade e excluir os não solventes. E caso não for solúvel em nenhum solvente, não poderá ajustar o parâmetro de solubilidade de Hansen e o raio.

O autor ainda afirma que, para mais de um solvente, o parâmetro de solubilidade de Hansen não coincidirá com o do próprio solvente, favorecendo o cálculo, mesmo que no ajuste do raio um bom solvente fique fora da esfera de solubilidade o raio não tenderá para zero. Porém, vale ressaltar que essas situações extremas raramente ocorrem na prática.

#### **4.2 Resultado dos experimentos de solubilidade e da determinação dos parâmetros de Hansen do Paracetamol**

Conforme o método, o fármaco paracetamol foi submetido aos testes qualitativos de solubilidade e foram obtidos os seguintes resultados ditos pela Tabela 3:

**Tabela 3-** Resultado do teste qualitativo de solubilidade do paracetamol.

Solventes	Paracetamol
Dietilftalato	I
Ciclohexano	I
N-Butiloacetato	I
Ácido acético	I
Acetato de isopropila	I
Xileno	I
Etanol	S
Etilbenzeno	I
Propanol	S
Ácido propiônico	I
Tiofeno	I
2-Butanol	I
3-Metilbutiraldeído	I
Isooctano	I
Benzonitrila	I
Sulfolan	I
Acetonitrila	I
Tetrahidronaftaleno	I
Ácido fórmico	S
Ciclohexanona	I
Água destilada	I
Ácido metacrílico	I
Heptano	I
Metil dissulfide	I
2-Propanol	S
Acetona	S
Metanol	S
1-Butanol	I
Glicerol	I
Piridina	S
Dimetil sulfoxide	S

(S) = Solúvel, (I) = Insolúvel

A finalidade de determinar os parâmetros de solubilidade do fármaco paracetamol foi validar o método e garantir que a seleção de solventes, os testes de solubilidade e o *software* utilizado estão em conformidade com o método proposto por Hansen. Nesse sentido foi possível comparar os resultados obtidos no presente trabalho com os dados (parâmetros) determinados por (HANSEN, 2007).

**Tabela 4-** Parâmetros de solubilidade do Paracetamol e valores do raio da esfera de solubilidade

<b>Fármaco</b>	$\delta_D$	$\delta_P$	$\delta_H$	<b>Raio</b>
Paracetamol	17,36 <sup>a</sup>	10,67 <sup>a</sup>	14,37 <sup>a</sup>	10,23
Paracetamol	17,80 <sup>b</sup>	10,50 <sup>b</sup>	13,90 <sup>b</sup>	-

(<sup>a</sup>) Parâmetros de solubilidade do Paracetamol e valor do raio determinados na pesquisa.

(<sup>b</sup>) Parâmetros de solubilidade do Paracetamol. Fonte: Hansen. 2007. p.451.

(-) Não determinado

A Tabela 4 indica claramente a proximidade dos valores de cada parâmetro parcial de solubilidade referente ao paracetamol. Os dados mostram que a metodologia empregada é consistente e está condizente com valores reportados pela literatura (HANSEN, 2007).

### 4.3 Validação dos valores de parâmetros de solubilidade do paracetamol

Para validar a metodologia, ensaios de solubilidade do paracetamol em diversos solventes (que não aqueles utilizados para a determinação dos parâmetros de Hansen) foram realizados. Nestes ensaios foram comparados os resultados experimentais obtidos (solúvel ou insolúvel) com os valores preditos pelo modelo. Cada solvente utilizado possui valores de parâmetros de Hansen já determinados (HANSEN, 2007). Caso a localização do mesmo estivesse no interior da esfera de solubilidade do soluto ( $D_{(P-S)}$  calculado menor que o raio R de solubilidade do soluto) o mesmo seria considerado solúvel.

**Tabela 5-** Resultado do teste de solubilidade do paracetamol em diferentes solventes.

<b>Solventes</b>	$D_{(P-S)}$	<b>Solubilidade do paracetamol</b>
Acetofenona	11,75	I
Tetrahidrofurano	8,15	S
Tolueno	15,51	I
Anilina	8,06	I*

$D_{(P-S)}$ : Distância do solvente do centro da esfera de solubilidade do paracetamol.

(\*): Resultado inesperado. **Raio**: 10,23

A Tabela 5 mostra os resultados do teste de solubilidade com outros solventes. Conforme Brusantin (2000) espera-se que, se a distância do solvente do centro da esfera for maior que o raio R, o solvente se posiciona fora da esfera, logo, não solubiliza o soluto em questão. Pode-se perceber que os resultados acima corroboram com o que a literatura propõe, pois os solventes acetofenona e tolueno, que apresentam distâncias maiores que o raio de interação realmente não solubilizaram o paracetamol. Em contrapartida, os solventes que teoricamente se encontram dentro da esfera de solubilidade, com distâncias inferiores ao raio, não

demonstraram resultados coerentes em sua totalidade, já que o solvente anilina não solubilizou o fármaco. Deve-se considerar, portanto, que o efeito inesperado é devido ao caráter semi-empírico do método e é o que caracteriza uma anomalia.

#### 4.4 Resultados dos experimentos de solubilidade dos óleos essenciais.

Os óleos essenciais das espécies *Aniba duckei* Kostermans e *Pimenta dióica* Lindl foram submetidos aos testes de solubilidade e pôde-se obter os seguintes resultados da Tabela 6.

**Tabela 6** - Resultado do teste qualitativo de solubilidade dos óleos essenciais.

Solventes	<i>Aniba duckei</i> Kostermans	<i>Pimenta dióica</i> Lindl
Dietilftalato	S	S
Ciclohexano	S	S
N-Butiloacetato	S	S
Ácido acético	S	S
Acetato de isopropila	S	S
Xileno	S	S
Etanol	S	S
Etilbenzeno	S	S
Propanol	S	S
Ácido propiônico	S	S
Tiofeno	S	S
2-Butanol	S	S
3-Metilbutiraldeído	S	S
Isooctano	S	S
Benzonitrila	S	S
Sulfolan	S	S
Acetonitrila	S	S
Tetrahidronaftaleno	S	S
Ácido fórmico	R	R
Ciclohexanona	S	S
Água destilada	I	I
Ácido metacrílico	S	S
Heptano	S	S
Metil dissulfide	S	S
2-Propanol	S	S
Acetona	S	S
Metanol	S	S
1-Butanol	S	S
Glicerol	I	I
Piridina	S	S
Dimetil sulfoxide	S	S

(S) = Solúvel, (I) = Insolúvel, (R) = Reagiu

Os óleos essenciais de ambas as espécies apresentaram resultados idênticos nos testes, tendo o mesmo comportamento de solubilidade em 30 solventes da lista. A adição do ácido fórmico em cada um dos óleos, possivelmente gerou uma reação química, já que houve alteração na cor na solução formada. Dessa forma, não foi possível aproveitar o resultado, pois ao ocasionar uma reação química, obviamente descarta-se a possibilidade de solubilização entre os componentes. Apenas na presença desse solvente houve alteração da cor durante o acréscimo do soluto.

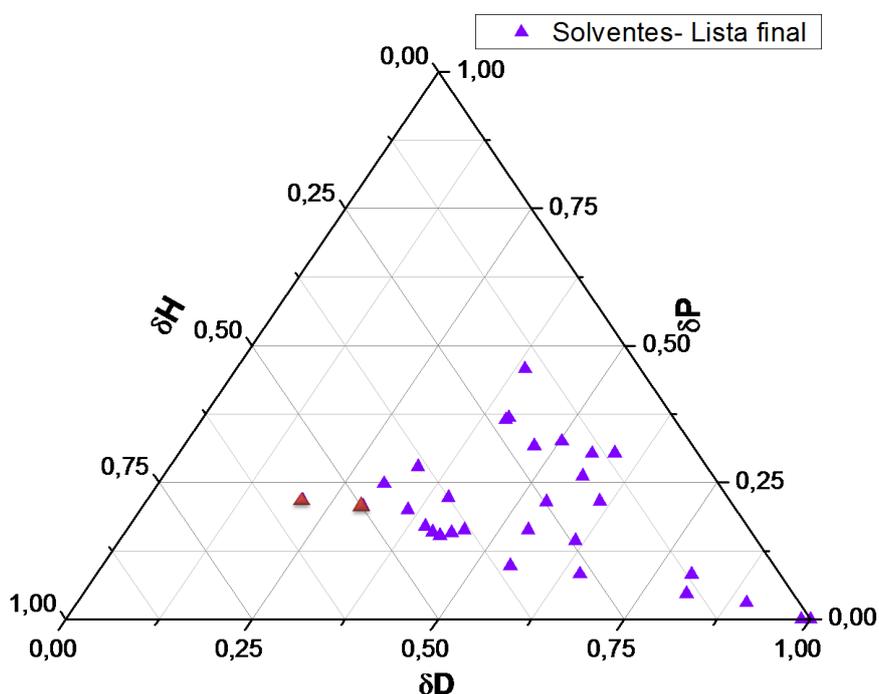
Os dois óleos foram insolúveis apenas no solvente glicerol e na água, que são os solventes que apresentam os maiores valores de parâmetro parcial de hidrogênio da lista. Mesmo considerando esse dado relevante, não foi possível associá-lo com a composição dos óleos, já que são constituídos de uma mistura de substâncias, e por isso não tem estrutura química definida, mesmo sabendo que o componente majoritário dos óleos *Aniba duckei* Kostermans e *Pimenta dióica* Lindl são o linalol e o eugenol, respectivamente.

Pôde-se perceber através dos resultados que os dados insolúveis foram bem inferiores aos dados solúveis. Nesse caso há uma desvantagem em obter um número de bons solventes muito maior que os maus solventes, porque gera uma certa imprecisão no cálculo do raio de solubilidade, considerando que o raio precisa dos maus solventes para delimitar a esfera (LEAL, 2010).

Em estudo de determinação dos parâmetros de solubilidade do óleo mineral naftênico, avaliou-se a sua solubilidade em 108 solventes, mas foi detectado também um número limitado de maus solventes (LEVIN, REDELIUS, 2008). Por conseqüência, a falta de dados insolúveis em algumas áreas do espaço de solubilidade gerou preocupação quanto aos resultados, pois a condição ideal seria que o número de bons solventes fosse igual ao número de maus solventes, porque nesse caso tanto os parâmetros quanto o raio seriam determinados de modo eficiente (LEVIN, REDELIUS, 2008).

O resultado referente à quantidade limitada de dados insolúveis não era esperado, uma vez que a lista de solventes foi validada inicialmente através dos testes de solubilidade com o paracetamol, que diferentemente apresentou uma quantidade de maus solventes superior, além de gerar parâmetros comparáveis aos encontrados na literatura. Dessa forma, algumas questões e possibilidades que justificam estes resultados podem ser discutidas.

A Figura 11 enfatiza a relação entre a posição dos solventes com os resultados do teste de solubilidade. Pode-se perceber que os maus solventes em destaque (água e glicerol) estão bem próximos, enquanto que o restante dos solventes que solubilizaram os óleos essenciais estão distribuídos em diferentes regiões. Nesse sentido, a esfera de solubilidade pode assumir diferentes posicionamentos, o que dificulta obter valores de parâmetros de solubilidade exatos.



**Figura 11-** Gráfico ternário que representa a posição dos solventes e resultado dos testes de solubilidade dos óleos essenciais.

▲ - Maus solventes; ▲ - Bons solventes.

Pode-se inferir que os solventes faltantes em algumas regiões de interesse, não utilizados devido às restrições de escolha e à indisponibilidade, possivelmente poderiam contribuir para o aumento de dados de insolubilidade, de forma a melhorar a delimitação ou posicionamento da esfera de solubilidade.

A possível variação da temperatura pode ter sido um fator determinante nos resultados qualitativos de solubilidade, porque apesar dos experimentos terem sido realizados à temperatura ambiente, não houve controle de estabilização. Hansen (2007) afirma que em temperaturas altas há um aumento na taxa de solubilidade,

bem como maiores esferas de solubilidade, enquanto que em temperaturas inferiores a taxa de solubilização diminui.

#### 4.5 Resultados da determinação dos parâmetros de Hansen dos óleos essenciais

Através dos dados adquiridos no testes qualitativos de solubilidade foi possível calcular os parâmetros de solubilidades dos óleos essenciais, descritos pela Tabela 7.

**Tabela 7-** Parâmetros de solubilidade dos óleos essenciais e valores do Raio da esfera de solubilidade determinados experimentalmente.

<b>Óleos essenciais</b>	$\delta_D$	$\delta_P$	$\delta_H$	<b>Raio</b>
<i>Aniba duckei</i> Kostermans	14,57	9,49	10,01	14,42
<i>Pimenta dióica</i> Lindl	14,57	9,49	10,01	14,42

A igualdade dos valores dos parâmetros de solubilidade dos óleos essenciais pode relacionar-se com a composição dos mesmos. Apesar de apresentarem diferentes componentes majoritários, os óleos contêm substâncias similares, em menores concentrações. Tem-se como exemplo o linalol, que constitui o componente principal do óleo da espécie *Aniba duckei* Kostermans, entretanto está presente também no óleo essencial da *Pimenta dióica*.

Em relação aos parâmetros individuais do óleo da *Pimenta dióica*, permite-se associá-los aos valores do seu componente majoritário determinados por Hansen (HANSEN, 2007). Os parâmetros  $\delta_D$  (19,0);  $\delta_P$  (7,5) e  $\delta_H$  (13,0) do eugenol são distintos, porém apresentam proporcionalidade em relação aos apresentados pelo óleo da *Pimenta dióica*. O parâmetro de dispersão é superior aos demais, porque apesar de ser um composto aromático, a molécula do eugenol predispõe a ocorrência de forças de dispersão atômica. E o segundo maior parâmetro, de interações de hidrogênio é referente ao grupo hidroxila que a estrutura possui.

O ajuste da esfera foi bem satisfatório, considerando o fato de que não houve nenhum tipo de anomalia. Nenhum bom solvente ficou fora da esfera e nenhum mau solvente ocorreu no interior da esfera. Para este teste, é aceitável até quatro anomalias para 30 solventes (BRUSANTIN, 2000).

#### 4.6 Validação dos valores de parâmetros de solubilidade dos óleos essenciais

Para validar os parâmetros de solubilidade dos óleos essenciais, foram realizados testes de solubilidade com outros solventes, diferentes dos que a lista contém. O propósito, segundo a metodologia, é verificar a conformidade dos dados em relação ao raio da esfera de solubilidade.

Dentre os solventes restantes para realização deste teste, apenas um (etilenoglicol) seria insolúvel, conforme a previsão do software, pois este solvente encontra-se posicionado fora da região delimitada pelo raio da esfera de solubilidade, que equivale a 14,42. Pode-se verificar, por meio da Tabela 8, que o etilenoglicol solubilizou ambos os óleos. O fato é que a distância onde este solvente se encontra, representa pouco mais de 10% maior que o raio, e, portanto muito próximo da região dos bons solventes, o que possivelmente explica essa disparidade de resultado.

**Tabela 8-** Resultado do teste de solubilidade dos óleos essenciais em diferentes solventes.

<b>Solventes</b>	<b>D<sub>(P-S)</sub></b>	<b><i>Aniba duckei</i> Kostermans</b>	<b><i>Pimenta dióica</i> Lindl</b>
Dodecano	14,08	S	S
Etilenoglicol	16,78	S*	S*
Tetrahidrofurano	6,18	S	S
Tolueno	13,29	S	S
Dietilenoglicol	4,49	S	S

D<sub>(P-S)</sub>- Distância do solvente do centro da esfera de solubilidade dos óleos essenciais.

(\*)- Resultado inesperado. **Raio:** 14,42

O restante dos solventes foram bem sucedidos na solubilização dos óleos essenciais, o que já era previsto, uma vez que todos bons solventes encontram-se em uma distância inferior ao raio de solubilidade. Nesse sentido, pode-se afirmar que houve bom posicionamento da esfera de solubilidade, garantindo parâmetros de solubilidades autênticos.

*CAPÍTULO 5*  
*CONCLUSÃO*

---

## 5. CONCLUSÃO

Pôde-se concluir através da pesquisa que a metodologia de Hansen para determinação dos parâmetros de solubilidade é uma técnica trabalhosa, mas constitui um importante procedimento por oferecer bons resultados.

O método foi validado através dos testes com o paracetamol. Este fármaco apresentou resultados de parâmetros de solubilidade muito semelhantes aos de Hansen, o que permite concluir que tanto o “software” usado, quanto a lista de 31 solventes elaborada são ferramentas válidas para aplicação do método.

Os parâmetros de solubilidade dos óleos essenciais das espécies *Aniba duckei* Kostermans e *Pimenta dióica* Lindl foram estimados através do mesmo procedimento. O teste de validação com diferentes solventes confirmou a autenticidade dos dados obtidos.

E por fim, é necessário ratificar a importância de se conhecer os parâmetros de solubilidade de Hansen dos materiais. Os valores obtidos neste trabalho permitem a quem interessa, compará-los com os parâmetros de diversos solventes. A semelhança e proximidade dos dados facilitarão os testes de solubilidade.

*CAPÍTULO 6*  
*REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

---

## 6. REFERÊNCIAS

ADAMSKA, K.; VOELKEL, A. Inverse gas chromatographic determination of solubility parameters of excipients. **International Journal of Pharmaceutics**. v.304, 2005.

ADAMSKA, K.; VOELKEL, A. Hansen solubility parameters for polyethylene glycols by inverse gas chromatography. **Journal of Chromatography A**. v. 1132. 2006.

ADAMSKA, K.; VOELKEL, A.; HÉBERGER, K. Selection of solubility parameters for characterization of pharmaceutical excipients. **Journal of Chromatography A**. v.1171. 2007.

ARCHER, W.L. **Industrial solvents Handbook**. New York: Marcel Dekker, Inc., 1996.

BABU, PR SATHESH; SUBRAHMANYAM, C.V.S.; THIMMASETTY, J.; MANAVAN, J.; VALLIAPPAN, K. Extended Hansen's solubility approach: meloxicam in individual solvents. **Pak. J. Pharm. Sci**. v.20, n.4, 311-316, 2007.

BARTON, A. F. M. **Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters**. Boca Raton, Florida. CRC Press, 2000.

BATISTA, M. M. **Determinação dos parâmetros de solubilidade de Hansen de ésteres graxos etílicos**. 118 f. Dissertação (Mestrado em engenharia Química). UNICAMP, 2010.

BLANKS, R. F.; PRAUSNITZ, J. M.; Thermodynamic of Polymer Solubility in Polar and Nonpolar Systems, **Ind. Eng. Chem. Fundam**. v. 3, 1-8, 1964.

BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. 5.ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, v.1, 546p., 2010.

BRUNTON, LAURENCE L.; LAZO, JOHN S.; PARKER, KEITH L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. Porto Alegre (RS): Mc Graw Hill/Artmed, 2006.

BRUSANTIN, A.M., **Predição da Solubilidade de Polímeros em Solventes**. 108 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). UNICAMP, 2000.

BURKE, J. **Solubility Parameters: Theory and Application**. Vol. 3, 1984.

BUSTAMANTE, P; PENA, M. A.; J. BARRA. Partial-solubility parameters of naproxen and sodium diclofenac. **J. Pharm. Pharmacol**. v.50. 975-982.1998.

BUSTAMANTE, P; PENA, M. A.; J. BARRA. Partial solubility parameters of piroxicam and niflumic acid. **International Journal of Pharmaceutics**. v.174. 141-150. 1998.

BUSTAMANTE, P; PENA, M. A.; J. BARRA. The modified extended Hansen method to determine partial solubility parameters of drugs containing a single hydrogen

bonding group and their sodium derivatives: benzoic acid/Na and ibuprofen/Na. **International Journal of Pharmaceutics**. v.194. 117-124. 2000.

CHAAR, J.S. **Quantificação do linalol no óleo essencial da *Aniba duckei korstermans* utilizando uma nova coluna capilar polyh4-md em cromatografia gasosa**. 150f. Tese (Doutorado). Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2000.

COSTA SOBRINHO, J. R. S. **Estudo analítico e avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial extraído das folhas da *Pimenta dioica* L.** 84f. Dissertação (mestrado). Pós-Graduação de Química Analítica, UFMA. São Luís, 2007.

CRAVEIRO, A. A.; QUEIROZ, D. C. Oleos essenciais e quimica fina. **Química Nova**. São Paulo. v. 16, n. 3, p. 224-28,1992.

CUNHA, M. J. O. **Estudo Analítico e Atividade Antifúngica do Óleo Essencial da Espécie Vegetal *Aniba duckei* Kostermans**. Dissertação (Mestrado em química). UFMA, 2012.

DÍAZ, L. H.; JORGE, M. R.; GARCIA, D.; ALEA, J. P. Actividad antidermatofítica in vitro de aceites esenciales. **Rev Cubana Plant Med**. v.8, n.2, 2003.

EDRIS, A. E. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. **Phytotherapy Research**. v. 21, n. 4, p. 308-323, 2007.

EGAWA, H.; MAEDA, S.; YONEMOCHI, E.; OGUCHI, T.; YAMAMOTO, K.; NAKAI, Y. Solubility parameter and dissolution behavior o cefalexina powders with different crystallinity. **Chem Pharm. Bull**. v.40. n. 3. 1992.

FERNANDES, R.P. **Caracterização química, avaliação da toxicidade e atividade moluscicida dos óleos essenciais da folha de *Pimenta dioica* lindl, casca de *Citrus limon* Linneo e rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe**. 150f. Tese (Doutorado). Universidade federal da Paraíba, 2011.

FRISCH, P.D. The application of solubility parameters to agricultural chemical problems. **Pesticide formulations and applications systems**. v.16. 1996.

GARBELLOTO, P. **Solventes Industriais: Seleção, Formulação e Aplicação**. Ed Blucher, 2007.

HANCOCK, B.C.; YORK, P.; ROWE, R.C.. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. **International Journal of Pharmaceutics**. v.148, 1-21, 1997

HANSEN, C. M. **Hansen Solubility Parameter – A User's Handbook**. New York: Boca Raton, 2007.

HANSEN, C. M., The Three Dimensional solubility Parameters – Key to Paint Component Affinities: I. Solvents Plasticizers, Polymers, and Resins. **Journal of Paint Technology**. Vol. 39, 1967a.

HANSEN, C. M., The Three Dimensional solubility Parameters – Key to Paint Component Affinities: III. Independent Calculation of the Parameter Components. **Journal of Paint Technology**. Vol. 39, 1967c.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. Porto Alegre (RS). Mc GrawHill/Artmed. 2003.

LEAL, P.F.O. **Desenvolvimento de software para a aplicação da metodologia de Hansen**. 43 f Monografia (Curso de química Industrial)- Universidade Federal do Maranhão, 2010.

LEVIN, M., REDELIUS, P. Determination of three-dimensional solubility parameters and solubility spheres for naphthenic mineral oils. **Energy & Fuels**. v.22, 3395–3401, 2008.

MARINHO, S. C. **Caracterização química e avaliação da atividade antibacteriana dos óleos essenciais das espécies *Pimenta dioica* Lindl, *Aniba duckei* Kostermans e *Zingiber officinale* Roscoe**. 111f. Tese (mestrado). Pós-Graduação em Química Analítica, UFMA. São Luís, 2005.

MARINHO, S.C. **Estudo químico, avaliação eletroquímica e atividade larvicida do óleo essencial das folhas da *pimenta dioica* lindl frente *aedes aegypti***. Tese (Doutorado em química analítica). UFPB, 2010.

MENDES, S. S.; BOMFIM, R. R.; JESUS, H. C. R.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; ESTEVAN, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; TOMAZZI, S. M.. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 129, n. 3, p. 391-397, 2010.

MONTEIRO, O. S. **Estudo analítico do eugenol contido no óleo essencial extraído dos frutos da espécie *Pimenta dioica* Lindl e sua aplicação como agente bactericida**. 100f. Tese (mestrado). Pós-Graduação em Química Analítica, UFMA. São Luís, 2004.

MONTEIRO, O.S. **Caracterização do óleo essencial da *Pimenta dioica* lindl e sua aplicação como atrativo de abelhas euglossina**. 148f. Tese (Doutorado). Universidade Federal da Paraíba, 2008.

NAKAMURA, C.V.; UEDA-NAKAMURA, T.; BANDO, E.; MELO, A. F. N.; CORTEZ, D. A. G.; DIAS FILHO, B. P. Antibacterial activity of *Ocimum gratissimum* l. essential oil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v.94, n.5, p.675-678, 1999.

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONILLI, A. R.; SANTOS, P. O.; BARBOSA JÚNIOR, A. M. TRINDADE, R. C. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Rev. Bras. de Farmacognosia**. v.17, n.3, 2007.

NOVO, L.P. **Determinação da relação dos parâmetros de solubilidade de Hansen de solventes orgânicos com a deslignificação organossolve de bagaço de cana-de-açúcar.** 139 f. Tese (mestrado). Instituto de química-Universidade de São Paulo, 2012.

OLIVEIRA, R. A.; OLIVEIRA, F. F.; SACRAMENTO, C. K. Óleos essenciais: perspectivas para o agronegócio de especiarias na Bahia. **Bahia Agríc.**, v.8, n.1 2007.

PEREIRA, R.S. Atividade antibacteriana de óleos essenciais em cepas isoladas de infecção urinária. **Rev Saúde Pública.** v.38., n.2, p.326-328, 2004.

PIMENTEL, G. C.; MCCLELLAN, A. L. **The Hydrogen Bond.** Freeman. San Francisco, 1960.

PRAUNSNITZ, J. M., LICHTENTHALER, R. N.; DE AZEVEDO, E.G. **Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria.** 3 ed. New Jersey. 1999.

RANG H. P.; DALE, M. M.; RITTER J. M. **Farmacologia.** 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2007.

RATTAN, R.S. Mechanism of action of insecticidal secondary metabolites of plant origin. **Crop Protection.** v.29, 913-920, 2010.

RIBEIRO, J.D. **Estudo analítico e avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial da espécie *Pimenta dioica* lindl.** 123f. Tese (Doutorado). Universidade Federal da Paraíba, 2009.

RICHARDSON, P.J. MCCAFFERTY, D.F.; WOOLFSON, A.D. Determination of three-component partial solubility parameters for temazepam and the effects of change in partial molal volume on the thermodynamics of drug solubility. **International Journal of Pharmaceutics.** v.78. 189-198. 1992.

RODRÍGUEZ, M.; GARCIA, D.; GARCIA, M.; PINO, J.; HERNANDEZ, L. Antimicrobial activity of *Pimenta dioica*. **Alimentaria.** v.274, 1996.

RODRÍGUEZ, M. G-Q.; SARRÍA, F. B.; VALCÁRCEL, A. C.; SALVADÓ, A. C. Uso de la crema repelente de *Pimenta dioica* por combatientes de una unidad militar. **Rev. Cubana Med. Milit.** v.26, n.2, 1997.

SANTOS E.C., **Determinação dos Parâmetros de Hansen de petróleo e asfaltenos.** 56 f. Monografia. (Curso de Química Industrial)- Universidade Federal do Maranhão, 2009.

SEGARCEANU, O; LECA, M. Improved method to calculate Hansen solubility parameters of a polymer. **Progress in organic coatings.** v. 31. 307-310. 1997.

SINGH, A.; SINGH, R. K.; BHUNIA, A. K.; SINGH, N. A. Efficacy of plant essential oils as antimicrobial agents against *Listeria monocytogenes* in hotdogs. **Lebensm.-Wiss. Technol.** v.36, n.8, 2003.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira; SCBENKEL, Eloir Paulo; GOSMANN, Grace; MELLO, João Carlos Palazzo de. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** Porto Alegre: UFRGS, 2007.

SILVA, D.D. et al. Quantificação do linalol no óleo essencial da *Aniba duckei* korstermans utilizando uma nova coluna capilar polyh4-md em cromatografia gasosa. **Quim. Nova.** v.26, n.4, p.461-463, 2003.

SILVA, S. L.; CHAAR, J. S.; FIGUEIREDO, P. M. S.; YANO, T. Cytotoxic evaluation of essential oil from *Casearia sylvestris* on human cancer cells and erythrocytes. **Acta Amazônica.** Manaus. v. 38, n. 1, 2008.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R.. Física da compressão. **Caderno de Farmácia (UFRGS)** v. 15, n. 2, 65-79, 1999.

SOUZA, K.S. CHAAR, J. S.; OLIVEIRA, K. M. T.; GOMES, E. O.; PORTELA, C. N.; POHLIT, A.M., QUIGNARD, E.L.J.; NUNOMURA, S.M.; TADEI, W.P.; MOUCHREK FILHO, V.E.; SILVA, D.D.; GALHIANE, M.S.; CHIERICE, G.O. Atividade biológica de extratos, hidrolatos e óleos voláteis de pau-rosa (*Aniba duckei* Kostermans) e quantificação do linalol no hidrolato de folhas. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.9, n.2, p.1-7, 2007.

SUBRAHMANYAM, C.V.S.; PRAKASH, K.R.; RAO, P.G. Estimation of the solubility parameter of trimethoprim by current methods. **Pharmaceutics Acta Helvetiae.** v.71. 175-183. 1996.

SUBRAHMANYAM, C.V.S.; SURESH, Sarasija. Solubility behaviour of haloperidol in individual solvents determination of partial solubility parameters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.** v.47, 289–294, 1999.

TELES, R.M. **Caracterização química, avaliação térmica e atividade larvicida frente ao *aedes aegypti* do óleo essencial da *aniba duckei kostermans*.** Tese (Doutorado em química orgânica). UFPB, 2009.

THIMMASETTY, J.; SUBRAHMANYAM, CVS.; VISHWANATH, BA.; SATHESH BABU, PR. Solubility parameter estimation of Celecoxib by current methods. **Asian J. Research Chem.** v.2,n.2,188-195, 2009.

USP MEDICINES COMPENDIUM. Acetaminophen (Paracetamol). 2012. Disponível em: <https://www.usp-mc.org/monographs/acetaminophen-paracetamol-0-2>. Acesso em: 05/2012.

VERHEYEN, S.; AUGUSTIJNS, P.; KINGET, R.; MOOTER, G. V. Determination of partial solubility parameters of Five benzodiazepines in individual solvents. **International Journal of Pharmaceutics.** v.228, 199-207. 2001.

VOELKEL, A.; ADAMSKA, K.; STRZEMIECKA, B.; BATKO, K. Determination of Hansen Solubility Parameters of Solid Materials by Inverse Gas–Solid Chromatography. **Acta Chromatographica**. v.20. p.1-14. 2008.

WANNES, W. A.; MHAMDI, B.; SRITI, J.; JEMIA, M.B.; OUCHIKH, O.; HAMD AOUI, G.; KCHOUK, M. E.; MARZOUK, B. Antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts from myrtle(*Myrtus communis* var. *italica* L.) leaf, stem and flower. **Food and Chemical Toxicology**. v. 48, n.5, p. 1362-1370, 2010.

YOUNG, S.A.; BUCKTON, G.. Particle growth in aqueous suspensions: the influence of surface energy and polarity. **Int. J. Pharm.** v. 60, 235-241,1990.