



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Marcel Silveira dos Santos

**ESTUDO DA SOLUBILIDADE DO ÁCIDO NICOTÍNICO E SUA COPRECIPITAÇÃO  
EM POLIVINILPIRROLIDONA COM DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO**

Florianópolis, SC

2024

Marcel Silveira dos Santos

**ESTUDO DA SOLUBILIDADE DO ÁCIDO NICOTÍNICO E SUA COPRECIPITAÇÃO  
EM POLIVINILPIRROLIDONA COM DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina como pré-requisito a obtenção do título de Doutor em Engenharia Química.

Orientador: Prof. José Vladimir de Oliveira, Dr.  
Coorientadores: Prof. Pedro Henrique Hermes de Araújo, Dr., Evertan Antonio Rebelatto, Dr.

Florianópolis

2024

dos Santos, Marcel Silveira

Estudo da solubilidade do ácido nicotínico e sua coprecipitação em polivinilpirrolidona com dióxido de carbono supercrítico / Marcel Silveira dos Santos ; orientador, José Vladimir de Oliveira, coorientador, Pedro Henrique Hermes de Araújo, coorientador, Evertan Antonio Rebelatto, 2024.

284 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Engenharia Química. 2. Ácido nicotínico. 3. Estudo da solubilidade. 4. Modelagem termodinâmica. 5. Fluido supercrítico. I. de Oliveira, José Vladimir. II. de Araújo, Pedro Henrique Hermes . III. Rebelatto, Evertan Antonio IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. V. Título.

Marcel Silveira dos Santos

**ESTUDO DA SOLUBILIDADE DO ÁCIDO NICOTÍNICO E SUA COPRECIPITAÇÃO  
EM POLIVINILPIRROLIDONA COM DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO**

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 19 de fevereiro de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Cristiano José de Andrade, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

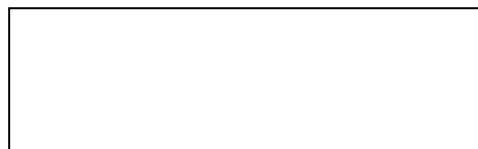
Prof<sup>a</sup>. Claudia Sayer, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Papa Matar Ndiaye, Dr.  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutor em Engenharia Química.



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. José Vladimir de Oliveira, Dr.  
Orientador

Florianópolis, 2024.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecer em primeiro lugar a minha namorada Alessandra, a qual foi e é meu alicerce até eu chegar aqui. Eu te amo e meu muito obrigado!

Ao meu irmão Marllon, que mesmo de muito longe, tem uma importância única. Meu muito obrigado!

Aos meus pais por todo apoio e eternos ouvintes, meu muito obrigado!

À advogada Danielle Pires por todo empenho e dedicação para esta tese ser concluída, meu muito obrigado. Estendo o agradecimento a todo o escritório Canal Advocacia, especialmente ao advogado Thiago Pires.

Aos professores Dra. Débora e Dr. Vladimir os quais me orientaram com muito profissionalismo e empatia desde o meu retorno a UFSC, meu muito obrigado!

Ao Cap BM Wagner, Chefe do Centro de Pesquisa do CBMSC, local onde trabalho o qual sempre demonstrou empatia para me dedicar nos estudos da minha tese e este agradecimento se estende também ao Cel BM Hilton pelos mesmos motivos. Meu muito obrigado!

Alguns agradecimentos especiais do LATESC como a doutoranda Patrícia e a recém doutora Camilla pelos ensinamentos no que cheguei ao laboratório. Meu muito obrigado!

Ao doutor Diego Mayer pelo auxílio, especialmente, na parte de modelagem com o Matlab, meu muito obrigado. Ao Dr. Evertan Rebelatto pela coorientação e auxílio nas submissões e correções dos trabalhos. Meu muito obrigado.

Ao professor Dr. Pedro Henrique pela coorientação deste trabalho.

A banca composta pelos professores pela paciência de ler todo meu trabalho e estarem disponíveis para o dia de hoje avaliar tudo que foi realizado. Meu muito obrigado.

E, por último, mas não menos importante, por que não agradecer aos meus pequenos PETS? Os quais me ajudaram muito a controlar minha ansiedade, a me aguentar nos meus dias ruins e fazer da minha rotina mais feliz. Taz, Paco, Vlad e Amy, meu muito obrigado!

Where there is desire, there is gonna be a flame.  
Where there is a flame, someone's bound to get burned  
But just because it burns doesn't mean you're gonna die  
You've gotta get up and try, try, try  
Pink. Try. The Truth About Love, 2012.

## RESUMO

O ácido nicotínico, o qual também é conhecido por niacina (vitamina B3), é um composto hidrossolúvel conhecido na literatura científica visto que reduz o colesterol LDL e que participa no funcionamento de enzimas no organismo. Este composto pode ser liberado no organismo por liberação imediata ou prolongada. Neste trabalho foi avaliado a solubilidade do ácido nicotínico em nove solventes, a citar: água, metanol, etanol, n-propanol, propan-2-ol, n-butanol, acetona, acetato de etila e dimetilsulfóxido. Estudou-se a cinética de solubilização e comparou-se as técnicas de medição de solubilidade por gravimetria e adição de solvente, optando-se pela adição de solvente. A solubilidade, dada em fração molar, foi: DMSO >> metanol > etanol > propanol > propan-2-ol > butanol > água > acetona > acetato de etila. Propriedades termodinâmicas do ácido nicotínico foram obtidas por recristalizações nos nove solventes para a obtenção do coeficiente de solubilidade e posterior estudo da solubilidade ideal. O comportamento do coeficiente de atividade do ácido nicotínico foi estudado segundo modelos termodinâmicos, a saber: o modelo preditivo UNIFAC e os modelos empíricos Margules de dois sufixos, van Laar, Wilson, NRTL e UNIQUAC. Realizou-se testes estatísticos como o ANOVA e Tukey para avaliar estatisticamente os dados obtidos. A técnica gás antissolvente supercrítico (GAS) foi utilizado para coprecipitar o ácido nicotínico em polivinilpirrolidona com etanol + acetona. O planejamento Box-Behnken foi aplicado para obter os dados de eficiência de encapsulação, tamanho de cristalito e rendimento do processo para posterior tratamento estatístico por gráfico de Pareto e avaliação da significância destas variáveis em relação a mudança de pressão, temperatura e a razão mássica entre encapsulante e encapsulado. A cromatografia gasosa (GC-MS) foi utilizada para quantificar o ácido nicotínico encapsulado e sua taxa de dissolução em três diferentes meios: n-propanol, ácido clorídrico 0,01 M e tampão fosfato pH 7,4. Curvas de calibração foram construídas para cada solvente, obtendo-se excelentes coeficientes de correlação e limites de detecção. Os dados mostraram um aumento na taxa de dissolução em reação à sua forma pura. O nível de solvente residual ficou ao menos 33 vezes menor que o máximo permitido, correspondente a mais de 99,9% em relação a condição inicial. Estudou-se a degradação do encapsulado em câmara climática sob estresse térmico e aumento da umidade relativa do ar. As análises instrumentais evidenciaram a formação de partículas com ligações intermoleculares entre o ácido nicotínico e PVP. Finalmente, avaliou-se a morfologia de partículas por MEV.

**Palavras-chave:** ácido nicotínico; estudo da solubilidade; modelagem termodinâmica; coprecipitação; fluido supercrítico.

## ABSTRACT

Nicotinic acid, also known as vitamin B3 or vitamin PP or niacin, is a well-known compound in the medical literature for treating LDL (low-density lipoprotein) cholesterol reduction. It also helps in the proper functioning of enzymes and the treatment of pellagra. This compound can be released into the body by immediate or prolonged release. Nicotinic acid can be found in plants and animals. It is a water-soluble vitamin. In this work, the solubility of nicotinic acid in nine solvents was evaluated: water, methanol, ethanol, n-propanol, propan-2-ol, n-butanol, acetone, ethyl acetate, and dimethyl sulfoxide. The solubilization kinetics were studied, and the solubility measurement techniques were compared by gravimetry and solvent addition, opting for the addition of solvent. The solubility, given in molar fraction, found in descending order was: DMSO >> methanol > ethanol > propanol > propan-2-ol > butanol > water > acetone > ethyl acetate. After obtaining the solubility curves, two empirical equations to represent solubility as a temperature function were used: the equation proposed by Jones and Yaws. ANOVA statistical test was performed, and it was concluded that there was not enough evidence to conclude that the mean of each adjustment had statistically significant differences. The melting temperatures and fusion enthalpies of nicotinic acid were obtained from the recrystallizations in the nine solvents to obtain the solubility coefficient and subsequent ideal solubility. The behavior of the nicotinic acid activity coefficient was studied according to thermodynamic models: the UNIFAC predictive model and the two-suffix Margules empirical models, van Laar, Wilson, NRTL, and UNIQUAC. Statistical tests such as ANOVA and Tukey's test were performed to assess the data obtained statistically. The supercritical antisolvent gas (GAS) method was used to encapsulate nicotinic acid in polyvinylpyrrolidone with ethanol + acetone. Box-Behnken design was used to obtain data on encapsulation efficiency, crystallite size, and process yield for subsequent statistical treatment using a Pareto chart and evaluation of the significance of these variables in relation to changes in pressure, temperature, and encapsulant/encapsulated ratio. Gas chromatography (GC-MS) was used to quantify encapsulated nicotinic acid and its dissolution rate in three different media: n-propanol, 0.01 M hydrochloric acid and phosphate buffer pH 7.4. Calibration curves were constructed for each solvent and excellent correlation coefficients and detection limits were obtained. The data showed an increase in dissolution rate compared to the pure form. The residual solvent level was at least 33 times lower than the maximum allowable level. That's more than 99.9 percent lower than the starting level. The degradation of the encapsulated material was studied in a climatic chamber under thermal stress and increased relative humidity. Instrumental analysis showed the formation of particles with intermolecular bonds between nicotinic acid and PVP. Finally, the morphology of the particles was evaluated.

**Keywords:** nicotinic acid; solubility study; thermodynamic modeling; coprecipitation; supercritical fluid.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Conversão da nicotina para ácido nicotínico por oxidação. ....	35
Figura 2.2 - Força intermolecular dipolo-dipolo. ....	43
Figura 2.3 – Representação da inserção e saída de CO <sub>2</sub> e conseqüente precipitação do soluto durante a técnica GAS. ....	57
Figura 2.4 - Representação da polimerização da n-vinilpirrolidona. ....	60
Figura 3.1 – Representação da microextração em fase sólida em uma matriz. ....	69
Figura 4.1 - Curvas de solubilidade em função do tempo de agitação obtidas nas cinéticas de dissolução. À esquerda, agitação magnética; à direita, agitação ultrassônica. ....	79
Figura 4.2 - Curva de solubilidade, em fração molar 10 <sup>3</sup> x, em função da temperatura do ácido nicotínico em solução aquosa. ....	82
Figura 4.3 - Equilíbrio do ácido nicotínico em condição neutra. ....	83
Figura 4.4 - Equilíbrio do ácido nicotínico em condições ácidas. ....	84
Figura 4.5 - Equilíbrio do ácido nicotínico em condições básicas. ....	84
Figura 4.6 - Curvas de solubilidade do ácido nicotínico em função do pH nas temperaturas de 293,15 K e 313,15 K. ....	85
Figura 4.7 - Curva de solubilidade, em fração molar 10 <sup>3</sup> x, em função da temperatura do ácido nicotínico em etanol. ....	87
Figura 4.8 - Curva de solubilidade, em fração molar 10 <sup>3</sup> x, em função da temperatura do ácido nicotínico em n-butanol. ....	89
Figura 4.9 - Curva de solubilidade, em fração molar 10 <sup>3</sup> x, em função da temperatura do ácido nicotínico em acetona. ....	90
Figura 4.10 - Curva de solubilidade, em fração molar 10 <sup>3</sup> x, em função da temperatura do ácido nicotínico em DMSO. ....	92
Figura 4.11 - Curvas de solubilidade, dado em fração molar 10 <sup>3</sup> x, do ácido nicotínico nos solventes estudados. A inserção do DMSO está na Figura 4.12. ....	93
Figura 4.12 - Curvas de solubilidade, dado em fração molar 10 <sup>3</sup> x, do ácido nicotínico nos solventes estudados. ....	94
Figura 4.13 – Grupos hidrofílicos em vermelho e azul capazes de realizar ligações de hidrogênio entre as moléculas estudadas. ....	97

Figura 4.14 - Curvas de solubilidade do ácido nicotínico em misturas binárias de solventes. ....	98
Figura 4.15 - Termogramas de DSC das recristalizações do ácido nicotínico em diferentes solventes. ....	104
Figura 4.16 - Valores de capacidade calorífica obtidos na faixa de T = (329,60 a 525,80) K em comparação com outros três estudos. ....	104
Figura 4.17 – Gráficos do coeficiente de atividade em função da temperatura e do logaritmo natural do coeficiente de atividade em função da temperatura para os solventes estudados. In $2,7 \approx 1$ , $\gamma=1$ (solubilidade ideal). ....	112
Figura 4.18 - Solubilidade, dada em fração molar, $10^3x$ , dos valores experimentais em comparação a solubilidade ideal. ....	114
Figura 4.19 - Solubilidade, dada em fração molar $10^3x$ , dos valores experimentais em comparação a solubilidade ideal em água. ....	116
Figura 4.20 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em água e as curvas de ajuste dos modelos estudados.	118
Figura 4.21 - Ajuste da curva de solubilidade pela Equação de Jones e de Yaws..	121
Figura 4.22 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em metanol e as curvas de ajuste dos modelos estudados. ....	124
Figura 4.23 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em metanol. ....	127
Figura 4.24 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em etanol e as curvas de ajuste dos modelos estudados. ....	129
Figura 4.25 - Curvas dos ajustes das equações empíricas Jones e Yaws, em etanol. ....	131
Figura 4.26 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em n-propanol e as curvas de ajuste dos modelos estudados.....	132
Figura 4.27 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em n-propanol. ....	135

Figura 4.28 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em propan-2-ol e as curvas de ajuste dos modelos estudados.....	137
Figura 4.29 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws.....	139
Figura 4.30 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em n-butanol e as curvas de ajuste dos modelos estudados.....	141
Figura 4.31 - Curvas dos ajustes das duas equações empíricas: Jones e Yaws....	143
Figura 4.32 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em acetona e as curvas de ajuste dos modelos estudados. ....	145
Figura 4.33 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em acetona. ....	147
Figura 4.34 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em acetato de etila e as curvas de ajuste dos modelos estudados. estudados. ....	149
Figura 4.35 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em acetato de etila. ....	151
Figura 4.36 - Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em DMSO e as curvas de ajuste dos modelos estudados. ....	153
Figura 4.37 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em DMSO. ....	155
Figura 4.38 – Curva de calibração do ácido nicotínico em etanol (n=7). A área do pico remeter-se ao pico cromatográfico. ....	162
Figura 4.39 – Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados sobre a resposta rendimento de precipitação. ....	166
Figura 4.40 – Gráfico de probabilidade normal dos efeitos obtidos na Figura 4.38.	167
Figura 4.41 – Curvas de contorno da temperatura e a razão mássica de PVP:AcNic sobre o rendimento e as respectivas superfícies de resposta. (E) P = 120 bar; (C) P = 140 bar; (D) P = 160 bar.....	168

Figura 4.42 - Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados sobre o tamanho do cristalito. ....	169
Figura 4.43 – Curvas de contorno da temperatura e da razão mássica de PVP:AcNic sobre o tamanho do cristalito e as respectivas superfícies de resposta: (E) razão 1:1; (C) razão 1,5; (D) razão 2:1.....	171
Figura 4.44 - Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados sobre a eficiência de encapsulação. ....	172
Figura 4.45 - Curvas de contorno da temperatura e da razão mássica de PVP:AcNic sobre a eficiência de encapsulação e as respectivas superfícies de resposta. Razão de encapsulante/encapsulado: (E) R = 1:1; (C) R = 3:2; (D) R = 2:1. ....	173
Figura 4.46 – Curvas de calibração com a técnica SPME para o etanol, à esquerda, e para a acetona, à direita.....	174
Figura 4.47 – Representação gráfica dos dados da Tabela 4.42.....	177
Figura 4.48 – Resultados dos ensaios de degradação. ....	179
Figura 4.49 – Imagem ilustrando o entumescimento de PVP puro. Na vizinhança estão partículas encapsuladas em uma escala de massa maior que no ensaio proposto. ....	180
Figura 4.50 – Curvas de calibração para o ensaio de dissolução <i>in vitro</i> . Em n-propanol (esq.), em ácido clorídrico (dir.), em tampão fosfato (inferior). ....	182
Figura 4.51 – Taxa de dissolução da niacina em n-propanol a 37 °C. ....	184
Figura 4.52 - Taxa de dissolução da niacina em HCl 0,01 M a 37 °C. ....	185
Figura 4.53 - Taxa de dissolução da niacina em tampão fosfato a 37 °C.....	186
Figura 4.54 – Representação comparativa da taxa de dissolução do ácido nicotínico encapsulado em PVP nos meios estudados. ....	187
Figura 4.55 – Difractogramas das amostras puras de niacina e PVP sobrepostas no difratograma do P.F.E. 5. ....	189
Figura 4.56 – Termogramas das misturas físicas de niacina + PVP, niacina encapsulada (P.F.E. 5), PVP e niacina pura. ....	192
Figura 4.57 – Termogramas dos ensaios de coprecipitação dos planejamentos fatoriais 5, 6, 10 e 15.....	193
Figura 4.58 - Espectrogramas referentes aos resultados da Tabela 4.44 acrescidos os dados da mistura física de niacina e PVP. ....	197

Figura 4.59 - Imagens da MEV.....	199
Figura 4.60 – Distribuição de tamanho de partículas das amostras ajustadas com a função de distribuição log normal.....	204
Figura A.1 – Curvas de solubilidade do ácido nicotínico nos solventes estudados.	235
Figura I.1 – Difractogramas dos ensaios do planejamento fatorial experimental.....	282
Figura I.2 – Espectrogramas dos ensaios do planejamento fatorial experimental...	283

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Compostos utilizados na tese com seus respectivos números CAS, origem do composto e a pureza dada em fração mássica. ....	63
Tabela 3.2 - Fórmulas químicas dos solventes estudados ressaltados em vermelho o grupo funcional. ....	66
Tabela 3.3 – Ensaio de estabilidade da niacina e dos encapsulados. ....	71
Tabela 4.1 - Solubilidade medida, $10^3x$ , tempo de agitação, temperatura (K) e desvio padrão relativo das replicatas (%) dos ensaios de ácido nicotínico em água destilada utilizando agitação magnética. ....	77
Tabela 4.2 - Solubilidade medida, $10^3x$ , tempo de agitação, temperatura (K) e desvio padrão relativo das replicatas (%) dos ensaios de ácido nicotínico em água destilada utilizando agitação ultrassônica. ....	78
Tabela 4.3 - Resultados de solubilidade utilizando as técnicas de gravimetria e de visualização. T = temperatura (K); S = solubilidade ( $10^3x$ ); R.S.D = desvio padrão relativo (%), n=3. ....	80
Tabela 4.4 – Massa de ácido nicotínico solubilizada por 1000 g de solvente, fração molar $10^3x$ e o desvio padrão relativo (%) em função da temperatura. ....	82
Tabela 4.5 - Solubilidade do ácido nicotínico em metanol. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar $10^3x$ e o desvio padrão relativo (%). ....	86
Tabela 4.6 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em etanol. Dados em massa em gramas por 1000 g de solvente, fração molar x e o desvio padrão relativo (%). ....	86
Tabela 4.7 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em n-propanol. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar e o desvio padrão relativo (%). ....	87
Tabela 4.8 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em propan-2-ol. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar e o desvio padrão relativo (%). ....	88
Tabela 4.9 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em n-butanol. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar e o desvio padrão relativo (%). ....	89
Tabela 4.10 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em acetona. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar e o desvio padrão relativo (%). ....	90

Tabela 4.11 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em acetato de etila. Dados em massa em gramas por 1000 g de solvente, fração molar e o desvio padrão relativo (%).	91
Tabela 4.12 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em DMSO. Dados em gramas por 100 g de solvente, fração molar $10^3x$ e o desvio padrão relativo (%).	91
Tabela 4.13 - Dados das recristalizações realizadas para obtenção das entalpias e temperaturas de fusão do ácido nicotínico.	100
Tabela 4.14 - Valores de entalpia molar de fusão e de transição de fase ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), temperatura de fusão (K) e de transição de fase (K), e capacidade calorífica a pressão constante ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ) do ácido nicotínico fundido.	102
Tabela 4.15 - Valores de entalpia molar de transição de fase ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), temperatura de transição de fase (K) e capacidade calorífica a pressão constante ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ) do ácido nicotínico.	103
Tabela 4.16 - Valores de solubilidade experimental ( $10^3x$ ) e ideal, ( $10^3x, i$ ); e coeficiente de atividade ( $\gamma$ ) do ácido nicotínico em diferentes solventes. A Tabela expõe a comparação dos valores obtidos em função da origem do $\Delta_{\text{fus}}H$ e $T_{\text{fus}}$ .	106
Tabela 4.17 - Parâmetros da Equação (4.1) e os coeficientes de correlação ( $R^2$ ).	111
Tabela 4.18 - Valores obtidos para ANOVA dos resíduos absolutos de cada grupo.	119
Tabela 4.19 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way. Valor de $p$ de 0,05.	120
Tabela 4.20 - Valores de $Q_{\text{calculado}}$ para as interações dos grupos no teste Tukey.	120
Tabela 4.21- Valores estatísticos para ANOVA One-Way. Valor de $p$ de 0,05.	122
Tabela 4.22 - Valores obtidos para ANOVA dos resíduos absolutos de cada grupo.	125
Tabela 4.23 - Valores de $P_{\text{value}}$ para as interações dos grupos no teste Scheffé.	125
Tabela 4.24 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way. Valor de $p$ de 0,05.	126
Tabela 4.25 - Valores de $Q_{\text{calculado}}$ para as interações dos grupos no teste Tukey.	126
Tabela 4.26 - Valores obtidos para ANOVA One-Way nos ensaios em etanol.	130
Tabela 4.27 - Valores obtidos para ANOVA One-Way para os ensaios em n-propanol.	134
Tabela 4.28 - Valores obtidos para ANOVA One-Way nos ensaios em propan-2-ol.	138

Tabela 4.29 - Valores de $Q_{calculado}$ para as interações dos grupos no teste Tukey..	138
Tabela 4.30 - Valores obtidos para ANOVA One-Way para os ensaios em n-butanol. .....	142
Tabela 4.31 - Valores de $Q_{calculado}$ para as interações dos grupos no teste Tukey..	142
Tabela 4.32 - Valores obtidos para ANOVA One-Way nos ensaios em acetona. ...	146
Tabela 4.33 - Valores obtidos para ANOVA One-Way nos ensaios em DMSO. ....	154
Tabela 4.34 - Coeficiente de correlação obtido para a curva de $\ln \gamma$ versus a fração molar. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem. O D.R.E. para o modelo UNIFAC se trata da curva da solubilidade prevista. ....	156
Tabela 4.35 – Variáveis utilizadas no planejamento fatorial.....	159
Tabela 4.36 – Rotina de ensaios do planejamento fatorial com os níveis estudados e seus respectivos valores. ....	160
Tabela 4.37 - Rendimento obtido nos 15 ensaios realizados.....	161
Tabela 4.38 – Eficiência de encapsulação obtido nos ensaios ao longo do planejamento fatorial. ....	163
Tabela 4.39 – Tamanho de cristalito (nm) nos ensaios do planejamento fatorial....	165
Tabela 4.40 – Quantificação de solventes residuais das amostras selecionadas. ...	174
Tabela 4.41 – Alguns valores de solventes residuais com processos supercríticos encontrados na literatura.....	176
Tabela 4.42 – Redução dos níveis de solventes pelo tempo no ensaio proposto. Valores abaixo em termos de área do pico cromatográfico. ....	177
Tabela 4.43 – Picos de Bragg característicos da niacina e do planejamento fatorial experimental de ponto número 5. Valores em graus ( $2\theta$ ). ....	188
Tabela 4.44 – Grau de cristalinidade, tamanho de cristalito e nível de deformações da rede cristalina (microstrain). ....	190
Tabela 4.45 – Dados de DRX e DSC obtidos para os pontos dos planejamentos fatoriais experimentais. Microstrain é o nível de desordem da rede rristalina. ....	194
Tabela 4.46 – Picos dos modos vibracionais da niacina, PVP e P.F.E. 5. ....	195
Tabela 4.47 – Tamanho médio e seu desvio padrão de cada ensaio analisado por micrografia eletrônica de varredura.....	203
Tabela 4.48 - Variáveis do planejamento fatorial e dados obtidos para cada variável independente e tamanho de partícula. ....	207



Tabela B.1 - Valores de solubilidade dadas em fração molar (x1000) em função da temperatura (K) e fração mássica do solvente indicado.....	236
Tabela C.1 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em água. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem.....	239
Tabela C.2 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em metanol. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem.....	241
Tabela C.3 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em etanol. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem.....	243
Tabela C.4 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em n-propanol. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem.....	245
Tabela C.5 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em propan-2-ol. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem.....	247
Tabela C.6 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em n-butanol. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem.....	249
Tabela C.7 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em acetona. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem.....	252
Tabela C.8 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em acetato de etila. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem.....	254
Tabela C.9 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em acetona. D.R.E é o desvio relativo experimental em percentagem. Solvente DMSO.....	256
Tabela D.1 - Valores utilizados em água.....	259
Tabela D.2 - Valores utilizados em metanol.....	259
Tabela D.3 - Valores utilizados em etanol.....	260

Tabela D.4 - Valores utilizados em n-propanol.....	261
Tabela D.5 - Valores utilizados em propano-2-ol.....	261
Tabela D.6 - Valores utilizados em n-butanol.....	262
Tabela D.7 - Valores utilizados em acetona.....	263
Tabela D.8 - Valores utilizados em acetato de etila.....	263
Tabela D.9 - Valores utilizados em DMSO.....	264
Tabela E.1 - Valores previstos das solubilidades (g/100 g de solvente) pela Equação de Jones e Yaws, desvio relativo experimental (D.R.E %), soma dos quadrados de cada ponto (S.Q.) e o somatório da soma dos quadrados do ajuste (S.S.Q).....	265
Tabela F.1 - Parâmetros obtidos das equações de ajuste e os respectivos coeficientes de correlação nos solventes estudados.....	271
Tabela G.1 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de $p$ de 0,05. Solvente água.....	273
Tabela G.2 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente etanol. Valor de $p$ de 0,05.....	273
Tabela G.3 - Valores de $Q_{calculado}$ para as interações dos grupos no teste Tukey em complemento da Tabela F.2.....	273
Tabela G.4 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de $p$ de 0,05. Solvente etanol.....	274
Tabela G.5 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente n-propanol. Valor de $p$ de 0,05.....	274
Tabela G.6 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de $p$ de 0,05. Solvente n-propanol.....	275
Tabela G.7 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente propan-2-ol. Valor de $p$ de 0,05.....	275
Tabela G.8 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de $p$ de 0,05. Solvente propan-2-ol.....	275
Tabela G.9 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente n-butanol. Valor de $p$ de 0,05.....	276
Tabela G.10 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de $p$ de 0,05. Solvente n-butanol.....	276

Tabela G.11 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente acetona. Valor de $p$ de 0,05.....	277
Tabela G.12 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de $p$ de 0,05. Solvente acetona. ....	277
Tabela G.13 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente acetona. Valor de $p$ de 0,05.....	277
Tabela G.14 - Valores de $Q_{calculado}$ para as interações dos grupos no teste Tukey em complemento da Tabela D.13.....	278
Tabela G.15 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de $p$ de 0,05. Solvente acetato de etila.....	278
Tabela G.16 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente acetona. Valor de $p$ de 0,05.....	278
Tabela G.17 - Valores de $Q_{calculado}$ para as interações dos grupos no teste Tukey em complemento da Tabela D.16.....	279
Tabela G.18 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de $p$ de 0,05. Solvente DMSO.....	279
Tabela H.1 - Valores estatísticos para ANOVA do modelo obtido do planejamento fatorial sobre a resposta rendimento de precipitação.....	280
Tabela H.2 - Fatores estatísticos para ANOVA do modelo obtido do planejamento fatorial sobre a resposta tamanho do cristalito.....	280
Tabela H.3 - Valores estatísticos para ANOVA do modelo obtido do planejamento fatorial sobre a resposta eficiência de encapsulação.....	281
Tabela AN.1 - Valores de contribuição de grupos (UNIFAC).....	284

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANOVA	Analysis of Variance
API	Active Pharmaceutical Industry
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de Raios-x
DSC	Differential Scanning Calorimetry
D.R.E.	Desvio Relativo Experimental
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FTIR	Fourier-Transform Infrared Spectroscopy
L.D.	Limite de Detecção
L.Q.	Limite de Quantificação
MEV	Micrografia Eletrônica de Varredura
NAD	Nicotinamida-Adenina-Dinucleotídeo
NADP	Nicotinamida Adenina Dinucleótideo Fosfato
NRTL	Nonrandom Two-Liquid
P.F.E.	Planejamento Fatorial Experimental
R.S.D.	Relative Standard Deviation
UNIFAC	Functional-Group Activity Coefficients
UNIQUAC	Universal Quasi-Chemical Activity

## LISTA DE SÍMBOLOS

$C_p$	Capacidade calorífica a pressão constante ( $J.K^{-1}$ )
$g^E$	Energia livre de Gibbs de excesso
$G_{12}$	Parâmetro de energia de interação entre as moléculas 1 e 2
$Q$	Parâmetro da área de superfície no modelo UNIFAC
$R$	Parâmetro de contribuição de volume no modelo UNIFAC
$T_{pt}$	Temperatura do ponto triplo
$z$	número de coordenação igual a 10 na modelagem UNIQUAC
$\Delta C_p$	Diferença da capacidade calorífica a pressão constante
$\Delta H_{pt}$	Varição de entalpia para a transformação do soluto líquido no ponto triplo
$\Delta H_{sol}^o$	Calor de solução do soluto na temperatura de referência ( $J.mol^{-1}$ )
$\gamma$	Coefficiente de atividade
$x$	Fração molar
$\Lambda$	Parâmetro ajustável da equação de Wilson
$\tau$	Parâmetro ajustável do modelo NRTL
$\alpha_{12}$	Parâmetro de não-randomicidade da mistura
$\theta$ e $\theta'$	Frações de área na modelagem UNIQUAC
$\Phi^*$	Fração do segmento na modelagem UNIQUAC

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>26</b>
1.1	OBJETIVOS .....	30
1.1.1	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>30</b>
1.1.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>30</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>32</b>
2.1	VITAMINAS DO COMPLEXO B .....	32
2.2	ÁCIDO NICOTÍNICO – ASPECTOS GERAIS .....	35
2.2.1	<b>Fonte alimentícia de vitamina B3</b> .....	<b>37</b>
2.2.2	<b>Principais estudos farmacológicos da niacina</b> .....	<b>40</b>
2.3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA SOLUBILIDADE .....	42
2.3.1	<b>Solubilidade ideal</b> .....	<b>46</b>
2.4	MODELAGEM TERMODINÂMICA DA SOLUBILIDADE .....	48
2.4.1	<b>Equação de Margules</b> .....	<b>50</b>
2.4.2	<b>Equação de van Laar</b> .....	<b>51</b>
2.4.3	<b>Equação de Wilson</b> .....	<b>52</b>
2.4.4	<b>Equação NRTL</b> .....	<b>52</b>
2.4.5	<b>Equação UNIFAC</b> .....	<b>53</b>
2.4.6	<b>Equação UNIQUAC</b> .....	<b>54</b>
2.5	FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS COM CO <sub>2</sub> SUPERCRÍTICO .....	56
2.5.1	<b>Agentes encapsulantes</b> .....	<b>59</b>
2.6	CONSIDERAÇÕES SOBRE O ESTADO DA ARTE .....	61
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>63</b>
3.1	REAGENTES .....	63
3.1.1	<b>Instrumentação</b> .....	<b>64</b>
3.2	A CINÉTICA DE SOLUBILIZAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO EM ÁGUA	64
3.3	MEDIDAS DE SOLUBILIDADE .....	65
3.4	INFLUÊNCIA DO pH NA SOLUBILIDADE DO ÁCIDO NICOTÍNICO.....	66

3.5	FORMAÇÃO DOS ENCAPSULADOS COM FLUDO SUPERCRÍTICO ...	66
3.5.1	<b>As variáveis dependentes do planejamento fatorial .....</b>	<b>67</b>
3.5.2	<b>Avaliação de solventes residuais .....</b>	<b>69</b>
3.5.3	<b>Estudo da degradação da niacina e dos encapsulados.....</b>	<b>70</b>
3.5.4	<b>Estudo de liberação dos encapsulados <i>in vitro</i> .....</b>	<b>71</b>
3.6	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA.....	72
3.6.1	<b>Análises térmicas .....</b>	<b>72</b>
3.6.2	<b>Análises por espectroscopia por infravermelho - FTIR .....</b>	<b>73</b>
3.6.3	<b>Análises por difração de raios-x - DRX .....</b>	<b>73</b>
3.6.4	<b>Análises por micrografia eletrônica de varredura - MEV .....</b>	<b>74</b>
4	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>75</b>
4.1	CINÉTICA DE SOLUBILIZAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO EM ÁGUA ...	75
4.2	COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE SOLUBILIDADE AVALIADOS	79
4.3	ENSAIOS DE SOLUBILIDADE EM DIFERENTES SOLVENTES .....	81
4.3.1	<b>Solubilidade em água.....</b>	<b>81</b>
4.3.1.1	<i>Influência do pH em água destilada na solubilidade do ácido nicotínico ..</i>	<i>83</i>
4.3.2	<b>Solubilidade em solventes orgânicos .....</b>	<b>85</b>
4.3.2.1	<i>Solubilidade em metanol .....</i>	<i>85</i>
4.3.2.2	<i>Solubilidade em etanol .....</i>	<i>86</i>
4.3.2.3	<i>Solubilidade em n-propanol.....</i>	<i>87</i>
4.3.2.4	<i>Solubilidade em propan-2-ol.....</i>	<i>88</i>
4.3.2.5	<i>Solubilidade em n-butanol .....</i>	<i>88</i>
4.3.2.6	<i>Solubilidade em acetona .....</i>	<i>89</i>
4.3.2.7	<i>Solubilidade em acetato de etila.....</i>	<i>90</i>
4.3.2.8	<i>Solubilidade em dimetilsulfóxido (DMSO) .....</i>	<i>91</i>
4.3.3	<b>Solubilidade em mistura de solventes .....</b>	<b>96</b>
4.4	CARACTERIZAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO E SOLUBILIDADE IDEAL	100

4.5	MODELAGEM TERMODINÂMICA.....	116
<b>4.5.1</b>	<b>Solvente água .....</b>	<b>117</b>
4.5.1.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	121
<b>4.5.2</b>	<b>Solvente metanol.....</b>	<b>123</b>
4.5.2.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	126
<b>4.5.3</b>	<b>Solvente etanol.....</b>	<b>127</b>
4.5.3.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	130
<b>4.5.4</b>	<b>Solvente n-propanol.....</b>	<b>131</b>
4.5.4.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	134
<b>4.5.5</b>	<b>Solvente propan-2-ol.....</b>	<b>135</b>
4.5.5.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	139
<b>4.5.6</b>	<b>Solvente n-butanol .....</b>	<b>140</b>
4.5.6.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	143
<b>4.5.7</b>	<b>Solvente acetona.....</b>	<b>144</b>
4.5.7.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	146
<b>4.5.8</b>	<b>Solvente acetato de etila.....</b>	<b>147</b>
4.5.8.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	150
<b>4.5.9</b>	<b>Solvente dimetilsulfóxido .....</b>	<b>151</b>
4.5.9.1	<i>Equação empírica de Jones e Yaws .....</i>	154
4.6	FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS DE ÁCIDO NICOTÍNICO COM PVP....	158
<b>4.6.1</b>	<b>Planejamento fatorial Box-Behnken .....</b>	<b>159</b>
4.6.1.1	<i>Rendimento do processo.....</i>	160
4.6.1.2	<i>Eficiência de encapsulação .....</i>	161
4.6.1.3	<i>Tamanho do cristalito .....</i>	164
<b>4.6.2</b>	<b>Gráfico de Pareto.....</b>	<b>165</b>
4.7	DETERMINAÇÃO DE SOLVENTES RESIDUAIS .....	174



4.8	ESTUDO DA DEGRADAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO .....	178
4.9	ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO <i>IN VITRO</i> .....	181
4.10	CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS FORMADAS .....	187
4.10.1	<b>Análise por difração de raios-X – DRX .....</b>	<b>188</b>
4.10.2	<b>Análise térmica – DSC .....</b>	<b>190</b>
4.10.3	<b>Análises espectroscópicas .....</b>	<b>194</b>
4.10.4	<b>Micrografias Eletrônicas de Varredura.....</b>	<b>198</b>
5	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>208</b>
6	<b>SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....</b>	<b>212</b>
7	<b>PRODUÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA DURANTE A TESE .....</b>	<b>213</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>213</b>
	<b>APÊNDICE A – CURVAS DE SOLUBILIDADE DO ÁCIDO NICOTÍNICO EM CADA SOLVENTE .....</b>	<b>235</b>
	<b>APÊNDICE B – VALORES DE SOLUBILIDADE, 10<sup>3</sup>x, DE ÁCIDO NICOTÍNICO EM SOLUÇÕES BINÁRIAS.....</b>	<b>236</b>
	<b>APÊNDICE C - TABELAS DOS VALORES NAS MODELAGENS APLICADAS ..</b>	<b>239</b>
	<b>APÊNDICE D – VALORES DOS TERMOS PARA A MODELAGEM UNIQUAC ...</b>	<b>259</b>
	<b>APÊNDICE E – DADOS OBTIDOS DAS EQUAÇÕES DE JONES E YAWS .....</b>	<b>265</b>
	<b>APÊNDICE F – PARÂMETROS OBTIDOS PARA AJUSTES DE JONES E YAWS</b>	<b>271</b>
	<b>APÊNDICE G – CÁLCULOS ANOVA E TESTE TUKEY .....</b>	<b>273</b>
	<b>APÊNDICE H – VALORES DE ANOVA OBTIDOS NA OTIMIZAÇÃO DE FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS .....</b>	<b>280</b>
	<b>APÊNDICE I – DIFRATOGRAMAS E ESPECTROGRAMAS .....</b>	<b>282</b>
	<b>ANEXO A - VALORES DE CONTRIBUIÇÃO DE GRUPOS (UNIFAC) .....</b>	<b>284</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Desde o início da nossa civilização a busca por recursos terapêuticos, utilizados pelos nossos ancestrais, concentravam-se nos animais, plantas e minerais. Com certeza, a principal contribuição para o desenvolvimento da terapêutica moderna foi a utilização das plantas medicinais, inicialmente pelos Egípcios e que depois se disseminou para outras regiões do mundo (Calixto; Siqueira Jr, 2008). Entre os setores industriais, a cadeia farmacêutica é uma das mais inovadoras, daí a necessidade dos altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento visando à busca de novos fármacos. Em contrapartida, o setor farmacêutico é um dos mais rentáveis em escala global e, por isso, é dos mais competitivos (Pinto; Barreiro, 2013). O desenvolvimento de um fármaco é um longo e dispendioso processo. O processo de pesquisa e desenvolvimento de um novo fármaco leva mais de uma década com o custo da ordem de bilhões de dólares (Domínguez, 2017).

Após a síntese do ácido salicílico por Adolph Wilhelm Hermann Kolbe em 1859, teve início um crescimento vertiginoso da química orgânica focado em formulação de medicamentos. A partir deste composto que os cientistas Felix e Hoffman sintetizaram a aspirina em 1897, fato que inaugurou a primeira patente na área de medicamentos (Calixto; Siqueira Jr, 2008; Ouellette; Rawn, 2018). Esta busca tecnológica crescente não só tem como objetivo a formulações de novos fármacos e sua transformação em medicamento como também visa a produção destes medicamentos que atendam a especificações e exigências das autoridades sanitárias. Em virtude da intensidade de conhecimento científicos e tecnológicos na indústria farmacêutica, a infraestrutura local de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) é determinante para a configuração global das empresas líderes. Apesar de grande parte dos medicamentos existentes terem sido desenvolvidos por empresas a partir de vultosos investimentos em P&D, a maioria resulta de processos de inovação mais amplos com a cooperação de instituições de ensino e laboratórios públicos (Bastos, 2006; Filgueiras, 2012; Gadelha; Maldonado, 2008).

Um dos pilares da P&D não só na área de fármacos, como também na indústria alimentícia, têxtil, tintas, entre outras, é o conhecimento da solubilidade do

composto de interesse na matriz de interesse. A determinação experimental da solubilidade de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) em solventes e sua correlação e previsão é essencial para o projeto e otimização de processos de isolamento, purificação e formulação na indústria farmacêutica (Nti-Gyabaah et al., 2008). Além de esforços experimentais para coletar dados de solubilidade em solventes mistos, vários modelos foram apresentados para estimar a solubilidade. Alguns modelos mais utilizados são: equação modificada de Apelblat, equação de Buchowski-Ksiazaczak  $\lambda h$ , Wilson, modelo não-aleatório de dois líquidos (NRTL), van Laar, Margules, UNIFAC, UNIQUAC e os parâmetros de solubilidade de Hansen. Alguns modelos necessitam de dados experimentais para o ajuste, chamados de modelos não preditivos; outros são totalmente preditivos que não necessitam de dados experimentais. Uma classe de composto interessante para realizar ensaios de solubilidade são os compostos anfóteros, como o ácido nicotínico. Este ácido também é conhecido como vitamina hidrossolúvel B<sub>3</sub>, largamente utilizado para redução do colesterol. Também possui aplicações na área da medicina veterinária em animais ruminantes e possui uma função como aditivo alimentar na indústria enriquecendo farinha de trigo e de milho.

Por ser um composto com inúmeras aplicações farmacológicas, veterinárias e alimentícias o estudo de sua micronização, coprecipitação ou ainda o encapsulamento se torna atraente. O ácido nicotínico, nas condições de temperatura e pressão ambiente, é um composto cristalino, e a obtenção de cristais de pequenas dimensões após a micronização leva a mudanças de propriedades sensoriais nos alimentos como a textura, podendo deteriorar a sua qualidade. O encapsulamento do ácido nicotínico possui aplicabilidade farmacêutica tanto para liberações rápidas no controle do colesterol, tanto para liberações controladas para pacientes que possuem efeitos colaterais como o efeito *flushing* (ruborização da pele).

Neste trabalho o ácido nicotínico foi coprecipitado com o polímero polivinilpirrolidona (PVP K-30). O PVP é um pó branco, higroscópico e muito solúvel em água. Possui alta biocompatibilidade e biodegradabilidade, resistente a temperatura e aprovado pela Food and Drug Administration (Mohammadi et al., 2024). Este polímero pode encapsular fármacos hidrofílicos e lipofílicos, além do

mais possui aplicações na área biomédica, de cosméticos e alimentícia (Kurakula; Rao, 2020). Esta versatilidade do PVP faz deste polímero um composto interessante para o desenvolvimento de diversas formulações.

Este trabalho possui uma divisão em duas partes de forma apenas didática. Inicialmente os estudos de solubilidade do ácido nicotínico em nove diferentes solventes: água, DMSO, metanol, etanol, propanol, propan-2-ol, n-butanol, propanona (acetona) e etanoato de etila (acetato de etila). Após a obtenção dos dados experimentais foram utilizados sete modelos não preditivos, a saber: Jones, Yaws, Margules de dois sufixos, van Laar, Wilson, NRTL e UNIQUAC; e um modelo preditivo: UNIFAC. Os dados obtidos nos ensaios são úteis para processos como a micronização e coprecipitação do ácido nicotínico e estudos de liberação *in vitro* destas cápsulas, seja por técnicas clássicas ou com uso de fluidos supercríticos.

Após esta etapa foram realizados ensaios de coprecipitação do ácido nicotínico em solventes orgânicos utilizando o polímero polivinilpirrolidona (PVP) K-30 em fluido supercrítico pela técnica Gas Antisolvent Supercritical (GAS). Para a análise dos precipitados foram realizadas análises de micrografia eletrônica de varredura (MEV), calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia de infravermelho (FTIR-ATR), cromatografia gasosa acoplada a detector de espectrometria de massas (GC-MS), difração por raios-x (DRX). Determinou-se a eficiência de encapsulamento e capacidade de carga do encapsulamento, a quantidade de solvente residual dos precipitados, e o perfil de liberação do encapsulado em diferentes solventes. A taxa de dissolução em diferentes solventes foi avaliada, assim como a quantidade de solvente residual dos precipitados. Finalmente, a morfologia dos precipitados foi analisada por MEV.

Esta tese está organizada por capítulos da seguinte maneira:

2 Revisão Bibliográfica - Expõe uma revisão bibliográfica sobre as vitaminas e aspectos gerais do ácido nicotínico, as formas de liberação existentes e relatados alguns estudos farmacológicos deste composto. Revisa-se alguns conceitos envolvendo a solubilidade de solutos, os métodos existentes para a determinação experimental da solubilidade, apresenta-se equações empíricas e teóricas para representar a solubilidade em função da temperatura, a solubilidade ideal

equacionada e a modelagem termodinâmica da solubilidade. Descreve-se sobre os processos de formação de partículas envolvendo fluido supercrítico.

3 Materiais e Métodos - Neste capítulo consta as informações sobre materiais, instrumentos e os procedimentos experimentais utilizados. Descreve-se as metodologias para obtenção da temperatura de fusão e entalpia de fusão. É explanado o procedimento experimental na cinética de solubilização do ácido nicotínico em água e, também, a metodologia para obtenção das medidas de solubilidade em diferentes solventes. Descreve-se a maneira como foram realizados os ensaios de detecção de solvente residual, a obtenção das variáveis do planejamento fatorial experimental e a degradação dos encapsulados sob estresse térmico e da umidade relativa do ar. Neste capítulo também são expostos os instrumentos e condições de análise utilizados na caracterização dos encapsulados.

4 Resultados e Discussão - O capítulo quarto exhibe os resultados obtidos nos ensaios de cinética de solubilização em água utilizando-se dois métodos distintos, a saber: a gravimetria e adição por solvente. Discute-se todos os dados obtidos em diferentes solventes na solubilização do ácido nicotínico. Exhibe-se e discute-se os valores da solubilidade ideal, propriedades termodinâmicas e a modelagem termodinâmica. Em um segundo momento, foca-se na formação de partículas de niacina em PVP. Discute-se as variáveis significativas ao longo do planejamento fatorial com o gráfico de Pareto. Avalia-se o nível de solvente após o processo de precipitação, expõe-se informações sobre a degradação do ácido nicotínico sob estresse térmico. Exhibe-se os resultados da dissolução *in vitro* e, finalmente, discute-se a caracterização dos encapsulados por DRX, DSC, MEV e FTIR.

5 Conclusão – Exposta a conclusão obtidas de acordo com os objetivos definidos.

6 - Sugestões Para Trabalhos Futuros - Sugerem-se estudos complementares para enriquecer este trabalho.

7 - Produção Técnico Científica Durante A Tese – São citados os trabalhos publicados e submetidos em relação aos temas do trabalho realizado.

8 – Anexos e Apêndices – Dados suplementares estão expostos no final deste trabalho.

É do conhecimento do autor que este presente trabalho ser inédito e mesmo comparado a outras vitaminas presentes na literatura, é o mais amplamente discutido e estudado em termos de solubilidade, seja no espectro de polaridade dos solventes selecionados, seja na comparação das técnicas de solubilidade estudadas, seja no tratamento estatístico, e na maior quantidade de pontos obtidos nas curvas de solubilidade em razão do uso de dois banhos ultratermostáticos. Não foram encontrados trabalhos na literatura o encapsulamento do ácido nicotínico com fluidos supercríticos, também.

## 1.1 OBJETIVOS

Nas seções abaixo estão descritos o objetivo geral e os objetivos específicos deste trabalho.

### 1.1.1 Objetivo geral

Coprecipitar o ácido nicotínico em um polímero (PVP) com dióxido de carbono como fluido supercrítico atuando como antissolvente.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Quantificar a solubilidade do ácido nicotínico em diferentes solventes em função da temperatura;

Estudar a cinética de solubilização do ácido nicotínico;

Propor equações de ajuste de solubilidade dos dados experimentais;

Obter as temperaturas e entalpias de fusão dos cristais oriundos dos solventes utilizados para fins de estudar a curva de solubilidade ideal e, conseqüentemente, investigar interações intermoleculares no sistema soluto-solvente;

Estudar o comportamento do coeficiente de atividade do ácido nicotínico segundo modelos termodinâmicos de Margules, van Laar, Wilson, NRTL, UNIFAC e UNIQUAC;

Realizar tratamento estatístico entre os modelos estudados;

Realizar ensaios de coprecipitação polimérica do ácido nicotínico utilizando o dióxido de carbono como fluido supercrítico;

Conhecer as variáveis que influenciam a coprecipitação do ácido nicotínico em polivinilpirrolidona K-30 utilizando planejamento fatorial Box Behnken;

Quantificar a eficiência de encapsulação e sua liberação *in vitro*;

Aplicar a cromatografia gasosa acoplada com detector por espectrometria de massas para quantificar a quantidade de ácido nicotínico ao longo do trabalho, sem derivatização;

Quantificar o nível de solvente residual nas coprecipitações;

Realizar ensaios de degradação dos coprecipitados;

Avaliar as coprecipitações por calorimetria de varredura diferencial (DSC), micrografia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios-x (DRX) e infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A seguir, expõe-se uma revisão bibliográfica sobre as vitaminas e aspectos gerais do ácido nicotínico, as formas de liberação existentes e relatados alguns estudos farmacológicos do ácido nicotínico. Revisa-se alguns conceitos envolvendo a solubilidade de solutos, os métodos existentes para a determinação experimental da solubilidade, apresenta-se equações empíricas e teóricas para representar a solubilidade em função da temperatura, a solubilidade ideal equacionada e a modelagem termodinâmica da solubilidade utilizando-se as equações de Margules, van Laar, NRTL, Wilson, UNIFAC e UNIQUAC. Por fim, revisa-se a formação de partículas com a tecnologia de fluido supercrítico.

### 2.1 VITAMINAS DO COMPLEXO B

Antes do século XX, doenças como a pelagra, o beribéri, o escorbuto, o raquitismo e a anemia perniciosa não eram conhecidos. Imaginava-se que estas doenças eram de natureza infecciosa, pois afetavam muitas pessoas de uma mesma comunidade, como por exemplo, marinheiros de navios e crianças de orfanatos. Os tratamentos eram ineficazes. Ainda no século XIII, notou-se que a ingestão de laranjas evitava o escorbuto. Um século depois se determinou que a ingestão de arroz integral ao invés do arroz branco (polido) prevenia o beribéri. O fígado cru de boi prevenia a anemia perniciosa, e que o óleo de fígado tratava o raquitismo (Berdanier, 2019; Piro et al., 2010; Wannmacher, 2006).

Mas apenas no início do século XX com experimentos em animais (alimentados com uma dieta pobre em determinadas vitaminas) que os cientistas reproduziram em laboratório as doenças citadas acima. Foi um grande avanço da medicina, e pouco mais tarde surgiria uma eclosão de suplementos vitamínicos na forma de cápsulas e drágeas, até hoje, amplamente consumidos (Kirchhelle, 2018; Piro et al., 2010; Schlienger; Monnier, 2011).

Vitaminas são micronutrientes importantes no processo de metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Embora as vitaminas sejam substâncias essenciais



ao organismo, a maioria dos animais não consegue produzi-las em quantidade suficiente, ou não as produz. Por esse motivo, a ingestão de alimentos que as contenham é necessária (Levy; Delvin, 2020; Penteado, 2003). Atualmente é reconhecido que os seres humanos necessitam de 13 vitaminas diferentes, sendo que o nosso corpo só consegue produzir vitamina D. As vitaminas hidrossolúveis do complexo B compõem oito das treze, a saber: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantotênico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), ácido fólico (B9), cobalamina (B12) (Holmes, 1983; Staff, 2020). Entre as funções biológicas das vitaminas do complexo B, pode-se citar:

*Tiamina (B1)*: essencial para o bom funcionamento do sistema nervoso (Portari; Vannuchi; Jordao Jr., 2013). Auxilia na conversão do açúcar em energia. Participa da construção de novas células e no fortalecimento de músculos e cabelos. Pessoas com uma dieta rica em vitamina B1 demonstraram ter uma defesa natural contra picada de insetos, funcionando como repelente natural. É recomendável uma dose diária de 1,0-1,5 mg por dia. Os sintomas mais comuns da deficiência desta vitamina são unhas e cabelos quebradiços, além do beribéri. Em deficiências mais graves causam problemas cardiovasculares (Portari; Vannuchi; Jordao Jr., 2013). Principais fontes: cereais integrais, nozes, atuns e espinafres.

*Riboflavina (B2)*: essencial para a produção de dois cofatores enzimáticos (dinucleótido de flavina-adenina e mononucleótido de flavina) necessários para o funcionamento de diversas enzimas que atuam nas vias metabólicas do organismo (Du, 2013). É recomendável, para adultos do sexo feminino e masculino, uma dose diária de 1,10-1,30 mg, respectivamente. Alguns sintomas da deficiência de vitamina B2 são edemas da boca e garganta, lábios inchados e gretados, olhos irritados e vermelhos. Nos países em desenvolvimento, o consumo de vegetais verdes constitui a principal fonte de riboflavina, enquanto nos países desenvolvidos são os produtos lácteos a fonte primária. (Bayer, 2021a).

*Ácido nicotínico (B3)*: apresentado com detalhes no item 2.2.

*Ácido pantotênico (B5)*: atua na produção de hormônios suprarrenais e anticorpos. Constituinte da coenzima A, tem um papel chave no metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e gorduras (Nohr; Biesalski; Back, 2016). Conhecida

também por ser a vitamina antiestresse por estar envolvida na produção de vários neurotransmissores (por exemplo, a serotonina). É recomendável uma dose diária de 5 mg. A sua deficiência no organismo é rara, e seus sintomas de deficiência não são bem entendidos. Principais fontes: fígados de galinha e porco, brócolis, abacates, ovos e amendoins (Bayer, 2021b; Smith; Song, 1996).

*Piridoxina (B6)*: A vitamina B6 é essencial para a acumulação e a conversão de aminoácidos nas proteínas do corpo. Ele está envolvido em cerca de 100 reações enzimáticas (Mohamed, 2001). A dose diária recomendada é de 2 mg. As necessidades de vitamina B6 aumentam quando são realizadas dietas alimentares de elevado nível de proteínas. É pouco frequente a deficiência desta vitamina. Os sintomas podem variar de formação de anticorpos diminuídas, distúrbios de apetite e dermatite. Principais fontes: sojas, peixes, aves, bananas, tomates e sementes de girassóis (Emedicine Health, 2023).

*Biotina (B7)*: A biotina está envolvida na gliconeogênese, na síntese e oxidação de ácidos graxos, na degradação de alguns aminoácidos e na síntese de purinas. Fortalece cabelos, unhas e o tecido conjuntivo. A dose recomendada é de 0,3 mg por dia. Os principais sintomas da escassez de vitamina B7 no organismo são fraquezas e dores musculares, além da queda acentuada de cabelo. Em gestantes, a falta de biotina está associada a má formação do feto. Principais fontes: fígados, rins, gemas de ovos e ervilhas (Zempleni; Mock, 1999; Landenberger et al., 2004).

*Ácido fólico (B9)*: está também envolvido na síntese dos ácidos nucleicos, as moléculas que transportam a informação genética nas células, bem como na formação de células sanguíneas e de alguns dos constituintes do tecido nervoso. O ácido fólico é essencial para o crescimento correto e para o funcionamento ótimo do sistema nervoso e da medula óssea (Abou-Saleh; Coppen, 2006; Younis et al., 2009). É recomendável uma dose diária de 400 mg para adultos (Griffin, 2022). A sua deficiência no organismo provoca irritabilidade, cansaço e perda de apetite. Em casos mais graves leva a uma anemia megaloblástica, uma doença na qual a medula óssea produz glóbulos vermelhos gigantes e imaturos. Principais fontes: vegetais de folhas verdes e fígados (Neuhouser; Beresford, 2001).

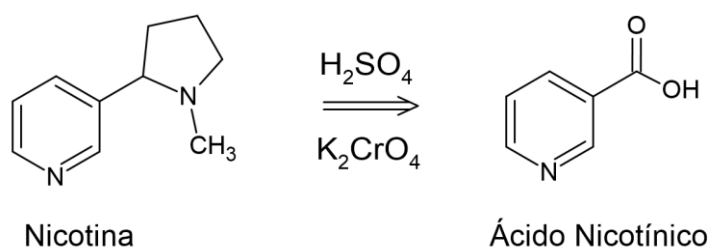
*Cobalamina (B12)*: A vitamina B12 pertence a um grupo de corrinóides que contêm cobalto, conhecidos como cobalamina. Possui uma função indispensável na formação do sangue (Orton, 2012). Previne problemas cardíacos e derrame cerebral. É recomendável uma dose diária de 2,4 mg. A sua deficiência no organismo provoca irritabilidade, cansaço e perda de apetite (Beitzke et al., 2002; Sharma; Biswas, 2012). Principais fontes: ostras, fígados, lagostas, gemas de ovos (Bayer, 2021c).

As doses recomendadas das vitaminas citadas são para pessoas adultas e saudáveis. O tratamento para combater alguma enfermidade varia pela idade, massa corpórea e pela gravidade da situação.

## 2.2 ÁCIDO NICOTÍNICO – ASPECTOS GERAIS

O ácido nicotínico (ácido piridina-3-carboxílico), popularmente conhecido como niacina, foi sintetizado pela primeira vez por Hübner em 1867 por meio da oxidação de nicotina com ácido sulfúrico e de dicromato de potássio, por isso o nome ácido nicotínico (Elvehjem; Teply, 1943). A Figura 2.1 ilustra esta reação. No organismo é originado a partir do metabolismo do aminoácido triptofano (de Maria; Moreira, 2011).

Figura 2.1 - Conversão da nicotina para ácido nicotínico por oxidação.



Fonte: do autor. Confeccionada no software ACD/ChemSketch.

Aumentou-se muito o interesse sobre este composto nas últimas décadas devido à sua versatilidade em termos de aplicações químicas, e especialmente, em termos de suas funções bioquímicas e terapêuticas.

A niacina ocorre naturalmente em uma grande variedade de alimentos (Ball, 1998; Friedrich, 1988; Morris et al., 2015). Em grãos de cereal maduro, existe uma grande parte de niacina quimicamente ligada a macromoléculas, que é nutricionalmente indisponível. Estas macromoléculas que consistem em polissacarídeos e peptídeos ou glicopeptídeos. No entanto, a niacina em outros alimentos de origem vegetal que não sejam cereais, está presente principalmente como ácido nicotínico livre (Rose-Sallin, 2001). Os termos niacina “total” e “livre” que ocorrem em alimentos são definidos pelas condições de extração empregadas para a análise. Em geral, a niacina total refere-se à quantidade de niacina extraída por autoclavagem da amostra com álcali ou ácido mineral 1 N. Enquanto niacina livre refere-se à quantidade de niacina extraída por aquecimento ou autoclavagem com ácido mineral 0,1 N. No entanto, a extração alcalina também pode ser realizada. Importante ressaltar que, não só as condições de extração têm uma influência considerável sobre os resultados, mas também a especificidade do modo de detecção (Ball, 2006; Çatak, 2019; Chamlagain, 2020).

A niacina é rapidamente absorvida nas mucosas do estômago e do intestino delgado (Nabokina; Kashyap; Said, 2005; Gasperi et al., 2019). A principal função bioquímica da vitamina B3 é o transporte de hidrogênio através das formas ativas da niacina que são as coenzimas: nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), a qual possui os estados de oxidação  $\text{NAD}^+$  (oxidado) e NADH (reduzido), e nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), a qual possui também os estados de oxidação  $\text{NADP}^+$  (oxidado) e NADPH (reduzido) (de Maria; Moreira, 2011; Hatrongjit; Packdibamrung, 2010; Vieira et al., 2018). Estas coenzimas são fundamentais para a geração de energia através da oxidação bioquímica de carboidratos, lipídios e proteínas, além de reparações no DNA (Meyer-Ficca; Kirkland, 2016; Xia et al., 2014).

Em medicamentos, a niacina é encontrada sob três formas diferentes de liberação. A niacina de *liberação imediata*, ou cristalina, que é rapidamente absorvida e excretada. Atinge pico sérico aproximadamente de 30 a 60 minutos após a ingestão e sua meia vida metabólica é de uma hora. Frequentemente é prescrita em múltiplas doses e é a forma mais eficaz de aumentar a lipoproteína de

alta densidade (HDL). Outra forma é a *liberação lenta*, também conhecida como de liberação controlada, seu tempo de dissolução geralmente é maior que 12 horas. Os efeitos de rubor são reduzidos, entretanto sua toxicidade hepática pode ser maior. E há a *liberação intermediária ou estendida*, que é absorvida num período de 8 a 12 horas, faixa intermediária entre a niacina cristalina e a lenta. A niacina deve ser ingerida uma vez por dia e é a única formulação aprovada pela Food and Drugs Administration - FDA para tratamento das dislipidemias (Santos, 2005).

### 2.2.1 Fonte alimentícia de vitamina B3

O projeto TACO – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, coordenado pelo Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA) da UNICAMP, determinou o valor nutricional de centenas de alimentos de acordo com alguns nutrientes. Entre eles, algumas vitaminas do complexo B. A Tabela 1 abaixo expõe as quantidades de niacina encontradas em diversos alimentos, como também, de outras vitaminas a fins de comparação (NEPA, 2011).

Tabela 2.1 - Teores de vitaminas B1, B2, B3 e B6 (mg/100g) nos alimentos.

<b>Fonte alimentar</b>	<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>B3</b>	<b>B6</b>
Arroz integral, cozido	0,08	Tr	Tr	0,08
Arroz integral, cru	0,26	Tr	4,18	0,18
Arroz, tipo 1, cozido	Tr	Tr	Tr	Tr
Arroz, tipo 1, cru	0,16	tr	0,07	1,12
Arroz, tipo 2, cozido	Tr	Tr	Tr	Tr
Arroz, tipo 2, cru	0,16	Tr	0,05	0,92
Bolo, mistura para	0,18	Tr	1,52	1,50
Bolo, pronto, chocolate	0,13	0,09	0,05	Tr
Farinha de trigo	0,31	Tr	0,89	Tr
Farinha, láctea, de cereais	1,43	1,13	9,50	1,14
Macarrão instantâneo	1,18	0,04	9,37	0,53
Macarrão, trigo, cru, com ovos	0,11	0,05	4,37	0,03
Mingau tradicional, pó	3,41	Tr	19,39	3,11

Pão, trigo, francês	0,39	0,67	2,34	0,60
Batata, doce, cozida	0,08	Tr	2,57	0,05
Batata, doce, crua	0,06	Tr	Tr	0,10
Brocolis, cozido	0,04	0,03	Tr	Tr
Brocolis, cru	0,12	0,18	1,39	0,08
Rúcula, crua	0,04	Tr	0,35	Tr
Tomate, extrato	Tr	Tr	2,42	0,11
Margarina, com sal	Tr	Tr	Tr	Tr
Caranguejo, cozido	0,04	0,31	4,17	Tr
Lambari, congelado, frito	0,25	0,03	8,93	0,04
Salmão, sem pele, fresco, grelhado	0,23	0,03	6,30	Tr
Carne, bovina, moída, cozida	Tr	0,32	1,76	Tr
Carne, bovina, moída, cru	0,15	0,21	4,33	0,03
Carne, bovina, fígado, grelhada	0,21	2,69	11,92	Tr
Frango, peito, sem pele, grelhado	0,11	Tr	24,83	Tr
Porco, costela, assada	0,71	0,05	10,63	Tr
Leite, de vaca, integral	0,04	0,24	1,52	Tr
Ovo, de codorna, inteiro, cru	0,11	0,12	0,97	Tr
Café, pó, torrado	Tr	Tr	11,89	Tr
Amendoim, grão, cru	0,10	0,03	10,18	0,76
Feijão, preto, cozido	0,06	Tr	Tr	0,03
Gergelim, semente	0,94	Tr	5,92	0,13
Pinhão, cozido	Tr	Tr	Tr	Tr

Tr: traço.

Há os alimentos fortificados com vitamina quando a alimentação não suprime a quantidade de dose diária recomendada. A partir de 1943, a fortificação de alimentos foi ampliada em relação a 1924 nos EUA (a qual adicionava iodo ao sal de cozinha), quando se tornou evidente que muitos jovens adultos fracassaram em exames físicos do exército, devido ao seu péssimo estado nutricional. O governo americano tornou obrigatório o enriquecimento de farinha com ferro, riboflavina, tiamina e niacina. Hoje, nos Estados Unidos, a maioria dos alimentos que contêm grãos de cereais refinados (farinha branca, arroz branco, farinha de milho etc.) são

enriquecidas com estes compostos. Além disso, por orientação da FDA, o governo americano tornou obrigatório, a partir de 1998, a inclusão de ácido fólico a cereais enriquecidos (Fennema; Parkin; Damodaran, 2008). É obrigatório o enriquecimento da farinha de trigo com as vitaminas B1, B2 e B3 na Bolívia, Colômbia, Equador, Costa Rica, Chile, El Salvador, Guatemala, Honduras, Panamá, República Dominicana, Venezuela, Nigéria, Arábia Saudita, Canadá e Reino Unido (Zapata; Camoletti; Torrent, 2010). A Tabela 2 expõe os níveis de enriquecimento de ácido nicotínico em alguns alimentos nos Estados Unidos.

Tabela 2.2 - Padrões de enriquecimento de cereais nos Estados Unidos com ácido nicotínico.

<b>Fonte alimentar</b>	<b>Ácido nicotínico mg/100g</b>
Farinha de trigo	5,2
Flocos de milho	3,5 – 5,2
Arroz	3,5 – 7,0
Macarrão	5,9 – 7,4
Pão	3,3

Um estudo conduzido nos EUA entre 1989 e 1991, demonstrou que, para indivíduos com idade acima de um ano, excluindo a ingestão de suplementos, a fortificação voluntária aumentou a ingestão média de vitaminas A e C, tiamina, riboflavina, niacina, ferro e zinco em uma faixa de 6 a 25%. Aumentos foram observados em todas as idades e grupos de gênero, especialmente em crianças (Berner et al., 2001; Cirino, 2013).

Na primeira metade do século XX, os Estados Unidos foram acometidos por uma epidemia de pelagra. Foram registrados três milhões de casos e de cem mil mortes. Para tentar minimizar a deficiência nutricional da população, a fortificação voluntária do pão e de outros grãos com niacina foi implantada em 1938. Em seguida, as vitaminas tiamina e riboflavina também seguiram o mesmo enriquecimento em 1940, além do ferro. Alguns anos depois, a pelagra tinha-se tornado quase inexistente (Flynn, 2003).

Cientistas chineses examinaram o excesso de niacina no metabolismo. Os autores descobriram uma possível associação entre este excesso e o aumento do apetite levando a maiores chances de obesidade devido à resistência à insulina na fase inicial e hipoglicemia na fase tardia. O estudo mostrou pela primeira vez que a obesidade entre crianças e adolescentes americanos aumentou em paralelo com o grande aumento do consumo per capita de niacina pela fortificação acentuada em cereais. O estudo mostrou também que a atividade física regular reduz a concentração de nicotinamida no metabolismo (Li, et al., 2010). Isto reforça o que já foi publicado: a ingestão frequente de alimentos enriquecidos pode elevar o risco de hipervitaminose e acarretar acúmulo e/ou intoxicação aguda ou crônica, uma vez que o montante máximo ingerido diariamente, sem causar riscos ou efeitos adversos em indivíduos saudáveis já foi determinado para a maioria das vitaminas (Institute of Medicine, 1998; Sacco; Tarasuk, 2009).

### **2.2.2 Principais estudos farmacológicos da niacina**

Ao longo dos anos, a niacina ganhou reconhecimento como um agente ateroprotetor, em parte por causa de sua capacidade de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol, triglicérides e lipoproteínas de muito baixa e baixa densidade e aumentar substancialmente a lipoproteína de alta densidade (Sahebkar et al., 2016; Scanu; Bamba, 2008; Superko et al., 2017). Desde a década de 60, estudos têm demonstrado que a redução do colesterol LDL (low density lipoprotein) resultava em uma redução da incidência de doenças cardiovasculares (Mani; Rohatgi, 2015; Papadopoulos, 1985). O tratamento com esse ácido apresentou benefício modesto na redução do infarto do miocárdio recorrente não fatal, porém não diminuiu a mortalidade total (Canner et al., 1986). Entretanto, um estudo subsequente, conduzido ao longo de 9 anos após o primeiro estudo, mostrou uma redução significativa na mortalidade em relação ao grupo placebo (Berge; Canner, 1991; Canner et al., 1986). Segundo os autores, este efeito benéfico resultou da diminuição dos episódios de infarto do miocárdio recorrente não fatal ou do efeito hipocolesterolêmico ou ambos. Hoje, sabe-se que a redução dos níveis de



triglicérides é de 20-50%, de LDL colesterol entre 5-25%, e um dos poucos fármacos que efetivamente aumenta o HDL colesterol, 15-35% (Hochholzer; Berg; Giugliano, 2011; Shoukat et al., 2018; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

O uso de niacina em pacientes que sofrem de esquizofrenia é alvo de estudo há muitas décadas por possuir sintomas psiquiátricos semelhantes ao da pelagra (Pires-Ménard, 2017). Rybakowski e Weterle (1991) foram pioneiros a detectar uma diferença na resposta cutânea à administração oral de ácido nicotínico (200 mg) comparando pacientes esquizofrênicos com pacientes deprimidos. Neste estudo, oito dos trinta e um pacientes esquizofrênicos não demonstraram ruborização esperada enquanto todos os dezoito pacientes deprimidos apresentaram. Muitos outros estudos foram feitos correlacionando o uso de niacina como tratamento de doenças mentais (Juchnowicz, 2020; Massamore et al., 2003; Puri et al., 2001; Tavares Jr; Gattaz, 2000; Tavares Jr et al., 2003; Shan et al., 2000).

Alguns estudos avaliaram o tratamento contra diabetes com niacina. Quando administrada no início, aparentemente, auxilia a recuperar as células que produzem insulina, mas os resultados ainda carecem de maiores investigações (Ding, Li; Wen, 2015; Fangmann, 2018; Pan et al., 2011; Wang et al., 2016). Um ponto crucial para a utilização de niacina em diabéticos é que oitenta por cento deles morrem por problemas cardíacos. Como a niacina é amplamente utilizada para tratamentos para redução do LDL e aumento do HDL, este fármaco se torna muito atraente para esse grupo de pacientes (Elam et al., 2000).

Para o tratamento da pelagra, doença típica causada pela falta de niacina e/ou de aminoácidos essenciais como o triptofano, conhecida por seus três sintomas que começam com a letra D: dermatite, diarreia e demência, a niacina é aprovada pela FDA para tratamento desta enfermidade. É amplamente utilizada para tal desde a década de 30 quando Spies et al. (1938) trataram quinze pacientes com pelagra com ácido nicotínico e rapidamente os sintomas desapareceram.

Pacientes com infecção por HIV sofrem de doenças gastrointestinais crônicas que impedem a absorção adequada de niacina e outros nutrientes dos alimentos. Infecção pelo HIV também provoca diminuição do apetite, o que faz reduzir o consumo de alimentos ricos em niacina. Suplementos ricos em niacina de uso

prolongado são recomendados para estes pacientes. Cerca de 30% dos pacientes infectados pelo HIV-1 que recebem terapia antirretroviral e que alcançam o controle virológico apresentam reconstituição imunológica insatisfatória com contagens de células T CD4+ baixas. A niacina é capaz de controlar o excesso de oxidação do triptofano, corrigindo a depleção de triptofano e, portanto, representa uma estratégia interessante para melhorar a recuperação de CD4 (Lebouché et al., 2014; Lebouché et al., 2020).

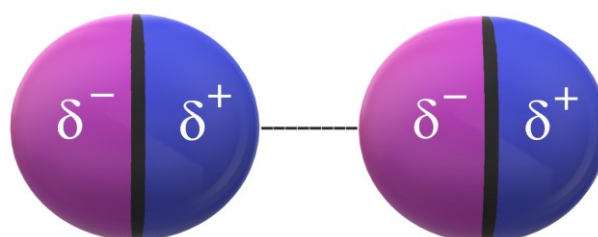
Há evidências que uma dieta adequada de niacina poderia proteger o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Um estudo com quase 4000 idosos saudáveis com 65 anos ou mais foram estudados ao longo de 6 anos. Estudou-se fatores de risco, genética, sexo, grupo étnico, nível educacional e dieta alimentar. De um grupo aleatório de 815 idosos, 131 delas apresentaram a doença. Deste grupo menor, foi concluído que aqueles que tinham uma baixíssima dieta em niacina foram mais propensos ao diagnóstico de Alzheimer (Morris et al., 2004). Demais estudos envolvendo niacina e Alzheimer podem ser encontrados pelos trabalhos de Celik; Sanlier (2017), Fu, Doreswamy; Prakash (2014), Moutinho et al., (2022).

### 2.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA SOLUBILIDADE

A solubilidade de um soluto é a massa deste soluto que pode ser dissolvida numa certa quantidade de solvente a uma determinada temperatura. Usualmente, a solubilidade é expressa em gramas de soluto por 100 mL ou por 100 g de solvente a uma dada temperatura, ou ainda por 1000 mL ou por 1000 g de solvente. O tamanho molecular (ou iônico), a polaridade (ou carga), forças dispersivas e dipolares, ligações de hidrogênio e a temperatura são fatores que se destacam na determinação da solubilidade e devem ser considerados no seu entendimento (Silva; Martins; Andrade, 2004). A interação do sistema soluto-solvente determina quanto soluto pode se dissolver. É natural observar uma solubilidade mais alta quando as moléculas do soluto são semelhantes na estrutura e propriedades elétricas do solvente (Ucko, 1992).

Para os compostos polares, a molécula contém um dipolo permanente (devido à polaridade de uma ou mais de suas ligações covalentes), então podemos facilmente ver como essas moléculas se atraem umas às outras: o lado positivo do dipolo de uma molécula atrai o lado negativo do dipolo da outra molécula. Esta força existe, portanto, entre moléculas polares ( $\mu_{\text{total}} \neq 0$ ) (Figura 2.2).

Figura 2.2 - Força intermolecular dipolo-dipolo.



Fonte: do autor.

De forma geral, a solubilidade varia com a temperatura e isso se dá devido ao calor de solução da substância. Usualmente, a solubilidade dos sólidos e líquidos aumenta, e a dos gases diminui com o aumento da temperatura da solução. Entretanto, isto nem sempre é verdadeiro. Assim, a forma de representar graficamente a solubilidade de um composto é realizar experimentalmente uma curva de solubilidade versus temperatura.

Dois propriedades são fundamentais para o entendimento da solubilidade do soluto em um solvente: a constante dielétrica e o momento dipolo. A constante dielétrica indica o poder de solvatação de um solvente. De uma maneira mais simplista é a capacidade do solvente em separar os íons do soluto. Se pegarmos a água como exemplo, a qual possui um alto valor da constante dielétrica, a 25 °C, de 77,46 (Moldoveanu; David, 2013), ela dissolve muito bem a maioria dos sais. Os íons de carga negativa e positiva são bem hidratados pelas moléculas de água reduzindo muito as atrações destes íons entre si. Esta propriedade é dependente da temperatura e densidade. Em uma dada pressão, a constante dielétrica aumenta com o aumento da temperatura; da mesma forma, há uma tendência de aumento da constante dielétrica com o aumento da densidade, para uma dada temperatura

(Mirre et al., 2016). O momento dipolar ocorre quando duas cargas elétricas, de sinais opostos e de igual magnitude, estão separadas por uma distância (Larsen, s.d). Esta propriedade determina a polaridade de uma molécula. Este momento dipolar é fortemente influenciado pela diferença de eletronegatividade entre os átomos e da geometria molecular. A Tabela 2.3 expõe os valores das constantes dielétricas, os momentos dipolo e polaridade relativa dos solventes estudados.

Tabela 2.3 - Valores das constantes dielétricas e dos momentos dipolo dos solventes estudados, a 25 °C.

<b>Solvente</b>	<b>Constante dielétrica<sup>a</sup></b>	<b>Momento dipolar (l)<sup>a</sup> (Debye)</b>	<b>Índice de polaridade<sup>b</sup></b>
Água	77,46	3,12	9,0
Metanol	32,70	2,97	6,6
Etanol	24,60	1,66	5,2
n-propanol	20,10	3,09	3,9
Propan-2-ol	19,90	3,09	4,3
n-butanol	17,80	2,96	3,9
Acetona	20,70	3,11	5,4
Acetato de etila	6,02	2,05	4,3
Dimetilsulfóxido	46,20	3,9	6,5

<sup>a</sup> Moldoveanu; David, 2013. <sup>b</sup> Snyder, 1974.

O momento dipolar e a constante dielétrica são propriedades físicas definidas e que podem ser medidas. Entretanto, isso não ocorre com a polaridade. Esta propriedade é dependente da metodologia para quantificá-lo. A polaridade é uma contribuição complexa de vários fatores. Por exemplo, Snyder (1974) estudou a contribuição do momento dipolar, forças de dispersão, efeito doador e receptor de elétrons e os efeitos da massa molecular na polaridade de um composto.

Existem dois métodos, apresentados por Nývlt et al. (2001), para determinar a solubilidade experimentalmente: o método politérmico e o isotérmico.

**Método politérmico** – a solução tem uma composição soluto-solvente conhecida com soluto de excesso. Esta solução é continuamente agitada e sob

aquecimento a uma taxa de até 5 °C.min<sup>-1</sup> até que os cristais tenham se dissolvido completamente. Logo, resfria a solução até a formação de cristais. Por último, a temperatura é elevada a uma taxa de 0,1 a 0,2 °C.min<sup>-1</sup> até a dissolução do último cristal. A repetição do método permite obter resultados com precisão de 0,1 °C.

**Método isotérmico** - toma-se novamente uma solução com soluto em excesso. Adiciona-se aos poucos pequenas quantidades de solvente, em intervalos regulares, até que o último cristal tenha se dissolvido. A precisão deste método é de cerca 0,5 °C.

Há uma variação do método isotérmico criado por Myerson (2001). Em um reator encamisado com temperatura controlada e constante, adiciona-se uma quantidade de solvente e uma quantidade de soluto de excesso. Esta mistura deve ser mantida sob agitação de 4 até 24 horas, preferencialmente 24 horas. Após esse tempo, retira-se uma amostra e analisa-se a concentração do soluto. A repetição das medidas de equilíbrio em temperaturas diferentes permite a determinação da curva de equilíbrio. O longo período para a agitação é necessário porque a taxa de dissolução próxima ao ponto de saturação é muito lenta.

Existem inúmeras equações empíricas e teóricas para se representar a solubilidade em função da temperatura. Todavia, a determinação experimental das curvas de solubilidade continua a ser o melhor caminho para dados confiáveis (Nýlvt et al., 1985).

Jones (2002) propôs uma equação para representar a solubilidade em função da temperatura:

$$C_{sat} = C_0 + C_1T + C_2T^2 \quad (2.1)$$

onde  $C_{sat}$  é a concentração de equilíbrio;  $C_0$ ,  $C_1$  e  $C_2$  são as constantes da equação;  $T$  é a temperatura absoluta (K).

Nýlvt et al. (1985) apresentaram uma equação semiempírica para um sistema binário, a pressão constante:

$$\left(\frac{\partial \ln(\gamma_i x_i)}{\partial T}\right)_{P=} = \left(\frac{\Delta G_{sol}}{RT}\right) = \left(\frac{\Delta H_{sol}}{RT^2}\right) \quad (2.2)$$

onde  $\Delta H_{sol}$  é o calor de solução do soluto no solvente ( $J.mol^{-1}$ ),  $\Delta G_{sol}$  é a variação da energia livre de Gibbs na dissolução ( $J.mol^{-1}$ ),  $\gamma_i$  é o coeficiente de atividade do componente  $i$  e  $x_i$  é a fração molar do componente  $i$ .

Da definição de entalpia de solução:

$$\Delta H_{sol} = \Delta H_{sol}^o + C_p T \quad (2.3)$$

onde:  $\Delta H_{sol}^o$  é o calor de solução do soluto na temperatura de referência ( $J.mol^{-1}$ );  $C_p$  é a capacidade calorífica a pressão constante ( $J.K^{-1}$ ). Considerando que  $\gamma_i$  não depende da temperatura e que o calor de solução varie linearmente com a temperatura (Derenzo, 2003), chega-se a uma expressão da curva de solubilidade do tipo (Grant et al.; Nývlt, 1971; 1984; Nývlt et al., 1985):

$$\ln(x) = A_1 + \frac{A_2}{T} + A_3 \ln(T) \quad (2.4)$$

onde  $A_1$ ,  $A_2$  e  $A_3$  são as constantes. Outra equação empírica é descrita no trabalho de Yaws et al. (1993):

$$\log(x) = A + \frac{B}{T} + \frac{C}{T^2} \quad (2.5)$$

### 2.3.1 Solubilidade ideal

Uma solução é dita ideal quando todas as forças intermoleculares são iguais, sejam elas semelhantes ou não. Independente das identidades do sistema soluto-solvente, a variação do volume da mistura será zero, assim como a entalpia de solução.

A solubilidade ideal pode ser equacionada da seguinte forma (Myerson, 2002):

$$x = \frac{1}{\gamma} \exp \left[ \frac{\Delta H_{pt}}{R} \left( \frac{1}{T_{pt}} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left( \ln \frac{T_{pt}}{T} - \frac{T_{pt}}{T} + 1 \right) - \frac{\Delta V}{RT} (P - P_{pt}) \right] \quad (2.6)$$

Onde  $\Delta H_{pt}$  é a variação de entalpia para a transformação do soluto líquido no ponto triplo;  $T_{pt}$  é a temperatura do ponto triplo;  $\Delta C_p$  é a diferença da capacidade calorífica a pressão constante do líquido e do sólido;  $\Delta V$  é a variação de volume;  $x_i$  é a fração molar do soluto e  $\gamma_i$  é o coeficiente de atividade do soluto.

A Equação (2.6) é a forma mais genérica de representar a solubilidade ideal de um sistema. Na maioria das situações, o efeito da pressão na solubilidade pode ser negligenciado, então o último termo da equação pode ser removido. Além disso, o termo que contém a capacidade calorífica também pode seguir o mesmo procedimento, pois as variações encontradas não são significativas no resultado. Isto nos leva à Equação (2.7) (Nývlt et al., 2001):

$$x = \frac{1}{\gamma} \exp \left[ \frac{\Delta p_{pt}}{R} \left( \frac{1}{T_{pt}} - \frac{1}{T} \right) \right] \quad (2.7)$$

Em diversos casos, a temperatura do ponto triplo da substância não é conhecida. Nestes casos, os valores de entalpia e temperatura de fusão podem ser utilizados, uma vez que são valores próximos do ponto triplo. (Lim et al., 2013; Nývlt et al., 2001; Sandler, 2005).

$$x = \frac{1}{\gamma} \exp \left[ \frac{\Delta H_{fus}}{R} \left( \frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right) \right] \quad (2.8)$$

Para uma solução ideal, o coeficiente de atividade é igual a 1, portanto:

$$x = \exp \left[ \frac{\Delta H_{fus}}{R} \left( \frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right) \right] \quad (2.9)$$

A equação acima permite um simples cálculo de solubilidade ideal e pode ser utilizada para ver diferenças na solubilidade de espécies químicas similares com diferentes estruturas. Entretanto, levando-se em consideração que o ácido nicotínico possui uma transição de fase sólido-sólido, uma expressão mais adequada para encontrar a solubilidade ideal é:

$$x = \exp \left[ \left( \frac{\Delta_{trs} H_m(T_{trs})}{R} \right) \left( \frac{1}{T_{trs}} - \frac{1}{T} \right) + \left( \frac{\Delta_{fus} H_m(T_{fus})}{R} \right) \left( \frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right) - \left( \frac{\Delta_{fus} C_{p,m}(T_{fus})}{R} \right) \left( 1 - \frac{T_{fus}}{T} \right) - \left( \frac{\Delta_{fus} C_{p,m}(T_{fus})}{R} \right) \ln \frac{T_{fus}}{T} \right] \quad (2.10)$$

Obtendo-se a solubilidade ao longo da curva de saturação em cada temperatura determinada e com o cálculo da solubilidade ideal pela Equação (2.10), determina-se o coeficiente de atividade em cada temperatura através da Equação (2.11) (Gonçalves, 2012).

$$\gamma = \frac{x^{ideal}}{x^{exp}} \quad (2.11)$$

## 2.4 MODELAGEM TERMODINÂMICA DA SOLUBILIDADE

Apesar de serem dados valiosos, a medição dos dados de equilíbrio pode ser difícil, levar muito tempo e ser de alto custo, justificando o uso cada vez maior de modelos termodinâmicos que possuem a capacidade de representar esses comportamentos. Com a utilização de tais modelos, reduz consideravelmente o número de pontos experimentais para prever os parâmetros representativos de cada modelo e de cada sistema estudado (Dohrn; Brunner, 1995; Penedo; Coelho; Mendes, 2009).

Para muitas misturas binárias moderadamente não ideais, todas as equações com dois ou mais parâmetros binários fornecem bons resultados. Há poucas razões para escolher um modelo sobre o outro, exceto que os mais antigos modelos (Margules e van Laar) são matematicamente mais fáceis de manusear de que os mais novos (Wilson, NRTL, UNIQUAC). Para misturas binárias fortemente não ideais, por exemplo, soluções de álcoois com hidrocarbonetos, a equação de Wilson é provavelmente a mais útil porque, diferentemente da equação NRTL, ela contém apenas dois parâmetros ajustáveis e é matematicamente mais simples que a equação UNIQUAC (Poling; Prausnitz; O'Connell, 2001).



Neste trabalho, os modelos de Margules dois sufixos, van Lar, Wilson, NRTL, UNIFAC e UNIQUAC foram escolhidos para calcular o coeficiente de atividade do ácido nicotínico em diferentes solventes em função da temperatura. Há uma relação termodinâmica entre os coeficientes de atividades das espécies em solução. A equação de Gibbs-Duhem correlaciona as propriedades parciais molares dos componentes de uma mistura. A partir dela pode-se obter os gamas das espécies em uma solução.

Considerando-se temperatura e pressão constantes, tem-se:

$$\sum_{i=1}^m n_i dG_i = \sum_{i=1}^m n_i d\mu_i = 0 \quad (2.12)$$

a definição de fugacidade desenvolvida por Lewis leva a substituir o potencial químico da equação anterior por:

$$RT \sum_{i=1}^m n_i d(\ln f_i) = 0 \quad (2.13)$$

a relação entre coeficiente de atividade e fugacidade é dada por:

$$\gamma_i = \frac{f_i}{x_i f_i^o} \quad (2.14)$$

substituindo 2.14 em 2.13:

$$RT \sum_{i=1}^m n_i d(\ln \gamma_i f_i f_i^o) = 0 \quad (2.15)$$

equacionando-se com as propriedades logarítmicas e igualando a zero as expressões com derivada de constante, reduz-se a equação abaixo:

$$\sum_{i=1}^m x_i d \ln \gamma_i = 0 \quad (2.16)$$

Esta é a equação de Gibbs-Duhem para o coeficiente de atividade dos componentes em solução. Apesar de vasta a publicação destas equações na literatura, a dedução das equações 2.12 até 2.16 seguiu a didática apresentada pelo professor Dr. André Zuber (2020).

Abaixo são descritos com maiores de detalhes os modelos utilizados neste trabalho.

#### 2.4.1 Equação de Margules

Considerando-se uma solução formada pelas espécies *a* e *b* tem-se que a energia livre de Gibbs de excesso é dada por:

$$g^E = A x_1 x_2 \quad (2.17)$$

onde *A* é uma constante dependente da temperatura e determinada por regressão de dados experimentais. Derivando a Equação (2.17) em relação ao número de mols de cada componente obtém-se as Equações (2.18), (2.19a) e (2.19b) (Elliott; Lira, 2012):

$$\frac{\Delta G^E}{nRT} = \frac{A}{RT} x_1 x_2 \quad (2.18)$$

$$\ln \gamma_1 = \frac{A}{RT} x_2^2 \quad (2.19a)$$

$$\ln \gamma_2 = \frac{A}{RT} x_1^2 \quad (2.19b)$$

Margules modificou a equação para misturas líquidas onde os componentes 1 e 2 possuem forma, tamanho e natureza química semelhantes expandindo a Equação (2.17):

$$\frac{g^E}{RT} = x_1 x_2 (A_{21} x_1 + A_{12} x_2) + x_1^2 x_2^2 (B_{21} x_1 + B_{12} x_2) + \dots + x_1^m x_2^m (M_{21} x_1 + M_{12} x_2) \quad (2.20)$$

Derivando obtém-se as equações abaixo:

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 [A_{12} + 2(A_{21} - A_{12})x_1] \quad (2.21a)$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 [A_{21} + 2(A_{12} - A_{21})x_2] \quad (2.21b)$$

Embora o modelo seja antigo, ele tem a característica de descrever os extremos no coeficiente de atividade, cujo modelos modernos como NRTL e Wilson não fazem (Mane; Shinde, 2012).

#### 2.4.2 Equação de van Laar

A equação derivada da equação de van der Waals foi postulada em 1906, a qual expõe o comportamento de dois líquidos puros e o que resulta da mistura entre eles. van Laar derivou a entalpia de excesso da equação de van der Waals resultando em:

$$H^E = \frac{B_1 x_1 B_2 x_2}{B_1 x_1 + B_2 x_2} \left( \frac{\sqrt{A_1}}{B_1} - \frac{\sqrt{A_2}}{B_2} \right)^2 \quad (2.22)$$

Onde  $A$  e  $B$  são constantes empíricas e  $H^E$  é a entalpia de excesso. Ao realizar outras suposições de que o processo de mistura não envolve mudança de volume e que a entropia da mistura é idêntica a uma solução ideal, van Laar concluiu que a expressão para o excesso de energia livre de Gibbs é idêntico ao do calor de mistura. Logo, a equação original de van Laar implica que o excesso de energia livre de Gibbs, o excesso de energia interna e o excesso de energia livre de Helmholtz são todos iguais ao excesso de entalpia. Uma vez que a expressão para o excesso de energia livre de Gibbs é estabelecido, as expressões correspondentes para os coeficientes de atividade podem ser obtidas por derivadas de acordo com os princípios da termodinâmica. Assim, a equação original de van Laar para o coeficiente de atividade em uma mistura binária pode ser expressa pela energia livre de Gibbs de excesso (Equação 2.16) e pelo logaritmo do coeficiente de atividade (Equação 2.19a e 2.19b) (Gmehling et al., 2003; Peng, 2010):

$$G^E = \frac{RTABx_1x_2}{Ax_1+Bx_2} \quad (2.23)$$

$$\ln \gamma_1 = \frac{A}{\left(1 + \frac{Ax_1}{Bx_2}\right)^2} \quad (2.24a)$$

$$\ln \gamma_2 = \frac{B}{\left(1 + \frac{Bx_2}{Ax_1}\right)^2} \quad (2.24b)$$

### 2.4.3 Equação de Wilson

Em 1964 Wilson propôs uma equação para a energia livre de Gibbs de excesso baseado no conceito de composição local. Este conceito trabalha com a probabilidade de uma molécula do componente 1 ser encontrada ao redor de uma molécula do componente 2, ou ao contrário, para um sistema binário (Wilson, 1964). Dois parâmetros de interação ajustáveis dependentes da temperatura e intimamente ligados a probabilidades da composição local,  $\Lambda_{12}$  e  $\Lambda_{21}$  são inseridos na equação de Wilson (Hristova et al., 2015):

$$\ln \gamma_1 = -\ln (x_1 + \Lambda_{12}x_2) + x_2 \left( \frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21}x_1} \right) \quad (2.25a)$$

$$\ln \gamma_2 = -\ln (x_2 + \Lambda_{21}x_1) - x_1 \left( \frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21}x_1} \right) \quad (2.25b)$$

Este modelo pode ser utilizado para moléculas de quaisquer tamanhos e de naturezas distintas, mas não prevê a imiscibilidade entre líquidos.

### 2.4.4 Equação NRTL

O modelo de NRTL (Non-Randon Two-Liquids) proposto por Renon e Prausnitz, em 1968, é baseado na hipótese do modelo de Wilson de que a concentração entorno de uma molécula é diferente da concentração global (bulk)

devido às diferenças de energia de interação das moléculas. Este modelo busca solucionar o problema da imiscibilidade entre líquidos. A equação do coeficiente de atividade com a fração molar do líquido em questão é expressa por:

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left[ \tau_{21} \left( \frac{G_{21}}{x_1 + G_{21}x_2} \right)^2 + \frac{\tau_{12}G_{12}}{(x_2 + G_{12}x_1)^2} \right] \quad (2.26a)$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 \left[ \tau_{12} \left( \frac{G_{12}}{x_2 + G_{12}x_1} \right)^2 + \frac{\tau_{21}G_{21}}{(x_1 + G_{21}x_2)^2} \right] \quad (2.26b)$$

onde  $\tau_{12}$  e  $\tau_{21}$  são os parâmetros ajustáveis e dependentes da temperatura.  $G_{12}$  e  $G_{21}$  estão relacionados aos parâmetros de energia de interação entre as moléculas 1 e 2 e são expressos por:

$$\ln G_{12} = -\alpha_{12}\tau_{12} \quad (2.27a)$$

$$\ln G_{21} = -\alpha_{21}\tau_{21} \quad (2.27b)$$

onde  $\alpha_{12}$  é o parâmetro de não-randomicidade da mistura e possui valores de 0,20 a 0,47 (Prausnitz; Lichtenthaler; Azevedo, 1988). Neste trabalho foi definido como 0,30.

#### 2.4.5 Equação UNIFAC

UNIFAC (Universal Functional-group Activity Coefficient) é um método útil quando não se tem dados experimentais disponíveis para prever informações sobre o equilíbrio de fases. Este método utiliza grupos funcionais presentes nas moléculas que compõem a solução para calcular os coeficientes de atividade (Fredenslund; Jones; Prausnitz, 1975). O modelo tem uma contribuição combinatória para o coeficiente de atividade  $\ln \gamma_i^C$ , essencialmente devido a diferenças em tamanho e forma das moléculas, e uma contribuição residual  $\ln \gamma_i^R$ , essencialmente devido às interações energéticas (Lei et al., 2009):

$$\ln \gamma = \ln \gamma_i^C + \gamma_i^R \quad (2.28)$$

A estimativa do coeficiente de atividade depende dos seguintes parâmetros: área de superfície  $Q$  e a contribuição de volume  $R$  obtidas a partir de áreas de superfície e volumes de Van der Waals dos grupos, obtidos na literatura. Uma das maiores desvantagens do uso deste método é sua limitação para estudar soluções eletrolíticas e polímeros (Raatikainen; Laaksonen, 2005).

#### 2.4.6 Equação UNIQUAC

Em 1975, Abrams e Prauznitz, propuseram o modelo UNIQUAC (Universal Quasi-Chemical Activity Coefficients) baseado na teoria quasi-química de Guggenheim. No modelo de UNIQUAC a energia livre de Gibbs de excesso consiste em duas partes, uma parte combinatorial que descreve a contribuição entrópica dominante e uma outra parte residual que é devido principalmente as forças intermoleculares que são responsáveis pela entalpia de mistura, conforme pode ser observado na Equação (2.24):

$$\frac{g^E}{RT} = \underbrace{\left(\frac{g^E}{RT}\right)}_{\text{Combinatorial}} + \underbrace{\left(\frac{g^E}{RT}\right)}_{\text{Residual}} \quad (2.29)$$

Combinatorial Residual

Para um sistema binário os termos modelo de UNIQUAC podem ser escritos como:

$$\left(\frac{g^E}{RT}\right) = x_1 \ln \frac{\phi_1^*}{\chi_1} + x_2 \ln \frac{\phi_2^*}{\chi_2} + \frac{z}{2} \left( q_1 x_1 \ln \frac{\theta_1}{\phi_1^*} + q_2 x_2 \ln \frac{\theta_2}{\phi_2^*} \right) - \text{Combinatorial} \quad (2.30)$$

$$\left(\frac{g^E}{RT}\right) = q_1 x_1 \ln (\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}) - q_2 x_2 \ln (\theta_2 + \theta_1 \tau_{12}) - \text{Residual} \quad (2.31)$$

onde  $\Phi^*$  é a fração do segmento,  $\theta$  e  $\theta'$  são as frações de área e  $z$  é a número de coordenação igual a 10. Para os componentes 1 e 2, os coeficientes de atividade são dados por:

$$\ln \gamma_1 = \ln \frac{\Phi_1^*}{x_1} + \frac{z}{2} q_1 \ln \frac{\theta_1}{\Phi_1^*} + \Phi_2^* \left( l_1 - \frac{r_1}{r_2} l_2 \right) - q_1' \ln(\theta_1' + \theta_2' \tau_{21}) + q_1' \left( \frac{\tau_{21}}{\theta_1' + \theta_2' \tau_{21}} - \frac{\tau_{12}}{\theta_2' + \theta_1' \tau_{12}} \right) \quad (2.32a)$$

$$\ln \gamma_2 = \ln \frac{\Phi_2^*}{x_2} + \frac{z}{2} q_2 \ln \frac{\theta_2}{\Phi_2^*} + \Phi_1^* \left( l_2 - \frac{r_2}{r_1} l_1 \right) - q_2' \ln(\theta_2' + \theta_1' \tau_{12}) + \theta_1' q_2' \left( \frac{\tau_{12}}{\theta_2' + \theta_1' \tau_{12}} - \frac{\tau_{21}}{\theta_1' + \theta_2' \tau_{21}} \right) \quad (2.32b)$$

onde

$$l_1 = \frac{z}{2} (r_1 - q_1) - (r_1 - 1) \quad (2.33a)$$

$$l_2 = \frac{z}{2} (r_2 - q_2) - (r_2 - 1) \quad (2.33b)$$

onde  $\tau_{12}$  e  $\tau_{21}$  são os parâmetros ajustáveis,  $r$  e  $q$  são parâmetros de componentes puros e dependem da estrutura molecular de cada componente. O parâmetro  $r$  se refere ao tamanho da molécula e o parâmetro  $q$  se refere a área superficial externa da molécula. Na Tabela 2.4 são apresentados os valores dos parâmetros  $r$  e  $q$  utilizados neste trabalho.

Tabela 2.4 - Parâmetros de contribuição do volume  $r$  e da superfície  $q$  de Van der Waals das moléculas estudadas.

<b>Componente</b>	<b><math>r</math> (cm<sup>3</sup>.mol<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>q</math> (10<sup>2</sup>.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>)</b>
Água	0,92	1,40
Metanol	1,43	1,43
Etanol	2,11	1,97
Propan-2-ol	2,91	2,53
n-propanol	2,78	2,51
n-butanol	3,45	3,05
DMSO	2,82	2,47
Acetona	2,57	2,34
Acetato de etila	3,48	3,12

Poling; Prausnitz; O'Connell, 2000.

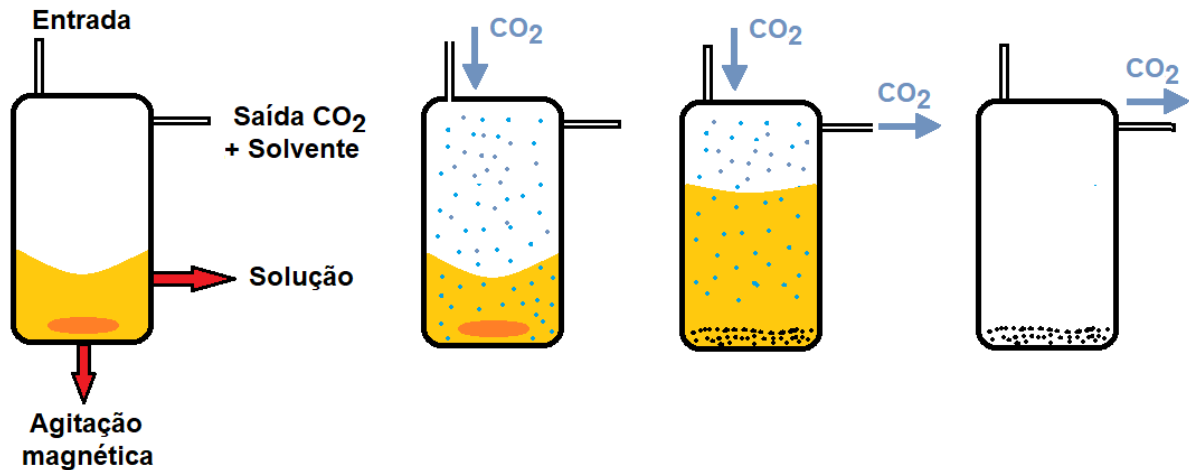
## 2.5 FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS COM CO<sub>2</sub> SUPERCRÍTICO

Um fluido supercrítico é um solvente cuja temperatura e pressão são maiores que sua temperatura e pressão críticas, enquanto permanece como uma única fase (Schermann, 2008). O dióxido de carbono é o fluido mais amplamente utilizado nos processos envolvendo processamento de fármacos, apesar de outros fluidos já foram relatados para este fim como amônia, álcoois, água e leves hidrocarbonetos (Kalani; Yunus, 2011; Reverchon; Adami, 2006). A utilização majoritária do CO<sub>2</sub> é porque se trata de um composto não tóxico, não inflamável, possui baixa pressão crítica (73,8 bar), apresenta temperatura crítica amena de 304,2 K e tem baixa solubilidade para muitos polímeros e drogas (Cocero et al., 2009; Priamo et al., 2013).

Existem diversos processos que utilizam o dióxido de carbono supercrítico como antissolvente. Os mais conhecidos são o GAS (Gas Antisolvent), o SAS (Supercritical Antisolvent) e SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids). As diferenças se baseiam em como o(s) soluto(s) e solvente(s) se solubiliza(m). Estes processos podem ser utilizados para obter produtos micronizados, coprecipitados ou encapsulados.



Figura 2.3 – Representação da inserção e saída de CO<sub>2</sub> e consequente precipitação do soluto durante a técnica GAS.



Fonte: do autor.

A micronização é uma técnica de formação de partículas de tamanho micro e nano que não são possíveis de serem obtidas por técnicas tradicionais com antissolventes líquidos ou a moinhos a jato (Reverchon; de Marco, 2004). A redução de tamanho de partículas é muito valiosa na produção de medicamentos, produtos minerais, tintas e cosméticos por permitir que os produtos que conterão os aditivos micronizados sejam mais seguros, estáveis e apresentem melhor qualidade final, sem alterações de lote a lote (Chronos Higgs, s.d). Remiro et. al (2022) estudaram o efeito da temperatura, pressão e concentração de Imiquimode (droga utilizada para efeitos colaterais externos em doenças sexualmente transmissíveis). As partículas formadas foram reduzidas em 14 vezes em relação ao material de partida não processado. Apesar de os autores não constatarem diferenças significativas na taxa de dissolução do fármaco, a precisão associada aos valores de solubilidade após a micronização foi muito menor, melhorando a reprodutibilidade dos dados. No trabalho de Esfandiari e Ghoreishi (2015) foram investigados o efeito da concentração do soluto, pressão, temperatura e vazão de CO<sub>2</sub> no tamanho de partícula de ampicilina. Os autores concluíram que o aumento da vazão de antissolvente levou a diminuição do tamanho de partícula, mesmo efeito em pressões mais baixas. Kudryashova et al. (2018) estudaram a micronização do

fármaco moxifloxacina. Além de os autores obterem tamanhos de partículas reduzidas em até 8 vezes em relação ao material de partida, morfologias diferentes foram obtidas e um acréscimo de 20 a 30% na taxa de dissolução. O processo de encapsulamento com o material de interesse sendo revestido por uma película protetora oferece benefícios aos materiais encapsulados como: liberação controlada e proteção contra estressores ambientais e reações deteriorativas e, conseqüentemente, preservação de seu efeito biológico e extensão da validade (Oliveira et al., 2017). Alias et al. (2017) encapsularam o fármaco tamoxifeno em ácido polilático utilizando diclorometano como solvente. O encapsulamento alterou a cristalinidade da droga de cristalino para amorfo e nenhum solvente foi detectado no produto. Machado e colaboradores (2014) encapsularam astaxantina (carotenoide) extraído da alga de água doce *haematococcus pluvialis* em PHBV (poli-3-hidroxi-butirato-co-3-hidroxi-valerato). Os autores obtiveram um tamanho médio de partícula na ordem de 0,1  $\mu\text{m}$  e uma eficiência de encapsulação de quase 50%. Os resultados mostraram que o encapsulamento de compostos extraídos de fontes naturais utilizando dióxido de carbono supercrítico possui potenciais aplicações nas áreas alimentícias e farmacêuticas. Prosapio e colaboradores (2015) estudaram a coprecipitação de ácido fólico em PVP (polivinilpirrolidona) com dimetilsulfóxido. Os autores obtiveram desde nanopartículas ( $\approx 50$  nm) a micropartículas ( $\approx 4$   $\mu\text{m}$ ). A taxa de dissolução da droga foi aumentada cerca de 20 vezes comparada ao ácido não processado.

Na técnica GAS, o dióxido de carbono é o agente precipitante. Neste sistema, o recipiente possui um volume de solvente conhecido e um soluto com concentração também conhecida. Então, há uma taxa constante de inserção de  $\text{CO}_2$  para expandir a solução e o soluto precipita (Muller et al., 2008). Após esta precipitação, o fluido supercrítico atua continuamente para remover o solvente até obter o produto seco desejado. Para se obter uma distribuição de tamanho de partícula (inclusive morfologias diversas), podem ser alteradas variáveis como composição da solução, pressão do sistema, temperatura e taxa de inserção de  $\text{CO}_2$  (Jafari et al., 2015).

Sakata e colaboradores (2021) utilizaram a técnica GAS para encapsular trans-resveratrol com poli( $\epsilon$ -caprolactona). Os autores obtiveram uma eficiência de

encapsulação e percentagem de encapsulação de 99,34% e 65,31%, respectivamente, nas melhores condições. Nos ensaios de oxidação térmica, houve uma diferença do nível de oxidação 2,57 vezes menor do produto obtido em relação ao resveratrol sem tratamento.

Ardestani, Sodeifian e Sajadian (2020) prepararam em escala nano um pigmento verde chamado de ftalocianina pela técnica GAS. Os autores investigaram o que as diferenças de temperatura, pressão e concentração de soluto causavam na morfologia e tamanho de partículas. Concluiu-se que houve uma grande redução no tamanho das partículas de pigmento em comparação com as partículas originais. Os tamanhos médios de partícula foram de 27,1 nm. Um aumento na temperatura e/ou concentração de soluto aumentou o tamanho das partículas, enquanto a elevação da pressão levou à formação de partículas menores. As partículas precipitadas com GAS tinham formas quase esféricas.

Nanopartículas de ampicilina foram obtidas nos ensaios por GAS pelos autores Esfandiari e Ghoreishi (2015). Os resultados indicaram que ao diminuir a temperatura e a concentração de soluto, enquanto se aumentou a taxa e a pressão do antissolvente, levou a uma diminuição no tamanho de partícula de ampicilina.

Laurintino e colaboradores (2023) coprecipitaram metionina (aminoácido) em etilcelulose com etanol e ácido acético pela técnica GAS. Os autores avaliaram o efeito da composição da solução, pressão e temperatura no produto. As melhores condições levaram a um tamanho médio de partícula de 29,93  $\mu\text{m}$ , um rendimento de precipitação de 84% e uma eficiência de encapsulação acima de 99%.

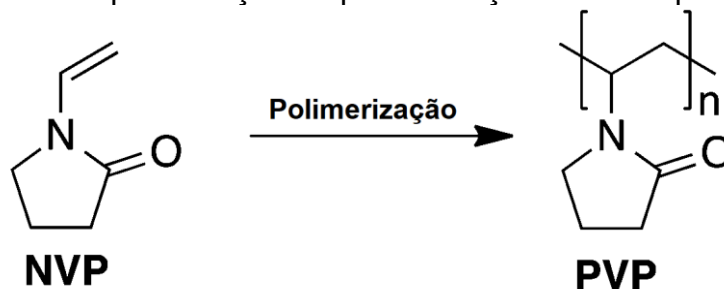
### **2.5.1 Agentes encapsulantes**

Agentes encapsulantes são compostos que envolvem o material de interesse para modificar propriedades como taxa de liberação no organismo ou até mesmo proteger o composto de condições específicas como radiação solar e pH protegendo-o e garantindo-lhe maior estabilidade. Estes agentes podem ser solúveis em água ou não. Alguns agentes encapsulantes hidrossolúveis bastante conhecidos da literatura e aplicados na indústria são: alginato, quitosana, gelatina, goma arábica

e amido. Entre os encapsulantes insolúveis podem ser citados: etilcelulose, ácidos graxos, ceras naturais, polietileno e zeína (Southwest Research Institute, 1991, citado por Favaro-Trindade; Pinho, 2008).

A polivinilpirrolidona, comumente chamada de polividona ou povidona, é um encapsulante solúvel em água, clorofórmio, álcoois, aminas, ácidos graxos de baixa massa molecular, sendo insolúvel em éter, acetato de etila, tolueno, tetracloreto de carbono e acetona (Chemical Book, 2023). Trata-se de um composto formado por monômeros de *N*-vinilpirrolidonas (Figura 2.4). Em água ele apresenta a propriedade de viscosidade Newtoniana. Quando seco, ele é um pó amorfo levemente floculento, o qual absorve até 18% de seu peso em umidade do ar. Possui aplicabilidade muito conhecida em cosméticos (protetor solar, creme dental, batom) e alimentos (vinhos e cervejas) onde atua como ligante, estabilizador de emulsão, formador de filme e fixador de cabelo (Mayan, s.d.).

Figura 2.4 - Representação da polimerização da *n*-vinilpirrolidona.



Fonte: adaptado de Aroua et al., 2015.

Este encapsulante foi utilizado para melhorar a dissolução do fármaco piroxicam através de dispersões sólidas por precipitação com antissolvente comprimido (PCA) e secagem por spray drying. Os autores aumentaram a dissolução em até 20 vezes mais rápida em relação a droga sem tratamento (Wu et al., 2009).

Reverchon, Scognamiglio e Baldino (2022) coprecipitaram licopeno (extraído do tomate) com PVP para proteger o princípio ativo de oxidação utilizando-se a atomização supercrítica assistida. Com o processo, obteve-se por 6 meses uma atividade antioxidante de até 85%, além de uma diminuição do tamanho de partícula

em relação ao produto bruto. Park et. al. (2017) utilizaram PCA para formar dispersões sólidas de hidroclorotiazida (fármaco diurético) com PVP. As partículas obtidas foram em escala nano e esféricas com aumento da taxa de dissolução. Cargas da droga maiores de 94% e rendimento de encapsulação maiores de 95% foram obtidos.

Prosapio e colaboradores (2015) coprecipitaram ácido fólico com PVP utilizando a técnica SAS (supercritical antisolvent). Os autores conseguiram nano e micropartículas. A velocidade de dissolução foi aumentada quase 20 vezes em relação ao ácido fólico não processado. Abdelhamid e colaboradores (2020) encapsularam com PVP a hipericina, um agente fluorescente para diagnóstico de fluorescência para câncer. Após o tratamento do fármaco a emissão de fluorescência foi aumentada em 300% e teve proteção da irradiação de luz visível de 15 mW.cm<sup>-2</sup> por até 150 minutos.

## 2.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE O ESTADO DA ARTE

A coprecipitação ou a encapsulação do ácido nicotínico não é amplamente encontrada na literatura. Altshuler e colaboradores (2019) encapsularam o ácido nicotínico em matrizes poliméricas utilizando a sorção por troca iônica. No estudo, obtiveram êxito em liberar a droga encapsulada em pH 6 e em pH 2, cuja liberação é no e intestino e estômago, respectivamente.

Manne e Devarajan (2020) encapsularam ácido nicotínico em proantocianidina (classe de polifenóis) utilizando a técnica de evaporação de solvente. O ácido encapsulado foi convertido em grânulos e então comprimidos em cápsulas usando o método de granulação úmida. Em um dos ensaios foi possível liberar 97,74% do princípio ativo por onze horas. Horvat, Knez e Novak (2015) avaliaram o uso de aerogéis de pectina como encapsulante para liberação de ácido nicotínico. A secagem foi realizada com dióxido de carbono supercrítico. O encapsulamento retardou em até 50% do fármaco na primeira hora.

Não foi encontrado pelo autor estudos envolvendo o encapsulamento ou micronização do ácido nicotínico utilizando o dióxido de carbono supercrítico como antissolvente. Considerando-se estudos de encapsulamento e micronização de

outros fármacos em CO<sub>2</sub> supercrítico (Bajkbakhi; Charpentier; Rohani, 2006; Braeuer; Schluecker, 2014; Fraile et. al., 2014; Rossmann; Franco; De Marco, 2020) torna-se atraente um trabalho de investigação das variáveis que afetam a formação de partículas como temperatura, pressão, vazão de CO<sub>2</sub>, entre outros com auxílio de um planejamento fatorial.

Acrescenta-se que há uma lacuna na literatura no estudo da solubilidade do ácido nicotínico em diferentes solventes. Estes dados são valiosos para aplicação nos processos de micronização, coprecipitação e encapsulamento. Não só para solubilizar o ácido nicotínico em si, mas para possíveis misturas de solventes para aumentar ou diminuir a solubilidade conforme necessidade. Além de possíveis lavagens das partículas formadas em um solvente pouco solúvel e nos estudos de perfis de eficiência de encapsulação. Abraham e Acree Jr (2013) estudaram a solubilidade do ácido nicotínico em butan-1-ol, pentan-1-ol, hexan-1-ol e butan-2-ol em uma temperatura fixa de 298,2 K apenas. Galvão e colaboradores (2020) avaliaram a solubilidade do ácido nicotínico em soluções alcoólicas binárias (água/metanol e água/etanol) entre 293,15 e 323,15 K. Gonçalves e Piedade (2012) determinaram a solubilidade do ácido nicotínico em seis diferentes solventes (quatro deles estudados neste presente trabalho) de 283 a 333 K para todos os solventes. Entretanto, estas temperaturas não foram fixadas igualmente para todos os solventes.

Considerando-se os apontamentos levantados, o trabalho possui sua relevância na área de formação de partículas com o uso de fluido supercrítico.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Aqui são listados os reagentes e instrumentos utilizados. Descreve-se as metodologias para obtenção da temperatura e entalpia de fusão. Explica-se o procedimento aplicado para o levantamento da cinética de solubilização do ácido nicotínico em água e da metodologia para obtenção das medidas de solubilidade em diferentes solventes. Explana-se também a construção do planejamento fatorial, a quantificação de solventes residuais, os ensaios de liberação *in vitro* e a taxa de degradação sob estresse térmico e da umidade relativa do ar. Por fim, descreve-se as condições instrumentais para os ensaios de caracterização do precipitado.

#### 3.1 REAGENTES

A Tabela 3.1 expõe os reagentes utilizados no trabalho.

Tabela 3.1 – Compostos utilizados na tese com seus respectivos números CAS, origem do composto e a pureza dada em fração mássica.

Composto	CAS	Fórmula molecular	Origem	Pureza
Água	7732-18-5	H <sub>2</sub> O	LATESC	
Ácido nicotínico	59-67-6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	Dinâmica	0,990
PVP K30	9003-39-8	(C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO) <sub>n</sub>	Êxodo	
Dióxido de carbono	124-38-9	CO <sub>2</sub>	White Martins	0,998
Metanol	67-56-1	CH <sub>3</sub> OH	Neon	0,998
Etanol	64-17-5	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Exodo	0,998
n-propanol	71-23-8	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Merck	0,995
Propan-2-ol	67-63-0	CH <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	Qhemis	0,995
n-butanol	71-36-3	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	Merck	0,995
Acetona	67-64-1	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Exodus	0,999
Acetato de etila	141-78-6	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Vetec	0,995
DMSO	67-68-5	CH <sub>3</sub> CSCCH <sub>3</sub>	Exodus	0,999

### 3.1.1 Instrumentação

Banho ultratermostático com circulação e refrigeração Solid Steel modelo SSdU 15L. Peagâmetro Quimis-Q400AS. Agitador magnético Velp Científica. Agitador ultrassônico Eco-Sonics 1,8 L. Balança analítica Shimadzu AUY220. Balança analítica Sartorius 225D-10BR. Câmara climática SolidSteel 200 L. Calorímetro de varredura diferencial – DSC da NETZSCH 3500 Sirius. DSC TA Instruments Q2000. Cromatógrafo gasoso Shimadzu modelo 2030 com detector por espectrometria de massas Shimadzu modelo QP2020 NX. Espectrômetro de infravermelho por transformada de Fourier da PerkinElmer modelo SpectrumTwo. Difrátômetro Xpert Pro MPD e difratômetro MiniFlex 600 Rigaku. Microscópios eletrônicos de varredura JEOL JSM-6390LV e HITACHI TM3030.

O aparato instrumental do fluido supercrítico é composto de um cilindro de CO<sub>2</sub>. Válvula de sentido único HIP modelo 1541AF1-T. Válvulas de fluxo de CO<sub>2</sub> para as bombas de alta pressão Swagelok modelo SS-83KS4. Válvulas de fluxo de CO<sub>2</sub> das bombas para a câmara de precipitação Swagelok modelo SS-83KS4. Válvulas tipo agulha para controle da vazão de CO<sub>2</sub> das bombas para a câmara de precipitação. Válvula de alívio na saída da câmara. Banhos ultratermostáticos Nova Ética modelo 512/2D. Bombas de alta pressão (258 bar) ISCO modelo 500D. Câmara de precipitação de aço inox encamisada de 600 mL (d.i.= 8 cm x al. = 12 cm). Transdutor de pressão. Termopar para leitura de temperatura Novus modelo N1500. Fita de aquecimento Fisaton modelo 5 (200 W).

### 3.2 A CINÉTICA DE SOLUBILIZAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO EM ÁGUA

A cinética de solubilização de ácido nicotínico foi realizada por dois processos diferentes: por agitação magnética e por banho de agitação ultrassônica (Eco-Sonics) na frequência de 25 kHz. Em ambos os casos foi utilizada uma massa de 20 gramas de água destilada. A solução com excesso de ácido nicotínico foi agitada magneticamente em experimentos com duração na faixa de 30 minutos a 12 horas, na faixa de temperatura de 283,15K (10 °C) a 353,15K (80 °C), e agitada com ultrassom de 30 minutos a 4,5 horas, na mesma faixa de temperatura. A solução foi



filtrada e o filtrado foi lavado com acetonitrila a 277,15K (4 °C). Secou-se em estufa durante 24 horas a 308,15K (35 °C) e, em seguida, os cristais precipitados foram pesados.

Ensaio preliminares da cinética da solubilidade do ácido nicotínico foram desenvolvidos em outros solventes para confirmar o tempo necessário de solubilização.

### 3.3 MEDIDAS DE SOLUBILIDADE

Utilizou-se o método isotérmico por adição de solvente para obtenção dos valores de solubilidade em função da temperatura. Em um reator encamisado um excesso de soluto era adicionado uma massa de 20 g de solvente e agitado a 400 RPM. Em temperaturas próximas da temperatura de ebulição, este aparato foi conectado a dois banhos ultratermostáticos (Solid Steel), um para o reator, outro para a coluna de condensação. Após o período de duas horas, os cristais não solubilizados eram solubilizados por adição de solvente, na mesma temperatura em que se encontrava o ensaio, a um volume de 150 µL a cada 15 minutos. As análises foram realizadas em triplicata. O valor médio foi utilizado para o cálculo da fração molar ( $x$ ), conforme a Equação 3.1 abaixo:

$$x_{NA} = \frac{m_{NA}/M_{NA}}{m_{NA}/M_{NA} + m_S/M_S} \quad (3.1)$$

onde  $m_{NA}$  e  $m_S$  representam a massa do ácido nicotínico (soluto) e do solvente, respectivamente, e  $M_{NA}$  e  $M_S$  são as massas moleculares do ácido nicotínico e do solvente, respectivamente.

As duas técnicas experimentais de obtenção da solubilidade foram comparadas. A cada solvente estudado da solubilidade do ácido nicotínico, avaliou-se três pontos da curva de solubilidade por gravimetria. Os pontos obtidos foram em uma temperatura inferior, central e superior. Com exceção do solvente água, cujo

solvente foi realizado uma comparação completa em todos os pontos de temperatura.

Tabela 3.2 - Fórmulas químicas dos solventes estudados ressaltados em vermelho o grupo funcional.

$\text{CH}_3\text{-OH}$ Metanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$ Etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ n-propanol	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ Propan-2-ol (isopropanol)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ n-butanol	$\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$ Propanona (Acetona)	$\text{CH}_3\text{-COO-CH}_2\text{CH}_3$ Etanoato de etila (Acetato de etila)	$\text{CH}_3\text{-SO-CH}_3$ Dimetilsulfóxido

### 3.4 INFLUÊNCIA DO PH NA SOLUBILIDADE DO ÁCIDO NICOTÍNICO

A influência do pH na solubilidade do ácido nicotínico foi estudada nas temperaturas de 293,15 K e 313,15 K (20 °C e 40 °C) na faixa de pH entre 0,77 e 13,4. Ácido clorídrico e hidróxido de sódio foram utilizados para ajustes de pH. O peagâmetro foi calibrado diariamente com soluções de pH 4,01; 6,86; 10,0 e 12,46 com uma precisão mínima de 96% fornecida pelo equipamento.

O método por adição de solvente também foi aplicado neste estudo. Todos os experimentos foram realizados em duplicata. Alguns casos em triplicata, quando necessário (R.S.D.% > 5).

### 3.5 FORMAÇÃO DOS ENCAPSULADOS COM FLUDO SUPERCRÍTICO

Inicialmente, por período aproximado de 90 minutos, ocorreu o enchimento das bombas de alta pressão com CO<sub>2</sub> sob refrigeração na faixa de (3-4) °C. Durante este intervalo a solução de trabalho é formada e inserida na câmara de precipitação com a barra magnética de 7 x 25 mm com anel. Esta solução de trabalho era composta por 20 mL de etanol (~15,8 g) e 5 mL de acetona (~3,9 g) mais a massa de ácido nicotínico e PVP. Com a câmara instalada no aparato instrumental ocorre a equalização de pressão do cilindro de CO<sub>2</sub> com a câmara (aproximadamente 56 bar)

e a agitação magnética é ligada neste instante. Em seguida a bomba é pressurizada a uma pressão de trabalho de 200 bar para posterior pressurização do cilindro com a solução na pressão desejada. Após chegar na pressão desejada, um tempo de 30 minutos foi mantido sem o fluxo de CO<sub>2</sub>. Em seguida, um fluxo de 15 mL por minuto de CO<sub>2</sub> é mantido até ocorrer utilização de dois volumes das bombas de alta pressão. Durante esta etapa, há a saída de CO<sub>2</sub> do sistema para manter a pressão constante. É aqui que ocorre a secagem do solvente.

Utilizada as duas bombas, desliga-se a agitação magnética e há a depressurização da câmara lentamente (~0,2 bar por segundo) até a pressão atmosférica. Por fim, coleta-se a amostragem obtida pesa-se.

### 3.5.1 As variáveis dependentes do planejamento fatorial

O rendimento do processo foi obtido pela pesagem total do precipitado coletado logo após a abertura da tampa da câmara de precipitação. Este rendimento é calculado conforme a Equação 3.2.

$$\text{Rendimento (\%)} = \frac{\text{massa total coletada no fim do processo}}{\text{massa total adicionada}} \times 100 \quad (3.2)$$

A eficiência de encapsulação foi calculada conforme a Equação 3.3.

$$\text{Eficiência de Encapsulação} = \frac{\text{massa total de ác. nic. encapsulada}}{\text{massa total de ác.nic.}} \times 100 \quad (3.3)$$

As equações acima podem ser consultadas nos trabalhos de Doan, 2019, Silva et al., 2012 e Zatorska et al., 2020. A cromatografia gasosa por detecção por espectrometria de massas foi utilizada para obter os dados de massa de ácido nicotínico encapsulado. Primeiramente, inseriu-se 20 mg de precipitado em um tubo de Falcon de 50 mL e lavou-se com acetona a um volume de 15 mL. Esta quantidade de solvente está acima de 30% do ponto de saturação do sistema niacina e acetona. Agitou-se manualmente por 20 segundos e o frasco foi colocado

em uma centrífuga para agitação a 1000 RPM por dois minutos. O sobrenadante foi removido para um tubo de Falcon de 50 mL, adicionado mais 5 mL de acetona e selado com Parafilm® até o momento da análise. O precipitado foi deixado no interior do tubo de Falcon aberto por 48h até a secagem e pesado. Após a secagem, o precipitado foi dissolvido com 10 mL de etanol a 30° C e transferido para um frasco de vidro de 20 mL. Outros 10 mL foram utilizados para a lavagem duplicada do tubo de ensaio e transferidos ao frasco de 20 mL original.

Uma alíquota de 1 µL de cada solução foi coletada com uma seringa cromatográfica (Shimadzu de 10 µL) e analisada em um GC-MS. Para as análises cromatográficas foram utilizadas as seguintes condições: coluna cromatográfica SH-Rxi-517, gás hélio (pureza 99,999%) como gás carreador a um fluxo de 1,53 mL min<sup>-1</sup> constante. As condições do forno foram: temperatura inicial de 70° C; 15° C min<sup>-1</sup> até atingir 200° C. Totalizando-se um pouco mais de 8 minutos e meio de corrida cromatográfica. O espectrômetro de massas foi operado em modo SIM (monitoramento de íons selecionados) - m/z de 123, 105, 78 e 51 com 70 eV de ionização a 270 °C do injetor. A análise foi realizada em modo Split na razão 1:50.

As concentrações de ácido nicotínico encapsuladas foram determinadas através do uso de uma curva de calibração (n=7) de (75 a 525) ppm. Foram realizadas outras concentrações até 800 ppm, entretanto, perdeu-se a linearidade.

O tamanho do cristalito, analisado por difração de raios-x, foi obtido pela equação de Scherrer abaixo:

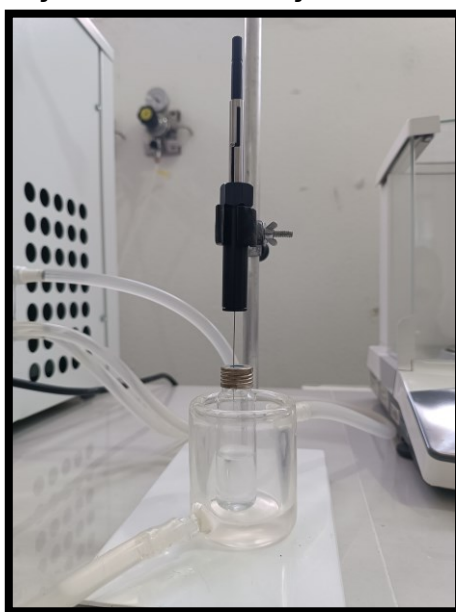
$$L = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (3.4)$$

onde L é o tamanho do cristalito (nm), K é a constante de Scherrer ligada a forma do domínio cristalino (geralmente assumido o valor de 0,89), λ se trata do comprimento de onda dos raios-x, β é o alargamento da linha na metade da intensidade máxima (FWHM), após subtrair o alargamento da linha instrumental, em radianos, θ é o ângulo de Bragg (picos de radiação refletida).

### 3.5.2 Avaliação de solventes residuais

Os precipitados foram coletados em frascos cromatográficos de 20 mL e o selamento reforçado com Parafilm®. As amostras foram estocadas em ambiente refrigerado a 3° C. As análises de solvente residual foram feitas por GC-MS em um intervalo de 24 a 36 horas após a coleta. Inicialmente, construiu-se uma curva de calibração de etanol e acetona em água (ver Apêndice H). Um ponto inicial, intermediário e final da curva foram avaliados com os solventes separados para verificar efeitos de matriz. Os resultados da área do pico ficaram dentro do desvio da curva original. A microextração em fase sólida (SPME) foi utilizada para as quantificações, conforme Figura 3.1. Utilizou-se um banho ultratermostático ajustado a 35° C em todos os ensaios. A fibra selecionada foi de PDMS – 100 µm (polidimetilsiloxano). Esta fibra foi pré-condicionada a 200 °C por um tempo mínimo de 20 minutos a cada dia de uso. O tempo de extração foi de três minutos em headspace dinâmico a uma agitação magnética a aproximadamente 250 RPM. O volume de solução aquosa inserida nos frascos para a calibração e para a extração dos solventes dos encapsulados foi de 10 mL.

Figura 3.1 – Representação da microextração em fase sólida em uma matriz.



Fonte: do autor.

Para a leitura das matrizes, seis amostras do planejamento fatorial foram analisadas, a saber: as amostras dos pontos 2; 5; 7; 8; 11 e 14. Estas amostras foram feitas em duplicata para este ensaio. Uma massa de 20 mg do precipitado foi inserida em 10 mL de água. Adicionou-se 2 g de cloreto de sódio para auxiliar a expulsão dos solventes voláteis do meio líquido ao headspace. A extração foi realizada conforme descrita anteriormente para a curva de calibração.

Para as análises cromatográficas foram utilizadas as seguintes condições: coluna cromatográfica SH-Rxi-517, gás hélio (pureza 99,999%) como gás carreador a um fluxo de 1,77 mL min<sup>-1</sup> constante. As condições do forno foram: temperatura inicial de 40° C; 10 °C min<sup>-1</sup> até 90 °C e 25° C até atingir 130 °C. Totalizando-se um pouco mais de 6 minutos e meio de corrida cromatográfica. O espectrômetro de massas foi operado em modo SIM (monitoramento de íons selecionados) - m/z de 29, 31, 43, 45, 51 e 58 com 70 eV de ionização a 250 °C do injetor. A análise foi realizada em modo Splitless (1:10).

### **3.5.3 Estudo da degradação da niacina e dos encapsulados**

Amostras de 15 mg de ácido nicotínico puro e 15 mg das amostras 5 e 15 do planejamento fatorial foram analisadas quanto a estabilidade térmica e em relação à umidade relativa do ar (%). A Tabela 3.3 abaixo expõe as condições testadas.

Mediu-se, cromatograficamente, em intervalos de tempo após 24h; 72h; 168h (1 semana); 336h (2 semanas) e 960h (40 dias). As amostras foram colocadas em vidros-relógio. Finalizado cada intervalo conforme citado a amostra era inserida em um frasco cromatográfico de 20 mL com 15 mL de etanol.

Tabela 3.3 – Ensaio de estabilidade da niacina e dos encapsulados.

<b>Amostra</b>	<b>Temperatura, °C</b>	<b>Umidade relativa do ar, %</b>
Niacina	25	50
Niacina	35	85
Ponto 5	25	50
Ponto 13	35	85

A solução foi agitada magneticamente a 300 RPM por 50 minutos na mesma temperatura do ensaio (25 °C ou 35 °C). Um volume de 1 µL foi inserido no GC-MS para análise. As condições cromatográficas foram as mesmas usadas na curva de calibração para os ensaios de eficiência de encapsulação. Salienta-se que para as amostras do planejamento fatorial também seguiu os mesmos cuidados utilizados para a eficiência de encapsulação para se ter a maior probabilidade de apenas niacina encapsulada nas análises.

#### **3.5.4 Estudo de liberação dos encapsulados *in vitro***

A taxa de dissolução foi estudada em três diferentes meios, a saber: ácido clorídrico 0,01 M, tampão salino fosfato pH 7,4 e n-propanol. O ponto 14 do planejamento fatorial foi selecionado para os ensaios. A amostra do ponto 14 foi tratada igualmente conforme descrito em 3.7 para se ter somente o ácido nicotínico encapsulado. Uma massa de 20 mg foi utilizada e os ensaios foram realizados a 37 °C sob agitação magnética de 100 RPM. Em intervalos de tempo entre 2 - 80 minutos, uma alíquota era coletada e filtrada (filtro para seringa 0,45 µm PTFE). As análises foram realizadas no GC-MS nas mesmas condições cromatográficas dos ensaios de eficiência de encapsulação, com exceção da curva de calibração para o n-propanol o qual foi utilizado uma razão split 30:1 para melhor resolução de pico.

## 3.6 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA

### 3.6.1 Análises térmicas

As temperaturas e entalpias de fusão dos cristais de ácido nicotínico obtidos em diferentes soluções foram determinadas por análises térmicas em um DSC (NETZSCH, 3500 Sirius). As análises foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio (0.999) com uma vazão de 20 mL.min<sup>-1</sup>. Foi utilizado uma temperatura inicial de 308,15K (35 °C) e final de 573,15K (300 °C). A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 K.min<sup>-1</sup>. Uma panela de alumínio de 40 µL com tampa foi utilizada. O DSC foi calibrado para temperatura e fluxo de calor usando compostos puros: adamantano ( $T_{trs} = 208,65$  K,  $\Delta_{trs}H = 22,00$  J.g<sup>-1</sup>), índio ( $T_{trs} = 429,75$  K,  $\Delta_{trs}H = 28,60$  J.g<sup>-1</sup>), estanho ( $T_{trs} = 505,05$  K,  $\Delta_{trs}H = 60,50$  J.g<sup>-1</sup>), bismuto ( $T_{trs} = 544,55$  K,  $\Delta_{trs}H = 53,10$  J.g<sup>-1</sup>), zinco ( $T_{trs} = 692,65$  K,  $\Delta_{trs}H = 107,50$  J.g<sup>-1</sup>) e cloreto de cézio ( $T_{trs} = 749,15$  K,  $\Delta_{trs}H = 17,20$  J.g<sup>-1</sup>), onde  $T_{trs}$  é a temperatura do ponto de transição e  $\Delta_{trs}H$  é a entalpia do ponto de transição. Os dados citados são do software Proteus Thermal Analysis 8.02 do DSC da NETZSCH. O procedimento de calibração foi realizado em triplicata para obtenção da temperatura de transição e entalpia de fusão para cada padrão utilizado. O desvio máximo entre os valores experimentais e os valores dos compostos puros foi de 0,12% para as temperaturas de transição e 1,40% para as entalpias de transição de fase.

Para a determinação da capacidade calorífica em diversas temperaturas foi utilizado um DSC da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As leituras de três amostras foram usadas para calibração: uma amostra de safira como material de referência, uma panela vazia de alumínio e a panela contendo a amostra de ácido nicotínico. Foi utilizada uma vazão de nitrogênio de 50 mL.min<sup>-1</sup> e temperatura de 303,15 K por 10 minutos. A temperatura foi elevada a 543,15 K a uma taxa de 20 K.min<sup>-1</sup> e mantida nesta temperatura por 10 minutos. Os valores de capacidade térmica foram determinados usando o software do fabricante Trios. A investigação DSC foi realizada em ambos os casos para amostras de cerca de 5 mg.



Para os ensaios de caracterização das encapsulações foi utilizado o mesmo programa térmico descrito no parágrafo primeiro.

### **3.6.2 Análises por espectroscopia por infravermelho - FTIR**

As análises de espectroscopia no infravermelho foram realizadas em um espectroscópio da marca PerkinElmer modelo Spectrum Two pela técnica ATR (reflectância total atenuada). A faixa de varredura estudada foi de 4000 a 550  $\text{cm}^{-1}$ , a uma resolução de 8  $\text{cm}^{-1}$ . A cada amostra o cristal de diamante era limpo com metanol P.A. A cada 3 análises um novo background era realizado. Os dados foram tratados utilizando-se o software do equipamento Spectrum IR v. 10.6.2.1159.

### **3.6.3 Análises por difração de raios-x - DRX**

Os difratogramas obtidos foram obtidos do difratômetro Xpert Pro MPD (multi-purpose diffractometer) equipado com um detector sensível à posição X'Celerator do Laboratório de Difração de Raios-X do Departamento de Física da UFSC e pelo difratômetro MiniFlex 600 Rigaku do Laboratório Interdisciplinar para o Desenvolvimento de Nanoestruturas – LINDEN. O difratômetro operou a 45 kV e 40 mA usando radiação  $\text{CuK}\alpha_{1,2}$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ) e filtro de Ni de 0,020 mm para remover a radiação  $\text{K}\beta$ . As medidas foram realizadas na faixa do ângulo  $2\theta$  de 3 a 80°, com passo de 0,0334° e tempo de 90 s por passo. Três varreduras foram realizadas por amostra para melhorar as estatísticas dos dados.

As análises de dados de DRX foram realizadas utilizando o Método Rietveld implementado no pacote de software TOPAS36 (Coelho, 2018). A abordagem de parâmetros fundamentais (FPA) foi aplicada para realizar a convolução direta de funções capazes de modelar as contribuições instrumentais do experimento e de funções Double-Voigt responsáveis por modelar a microestrutura das amostras (tamanho médio do cristalito - média volumétrica,  $L_{vol}$ , e microdeformação,  $\sigma$ ). A qualidade dos ajustes foi monitorada pelos parâmetros de concordância R- perfil ponderado  $R_{wp}$  e Goodness of Fit GOF.

### 3.6.4 Análises por micrografia eletrônica de varredura - MEV

Informações sobre a morfologia das partículas produzidas foram obtidas por um microscópio eletrônico de varredura JEOL JSM-6390LV do Laboratório Central de Microscopia Eletrônica - LCME da UFSC e pelo MEV HITACHI TM3030 do Núcleo de Pesquisa em Materiais Cerâmicos e Compósitos do Departamento de Eng. Mecânica da UFSC - CERMAT. As partículas foram preparadas em *stubs* com fita de carbono de dupla face e recobertas com ouro. Aplicou-se um aumento na faixa de 30 a 1400 vezes, a uma tensão de 15 kV.

O software ImageJ versão 1.54d (Wayne Rasband and contributors – National Institutes of Health – USA) foi utilizado para determinar o tamanho de partícula. Uma população de 140 partículas foi aplicada para esta finalidade. O tamanho médio de partícula para cada amostra foi estimado ajustando o histograma de distribuição de tamanho de partícula à função de distribuição log-normal, conforme trabalho feito por (Paswan et al., 2021).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas seções abaixo estão os resultados obtidos nos estudos de solubilidade do ácido nicotínico em diferentes solventes, nas modelagens termodinâmicas e nos demais tratamentos estatísticos. Em um segundo momento estão os resultados da formação de partículas utilizando o dióxido de carbono supercrítico, os estudos de liberação *in vitro* e taxa de degradação sob estresse térmico e umidade relativa do ar, além da caracterização das partículas formadas.

### 4.1 CINÉTICA DE SOLUBILIZAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO EM ÁGUA

Inicialmente, para determinar a solubilidade do ácido nicotínico, realizou-se o estudo do tempo requerido para o processo de dissolução do soluto. Compararam-se os resultados utilizando-se agitação magnética e ultrassônica.

Apesar de o equipamento utilizado fornecer uma velocidade de agitação de até 1100 RPM, procurou-se manter o melhor compromisso entre o tempo de agitação e a estabilidade de agitação do sistema soluto-solvente no reator encamisado. Estudos preliminares foram realizados para obter a velocidade mais adequada. Agitação acima de 600 RPM, em soluções com massa até 50 gramas, causavam grande espalhamento do soluto por toda a superfície do reator, e o espalhamento do soluto na borda cilíndrica da base do reator que causava incrustamento. Para massas de até 100 gramas de solução, velocidades acima de 700 RPM causavam os mesmos problemas. Optou-se, então, fixar uma velocidade máxima de 400 RPM para os ensaios de determinação de solubilidade.

As Tabelas 4.1 e 4.2 exibem os resultados obtidos para análises sob agitação magnética e agitação ultrassônica, respectivamente, conforme a metodologia descrita em 3.2.

Excelentes desvios padrão relativos (R.S.D %) foram obtidos nas replicatas. A faixa obtida nos experimentos ficou entre (0,85 - 5,90) % para agitação magnética e (2,32 - 7,71) % para a agitação ultrassônica. A definição de bons valores de R.S.D % depende muito do tipo de matriz e o propósito da análise, de forma geral, valores abaixo de 5% indicam ótimas precisões entre as medidas.

Os R.S.D % obtidos para os ensaios envolvendo a agitação ultrassônica foram maiores que os valores obtidos com a agitação magnética. Observou-se em alguns pontos, inclusive na duplicata ou triplicata, que pequenos pontos do soluto se impregnavam na superfície de vidro do reator. Estes pontos não foram mais dissolvidos ao longo do experimento. Ensaios paralelos foram realizados em soluções abaixo do ponto de saturação e o mesmo evento ocorria em algumas ocasiões.

Tabela 4.1 - Solubilidade medida,  $10^3x$ , tempo de agitação, temperatura (K) e desvio padrão relativo das replicatas (%) dos ensaios de ácido nicotínico em água destilada utilizando agitação magnética.

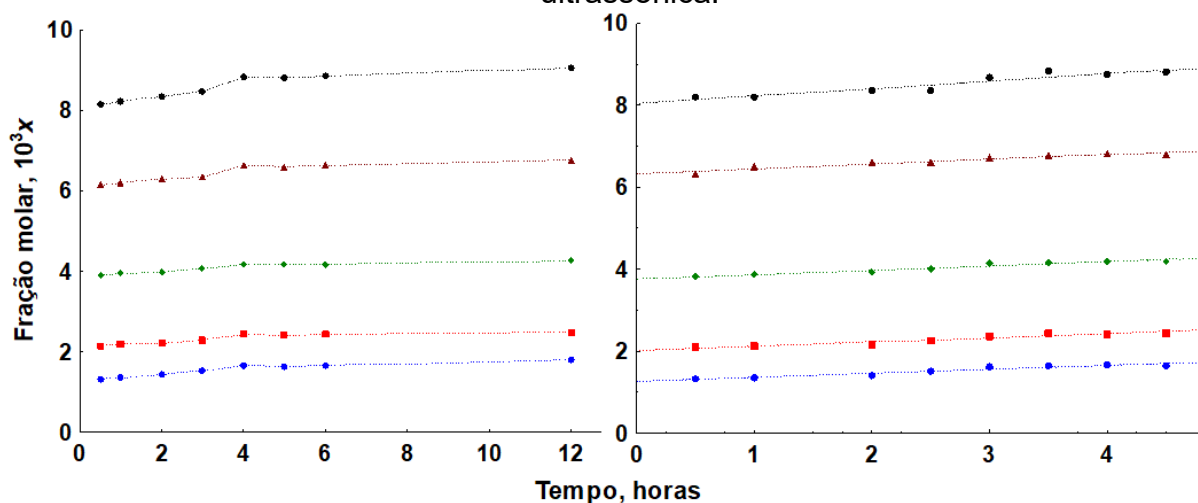
<b>Temperatura</b>	283,15	298,15	318,15	338,15	353,15
<b>Tempo de 0,5 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,33	2,14	3,89	6,14	8,16
<b>R.S.D (%)</b>	2,41	3,49	2,16	1,75	0,95
<b>Tempo de 1 hora</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,37	2,19	3,96	6,20	8,22
<b>R.S.D (%)</b>	2,80	4,17	3,74	4,65	2,08
<b>Tempo de 2 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,43	2,22	3,97	6,28	8,38
<b>R.S.D (%)</b>	1,73	3,16	2,41	0,85	1,35
<b>Tempo de 3 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,53	2,92	4,06	6,35	8,40
<b>R.S.D (%)</b>	2,42	3,71	0,98	1,55	3,35
<b>Tempo de 4 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,66	2,43	4,17	6,64	8,88
<b>R.S. (%)</b>	2,86	2,92	1,21	1,20	1,68
<b>Tempo de 5 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,64	2,42	4,18	6,58	8,80
<b>R.S.D (%)</b>	4,78	1,83	1,75	3,68	2,11
<b>Tempo de 6 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,66	2,44	4,16	6,63	8,85
<b>R.S.D (%)</b>	3,80	2,16	2,24	1,24	2,63
<b>Tempo de 12 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,80	2,49	4,26	6,76	9,06
<b>R.S.D (%)</b>	2,58	5,90	4,27	3,63	1,25

Tabela 4.2 - Solubilidade medida,  $10^3x$ , tempo de agitação, temperatura (K) e desvio padrão relativo das replicatas (%) dos ensaios de ácido nicotínico em água destilada utilizando agitação ultrassônica.

<b>Temperatura</b>	283,15	298,15	318,15	338,15	353,15
<b>Tempo de 0,5 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,34	2,09	3,83	6,31	8,18
<b>R.S.D (%)</b>	5,32	6,21	3,32	4,33	6,32
<b>Tempo de 1 hora</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,36	2,12	3,87	6,40	8,22
<b>R.S.D(%)</b>	7,23	6,62	2,82	7,51	4,42
<b>Tempo de 1,5 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,40	2,16	3,94	6,49	8,35
<b>R.S.D (%)</b>	5,42	2,89	2,42	2,35	5,98
<b>Tempo de 2 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,47	2,25	4,00	6,62	8,34
<b>R.S.D (%)</b>	1,31	3,94	2,32	2,87	6,23
<b>Tempo de 2,5 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,62	2,38	4,12	6,69	8,66
<b>R.S.D (%)</b>	2,32	4,71	3,91	7,93	4,23
<b>Tempo de 3 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,63	2,43	4,16	6,76	8,82
<b>R.S.D (%)</b>	5,12	7,32	2,92	8,32	6,73
<b>Tempo de 3,5 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,66	2,45	4,16	6,77	8,76
<b>R.S.D (%)</b>	2,32	3,04	2,98	6,34	4,82
<b>Tempo de 4 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,64	2,42	4,19	6,81	8,79
<b>R.S.D (%)</b>	3,41	3,11	3,09	6,11	7,71
<b>Tempo de 4,5 horas</b>					
<b>Solubilidade</b>	1,64	2,45	4,19	6,78	9,01
<b>R.S.D (%)</b>	4,89	6,18	3,13	3,49	5,89

As curvas da cinética de dissolução se tornaram constantes a partir do tempo de 4 horas para a agitação magnética. Para a agitação ultrassônica, o mesmo efeito ocorre a partir de 2,5 horas. Também foi observada visualmente a fragmentação das partículas do ácido nicotínico nos primeiros minutos da agitação ultrassônica, o que não ocorre na agitação magnética. Além da supersaturação local que auxilia no aumento da taxa de dissolução, essa fragmentação do soluto melhora as taxas de transferência de massa devido ao aumento da área interfacial. Neste processo, há um aumento rápido da temperatura criando uma região local de supersaturação. Quanto maior a frequência utilizada, maior o número de cavidades criado, e menor a energia liberada na ruptura destas bolhas (Sandilya; Kannan, 2009).

Figura 4.1 - Curvas de solubilidade em função do tempo de agitação obtidas nas cinéticas de dissolução. À esquerda, agitação magnética; à direita, agitação ultrassônica.



Legenda: ● 283,15 K ■ 298,15 K ◆ 318,15 K ▲ 338,15 K ● 353,15 K

Fonte: do autor.

## 4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE SOLUBILIDADE AVALIADOS

Comparou-se o método de adição por solvente com o método gravimétrico buscando-se vantagens e desvantagens operacionais nos ensaios, além da análise da precisão obtida de cada uma. A Tabela 4.3 exibe os resultados das técnicas utilizadas com água como solvente.

O pH da água destilada nos dias analisados pouco variou de 6,3. Não há uma diferença nítida na solubilidade entre as duas técnicas estudadas. A Tabela 6.3 expõe os valores comparativos analisando-se as médias dos ensaios obtidos e seus respectivos R.S.D % em cada temperatura. O desvio-padrão relativo (%),  $n=3$ , para os valores de solubilidade entre as duas técnicas avaliadas em função da temperatura variou entre (1,98 – 6,11) % para gravimetria e (1,64 – 5,36) % para adição de solvente.

Tabela 4.3 - Resultados de solubilidade utilizando as técnicas de gravimetria e de visualização. T = temperatura (K); S = solubilidade ( $10^3x$ ); R.S.D = desvio padrão relativo (%),  $n=3$ .

T (K)	Gravimétrico		Adição por solvente	
	$10^3x$	R.S.D (%)	$10^3x$	R.S.D (%)
283,15	1,67	2,66	1,66	5,36
293,15	2,18	3,17	2,15	3,24
303,15	2,81	4,62	2,80	4,07
313,15	3,68	1,98	3,59	1,64
323,15	4,68	3,45	4,58	4,84
333,15	5,97	4,48	5,76	4,47
343,15	7,20	5,63	7,04	2,87
353,15	8,58	5,62	8,72	2,22
363,15	10,48	6,11	10,70	1,95

Não há diferenças relevantes na medição da solubilidade do ácido nicotínico por um método ou outro. Destacam-se alguns pontos importantes para a seleção da adição por solvente:

- (i) ótima precisão dos dados obtidos em relação a técnica clássica gravimétrica, amplamente utilizada;
- (ii) tempo reduzido em relação ao método de equilíbrio;
- (iii) facilidade de operação. Os cristais não precisam ser removidos de um ponto para outro.



- (iv) sem necessidade de papel filtro, solvente orgânico adicional para remoção da vidraria, bomba de vácuo e estufa para obtenção dos dados.

Também foram realizados ensaios com os demais solventes, selecionando-se para os ensaios três temperaturas para comparação, (293,15; 303,15 e 313,15) K. Ao comparar os valores de solubilidade obtidos com cada técnica e em cada temperatura, o desvio padrão relativo variou de (0,76 a 3,17) %. Os valores são considerados muito satisfatórios, indicando pequenas diferenças entre o método proposto em comparação com a técnica gravimétrica clássica.

#### 4.3 ENSAIOS DE SOLUBILIDADE EM DIFERENTES SOLVENTES

Ao longo do item 4.3 estão os resultados e discussão de todos os dados obtidos em diferentes solventes na solubilização do ácido nicotínico. No Apêndice A, Tabela A.1 expõe as curvas de solubilidade do ácido nicotínico em cada solvente de forma individual. Ao longo da discussão, os dados de solubilidade em cada solvente são representados graficamente apenas quando comparados a literatura existente no solvente estudado. A Figura 4.11 representa os dados de solubilidade de todos os solventes estudados.

##### 4.3.1 Solubilidade em água

Os resultados obtidos para a solubilidade em água estão expostos na Tabela 4.4. A Figura 4.2 expõe graficamente o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em solução aquosa e os valores encontrados nos trabalhos de Piedade; Gonçalves (2012) e Wang; Wang (2004).

A solubilidade do ácido nicotínico é dependente da temperatura. Ótimos valores de R.S.D % foram obtidos. Os maiores desvios ocorreram em temperaturas mais elevadas onde a maior pressão de vapor do sistema prejudica o equilíbrio no momento da abertura do reator encamisado para inserção de solvente. As solubilidades encontradas estão de acordo com os dados disponíveis na literatura

até a temperatura de 343,15 K. Além dos pontos experimentais a cada 10 K, a Figura abaixo exibe pontos experimentais extras exatamente nos valores encontrados na literatura.

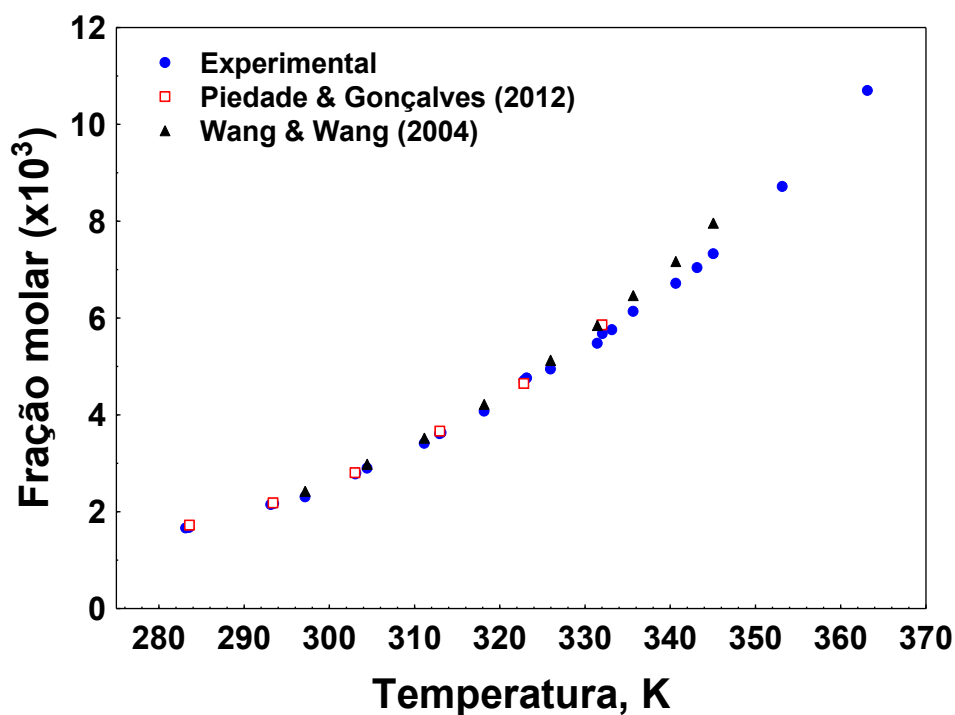
Tabela 4.4 – Massa de ácido nicotínico solubilizada por 1000 g de solvente, fração molar  $10^3x$  e o desvio padrão relativo (%) em função da temperatura.

T (K)	m (g)	$10^3x$	R.S.D (%)	<sup>a</sup> T (K)	<sup>a</sup> $10^3x$
283,15	11,34	$1,65 \pm 0,04$	5,36	283,59	1,721
293,15	14,77	$2,15 \pm 0,03$	3,24	293,41	2,183
303,15	19,18	$2,79 \pm 0,05$	4,07	303,03	2,805
313,15	24,62	$3,63 \pm 0,03$	1,64	312,97	3,655
323,15	31,52	$4,58 \pm 0,10$	4,84	322,83	4,650
333,15	39,67	$5,76 \pm 0,09$	4,47	332,01	5,859
343,15	48,53	$7,04 \pm 0,06$	2,87		
353,15	60,15	$8,72 \pm 0,17$	2,22		
363,15	74,02	$10,70 \pm 0,09$	1,95		

<sup>a</sup> Valor da literatura, Gonçalves, 2012.

<sup>b</sup> As incertezas correspondem ao desvio padrão da média (n=3).

Figura 4.2 - Curva de solubilidade, em fração molar  $10^3x$ , em função da temperatura do ácido nicotínico em solução aquosa.



Fonte: do autor.

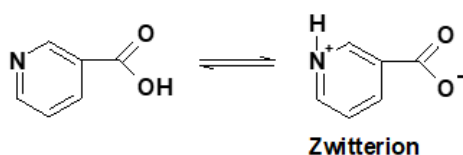
#### 4.3.1.1 Influência do pH em água destilada na solubilidade do ácido nicotínico

O efeito do pH na solubilidade em água foi estudado na faixa de 0,7 a 13,5 a 293,15 K (20 °C) e 313,15 K (40 °C). Para estes ensaios não foram realizados em soluções do tipo tampão. O intuito do estudo não era correlacionar solubilidade do ácido nicotínico como fármaco nesta etapa, e sim, avaliar meramente a sua solubilidade em condições de pH diversas para fins de futuros trabalhos de recristalização e etapa de solubilização para fins de encapsulação/coprecipitação e sua liberação. Em processos de cristalização é desejável manter o sistema com a solubilidade do soluto a ser cristalizado a mais baixa possível, para que a região metaestável seja mais estreita. Se o composto a ser cristalizado for muito solúvel, maiores serão as dificuldades para supersaturar o sistema estudado, conseqüentemente, a sua cristalização.

A  $22 \pm 2$  °C, o ácido nicotínico apresenta  $pK_a = 4,95$  e  $pK_b = 10,45$  (Ambrose; Hughes; Jellinek, 1948). As quantidades de formas carregadas positivamente, negativamente, e a proporção da espécie zwitteriônica depende do pH em que se encontra. Estas cargas positivas e negativas podem auxiliar no aumento da solubilidade em meio aquoso.

O equilíbrio em meio neutro é representado pela Figura 4.3.

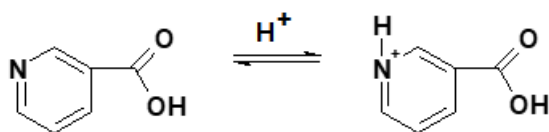
Figura 4.3 - Equilíbrio do ácido nicotínico em condição neutra.



Fonte: do autor.

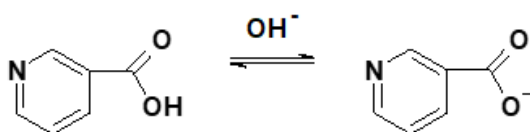
O equilíbrio do ácido nicotínico em meio acidificado é dado pela Figura 4.4.

Figura 4.4 - Equilíbrio do ácido nicotínico em condições ácidas.



Fonte: do autor.

Figura 4.5 - Equilíbrio do ácido nicotínico em condições básicas.

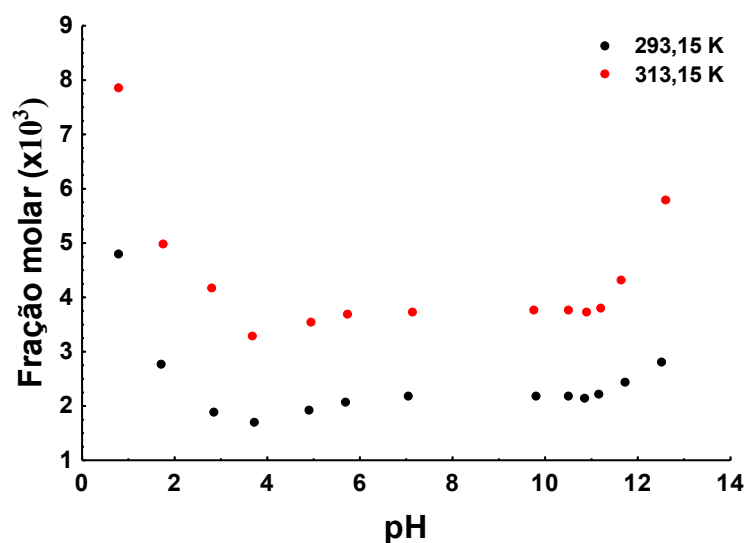


Fonte: do autor.

Através das Figuras 4.3 e 4.4, observa-se que o ácido nicotínico possui uma região básica – anel heterocíclico, recebedora de prótons; e uma região ácida – carboxila, doadora de prótons.

Observa-se na Figura 4.46 que houve uma tendência de a solubilidade do ácido nicotínico ficar praticamente constante entre os valores de pH 5 e 11, os quais são próximos do p<sub>ka</sub> e p<sub>kb</sub>, respectivamente, relatado anteriormente. A solubilidade mais baixa encontrada foi em pH 3,8 nas duas temperaturas. Há elevação da solubilidade após o pH 11.

Figura 4.6 - Curvas de solubilidade do ácido nicotínico em função do pH nas temperaturas de 293,15 K e 313,15 K.



Fonte: do autor.

### 4.3.2 Solubilidade em solventes orgânicos

Para processos envolvendo encapsulação, coprecipitação e micronização, a utilização de solventes orgânicos é amplamente utilizada. É desejável que estes solventes sejam atóxicos ou de mínima toxicidade. Nos processos de coprecipitação utilizando fluidos supercríticos (SCF) as câmaras de precipitação estão disponíveis em volumes variáveis. Quanto maior a câmara, maior solvente pode ser utilizado, entretanto, maior custo com o gás utilizado para ocorrer a precipitação do soluto. Logo, há necessidade de uma relação custo-benefício referente à quantidade do encapsulante e de solvente nos ensaios para se ter uma quantidade de amostra razoável para análises instrumentais.

#### 4.3.2.1 Solubilidade em metanol

A Tabela 4.5 apresenta os dados de solubilidade do ácido nicotínico em função da temperatura. A temperatura de ebulição do metanol é de 337,80 K (64,65 °C) (NIST, 2023a). A temperatura máxima estudada para foi de 323,15 K (50 °C).

Tabela 4.5 - Solubilidade do ácido nicotínico em metanol. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar  $10^3x$  e o desvio padrão relativo (%).

<b>T (K)</b>	<b>m (g)</b>	<b>x</b>	<b><math>10^3x</math></b>	<b>R.S.D (%)</b>
283,15	9,19	0,00238	$2,38 \pm 0,05$	5,06
293,15	14,76	0,00382	$3,82 \pm 0,03$	2,09
303,15	22,72	0,00587	$5,87 \pm 0,09$	3,89
313,15	34,51	0,00890	$8,89 \pm 0,06$	1,54
323,15	50,48	0,0129	$12,95 \pm 0,07$	1,19

As incertezas correspondem ao desvio padrão da média (n=3).

#### 4.3.2.2 Solubilidade em etanol

A Tabela 4.6 apresenta os dados de solubilidade do ácido nicotínico em função da temperatura em etanol. Os resultados são apresentados na forma gráfica na Figura 4.7. A temperatura de ebulição do etanol é de 351,5 K (78,35 °C) (NIST, 2023b) A temperatura máxima estudada foi de 343,15 K (70 °C).

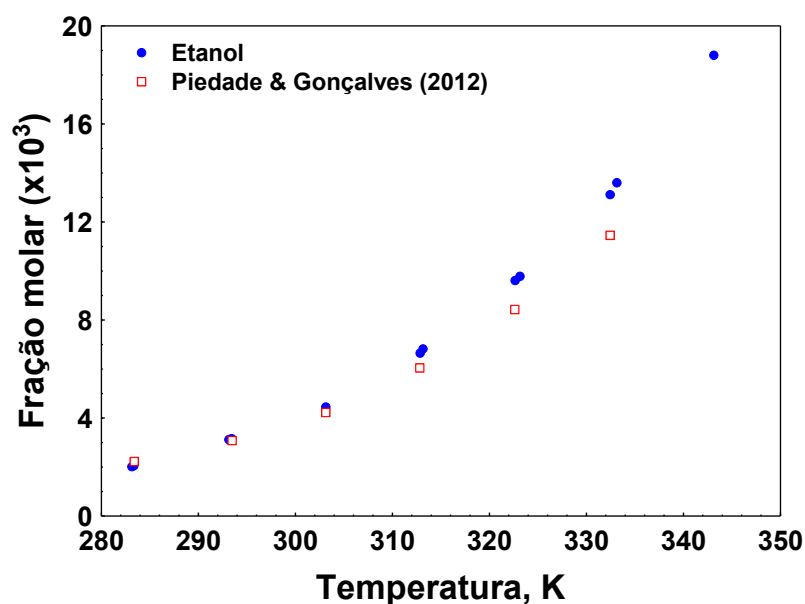
Tabela 4.6 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em etanol. Dados em massa em gramas por 1000 g de solvente, fração molar  $x$  e o desvio padrão relativo (%).

<b>T (K)</b>	<b>m (g)</b>	<b><math>10^3x</math></b>	<b>R.S.D (%)</b>	<b><sup>a</sup>T (K)</b>	<b><sup>a</sup><math>10^3x</math></b>
283,15	5,42	$2,02 \pm 0,04$	3,51	283,38	2,235
293,15	8,38	$3,12 \pm 0,03$	4,54	293,46	3,087
303,15	12,60	$4,68 \pm 0,07$	1,84	303,15	4,234
313,15	18,41	$6,83 \pm 0,06$	1,67	312,83	6,052
323,15	26,45	$9,78 \pm 0,06$	1,27	322,64	8,427
333,15	36,90	$13,60 \pm 0,02$	0,43	332,43	11,465
343,15	51,29	$18,80 \pm 0,02$	0,41		

<sup>a</sup> Valor da literatura, Gonçalves, 2012.

<sup>b</sup> As incertezas correspondem ao desvio padrão da média (n=3).

Figura 4.7 - Curva de solubilidade, em fração molar  $10^3x$ , em função da temperatura do ácido nicotínico em etanol.



Fonte: do autor

#### 4.3.2.3 Solubilidade em *n*-propanol

A Tabela 4.7 apresenta os dados de solubilidade do ácido nicotínico em função da temperatura em *n*-propanol. A temperatura de ebulição do *n*-propanol é de 370,10 K (96,95 °C) (NIST, 2023c). A temperatura máxima estudada foi de 343,15 K (70 °C). A Figura 4.11 expõe os dados graficamente.

Tabela 4.7 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em *n*-propanol. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar  $x$  e o desvio padrão relativo (%).

T (K)	m (g)	$x$	$10^3x$	R.S.D (%)
283,15	3,67	0,00179	$1,79 \pm 0,04$	6,20
293,15	5,87	0,00286	$2,85 \pm 0,07$	3,62
303,15	8,95	0,00435	$4,35 \pm 0,04$	0,84
313,15	13,23	0,00641	$6,41 \pm 0,05$	1,49
323,15	19,10	0,00923	$9,23 \pm 0,06$	0,87
333,15	27,22	0,0131	$13,11 \pm 0,02$	0,46
343,15	38,87	0,0186	$18,62 \pm 0,10$	1,07

As incertezas correspondem ao desvio padrão da média ( $n=3$ ).

#### 4.3.2.4 Solubilidade em propan-2-ol

A Tabela 4.8 apresenta os dados de solubilidade do ácido nicotínico em função da temperatura em propan-2-ol. A temperatura de ebulição do propan-2-ol é de 355,50 K (82,35 °C) (NIST, 2023d). A temperatura máxima estudada foi de 343,15 K (70 °C).

Tabela 4.8 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em propan-2-ol. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar  $x$  e o desvio padrão relativo (%).

<b>T (K)</b>	<b>m (g)</b>	<b>x</b>	<b>10<sup>3</sup> x</b>	<b>R.S.D (%)</b>
283,15	3,65	0,00178	1,78 ± 0,05	4,26
293,15	5,69	0,00276	2,76 ± 0,05	3,96
303,15	8,61	0,00418	4,18 ± 0,04	5,23
313,15	12,73	0,00617	6,17 ± 0,02	1,93
323,15	18,41	0,00890	8,90 ± 0,06	2,38
333,15	25,96	0,0125	12,50 ± 0,11	1,56
343,15	35,95	0,0172	17,20 ± 0,06	1,31

As incertezas correspondem ao desvio padrão da média (n=3).

#### 4.3.2.5 Solubilidade em n-butanol

A Tabela 4.9 apresenta os dados de solubilidade do ácido nicotínico em função da temperatura em butanol. Os resultados são apresentados na forma gráfica na Figura 4.8. A temperatura de ebulição do n-butanol é de 390,60 K (117,5 °C) (NIST, 2023e). A temperatura máxima estudada para fins de solubilidade foi de 353,15 K (80 °C).

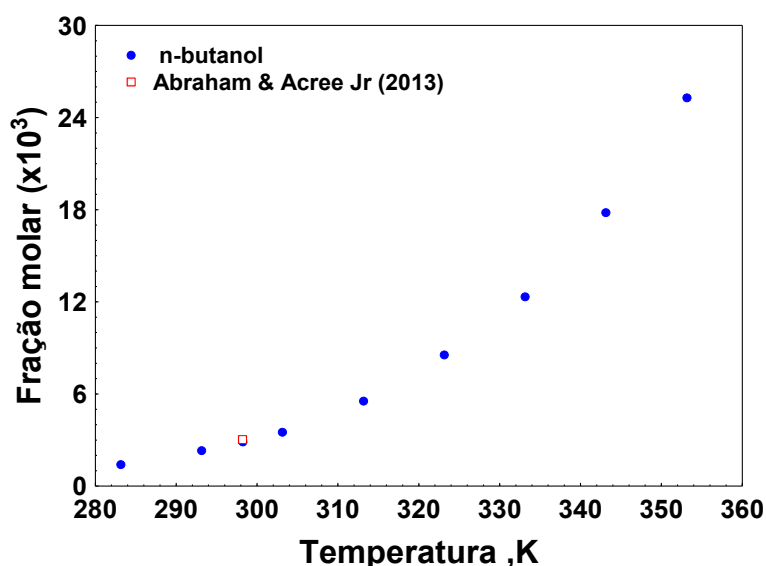


Tabela 4.9 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em n-butanol. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar  $x$  e o desvio padrão relativo (%).

T (K)	m (g)	$x$	$10^3x$	R.S.D (%)
283,15	2,33	0,00140	$1,40 \pm 0,08$	5,77
293,15	3,91	0,00234	$2,34 \pm 0,08$	4,15
303,15	5,86	0,00352	$3,52 \pm 0,05$	3,84
313,15	9,27	0,00554	$5,54 \pm 0,06$	1,89
323,15	14,32	0,00855	$8,55 \pm 0,09$	0,88
333,15	20,74	0,0123	$12,30 \pm 0,08$	2,08
343,15	29,05	0,0171	$17,10 \pm 0,15$	1,00
353,15	43,15	0,0253	$25,30 \pm 0,06$	0,84

As incertezas correspondem ao desvio padrão da média (n=3).

Figura 4.8 - Curva de solubilidade, em fração molar  $10^3x$ , em função da temperatura do ácido nicotínico em n-butanol.



Fonte: do autor.

#### 4.3.2.6 Solubilidade em acetona

A Tabela 4.10 apresenta os dados de solubilidade do ácido nicotínico em função da temperatura em acetona. Os resultados são apresentados na forma gráfica na Figura 4.9. A temperatura de ebulição da acetona é de 329,30 K (56,15 °C) (NIST, 2023f). A temperatura máxima estudada para fins de solubilidade foi de 323,15 K (50 °C).

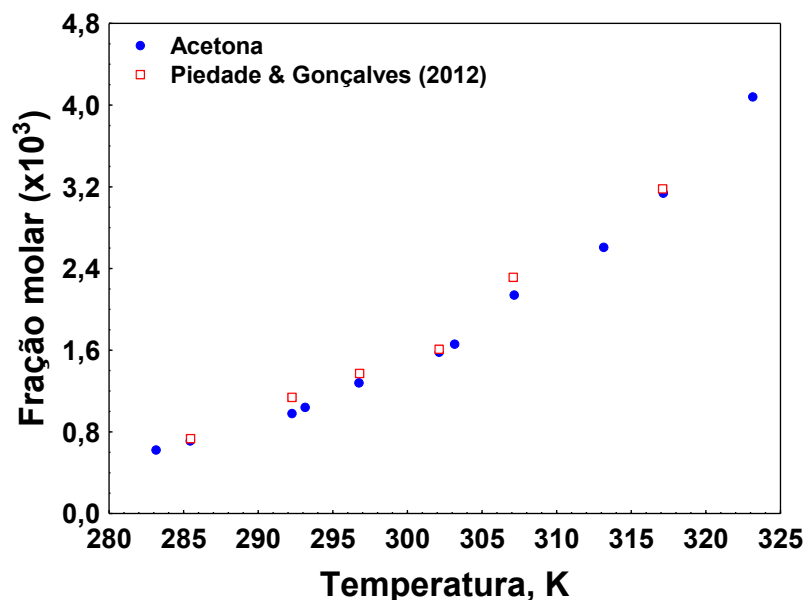
Tabela 4.10 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em acetona. Dados em gramas por 1000 g de solvente, fração molar  $x$  e o desvio padrão relativo (%).

T (K)	m (g)	$10^3x$	R.S.D (%)	<sup>a</sup> T (K)	<sup>a</sup> $10^3x$
283,15	1,32	$0,62 \pm 0,05$	5,87	285,46	0,733
293,15	2,21	$1,04 \pm 0,08$	6,05	292,26	1,139
303,15	3,53	$1,66 \pm 0,05$	5,99	296,80	1,373
313,15	5,56	$2,61 \pm 0,13$	3,92	302,14	1,610
323,15	8,69	$4,08 \pm 0,06$	4,29	307,10	2,314
				317,11	3,180

<sup>a</sup> Valor da literatura, Gonçalves, 2012.

<sup>b</sup> As incertezas correspondem ao desvio padrão da média (n=3).

Figura 4.9 - Curva de solubilidade, em fração molar  $10^3x$ , em função da temperatura do ácido nicotínico em acetona.



Fonte: do autor.

#### 4.3.2.7 Solubilidade em acetato de etila

A Tabela 4.11 apresenta os dados de solubilidade do ácido nicotínico em função da temperatura em acetato de etila. A temperatura de ebulição do acetato de etila é de 350,20 K (77,05 °C) (NIST, 2023g). A temperatura máxima estudada para fins de solubilidade foi de 343,15 K (70 °C).

Tabela 4.11 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em acetato de etila. Dados em massa em gramas por 1000 g de solvente, fração molar  $x$  e o desvio padrão relativo (%).

T (K)	m (g)	$x$	$10^3x$	R.S.D (%)
283,15	4,71	0,000334	$0,34 \pm 0,02$	4,64
293,15	7,68	0,000544	$0,55 \pm 0,01$	4,23
303,15	1,30	0,000932	$0,93 \pm 0,01$	6,01
313,15	20,92	0,001493	$1,49 \pm 0,01$	3,10
323,15	34,46	0,002460	$2,46 \pm 0,02$	3,39
333,15	56,62	0,004021	$4,02 \pm 0,06$	2,56
343,15	84,80	0,006032	$6,03 \pm 0,08$	2,32

As incertezas correspondem ao desvio padrão da média (n=3).

#### 4.3.2.8 Solubilidade em dimetilsulfóxido (DMSO)

A Tabela 4.12 apresenta os dados de solubilidade do ácido nicotínico em função da temperatura em DMSO. Os resultados são apresentados na forma gráfica na Figura 4.10. A temperatura de ebulição do DMSO é de 463,10 K (189,95 °C) (NIST, 2021h). A temperatura máxima estudada para fins de solubilidade foi de 343,15 K (70 °C).

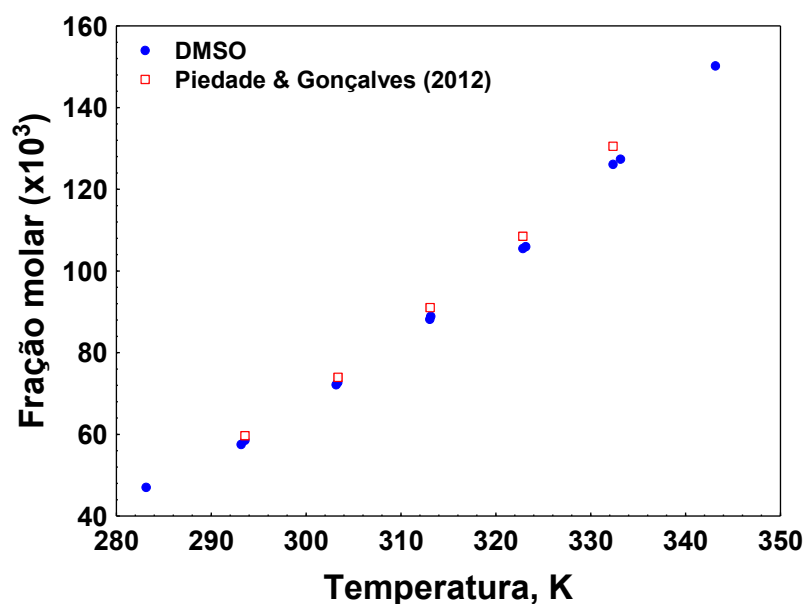
Tabela 4.12 - Solubilidade encontrada do ácido nicotínico em DMSO. Dados em gramas por 100 g de solvente, fração molar  $10^3x$  e o desvio padrão relativo (%).

T (K)	m (g)	$10^3x$	R.S.D (%)	<sup>a</sup> T (K)	$10^3x$
283,15	72,08	$43,77 \pm 0,09$	0,50	293,56	59,66
293,15	96,39	$57,64 \pm 0,13$	0,41	303,38	74,04
303,15	122,67	$72,22 \pm 0,08$	0,51	313,07	91,06
313,15	153,75	$88,90 \pm 0,27$	0,34	322,84	108,52
323,15	188,27	$106,73 \pm 0,22$	0,23	332,36	130,59
333,15	230,15	$127,44 \pm 0,14$	0,44		
343,15	278,49	$150,19 \pm 0,15$	0,20		

<sup>a</sup> Valor da literatura, Gonçalves, 2012.

<sup>b</sup> As incertezas correspondem ao desvio padrão da média (n=3).

Figura 4.10 - Curva de solubilidade, em fração molar  $10^3x$ , em função da temperatura do ácido nicotínico em DMSO.



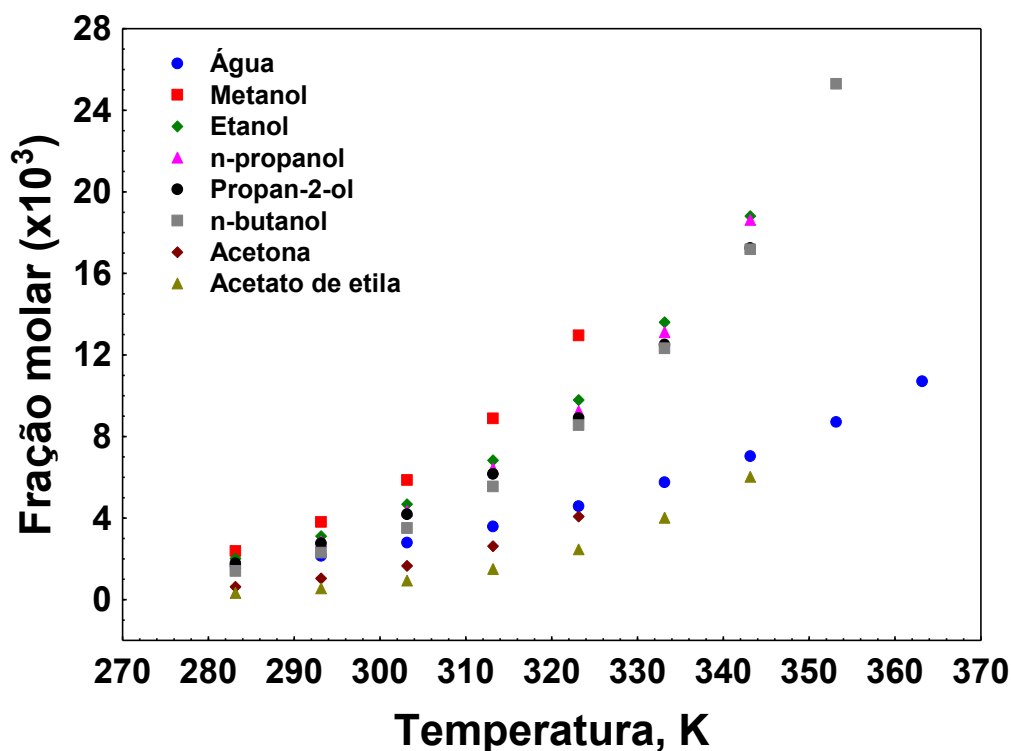
Fonte: do autor.

A Figura 4.11 expõe graficamente as curvas de solubilidade obtidas nos ensaios. A curva de DMSO está exposta na Figura 4.12. A Figura 4.11 está sem este solvente apenas para melhor visualização devido a escala.

Em todos os solventes foi possível observar que o aumento da temperatura acarreta a um aumento na solubilidade do ácido nicotínico. A solubilidade, dada em fração molar, encontrada em ordem decrescente foi:

*DMSO >> metanol > etanol > propanol > propan-2-ol > butanol > água > acetona > acetato de etila.* O DMSO apresenta uma solubilidade ente 8 a 17 vezes maior que o metanol entre 283,15 K a 323,15 K (10 °C a 50 °C). Comparado ao acetato de etila apresenta uma solubilidade ente 43 a 124 vezes maior entre 283,15 K a 363,15 K (10 °C a 70 °C).

Figura 4.11 - Curvas de solubilidade, dado em fração molar  $10^3x$ , do ácido nicotínico nos solventes estudados. A inserção do DMSO está na Figura 4.12.



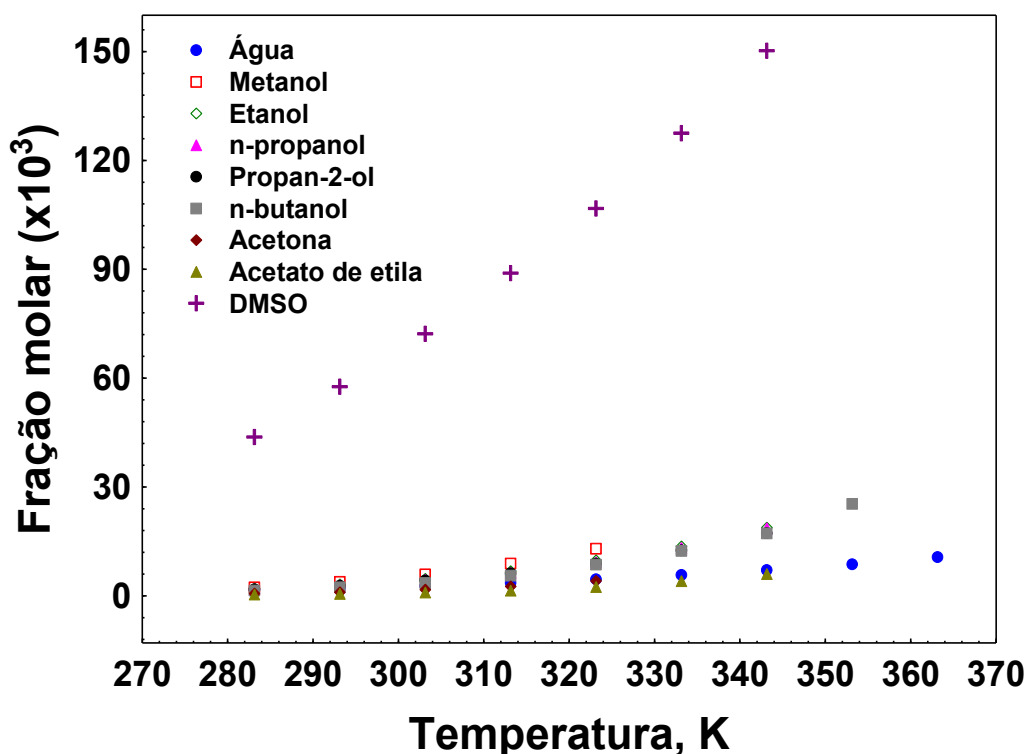
Fonte: do autor.

Se for levado em consideração a massa de solvente capaz de solubilizar o ácido nicotínico teremos a seguinte ordem decrescente:

*DMSO >> metanol > água > etanol > propanol > propan-2-ol > butanol > acetona > acetato de etila.*

Interessante notar que a massa de água é apenas mais eficiente para dissolver o ácido nicotínico em relação a mesma massa de metanol em temperaturas até 293,15 K (20 °C). O que é um indício de que possivelmente a alta constante dielétrica seja fator mais decisivo do que a presença de um carbono do metanol para auxiliar na solubilidade do ácido nicotínico até 20 °C. Entretanto, a partir de 30 °C o metanol possui uma solubilidade por massa de solvente maior que a água, o que nos possibilita a raciocinar de que a influência de uma cadeia carbônica começa a ter maior influência na solubilidade (interação carbono-anel heterocíclico).

Figura 4.12 - Curvas de solubilidade, dado em fração molar  $10^3x$ , do ácido nicotínico nos solventes estudados.



Fonte: do autor.

A diferença é muito significativa para o solvente água entre as duas maneiras de expressar a solubilidade. Para termos uma visão mais didática, 1 000 gramas de água possuem aproximadamente 55,55 mols. Para os demais solventes com a mesma massa os valores seriam de 31,25 mols de metanol, 21,70 mols de etanol, 16,64 mols de n-propanol e de propan-2-ol, 13,49 mols de n-butanol, 17,12 mols de acetona, 11,34 mols de acetato de etila e 12,79 mols de DMSO.

Gonçalves (2012) estudou a solubilidade do ácido nicotínico em acetonitrila, éter dietílico, acetona, água, etanol e em DMSO. A ordem decrescente da solubilidade encontrada foi: DMSO >> etanol > água > acetona > éter dietílico > acetonitrila. Houve uma tendência similar da solubilidade quando comparada a ordem da constante dielétrica e o índice de polaridade. O DMSO é um solvente altamente polar aprótico de estrutura muito similar a acetona, mas a diferença de solubilidade entre ambos é muito alta. O pKa do DMSO é 35 e da acetona é de 20 (Carruthers; Coldham, 2004). Ou seja, o DMSO é um solvente muito mais apto a

receber prótons do ácido nicotínico que a acetona. Logo, a soma dos fatores de uma alta constante dielétrica, uma alta polaridade e ótimo receptor de prótons faz do DMSO o solvente com maior solubilidade para o ácido nicotínico entre os solventes estudados.

Em relação ao tamanho da cadeia carbônica na série homóloga de álcoois observa-se uma diminuição da solubilidade com o aumento da cadeia carbônica. O efeito indutivo do aumento da cadeia carbônica diminui a disponibilidade dos álcoois realizarem ligações de hidrogênio com o ácido nicotínico. Resultado similar encontrado no trabalho de Galvão (2020) ao estudar a solubilidade do ácido cítrico em soluções alcoólicas. Concluiu-se que o ácido tinha maior interação com cadeias menores de álcoois. Considerando o desvio padrão, a diferença da solubilidade encontrada para o n-propanol e propan-2-ol são muito pequenas, principalmente em temperaturas menores que 313, 15 K. Resultado coerente ao se comparar os valores dos dois solventes para a constante dielétrica, momento dipolar e índice de polaridade.

Abraham e Acree Jr (2013) encontraram um valor de solubilidade de 0,0030, em termos da fração molar do ácido nicotínico em n-butanol (pureza 0,998), em 298,20 K. Os autores do presente trabalho encontraram um valor de 0,0029, em 298,25 K (desvio de 4,95%). Hamedi, Pison e Grolier (2007), estudaram composições ternárias por calorimetria de titulação isotérmica (ITC), e encontraram uma solubilidade do ácido nicotínico de 0,0364 e 0,0745, expressa em fração molar a 303,15 K, em água e etanol, respectivamente. Esses valores são uma ordem de grandeza superior aos relatados no presente trabalho e nos artigos disponíveis na literatura (Piedade; Gonçalves, 2012; Wang; Wang, 2004).

O solvente que apresentou menor solubilidade para o ácido nicotínico foi o acetato de etila. Apesar de ser um composto ótimo receptor de prótons e polaridade similar aos álcoois, pesa o fato de possuir a mais baixa constante dielétrica entre os solventes estudados.

### 4.3.3 Solubilidade em mistura de solventes

Realizaram-se ensaios de solubilidade em soluções compostas por dois solventes, a saber:

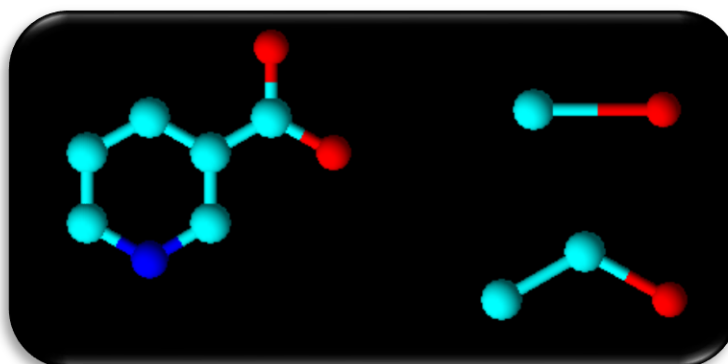
- Metanol e Acetona (MeOH/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>);
- Etanol e Acetona (EtOH/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>);
- n-Propanol e Acetona (PrOH/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>);
- Propan-2-ol e Acetona (Pr-2-OH/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>);
- Metanol e DMSO;
- Etanol e DMSO;
- Propan-2-ol e DMSO;
- Acetona e DMSO;
- Etanol e Metanol.

O uso de um segundo solvente pode ser tornar interessante caso se deseje diminuir a solubilidade do ácido nicotínico na câmara de precipitação. Além disso, conhecer a composição da solução para se trabalhar em um volume diminuto de 25 a 30 mL é fundamental para ter um norte da quantidade de gás CO<sub>2</sub> que será usada em cada ensaio e o possível rendimento de precipitado para realizar todas as análises necessárias, as quais algumas são destrutivas.

Observa-se no conjunto de imagens da Figura 4.14 que houve uma tendência de aumento da solubilidade do ácido nicotínico com o aumento da fração mássica do solvente puro em que este ácido possui maior solubilidade. Um caso interessante foi a curva de solubilidade na mistura de metanol/etanol. Observa-se um aumento da solubilidade com a inserção de 25% em massa de etanol em relação à solubilidade em metanol puro.



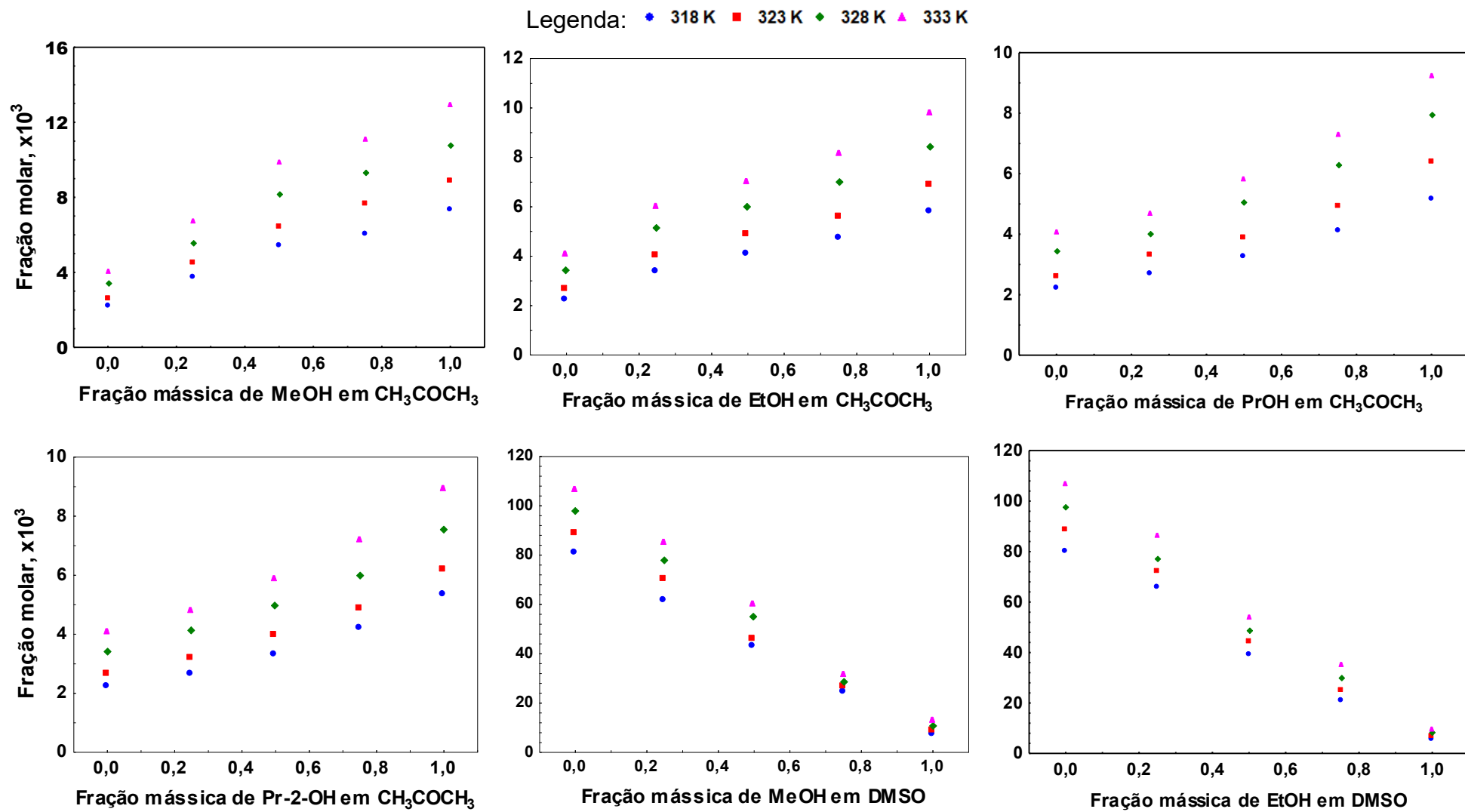
Figura 4.13 – Grupos hidrofílicos em vermelho e azul capazes de realizar ligações de hidrogênio entre as moléculas estudadas.

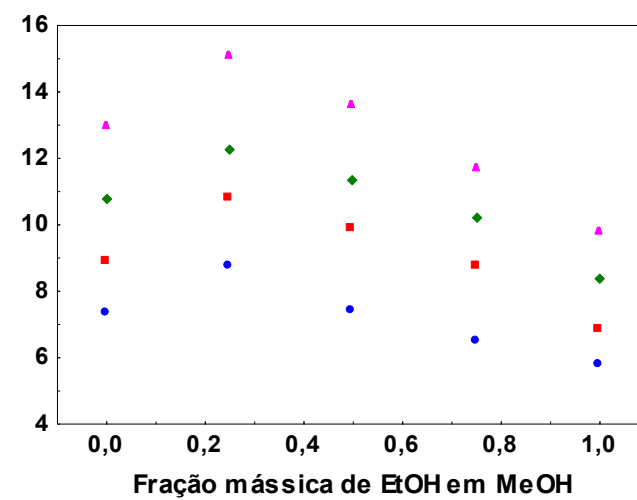
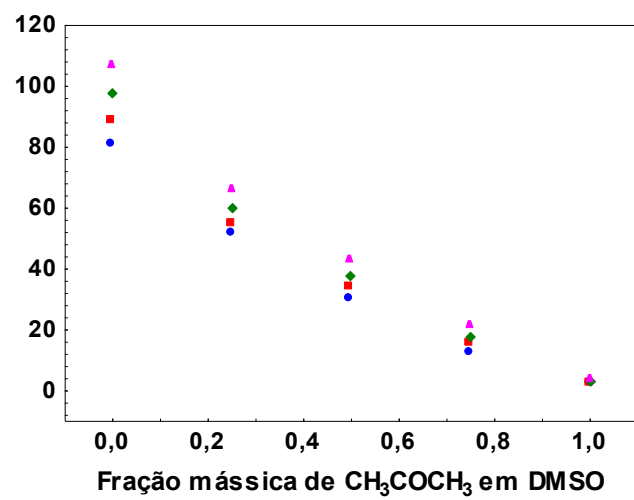
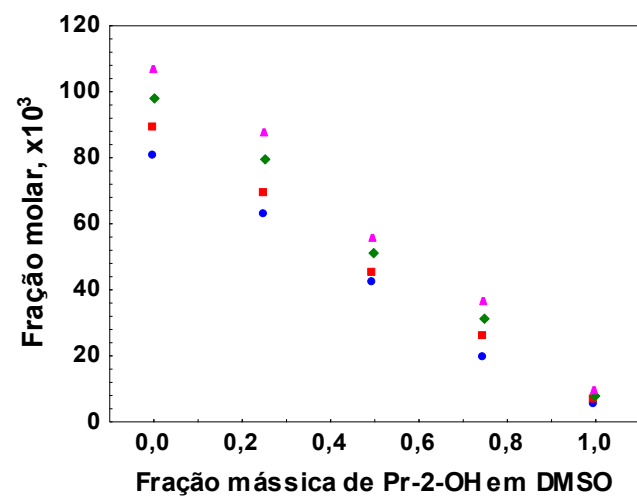


Fonte: do autor.

Uma explicação é o aumento das forças intermoleculares entre os dois solventes e o ácido nicotínico. Têm-se dois grupos hidrofílicos no ácido (nitrogênio e grupamento carboxílico) e os grupamentos hidrofílicos das hidroxilas nos álcoois. Estes grupamentos realizam ligações de hidrogênio com os dois álcoois e soma-se ao fato das regiões apolares das cadeias carbônicas dos álcoois com o anel piridínico do ácido nicotínico. Essa mistura de forças intermoleculares (ligações de hidrogênio e dipolo induzido) traz uma sinergia entre moléculas aumentando a solubilidade do ácido nicotínico nas proporções estudadas de 25 e 50%. No Apêndice B estão os valores de solubilidade do ácido nicotínico, dado em fração molar, em função da temperatura e composição da solução m/m (%).

Figura 4.14 - Curvas de solubilidade do ácido nicotínico em misturas binárias de solventes.





Fonte: do autor.

#### 4.4 CARACTERIZAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO E SOLUBILIDADE IDEAL

Para utilizar a Equação (2.10) com o objetivo de determinar a solubilidade ideal do ácido nicotínico e, conseqüentemente, o solvente que mais se aproxima da idealidade de solubilidade através dos valores de coeficiente de atividade, necessita-se conhecer a temperatura e entalpia de fusão do ácido nicotínico.

Logo, recristalizou-se o ácido nicotínico em cada solvente e as amostras foram analisadas em um DSC NETZSCH 3500 SIRIUS. Os parâmetros das recristalizações para estes ensaios estão expostos na Tabela 4.13. A taxa de resfriamento utilizada foi de aproximadamente 0,5 °C por minuto.

Tabela 4.13 - Dados das recristalizações realizadas para obtenção das entalpias e temperaturas de fusão do ácido nicotínico.

<b>Solvente</b>	<b>T<sub>aq</sub> (K)</b>	<b>T<sub>sat</sub> (K)</b>	<b>T<sub>n</sub> (K)</b>	<b>T<sub>fus</sub> (K)</b>
Água	323,15	313,15	292,55	283,15
Metanol	323,15	313,15	307,55	283,15
Etanol	323,15	313,15	306,05	283,15
n-propanol	323,15	313,15	305,85	283,15
Propan-2-ol	323,15	313,15	304,65	283,15
n-butanol	323,15	313,15	298,95	283,15
Acetona	323,15	313,15	296,35	283,15
DMSO	323,15	313,15	301,55	283,15

Onde T<sub>aq</sub> é a temperatura de aquecimento; T<sub>sat</sub> é a temperatura de saturação; T<sub>n</sub> é a temperatura de nucleação e T<sub>fus</sub> é a temperatura final do experimento.

A avaliação da pureza por DSC pode ser realizada pelo simples acompanhamento visual da curva DSC, observando a presença dos eventos térmicos característicos do composto (Oliveira; Yoshida; Gomes, 2011). Schnitzler et al. (2001) relataram a caracterização e avaliação de pureza de fármacos utilizando DSC na avaliação de matérias-primas, demonstrando que, em alguns casos, uma simples análise visual da curva de DSC pode indicar a presença da fusão de um contaminante. A Tabela 4.14 expõe os resultados obtidos das temperaturas e entalpias de fusão do ácido nicotínico recristalizado em diversos solventes.

O menor valor obtido para a temperatura de fusão foi para o propan-2-ol e para a entalpia de fusão foi para a acetona. A diferença entre os extremos foi de 0,41% para a temperatura de fusão, e 5,03% para a entalpia de fusão. Maiores valores de entalpia de fusão, de um mesmo cristal, são indicativos de maior cristalinidade (Alkaeva; Andrushkevich, 1998). Não é de conhecimento do autor valores de temperatura e entalpia de fusão para cristais formados em outros solventes orgânicos para fins de comparação. Em todas as curvas, houve um pico endotérmico a uma temperatura (*onset*) de  $\approx 454$  K. Este pico deriva de uma transição de fase sólido-sólido reversível.

Tabela 4.14 - Valores de entalpia molar de fusão e de transição de fase ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), temperatura de fusão (K) e de transição de fase (K), e capacidade calorífica a pressão constante ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ) do ácido nicotínico fundido.

Solvente	$T_{\text{fus}}$ (K)		$\Delta_{\text{fus}}H$ ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	$T_{\text{fus}}$ (K)		$\Delta_{\text{fus}}H$ ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
	$T_{\text{on}}$	$T_{\text{max}}$		$T_{\text{on}}$	$T_{\text{max}}$	
Material Inicial	$510,1 \pm 0,4$	$512,0 \pm 0,5$	$27,3 \pm 0,1$			
Água	$509,7 \pm 0,4$	$512,6 \pm 0,8$	$27,8 \pm 0,2$	$507,3 \pm 0,9^a$	$510,4 \pm 0,5^a$	$27,6 \pm 0,1^a$
				$508,95^b$	$510,45^b$	$30,0^c$
				$509,10^d$		$27,57^d$
				$507,66 \pm 0,04^e$	$510,42 \pm 0,03^e$	$27,56 \pm 0,03^e$
Metanol	$508,5 \pm 0,3$	$512,7 \pm 0,4$	$26,9 \pm 0,2$			
Etanol	$509,2 \pm 0,5$	$512,2 \pm 0,6$	$26,6 \pm 0,1$	$505,3 \pm 2,1^a$	$509,0 \pm 1,6^a$	$27,4 \pm 0,6^a$
n-propanol	$509,0 \pm 0,3$	$512,8 \pm 0,2$	$27,1 \pm 0,1$			
Propan-2-ol	$508,1 \pm 0,3$	$512,5 \pm 0,3$	$26,9 \pm 0,1$			
n-butanol	$508,3 \pm 0,3$	$512,1 \pm 0,2$	$27,0 \pm 0,2$			
DMSO	$510,2 \pm 0,6$	$511,7 \pm 0,5$	$27,6 \pm 0,2$	$505,1 \pm 1,9^a$	$509,4 \pm 0,6^a$	$27,2 \pm 0,3^a$
Acetona	$508,3 \pm 0,4$	$513,1 \pm 0,9$	$26,4 \pm 0,1$	$507,0 \pm 1,0^a$	$509,4 \pm 0,6^a$	$26,8 \pm 0,4^a$
Acetato de etila	$509,9 \pm 0,3$	$513,5 \pm 0,2$	$27,1 \pm 0,1$			

<sup>a</sup> Golçalves e Piedade, 2012. <sup>b</sup> Alkaeva e Andrushkevich, 1998.

<sup>c</sup> Allan et al., 1989 <sup>d</sup> Wang et al., 2003.

<sup>e</sup> Gonçalves, Rego e Piedade, 2011.

Experimentos realizados a nível do mar. As incertezas correspondem aos erros padrão da média do número de réplicas ( $n=3$ ) das análises realizadas.

Tabela 4.15 - Valores de entalpia molar de transição de fase ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), temperatura de transição de fase (K) e capacidade calorífica a pressão constante ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ) do ácido nicotínico.

Solvente	$\Delta_{\text{trs}}H$ ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta_{\text{trs}}H$ ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	$T_{\text{trs}}$ (K)		<sup>a</sup> $T_{\text{trs}}$ (K)		$\Delta_{\text{fus}}C_p$ ( $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
			$T_{\text{on}}$	$T_{\text{max}}$	$T_{\text{on}}$	$T_{\text{max}}$	
Material inicial	$0,84 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,09^a$	$454,0 \pm 0,1$	$455,7 \pm 0,1$	$453,2 \pm 0,3^a$	$455,7 \pm 0,3^a$	$25,1 \pm 1,1$
Água	$0,92 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,08^a$	$453,7 \pm 0,1$	$455,8 \pm 0,1$	$453,5 \pm 0,3^a$	$456,5 \pm 0,6^a$	$29,6 \pm 0,8$
		$0,81^b$			$451,4^b$	$452,4^b$	
Metanol	$0,98 \pm 0,04$		$454,8 \pm 0,2$	$456,5 \pm 0,4$			$31,2 \pm 1,5$
Etanol	$1,12 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,04^a$	$453,8 \pm 0,1$	$455,9 \pm 0,2$	$453,3 \pm 0,3^a$	$455,5 \pm 0,4^a$	$35,6 \pm 1,1$
n-propanol	$1,10 \pm 0,08$		$454,8 \pm 0,1$	$456,4 \pm 0,1$			$33,7 \pm 1,4$
Propan-2-ol	$1,23 \pm 0,04$		$454,4 \pm 0,1$	$456,3 \pm 0,1$			$31,7 \pm 1,0$
n-butanol	$1,28 \pm 0,09$		$453,9 \pm 0,1$	$455,7 \pm 0,1$			$32,9 \pm 1,8$
DMSO	$1,17 \pm 0,05$	$1,45 \pm 0,08^a$	$455,1 \pm 0,2$	$456,8 \pm 0,2$	$453,3 \pm 0,4^a$	$455,7 \pm 0,1^a$	$28,6 \pm 1,6$
Acetona	$1,06 \pm 0,04$	$1,34 \pm 0,09^a$	$454,0 \pm 0,1$	$455,8 \pm 0,2$	$453,6 \pm 0,1^a$	$455,9 \pm 0,2^a$	$27,5 \pm 1,7$
Acetato de etila	$1,31 \pm 0,08$		$454,4 \pm 0,2$	$456,5 \pm 0,3$			$27,5 \pm 1,2$

<sup>a</sup> Golçalves e Piedade, 2012.

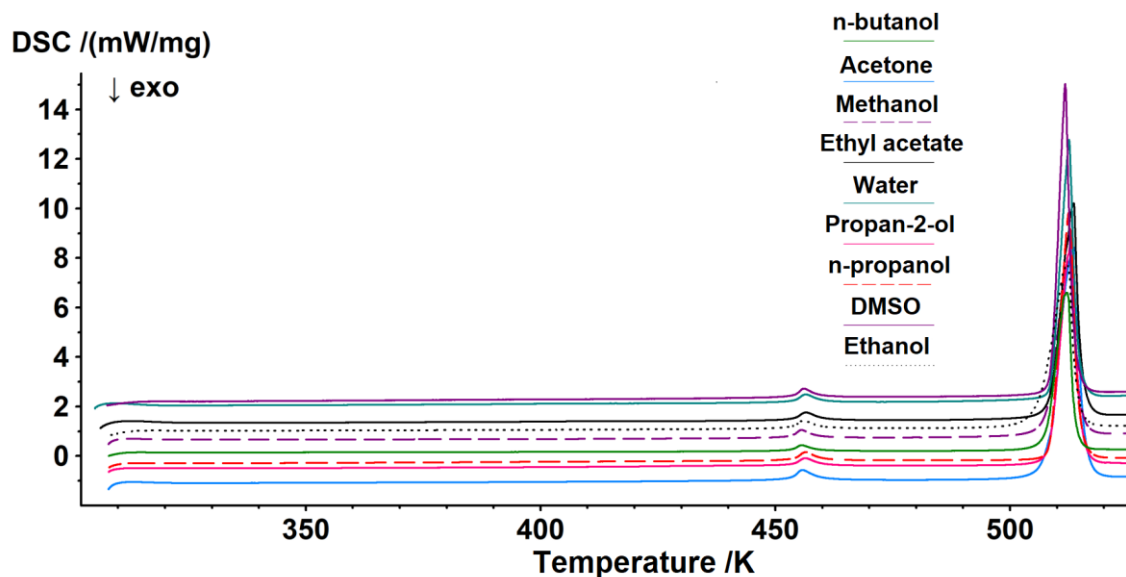
<sup>b</sup> Alkaeva e Andrushkevich, 1998.

<sup>c</sup> Wang et al., 2003.

<sup>d</sup> Gonçalves, Rego e Piedade, 2011. <sup>e</sup> Experimentos realizados a nível do mar.

As incertezas correspondem aos erros padrão da média do número de réplicas ( $n=3$ ) das análises realizada.

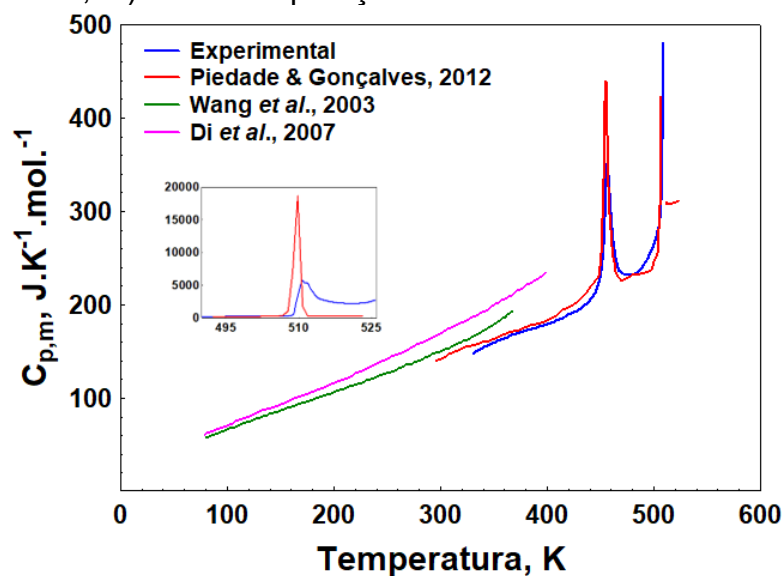
Figura 4.15 - Termogramas de DSC das recristalizações do ácido nicotínico em diferentes solventes.



Fonte: do autor (Software Proteus Thermal Analysis 8.02).

Determinou-se a capacidade calorífica do ácido nicotínico conforme recebido pelo fabricante na faixa de temperatura de (326,6 a 525,8) K e comparou-se com a literatura (Di et al., 2007; Piedade; Gonçalves, 2012; Wang et al., 2003).

Figura 4.16 - Valores de capacidade calorífica obtidos na faixa de  $T = (329,60$  a  $525,80)$  K em comparação com outros três estudos.



Fonte: do autor.



A partir dos dados das Tabelas 4.14 e 4.15 e da Equação (2.10), a solubilidade ideal e os coeficientes de atividade foram calculados sob condições saturadas para os diferentes solventes estudados. Neste trabalho, o valor utilizado para o cálculo da Equação (2.10) foi da entalpia e temperatura de fusão obtida na recristalização do ácido nicotínico em cada solvente. Na literatura, encontra-se a utilização da entalpia do composto puro, proveniente da literatura e não obtido experimentalmente, como nos trabalhos de Pacheco, Manrique e Martínez (2007). Utilizado  $\Delta_{\text{fus}}H$  e  $T_{\text{fus}}$  do composto puro, mas obtido experimentalmente (Azmad et al., 2018) e utilizado  $\Delta_{\text{fus}}H$  e  $T_{\text{fus}}$  como a média das recristalizações em cada solvente estudado (Gonçalves, 2012). A entalpia e temperatura de fusão é uma propriedade intrínseca do composto puro. Este trabalho utilizou um soluto com 98% de pureza, segundo o fabricante. O efeito do solvente com um soluto de 98% de pureza influência nas interações soluto-solvente-impureza e, conseqüentemente, na cristalinidade do precipitado.

Para enriquecer esta discussão e a lacuna existente na literatura, a Tabela 4.16 expõe os valores de solubilidade ideal e os coeficientes de atividade calculados neste trabalho, e comparados com os valores utilizando a entalpia e temperatura de fusão do composto puro. Para os solventes água, butanol e acetato de etila os desvios dos coeficientes de atividade utilizando os parâmetros termodinâmicos do solvente puro em relação ao valor proposto deste trabalho foram menores aos valores dos mesmos parâmetros utilizando a média entre os nove solventes. O oposto ocorreu com os solventes metanol, n-propanol, propano-2-ol e acetona. Para os solventes etanol e DMSO os valores entre as três propostas foram discrepantes ao ponto de serem obtidos desvios maiores de 20% em relação aos valores de  $\gamma$  calculados com os parâmetros  $\Delta_{\text{fus}}H$  e  $T_{\text{fus}}$  obtidos em cada solvente.

Os valores de  $\ln \gamma_{NA}$  foram plotados em função da temperatura (Figura 4.17) de acordo com a Equação (4.1) (Wang; Wang, 2004).  $A$  e  $B$  são obtidos por regressão multilinear (Tabela 4.17).

$$\ln \gamma_{NA} = A + \frac{B}{T} \quad (4.1)$$

Tabela 4.16 - Valores de solubilidade experimental ( $10^3x$ ) e ideal, ( $10^3x, i$ ); e coeficiente de atividade ( $\gamma$ ) do ácido nicotínico em diferentes solventes. A Tabela expõe a comparação dos valores obtidos em função da origem do  $\Delta_{fus}H$  e  $T_{fus}$ .

<b>Água</b>							
		<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H, T_{fus}</math></b>			<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H, T_{fus}</math></b>		
		De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes	De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes
<b>T (K)</b>	<b><math>10^3x</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>
283,15	1,65	9,63	9,54	11,20	5,82	5,76	6,76
293,15	2,15	13,28	13,23	15,27	6,16	6,14	7,08
303,15	2,79	18,01	18,02	20,47	6,44	6,44	7,32
313,15	3,58	24,02	23,85	27,04	6,69	6,64	7,53
323,15	4,58	31,60	30,66	35,24	6,89	6,68	7,68
333,15	5,76	41,02	39,00	45,36	7,11	6,79	7,86
343,15	7,04	55,61	50,42	57,70	7,47	7,15	8,19
353,15	8,71	66,71	65,51	72,64	7,65	7,51	8,33
363,15	10,38	83,74	83,80	90,52	7,82	7,83	8,45
<b>Metanol</b>							
283,15	2,38	11,85	9,53	11,21	4,98	4,00	4,70
293,15	3,95	16,07	13,68	15,79	4,20	3,46	3,99
303,15	5,96	21,45	18,31	20,80	3,65	3,07	3,49
313,15	8,89	28,21	24,16	27,07	3,17	2,72	3,04

323,15	12,95	36,61	31,87	35,27	2,84	2,46	2,72
<b>Etanol</b>							
<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H</math>, <math>T_{fus}</math></b>				<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H</math>, <math>T_{fus}</math></b>			
		De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes	De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes
<b>T (K)</b>	<b><math>10^3x</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>
283,15	2,02	13,69	9,55	11,21	6,77	4,72	5,54
293,15	3,12	18,25	13,24	15,38	5,84	4,24	4,89
303,15	4,68	23,99	18,04	20,49	5,12	3,84	4,37
313,15	6,83	31,14	24,16	27,07	4,56	3,53	3,96
323,15	9,78	39,27	31,88	35,28	4,07	3,25	3,60
333,15	13,60	50,64	41,48	45,41	3,72	3,05	3,34
343,15	18,80	63,57	53,30	57,77	3,38	2,83	3,07
<b>n-propanol</b>							
283,15	1,79	11,90	9,55	11,21	6,65	5,33	6,26
293,15	2,86	16,08	13,27	15,28	5,63	4,64	5,34
303,15	4,35	21,39	18,04	20,49	4,91	4,14	4,70
313,15	6,42	28,07	24,16	27,07	4,37	3,76	4,21
323,15	9,23	36,37	31,88	35,28	3,93	3,45	3,82

333,15	13,11	46,56	41,48	45,41	3,55	3,16	3,46
343,15	18,62	58,97	53,30	57,77	3,17	2,86	3,10
<b>Propan-2-ol</b>							
<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H</math>, <math>T_{fus}</math></b>				<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H</math>, <math>T_{fus}</math></b>			
		De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes	De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes
<b>T (K)</b>	<b><math>10^3x</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>
283,15	1,78	11,59	9,55	11,21	6,51	5,37	6,30
293,15	2,77	15,75	13,24	15,28	5,68	4,78	5,52
303,15	4,18	21,06	18,04	20,49	5,03	4,31	4,89
313,15	6,17	27,75	24,16	27,07	4,49	3,91	4,38
323,15	8,90	36,09	31,88	35,28	4,05	3,57	3,96
333,15	12,51	46,37	41,48	45,41	3,71	3,31	3,62
343,15	17,24	58,91	53,30	57,77	3,41	3,09	3,35
<b>n-butanol</b>							
283,15	1,40	10,51	9,87	11,57	7,50	7,03	8,25
293,15	2,31	14,45	13,44	15,49	6,25	5,82	6,70
303,15	3,52	19,52	18,56	21,07	5,54	5,28	5,98
313,15	5,54	25,96	24,81	27,78	4,68	4,47	5,00

323,15	8,55	34,04	32,66	36,12	3,98	3,82	4,22
<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H</math>, <math>T_{fus}</math></b>				<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H</math>, <math>T_{fus}</math></b>			
		De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes	De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes
<b>T (K)</b>	<b><math>10^3x</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>
333,15	12,33	44,05	42,42	46,40	3,57	3,44	3,76
343,15	17,18	56,33	54,40	58,93	3,27	3,17	3,43
353,15	25,30	71,24	68,94	74,04	2,82	2,72	2,93
<b>Acetona</b>							
283,15	0,64	11,71	9,55	11,22	18,76	15,29	17,95
293,15	1,04	15,97	13,24	15,38	15,30	12,69	14,64
303,15	1,66	21,41	18,04	20,49	12,88	10,85	12,32
313,15	2,62	28,28	24,18	27,07	10,80	9,23	10,34
323,15	4,08	36,83	31,88	35,28	9,01	7,80	8,64
<b>Acetato de etila</b>							
283,15	0,33	9,70	9,55	11,21	28,99	28,31	33,24
293,15	0,54	13,51	13,31	15,36	24,59	24,23	27,96
303,15	0,93	18,34	20,96	23,81	19,68	22,48	25,54
313,15	1,49	24,50	24,17	27,08	16,39	16,17	18,11
323,15	2,46	32,26	31,88	35,20	13,11	12,96	14,31

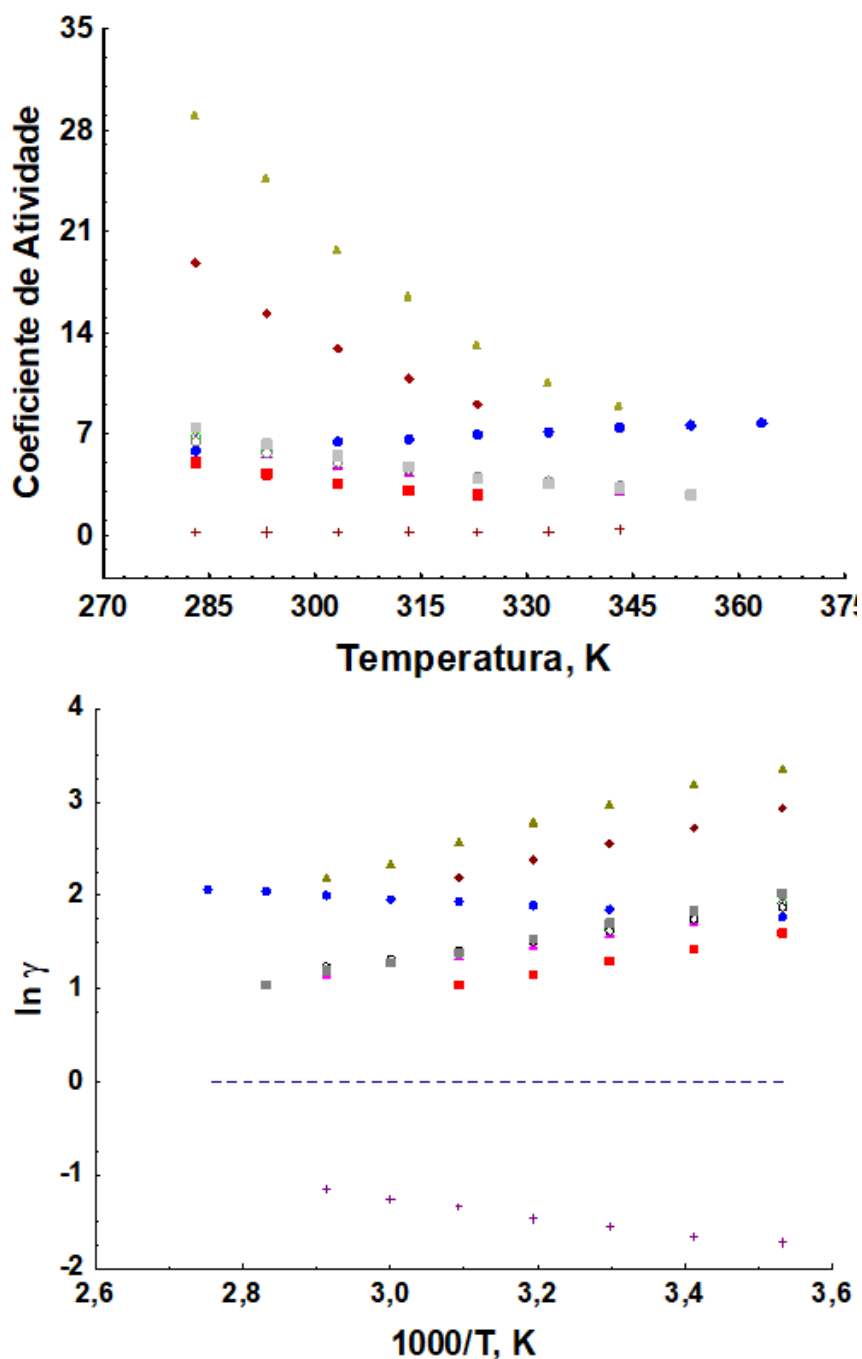
333,15	4,01	41,90	41,53	45,46	10,44	10,35	11,33
		<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H</math>, <math>T_{fus}</math></b>			<b>Origem dos valores de <math>\Delta_{fus}H</math>, <math>T_{fus}</math></b>		
		De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes	De cada solvente	Do composto puro	Média dos solventes
<b>T (K)</b>	<b><math>10^3x</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>10^3x, i</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>
343,15	6,03	53,76	53,30	57,77	8,91	8,83	9,58
<b>DMSO</b>							
283,15	43,74	7,74	10,01	11,75	0,17	0,23	0,26
293,15	57,64	10,95	13,25	15,28	0,19	0,23	0,26
303,15	72,22	15,18	18,04	20,49	0,21	0,25	0,28
313,15	88,90	20,69	24,08	27,07	0,23	0,27	0,30
323,15	106,73	27,72	31,85	35,29	0,26	0,29	0,33
333,15	127,44	36,60	41,48	45,41	0,29	0,32	0,35
343,15	150,19	47,66	53,30	57,76	0,32	0,35	0,39

Tabela 4.17 - Parâmetros da Equação (4.1) e os coeficientes de correlação ( $R^2$ ).

<b>Solvente</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b><math>R^2</math></b>
Água	3,119	-382,735	0,9967
Metanol	-3,029	1311,220	0,9992
Etanol	-2,046	1117,772	0,9995
n-propanol	-2,262	1172,456	0,9992
Propan-2-ol	-1,797	1034,798	0,9993
Butanol	-2,804	1361,595	0,9978
Acetona	-2,951	1665,124	0,9992
Acetato de etila	-3,524	1964,112	0,9967
DMSO	-1,621	958,256	0,9952

Figura 4.17 – Gráficos do coeficiente de atividade em função da temperatura e do logaritmo natural do coeficiente de atividade em função da temperatura para os solventes estudados.  $\ln \gamma \approx 1$ ,  $\gamma=1$  (solubilidade ideal).

◆ Água    ■ Metanol    ○ Etanol    ▲ n-propanol    ◊ Propan-2-ol    ■ n-butanol    ◆ Acetona  
 ▲ Acetato de etila    + DMSO    ..... Ideal



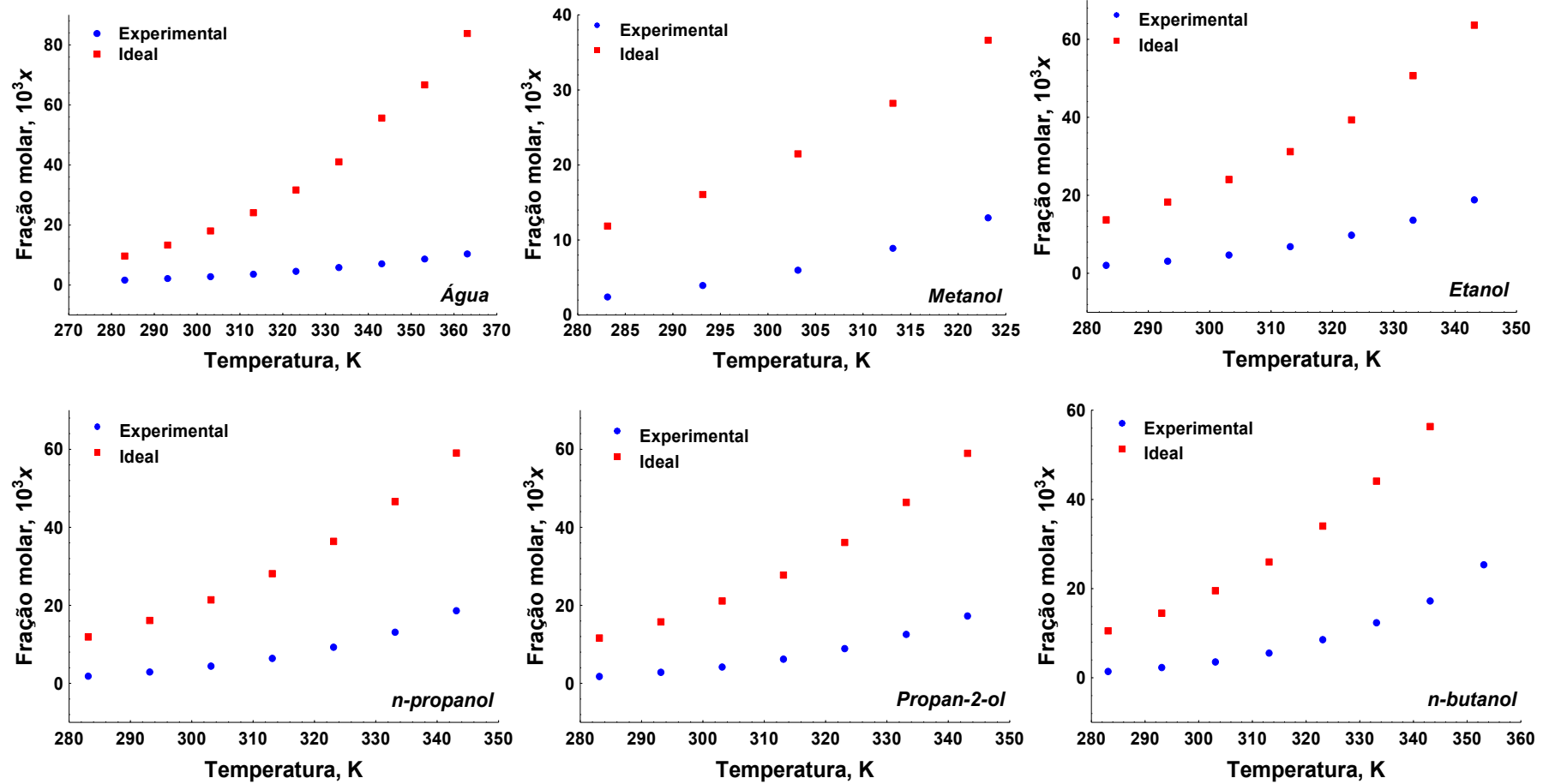
Fonte: do autor.

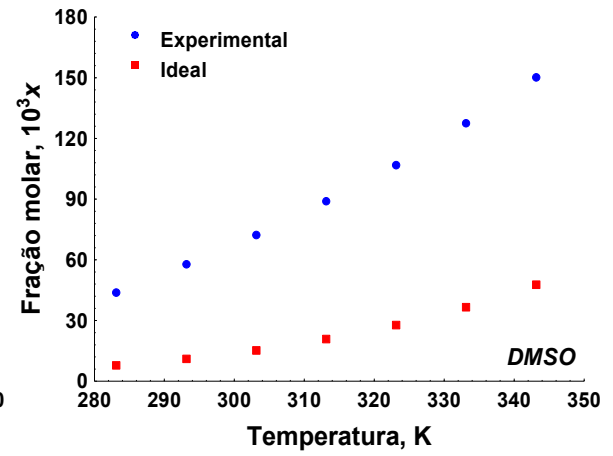
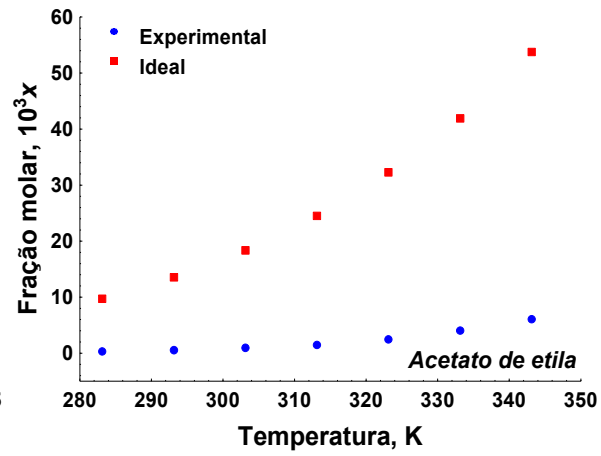
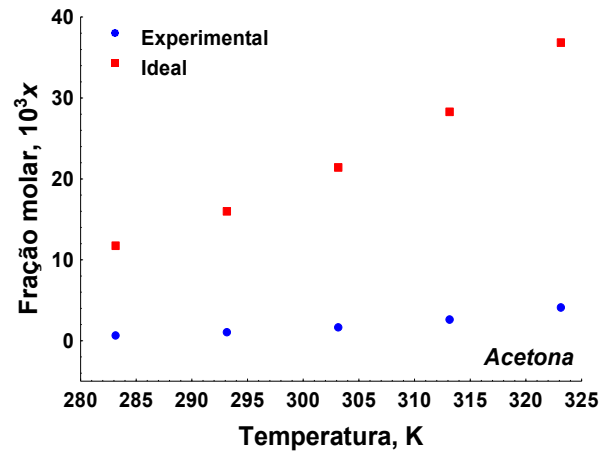


O coeficiente de atividade mede o comportamento (desvio) da idealidade de uma mistura. Geralmente, valores de coeficiente de atividade menores que 1 indicam interações fortes entre moléculas polares, resultando em um aumento da solubilidade do composto quando comparado à solubilidade ideal, necessitasse-se de mais energia para separar estas moléculas da mistura. O oposto é frequentemente encontrado quando o coeficiente de atividade é maior que 1 entre moléculas apolares. Tem-se a tendência de que valores quando se aproximam de 1, aumentam as interações polares (Myerson, 2002). Observa-se na Figura 4.15 que os álcoois possuem coeficientes de atividade próximos entre si. Em acetona e acetato de etila, solventes que menos solubilizaram o ácido nicotínico, como esperado, apresentaram os maiores coeficientes de atividade.

Com os valores de coeficiente definidos, podemos encontrar as curvas de solubilidade ideal e compará-las com as curvas de solubilidade experimentais. A Figura 4.18 expõe estes dados de todos os solventes.

Figura 4.18 - Solubilidade, dada em fração molar,  $10^3x$ , dos valores experimentais em comparação a solubilidade ideal.



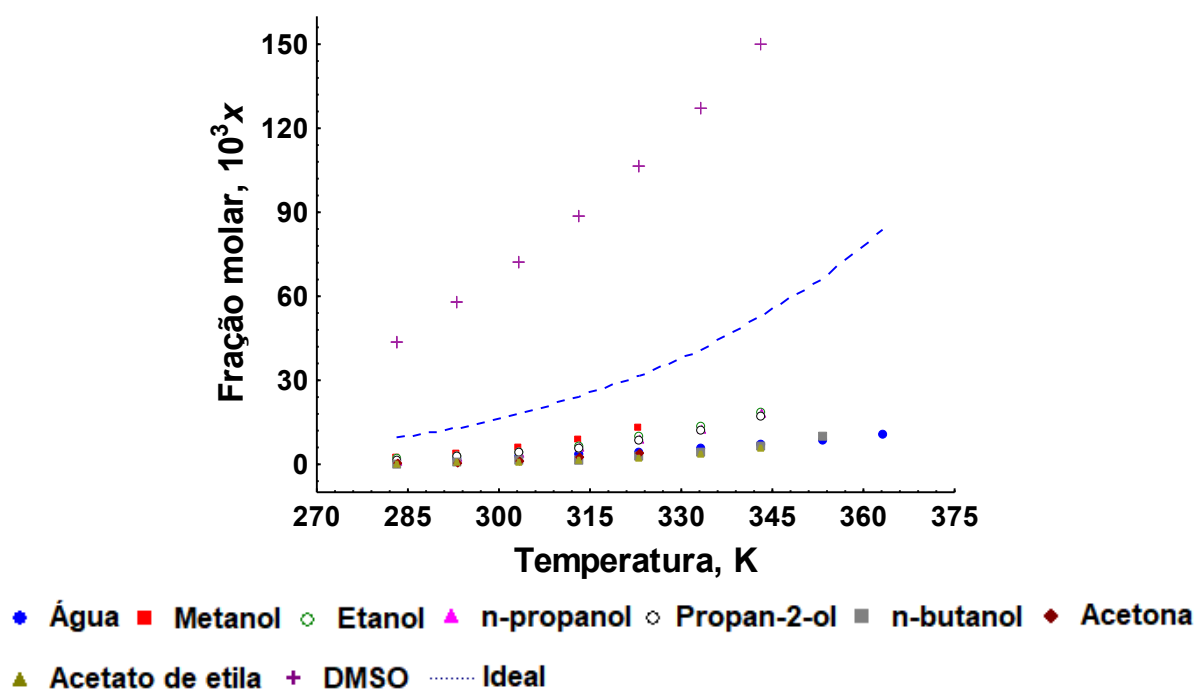


Fonte: do autor

Observou-se uma tendência que em temperaturas mais baixas a curva experimental é mais próxima da idealidade. Nota-se, também, que para o solvente água, acetona e acetato de etila a curva de solubilidade ideal é mais dependente da temperatura que nas curvas experimentais. A solubilidade em DMSO se apresentou acima da ideal, o que nos indica que as interações entre as moléculas de DMSO e ácido nicotínico interagem com mais intensidade que em uma solubilidade ideal.

A Figura 4.19 expõe a curva de solubilidade experimental de cada solvente em comparação a solubilidade ideal em água.

Figura 4.19 - Solubilidade, dada em fração molar  $10^3x$ , dos valores experimentais em comparação a solubilidade ideal em água.



Fonte: do autor.

#### 4.5 MODELAGEM TERMODINÂMICA

Com o conjunto de dados obtidos nas determinações de solubilidade e coeficiente de atividade em cada solvente estudado, foram ajustados parâmetros de equações (modelos) termodinâmicas de Margules (dois sufixos), van Laar, NRTL, UNIFAC e UNIQUAC. Os dados estão separados por cada solvente estudado.

Realizaram-se, também, ajustes propostos pela Equação proposta por Jones e proposta por Yaws. Estes modelos são empíricos e, diferentemente dos modelos termodinâmicos, não levam em consideração o coeficiente de atividade. São dependentes somente da temperatura.

Ao final, na Tabela 4.33, são resumidos os coeficientes de correlação obtidos e os desvios médios experimentais (%).

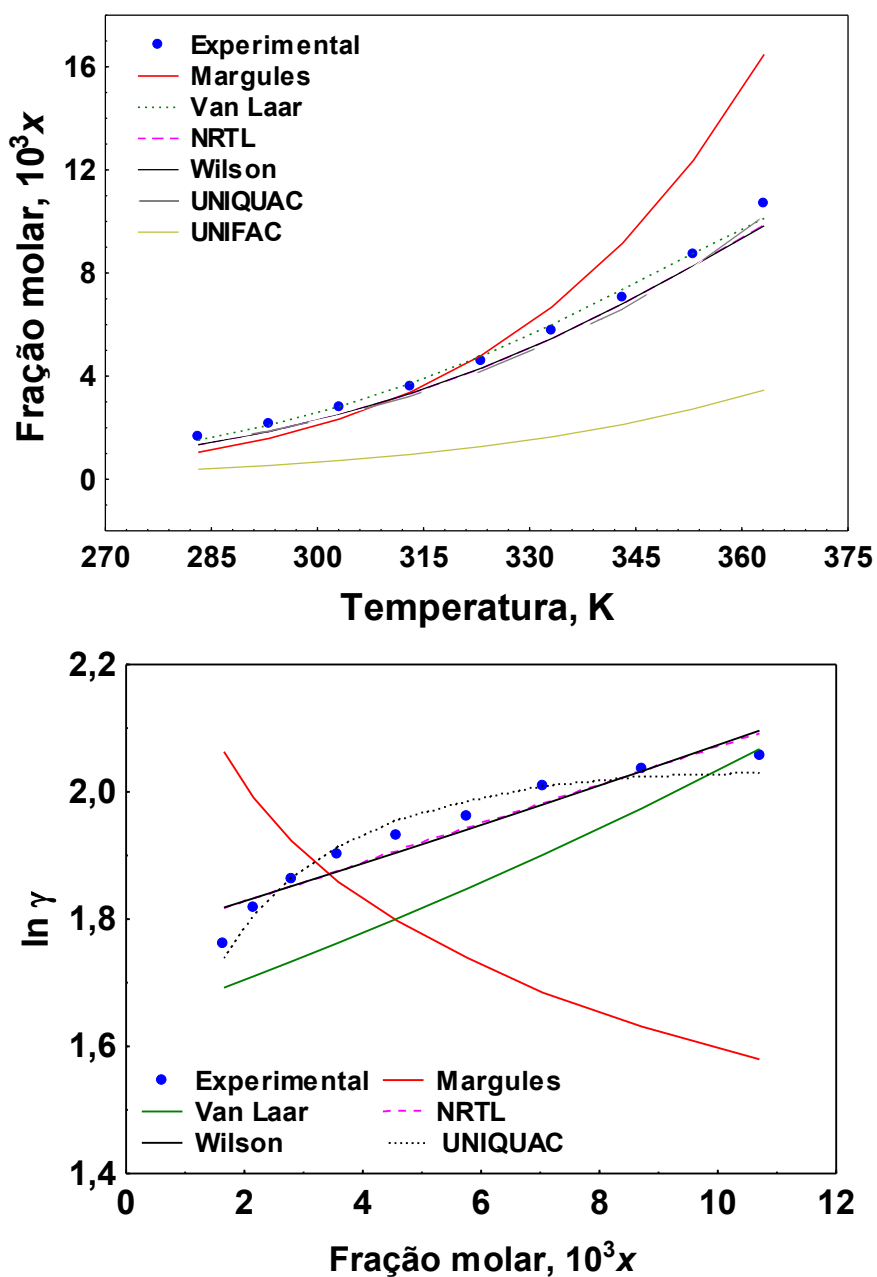
#### 4.5.1 Solvente água

No Apêndice C, Tabela C.1, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em água, concomitantemente, o desvio relativo experimental (%). A Figura 4.20 exhibe as curvas comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados.

O modelo de Margules com dois sufixos apresentou resultados muito ruins. O coeficiente de correlação zero com o alto desvio médio obtido para o coeficiente de atividade (13,71%) e para a solubilidade prevista (19,93%) torna o modelo rejeitado para ajustar os dados experimentais. O parâmetro  $A$  teve valor de 5,131. Ao aplicar a equação de van Laar para obtenção da solubilidade do ácido nicotínico em água, obteve-se um ajuste com D.R.E. de 1,39%. O coeficiente de correlação foi aceitável no valor de 0,8993. Os parâmetros  $A$  e  $B$  foram de 1,777 e -0,242, respectivamente. Este modelo simples representa satisfatoriamente o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em água.

Um bom coeficiente de correlação obtido de 0,9228 para o modelo de Wilson. Os desvios médios foram próximos aos valores obtidos para o modelo de van Laar. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de -5,540 e 84,365, respectivamente. Este modelo também representa satisfatoriamente o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em água.

Figura 4.20 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em água e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

O modelo NRTL apresentou um ajuste satisfatório similar ao modelo de Wilson. O coeficiente de correlação obtido foi de 0,9118 e apresentou um desvio médio próximo de 3% da solubilidade prevista em relação a solubilidade experimental. Os parâmetros de ajuste foram de  $T_{21} = -25,644$  e  $T_{12} = 174,443$ .

O modelo UNIFAC foi a pior modelagem obtida entre todas estudadas. Este modelo é preditivo e não depende de ensaios experimentais. O desvio médio obtido para a solubilidade prevista com a experimental foi acima de 230%. A solubilidade prevista para o modelo foi muito abaixo do encontrado experimentalmente, uma possível explicação são os valores da contribuição de grupos quando temos interações por ligações de hidrogênio entre soluto e solvente (Sevillano et al., 2014).

O modelo UNIQUAC foi o que apresentou os menores desvios para o coeficiente de atividade previsto (0,8%) e para a solubilidade prevista do ácido nicotínico em água (2,4%). Um ótimo coeficiente de correlação de 0,9641 foi obtido. Os parâmetros de ajuste foram  $A_{12} = 8,0 \times 10^2$  e  $A_{21} = 1,56 \times 10^2$ . Os valores dos termos obtidos e utilizados para esta modelagem estão no Apêndice D, Tabela D.1.

Seis modelos foram estudados, visivelmente o modelo UNIFAC está fora da tendência dos valores encontrados. Para avaliar se há diferenças significativas entre os modelos estudados por ANOVA, necessita-se saber se todos os grupos possuem a mesma variância. Como o software Excel não possui uma forma simples de realizar o teste Levene, avaliou-se o valor absoluto do resíduo de cada grupo e realizou-se o teste ANOVA.

Tabela 4.18 - Valores obtidos para ANOVA dos resíduos absolutos de cada grupo.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
A- Margules	10	3,179	0,317	0,317
B - van Laar	10	2,607	0,260	0,344
C - Wilson	10	2,618	0,261	0,343
D - NRTL	10	2,080	0,208	0,363
E - UNIFAC	10	3,368	0,336	0,952
F - UNIQUAC	10	2,671	0,267	0,341

*ANOVA*

<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>crítico</sub></b>
Entre grupos	0,105	5	0,021	0,047	0,998	2,386
Dentro dos grupos	23,966	54	0,443			
Total	24,072	59				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Observa-se que o  $P_{value}$  0,998 determinado nas análises é maior que 0,05. Isso sugere que, em tese, não há evidências de diferenças significativas entre as variâncias dos grupos. Ao realizarmos o teste ANOVA para os modelos obtemos:

Tabela 4.19 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way. Valor de  $p$  de 0,05.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
A- Margules	9	17,129	1,903	0,030
B - van Laar	9	17,330	1,925	0,008
C - Wilson	9	17,329	1,925	0,009
D - NRTL	9	17,313	1,923	0,0004
E - UNIFAC	9	28,028	3,114	0,0011
F - UNIQUAC	9	17,329	1,925	0,105

*ANOVA*

<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b><math>P_{value}</math></b>	<b><math>F_{critico}</math></b>
Entre grupos	10,686	5	2,137	212,704	1,5E-31	2,408
Dentro dos grupos	0,482	48	0,010			
Total	11,196	53				

Com os valores obtidos pode-se concluir que há evidências que há diferenças entre os modelos significativamente com nível de 95% de confiança. Como o teste ANOVA não fornece qual grupo se diferencia dos demais, o teste Tukey foi aplicado.

Tabela 4.20 - Valores de  $Q_{calculado}$  para as interações dos grupos no teste Tukey.

<i>Interação</i>	$Q_{calculado}$	<i>Interação</i>	$Q_{calculado}$	<i>Interação</i>	$Q_{calculado}$
A-B	0,6671	B-C	0,0200	<b>C-E</b>	<b>35,5750</b>
A-C	0,6651	B-D	0,0561	C-F	0,0000
A-D	0,6102	<b>B-E</b>	<b>35,5730</b>	<b>D-E</b>	<b>35,6299</b>
<b>A-E</b>	<b>32,2401</b>	B-F	0,0029	D-F	0,0549
A-F	0,6651	C-D	0,0549	<b>E-F</b>	<b>35,5750</b>

Para  $n = 6$  e  $p = 0,05$  encontra-se um  $Q_{critico} = 4,1973$  O único modelo significativamente diferente do grupo com 6 modelos é o UNIFAC.



#### 4.5.1.1 Equação empírica de Jones e Yaws

A Figura 4.21 mostra o ajuste da Equação de Jones e da Equação de Yaws (linha vermelha). O Apêndice E expõe os dados experimentais e os dados previstos pelas equações. Exibe também o desvio relativo experimental D.R.E. (%), soma dos quadrados de cada ponto (S.Q.) e o somatório da soma dos quadrados do ajuste (S.S.Q.).

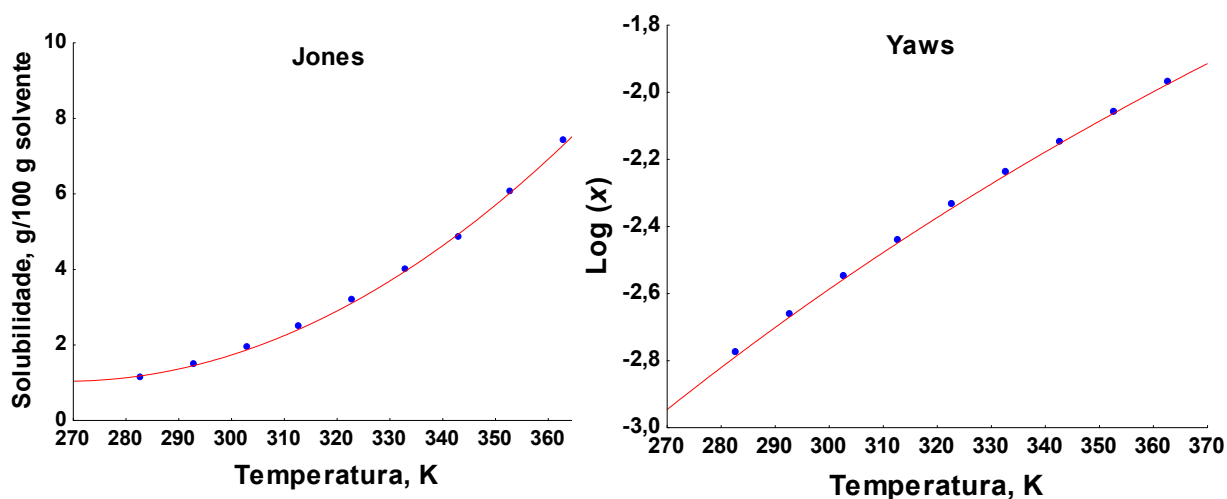
O desvio relativo experimental foi calculado conforme a Equação (4.2).

$$\text{D.R.E. \%} = \frac{|C_{exp} - C_{ajuste}|}{C_{exp}} \times 100 \quad (4.2)$$

A soma dos quadrados que foi calculada conforme a Equação (4.3).

$$\text{S.Q} = |C_{exp} - C_{ajuste}|^2 \quad (4.3)$$

Figura 4.21 - Ajuste da curva de solubilidade pela Equação de Jones e de Yaws.



Fonte: do autor.

Os valores dos parâmetros de cada ajuste estão no Apêndice F, Tabela F.1. Os coeficientes de correlação foram de 0,9998 e 0,9999 para os ajustes de Jones e Yaws, respectivamente.

Realizou-se a análise da variância (ANOVA) das duas equações de ajuste para investigar se há diferenças significativas entre elas. Os dois ajustes apresentaram ótimos coeficientes de correlação e ao analisar o somatório da soma dos quadrados dos resíduos se obtém uma diferença na ordem de  $10^{-6}$  a  $10^{-2}$ . Mas uma maneira mais precisa de avaliar se há diferenças significativas é realizando o teste  $F$  na ANOVA. A Tabela 4.21 abaixo expõe os dados obtidos a um nível de confiança de 95%.

Tabela 4.21- Valores estatísticos para ANOVA One-Way. Valor de  $p$  de 0,05.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
Jones	9	47,306	5,256	9,828
Yaws	9	47,0145	5,223	9,623

<i>ANOVA</i>						
<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b><math>P_{value}</math></b>	<b><math>F_{crítico}</math></b>
Entre grupos	0,0047	1	0,0074	4,90E-4	0,982	4,494
Dentro dos grupos	155,615	16	9,725			
Total	155,619	17				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Como o valor de  $F_{calculado}$  ( $4,90 \times 10^{-4}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{tabelado}$  (4,494), pode-se afirmar que não há diferenças estatisticamente significativas entre os dois ajustes. Outra maneira de analisar os dados é observar que o valor de  $p$  obtido para  $F$  calculado é maior que 0,05. Não se rejeita a hipótese nula e pode se dizer que não se tem evidências suficientes para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

As tabelas envolvendo o teste ANOVA para as equações de Jones e Yaws nos demais solventes estão expostas no Apêndice G.

#### 4.5.2 Solvente metanol

No Apêndice C, Tabela C.2, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em metanol. A Figura 4.22 mostra as curvas comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados.

O parâmetro  $A$  obtido na Equação de Margules foi de 3,3465 com um coeficiente de correlação insatisfatório de 0,5815. Um desvio médio de 8,61% foi obtido para o ajuste e de 3,04% para a fração molar prevista pelo ajuste.

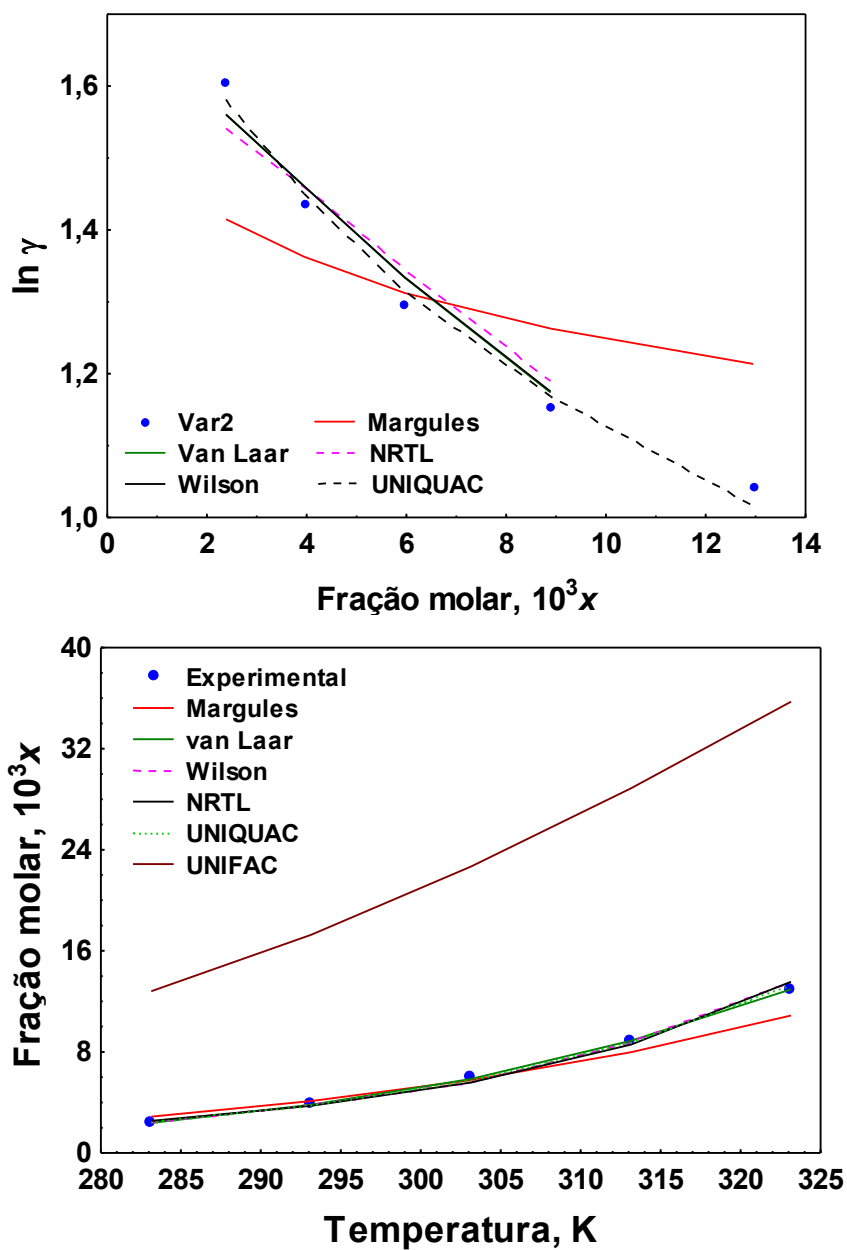
O modelo de Van de Laar apresentou um bom coeficiente de correlação de 0,9706. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $A = 1,750$  e  $B = 0,0710$ . Os desvios médios nas duas curvas apresentadas foram menores de 2,50%.

O coeficiente de correlação obtido no modelo de Wilson de 0,9228 foi exatamente o valor obtido para a água. Os desvios relativos experimentais médios foram ótimos, abaixo de 4,00%. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de 0,0204 e 3,1420, respectivamente. Este modelo também representa satisfatoriamente o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em metanol.

O modelo NRTL apresentou um alto coeficiente de correlação de 0,9475. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $\tau_{12} = -2,2689$  e  $\tau_{21} = 6,1638$ . O desvio relativo experimental médio foi de 3,41% para a curva de ajuste do modelo e de 5,36% para a curva da solubilidade prevista. Já para a modelagem UNIFAC, assim como ocorreu para o solvente água, não apresentou bons resultados. O desvio médio obtido foi de 73,03%

O modelo UNIQUAC, novamente, foi o que apresentou os menores desvios para o coeficiente de atividade previsto (desvio médio de 1,4%) e para a solubilidade prevista (desvio médio de 2,84%) do ácido nicotínico em metanol. Um ótimo coeficiente de correlação de 0,9910 foi obtido. Os parâmetros de ajuste foram  $A_{12} = 111$  e  $A_{21} = 69,281$ . Os valores dos termos utilizados e obtidos para esta modelagem estão no Apêndice D, Tabela D.2.

Figura 4.22 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em metanol e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

Novamente, analisou-se a variância entre os grupos e obteve-se os seguintes resultados (Tabela 4.22).

Tabela 4.22 - Valores obtidos para ANOVA dos resíduos absolutos de cada grupo.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
A- Margules	5	0,302	0,060	0,0017
B - van Laar	5	0,876	0,175	0,0119
C- Wilson	5	0,874	0,174	0,0119
D- NRTL	5	0,858	0,172	0,0111
E - UNIFAC	5	0,155	0,031	0,0002
F - UNIQUAC	5	0,855	0,170	0,0133

## ANOVA

<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>crítico</sub></b>
Entre grupos	0,1106	5	0,0021	2,649	0,048	2,620
Dentro dos grupos	0,2004	24	0,0084			
Total	0,3111	29				

n=contagem de cada grupo. S.Q=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. MQ=média dos quadrados.

Como o valor de  $F_{\text{calculado}}$  (2,649) é maior que o  $F_{\text{tabelado}}$  (2,620), há diferença significativa entre os modelos testados. Como realizado no solvente água, o teste Tukey foi realizado e não indicou diferenças significativas entre os pares analisados. Um resultado não esperado, logo, analisou-se também por comparação múltipla de Scheffé para uma segunda verificação.

Tabela 4.23 - Valores de  $P_{\text{value}}$  para as interações dos grupos no teste Scheffé.

<b>Interação</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>Interação</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>Interação</b>	<b>P<sub>value</sub></b>
A-B	0,5668	B-C	1,0000	C-E	0,3215
A-C	0,5704	B-D	0,9999	C-F	0,9999
A-D	0,6007	B-E	0,3186	D-E	0,3464
A-E	0,9981	B-F	0,9999	D-F	1,0000
A-F	0,6060	C-D	1,0000	E-F	0,3508

Como dois testes avaliaram de maneira similar, continuou-se com o ensaio ANOVA entre os modelos termodinâmicos.

Tabela 4.24 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way. Valor de  $p$  de 0,05.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
A- Margules	5	6,566	1,313	0,006
B - van Laar	5	6,528	1,305	0,050
C- Wilson	5	6,530	1,306	0,050
D- NRTL	5	6,530	1,306	0,048
E - UNIFAC	5	-0,201	-0,0403	0,0017
F - UNIQUAC	5	6,530	1,3061	0,0499

## ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{value}$	$F_{crítico}$
Entre grupos	7,569	5	1,513	44,026	2,0E-11	2,602
Dentro dos grupos	0,825	24	0,034			
Total	8,394	29				

É claramente observável pelo valor alto do  $F_{calculado}$  em relação ao  $F_{crítico}$  que há um grupo significativamente diferente dos demais. Visualmente, trata-se do modelo UNIFAC. O teste Tukey foi realizado para confirmar.

Tabela 4.25 - Valores de  $Q_{calculado}$  para as interações dos grupos no teste Tukey.

Interação	$Q_{calculado}$	Interação	$Q_{calculado}$	Interação	$Q_{calculado}$
A-B	0,0904	B-C	0,0851	<b>C-E</b>	<b>16,2359</b>
A-C	0,0861	B-D	0,0043	C-F	0,0010
A-D	0,0849	B-E	0,0055	<b>D-E</b>	<b>16,2371</b>
<b>A-E</b>	<b>16,3220</b>	B-F	0,0012	D-F	0,0002
A-F	0,0851	C-D	16,2359	<b>E-F</b>	<b>16,2368</b>

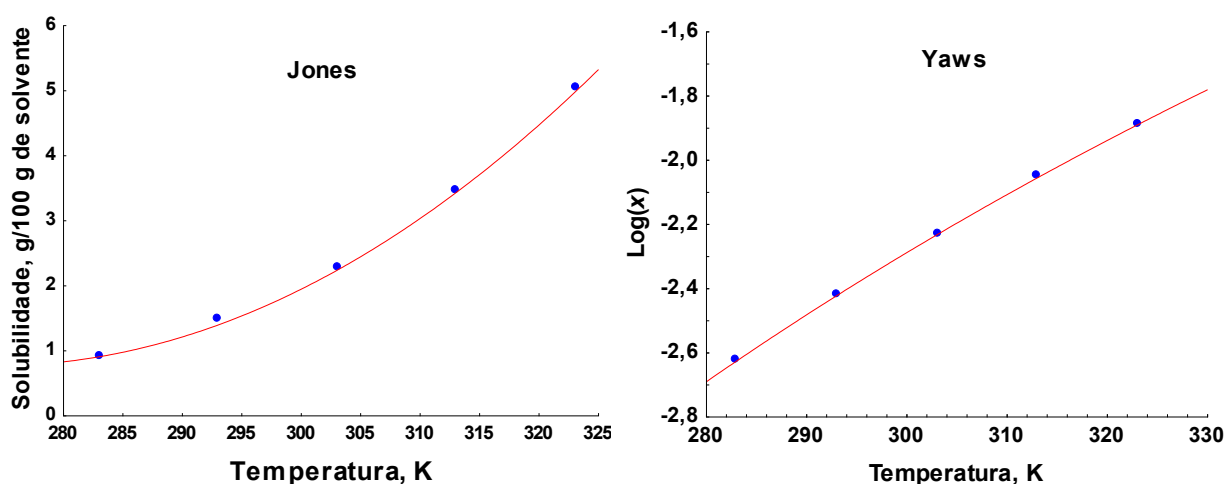
O valor de  $Q_{crítico}$  neste caso é de 4,3729 ( $p = 0,05$ ). Observa-se que apenas as interações envolvendo o grupo UNIFAC é estatisticamente diferente dos demais.

#### 4.5.2.1 Equação empírica de Jones e Yaws

Ajustando os dados experimentais de solubilidade em metanol, através das expressões propostas por e Jones e Yaws foram obtidos os parâmetros de cada equação e os desvios dos valores obtidos em relação aos valores previstos. A Figura

4.23 expõe os gráficos dos dois ajustes. No Apêndice E estão os dados obtidos nos ajustes das duas equações.

Figura 4.23 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em metanol.



Fonte: do autor.

Os coeficientes de correlação foram de 0,9998 e 0,9995 para os ajustes de Jones e Yaws, respectivamente. Como para o solvente água, seguiu-se para a análise de variância. A Tabela G.1, Apêndice G, expõe os dados obtidos a um nível de confiança de 95% para o teste ANOVA. Como o valor de  $F_{\text{calculado}}$  ( $6,25 \times 10^{-13}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{\text{tabelado}}$  (crítico), pode-se afirmar que não há diferenças significativas entre os dois ajustes, ou ainda olhar que o valor de  $p$  obtido para  $F$  calculado é maior que 0,05. Não se rejeita a hipótese nula e pode se dizer que não há evidências suficientes para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

#### 4.5.3 Solvente etanol

No Apêndice C, Tabela C.3, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em etanol. Nas Figuras 4.24 mostra as curvas

comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados.

O modelo de Margules com dois sufixos apresentou resultados insatisfatórios. O coeficiente de correlação de 0,7490 com desvios médios de 6,57% para o ajuste do coeficiente de atividade e média de desvio por volta de 10% para a solubilidade prevista não torna este modelo o mais adequado para representação da solubilidade do ácido nicotínico em etanol. O parâmetro  $A$  teve valor de 4,0762. Para a equação de van Laar um ótimo coeficiente de correlação de 0,9686 foi obtido. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $A = 1,941$  e  $B = 0,1245$ . Os desvios médios nas duas curvas apresentadas foram menores de 4,50%.

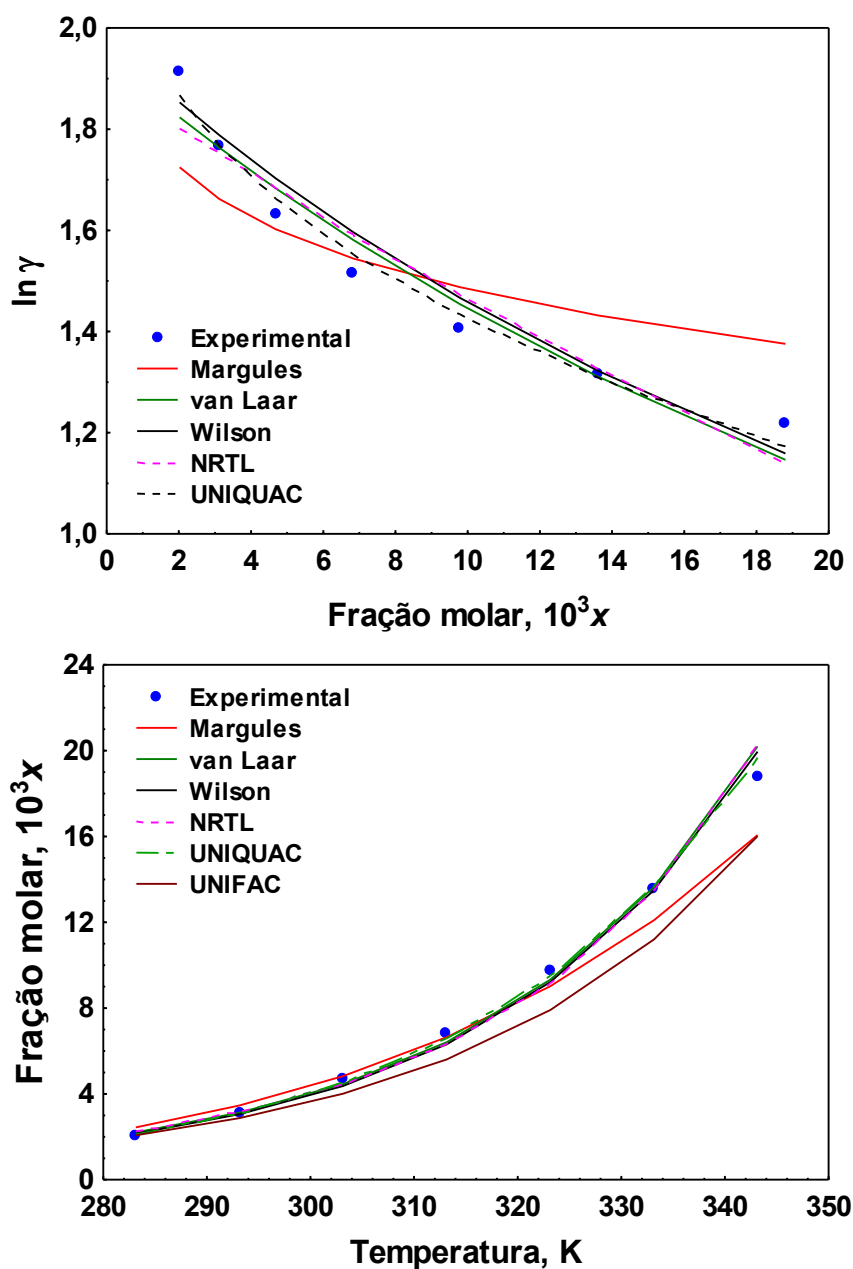
O coeficiente de correlação para a modelagem com Wilson foi de 0,9464. Os desvios médios foram ótimos, abaixo de 5% para as duas curvas. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de 0,0262 e 2,660, respectivamente. Este modelo também representa satisfatoriamente o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em etanol.

O modelo apresentou um bom coeficiente de correlação de 0,9155 para o modelo NRTL. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $T_{12} = -2,0255$  e  $T_{21} = 5,6130$ . O desvio médio experimental para o coeficiente de atividade foi de 3,86% e de 5,77% para a curva do ajuste de fração molar. A modelagem UNIFAC novamente não apresentou uma previsão de solubilidade como os modelos anteriores. O desvio médio experimental obtido foi de 16,03%.

Para a modelagem UNIQUAC um excelente coeficiente de correlação de 0,9809 foi calculado. Os parâmetros de ajuste obtidos foram  $A_{12} = 107,000$  e  $A_{21} = 37,889$ . Os valores dos termos utilizados e obtidos para esta modelagem estão no Apêndice D, Tabela D.3.



Figura 4.24 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em etanol e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

Analisou-se a variância dos grupos estudados e os resultados estão expostos na Tabela G.2, Apêndice G. Concluiu-se que há ao menos um grupo que possui diferenças significativas. O teste Tukey foi aplicado e os resultados estão expostos

na Tabela G.3. O teste indicou que apenas o modelo UNIFAC difere dos demais em relação a sua variância. Após, analisa-se os demais modelos por ANOVA.

Tabela 4.26 - Valores obtidos para ANOVA One-Way nos ensaios em etanol.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
A- Margules	7	10,828	1,546	0,015
B - van Laar	7	10,762	1,537	0,061
C- Wilson	7	10,888	1,555	0,064
D- NRTL	7	10,172	1,453	0,095
E - UNIFAC	-	-	-	-
F - UNIQUAC	7	10,766	1,538	0,062

ANOVA						
Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	P <sub>value</sub>	F <sub>crítico</sub>
Entre grupos	0,048	4	0,012	0,201	0,935	2,689
Dentro dos grupos	1,792	30	0,059			
Total	1,840	34				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. MQ=média dos quadrados.

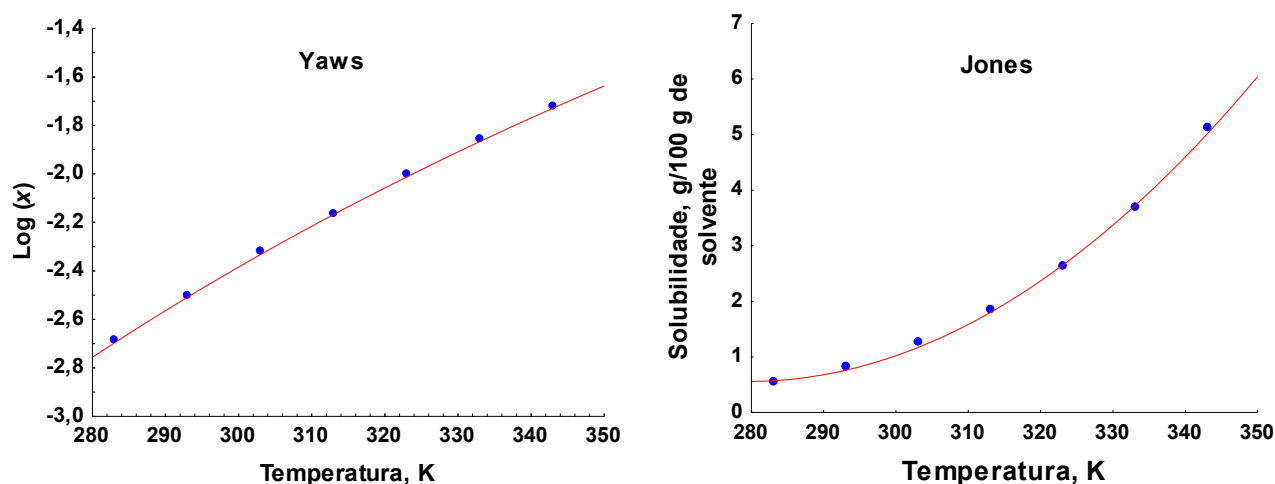
Como o valor de  $F_{\text{calculado}}$  (0,201) é menor que o  $F_{\text{tabelado}}$  (2,689), não há evidências que existem diferenças significativas entre os modelos estudados.

#### 4.5.3.1 Equação empírica de Jones e Yaws

Os dados experimentais de solubilidade em etanol foram ajustados através das expressões propostas por Jones e Yaws foram obtidos os parâmetros de cada equação e os desvios dos valores obtidos em relação aos valores previstos. A Figura 4.25 expõe os gráficos dos dois ajustes. A Tabela E.1, Apêndice E, exibe os valores previstos pelas equações de Jones e Yaws.

Os valores dos parâmetros de cada ajuste estão no Apêndice F. Os coeficientes de correlação foram de 0,9993 e 0,9999 para os ajustes de Jones e Yaws, respectivamente. A Tabela G.4, Apêndice G, expõe os dados obtidos a um nível de confiança de 95% para o teste ANOVA entre os dois modelos.

Figura 4.25 - Curvas dos ajustes das equações empíricas Jones e Yaws, em etanol.



Fonte: do autor.

O valor de  $F$  calculado ( $2,58 \times 10^{-8}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{\text{tabelado}}$  (4,747), pode-se afirmar que não há diferenças significativas estatisticamente entre os dois ajustes. Não se rejeita a hipótese nula e pode se dizer que não há evidências suficientes para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

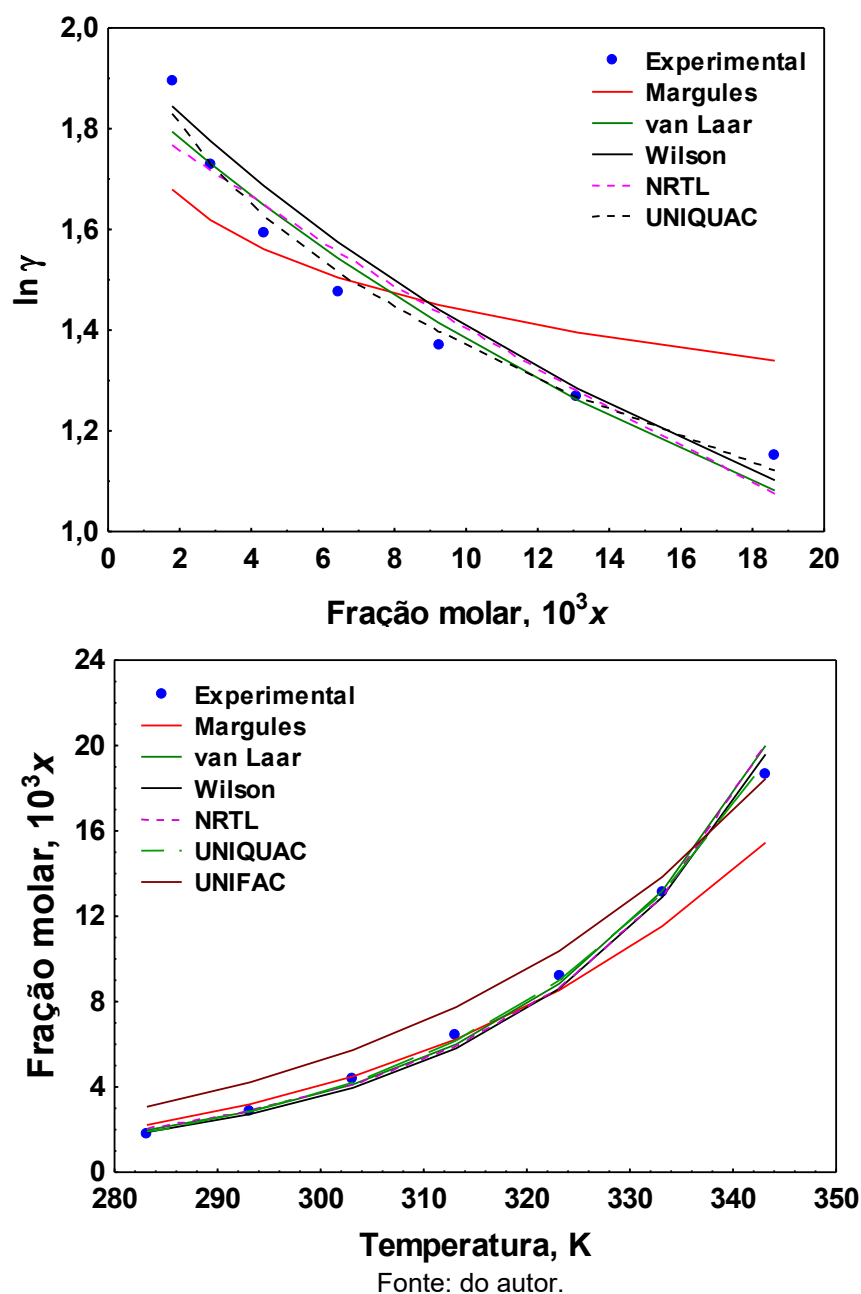
#### 4.5.4 Solvente n-propanol

No Apêndice C, Tabela C.4, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em n-propanol. Na Figura 4.26 mostra as curvas comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados.

O modelo de Margules com dois sufixos apresentou resultados ruins. O coeficiente de correlação de 0,7121 com desvios médios maiores de 10% para a curva da solubilidade prevista tornam o modelo sem razoável fidelidade para ajustar os dados experimentais. O parâmetro  $A$  teve valor de 3,9679. O modelo de van Laar apresentou um bom coeficiente de correlação de 0,9392. Os parâmetros de ajuste

do modelo calculados foram de  $A = 1,9070$  e  $B = 0,1104$ . Os desvios médios nas duas curvas apresentadas foram menores de 5,00%.

Figura 4.26 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em n-propanol e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

O coeficiente de correlação obtido de 0,9447 para a modelagem de Wilson é bastante aceitável. Os desvios médios foram de 4,01% para a primeira curva e de 6,30% para a segunda curva. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de 0,0240 e 2,7603, respectivamente. Os resultados foram muito similares ao solvente etanol. Este modelo representa muito bem o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em n-propanol.

Os resultados para NRTL foram parecidos com o que foi obtido com etanol. O modelo apresentou um razoável coeficiente de correlação de 0,9112. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $\tau_{12} = -2,0735$  e  $\tau_{21} = 5,7165$ . Os desvios médios nas duas curvas apresentadas foram bastante próximos do modelo anterior.

Aplicando-se UNIFAC, obtiveram-se desvios experimentais de (0,97 a 41,69) %. Um resultado muito ruim. Um bom coeficiente de correlação de 0,9794 foi obtido para a modelagem UNIQUAC. Os parâmetros de ajuste obtidos foram  $A_{12} = -31,00$  e  $A_{21} = 137,00$ . Os valores dos termos utilizados para esta modelagem estão no Apêndice C, Tabela C.4. Os valores dos termos utilizados e obtidos para esta modelagem estão no Apêndice D, Tabela D.4.

Analisou-se a variância dos grupos estudados e os resultados estão expostos na Tabela G.5, Apêndice G, e concluiu-se que não há diferenças significativas. As variâncias calculadas são muito próximas umas das outras. Logo, seguiu-se os para a análise dos coeficientes de atividade obtidos por ANOVA.

Tabela 4.27 - Valores obtidos para ANOVA One-Way para os ensaios em n-propanol.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
A- Margules	7	10,548	1,506	0,014
B - van Laar	7	10,474	1,496	0,067
C- Wilson	7	10,709	1,529	0,072
D- NRTL	7	10,480	1,497	0,0629
E - UNIFAC	7	8,943	1,277	0,004
F - UNIQUAC	7	10,485	1,497	0,064

## ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	P <sub>value</sub>	F <sub>crítico</sub>
Entre grupos	0,309	5	0,0618	1,292	0,288	2,477
Dentro dos grupos	1,722	36	0,047			
Total	2,031	41				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. MQ=média dos quadrados.

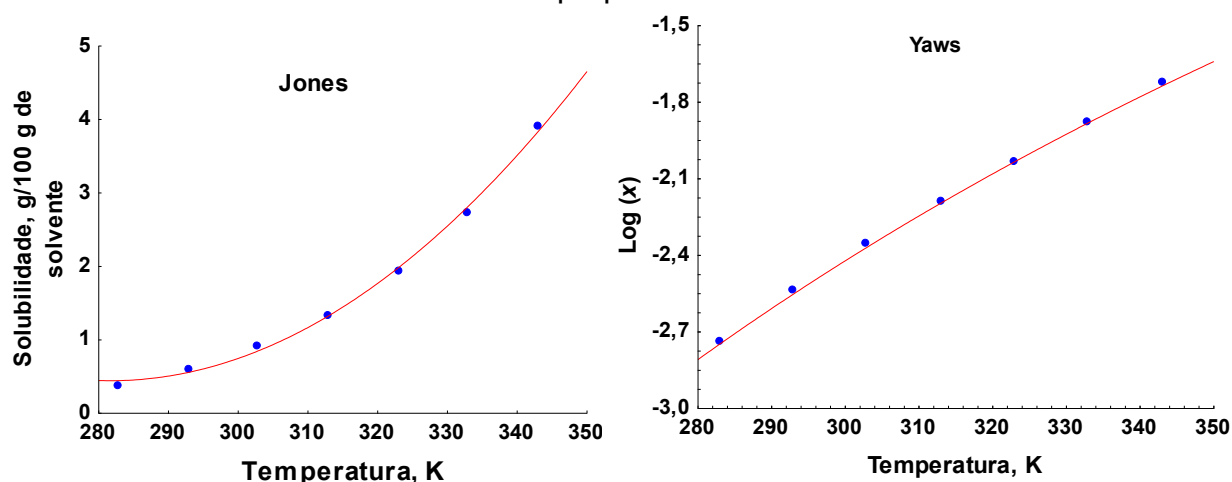
#### 4.5.4.1 Equação empírica de Jones e Yaws

A Figura 4.27 expõe as curvas de ajuste através das expressões propostas por Jones e Yaws. A Tabela E.1, Apêndice E, exhibe os valores previstos pelas equações de Jones e Yaws.

Os valores dos parâmetros de cada ajuste estão no Apêndice F, Tabela F.1. Os coeficientes de correlação foram de 0,9987 e 0,9999 para os ajustes de Jones e Yaws, respectivamente.

A Tabela G.6, Apêndice G, expõe os dados obtidos a um intervalo de confiança de 95% para o teste ANOVA entre os dois modelos. O valor de  $F_{calculado}$  ( $1,01 \times 10^{-6}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{tabelado}$  (4,747), pode-se afirmar que não há diferenças significativas estatisticamente entre os dois ajustes. Não se rejeita a hipótese nula e pode se dizer que não há evidências suficientes para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

Figura 4.27 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em n-propanol.



Fonte: do autor.

#### 4.5.5 Solvente propan-2-ol

No Apêndice C, Tabela C.5, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em propan-2-ol. Na Figura 4.28 mostra as curvas comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados.

O modelo de Margules com dois sufixos apresentou resultados não satisfatórios. O coeficiente de correlação de 0,7714 com desvios médios de 5,97% para a curva de ajuste e 9,11% da solubilidade prevista ratificam a avaliação. O parâmetro  $A$  teve valor de 4,0306.

O modelo de van Laar para o solvente propan-2-ol apresentou um bom coeficiente de correlação de 0,9356. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $A = 1,9221$  e  $B = 0,1212$ . Os desvios médios nas duas curvas apresentadas foram de 3,66% e de 5,72% para a curva de ajuste do coeficiente de atividade e para o ajuste dado em fração molar, respectivamente.

O coeficiente de correlação obtido foi de 0,9398. Os desvios médios foram excelentes, abaixo de 5%. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de 0,0277 e 2,2682, respectivamente. Os resultados foram muito similares ao solvente etanol e n-

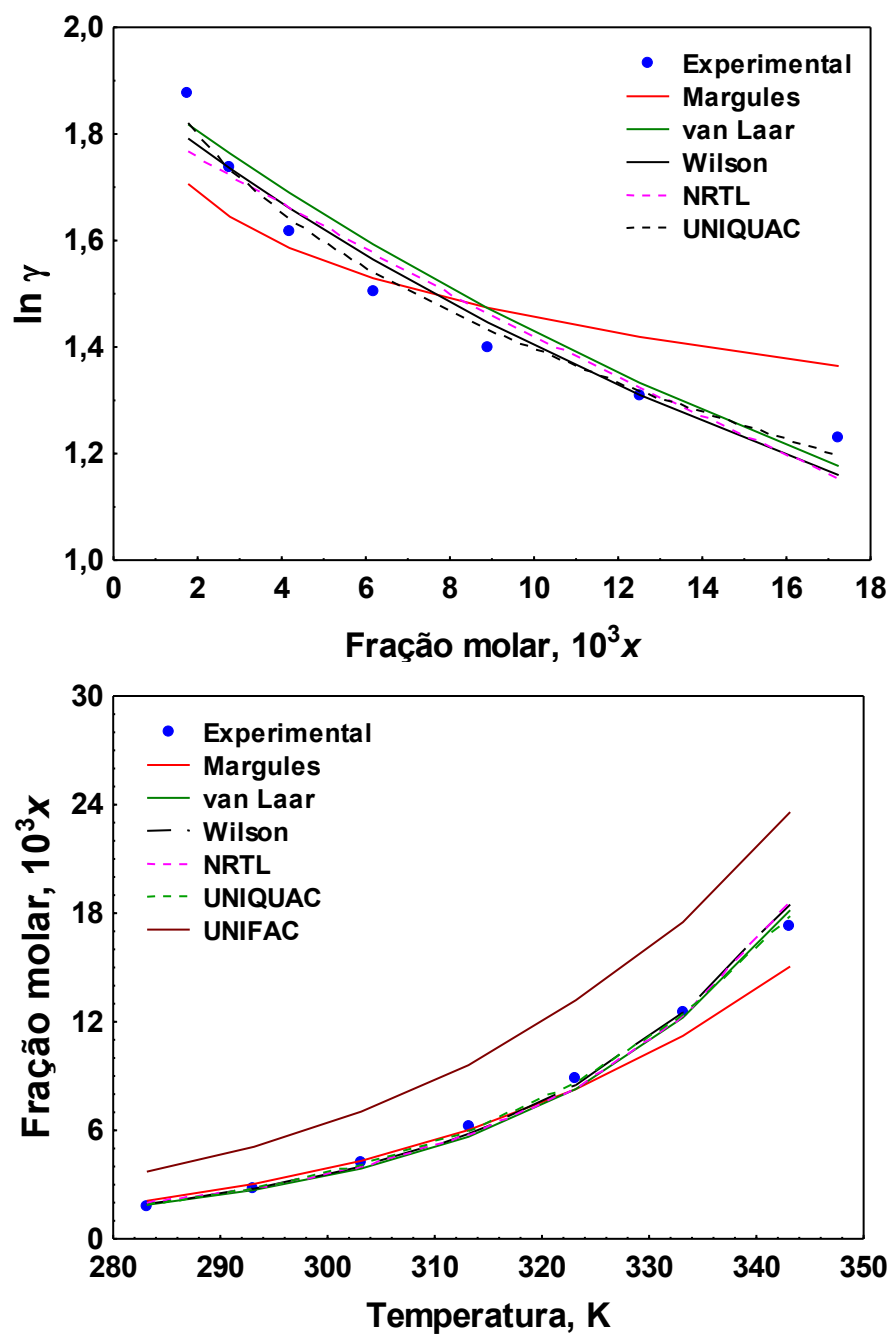
propanol. Este modelo representa satisfatoriamente o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em propan-2-ol.

O modelo NRTL apresentou um bom coeficiente de correlação de 0,9108. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $T_{12} = -2,0412$  e  $T_{21} = 5,6145$ . Os desvios médios nas duas curvas apresentadas foram de 3,74% e de 5,59% para a primeira e segunda curva, respectivamente.

O modelo UNIFAC novamente apresentou resultados insatisfatórios com um alto desvio médio experimental de 37,39%. Um ótimo coeficiente de correlação de 0,9802 foi obtido para a modelagem UNIQUAC. Os parâmetros de ajuste obtidos foram  $A_{12} = -34,00$  e  $A_{21} = 1,308$ . Os valores dos termos utilizados para esta modelagem estão no Anexo D, Tabela D.5.



Figura 4.28 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em propan-2-ol e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

Finalmente, avaliou-se a variância dos modelos testados para analisar a viabilidade de estudar as modelagens e suas diferenças estatísticas por ANOVA. A

Tabela G.7, Apêndice G, expõe os resultados. A análise mostrou um  $F_{\text{calculado}}$  (0,162) menor que o  $F_{\text{tabelado}}$  (2,437). Partiu-se então para a análise das diferenças entre as modelagens propriamente dito (Tabela 4.28).

Tabela 4.28 - Valores obtidos para ANOVA One-Way nos ensaios em propan-2-ol.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
A- Margules	7	10,722	1,531	0,015
B - van Laar	7	10,846	1,549	0,055
C- Wilson	7	10,668	1,524	0,053
D- NRTL	7	10,668	1,524	0,050
E - UNIFAC	7	7,323	1,046	0,007
F - UNIQUAC	7	10,645	1,525	0,050

ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{\text{value}}$	$F_{\text{crítico}}$
Entre grupos	1,374	5	0,274	7,115	1,0E-4	2,477
Dentro dos grupos	0,390	36	0,0386			
Total	2,764	41				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Os dados sugerem que ao menos um grupo difere significativamente dos demais. O teste Toker foi aplicado para estuda o pareamento entre os modelos.

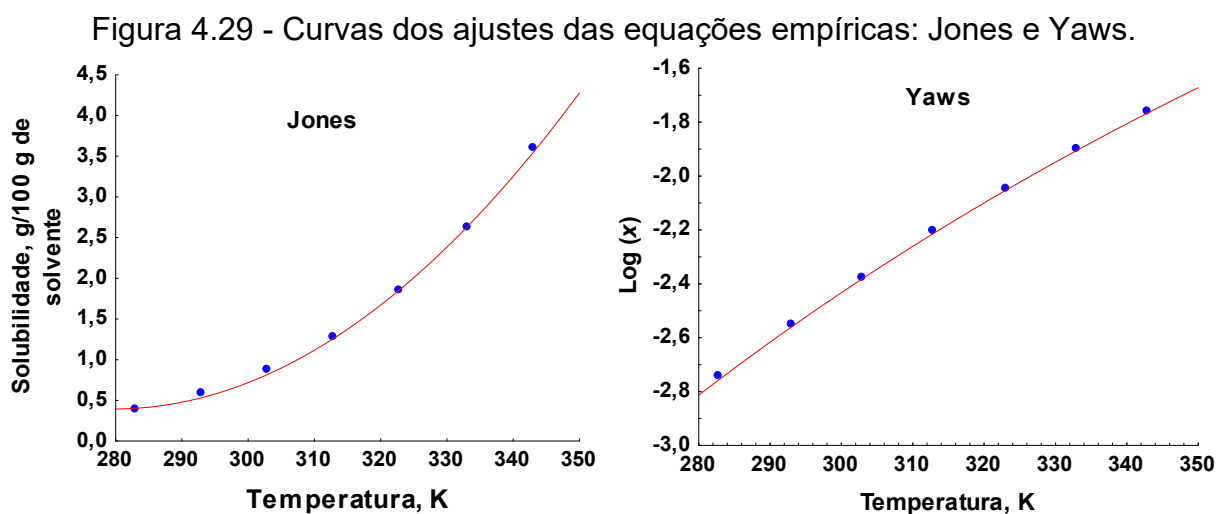
Tabela 4.29 - Valores de  $Q_{\text{calculado}}$  para as interações dos grupos no teste Tukey.

Interação	$Q_{\text{calculado}}$	Interação	$Q_{\text{calculado}}$	Interação	$Q_{\text{calculado}}$
A-B	0,2373	B-C	0,3421	<b>C-E</b>	<b>6,4338</b>
A-C	0,1048	B-D	0,0314	C-F	0,0133
A-D	0,1040	<b>B-E</b>	<b>6,7760</b>	<b>D-E</b>	<b>6,4346</b>
<b>A-E</b>	<b>6,5386</b>	B-F	0,3289	D-F	0,0125
A-F	0,0915	C-D	0,0008	<b>E-F</b>	<b>6,4471</b>

Neste caso o  $Q_{\text{crítico}}$  é de 4,2547. O modelo UNIFAC, novamente, é o único com evidências de ser diferente dos demais com 95% de confiança.

#### 4.5.5.1 Equação empírica de Jones e Yaws

Ajustando os dados experimentais de solubilidade em propan-2-ol através das expressões propostas por Jones e Yaws foram obtidos os parâmetros de cada equação e os desvios dos valores obtidos em relação aos valores previstos. A Figura 4.29 expõe os gráficos dos dois ajustes.



Fonte: do autor.

Os valores dos parâmetros de cada ajuste estão no Apêndice F. Os coeficientes de correlação foram de 0,9994 e 0,9999 para os ajustes de Jones e Yaws, respectivamente. A Tabela E.1, Apêndice E, mostra os valores dos ajustes obtidos para as duas equações. A Tabela G.8 expõe os dados obtidos a um nível de confiança de 95% no teste ANOVA.

O valor de  $F_{\text{calculado}}$  ( $1,88 \times 10^{-7}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{\text{tabelado}}$  (4,747), pode-se afirmar que não há diferenças significativas estatisticamente entre os dois ajustes. Não se rejeita a hipótese nula e pode se dizer que não há evidências suficientes para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

#### 4.5.6 Solvente n-butanol

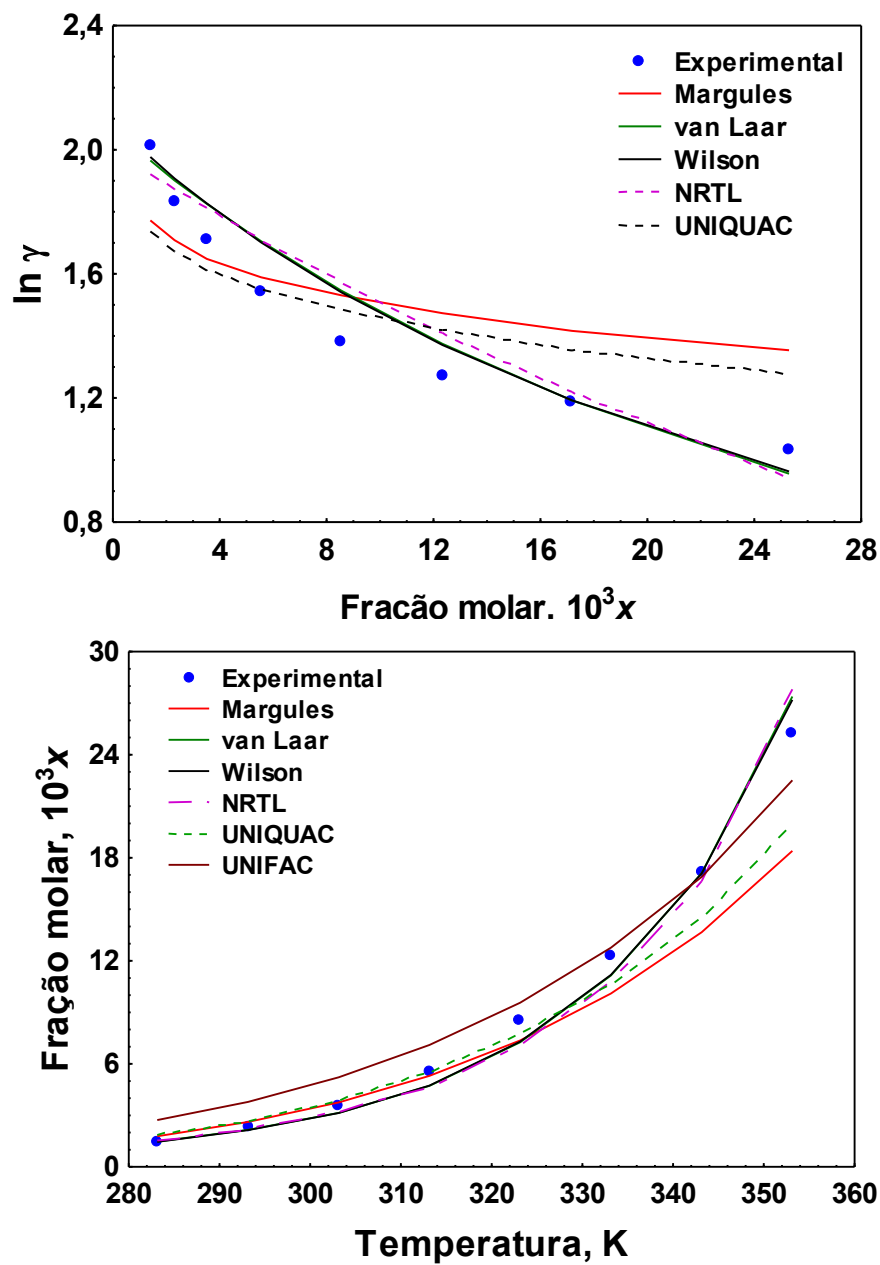
No Apêndice C, Tabela C.6, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em n-butanol. Na Figura 4.30 mostra as curvas comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados.

O coeficiente de correlação de 0,6470 com desvios médios acima de 11,35% para a curva de  $\ln \gamma$  versus fração molar e de quase 20% para a curva de fração molar versus temperatura tornam o modelo de Margules de dois sufixos ruim para representar a solubilidade do ácido nicotínico em n-butanol. O parâmetro  $A$  teve valor de 4,1836. O modelo de van Laar representa muito bem a solubilidade do ácido nicotínico em n-butanol. Os parâmetros calculados foram  $A = 2,0667$  e  $B = 0,1141$ . Os desvios médios nas duas curvas apresentadas,  $\ln \gamma$  versus  $10^3x$  e  $10^3x$  versus  $T$ , foram de 6,04% e 9,17%, respectivamente. O coeficiente de correlação foi de 0,9318.

Para modelagem de Wilson o coeficiente de correlação obtido foi de 0,9396. Os desvios médios ficaram abaixo de 5%. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de 0,0217 e 2,7440, respectivamente. Os resultados foram muito similares ao solvente etanol, n-propanol e propan-2-ol. Este modelo representa satisfatoriamente o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em n-butanol.

O modelo NRTL apresentou razoável correlação com os dados experimentais ( $R = 0,8975$ ). Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $\tau_{12} = -1,2494$  e  $\tau_{21} = 4,2444$ . Um desvio experimental médio de 7,12% foi atingido pela curva de ajuste de  $\ln \gamma$  e de 11,25% para a curva prevista de solubilidade. Para o n-butanol, o modelo preditivo UNIFAC apresentou 21,2% de desvio médio na curva predita de solubilidade do ácido nicotínico em relação a experimental. Na modelagem UNIQUAC um insatisfatório coeficiente de correlação de 0,7146 foi obtido. Os parâmetros de ajuste obtidos foram  $A_{12} = -28,000$  e  $A_{21} = 1,1721$ . Os valores dos termos utilizados para esta modelagem estão no Apêndice D, Tabela D.6.

Figura 4.30 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em n-butanol e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

A Tabela G.9, Apêndice G, expõe a análise necessária para dar procedimento às análises das modelagens por ANOVA. Pela análise da Tabela G.9, o  $F_{calculado}$  (2,037) é menor que o tabelado (2,408), podemos comparar possíveis diferenças significativas entre os modelos.

Tabela 4.30 - Valores obtidos para ANOVA One-Way para os ensaios em n-butanol.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
A- Margules	8	12,492	1,561	0,021
B - van Laar	8	12,465	1,558	0,129
C- Wilson	8	12,479	1,559	0,130
D- NRTL	8	6,837	0,854	1,226
E - UNIFAC	8	10,710	1,271	0,004
F - UNIQUAC	8	12,098	1,512	0,0253

<b>ANOVA</b>						
<b>Fonte</b>	<b>SQ</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>crítico</sub></b>
Entre grupos	3,217	5	0,643	2,510	0,044	2,437
Dentro dos grupos	10,764	42	0,256			
Total	13,982	47				

n=contagem de cada grupo. S.Q=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Como o valor de  $F_{calculado}$  (2,510) é maior que o  $F_{tabelado}$  (2,437), há evidências que existe um ou mais modelos significativamente diferentes entre si com 95% de confiança. O teste de Tukey foi realizado para avaliar as interações entre os pares. A Tabela 4.31 mostra os dados obtidos.

Tabela 4.31 - Valores de  $Q_{calculado}$  para as interações dos grupos no teste Tukey.

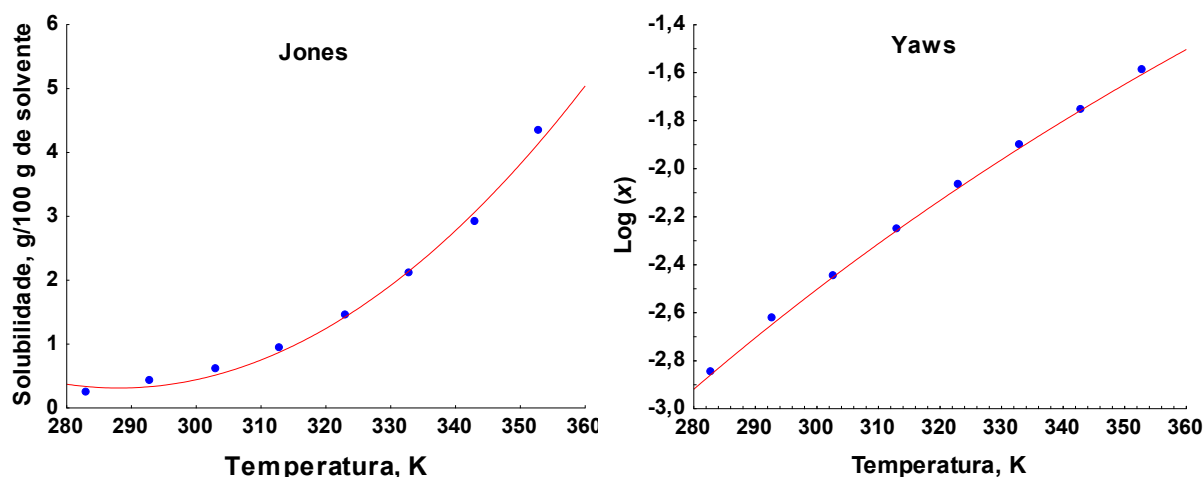
<b>Interação</b>	<b><math>Q_{calculado}</math></b>	<b>Interação</b>	<b><math>Q_{calculado}</math></b>	<b>Interação</b>	<b><math>Q_{calculado}</math></b>
A-B	0,0190	B-C	0,0098	C-E	1,6127
A-C	0,0092	B-D	3,9308	C-F	0,2666
A-D	3,9498	B-E	1,6029	D-E	2,3279
A-E	1,6219	B-F	0,2569	D-F	3,6740
A-F	0,2759	C-D	3,9406	E-F	1,3461

Nesta análise, o  $Q_{crítico}$  possui valor de 4,2219. Conclui-se que nenhum modelo é significativamente diferente entre si. Apesar de claramente ser observado que o modelo UNIFAC é o que mais se distancia da tendência encontrada.

#### 4.5.6.1 Equação empírica de Jones e Yaws

Ao ajustar os dados experimentais de solubilidade em n-butanol através das expressões propostas por Jones e Yaws foram obtidos os parâmetros de cada equação e os desvios dos valores obtidos em relação aos valores previstos. A Figura 4.31 expõe os gráficos dos dois ajustes. No Apêndice E, mostra os valores dos ajustes obtidos para as duas equações.

Figura 4.31 - Curvas dos ajustes das duas equações empíricas: Jones e Yaws.



Fonte: do autor.

Os valores dos parâmetros de cada ajuste estão no Apêndice F. Os coeficientes de correlação foram de 0,9972 para os ajustes de Jones e Yaws. A Tabela G.10, Apêndice G, expõe os dados obtidos a um nível de confiança de 95% para o teste ANOVA.

O valor de  $F_{calculado}$  ( $7,390 \times 10^{-7}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{tabelado}$  (4,600), pode-se afirmar que não há diferenças significativas estatisticamente entre os dois ajustes. Não se rejeita a hipótese nula e pode-se dizer que não há evidências suficientes

para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

#### 4.5.7 Solvente acetona

No Apêndice C, Tabela C.7, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em acetona. Na Figura 4.32 mostra as curvas comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados.

O modelo Margules apresentou desvio médio acima de 10,00% na curva de solubilidade prevista. O coeficiente de correlação de 0,7417 foi ruim tornando o modelo indesejável para representar a solubilidade do ácido nicotínico em acetona. O parâmetro  $A$  teve valor de 0,7401.

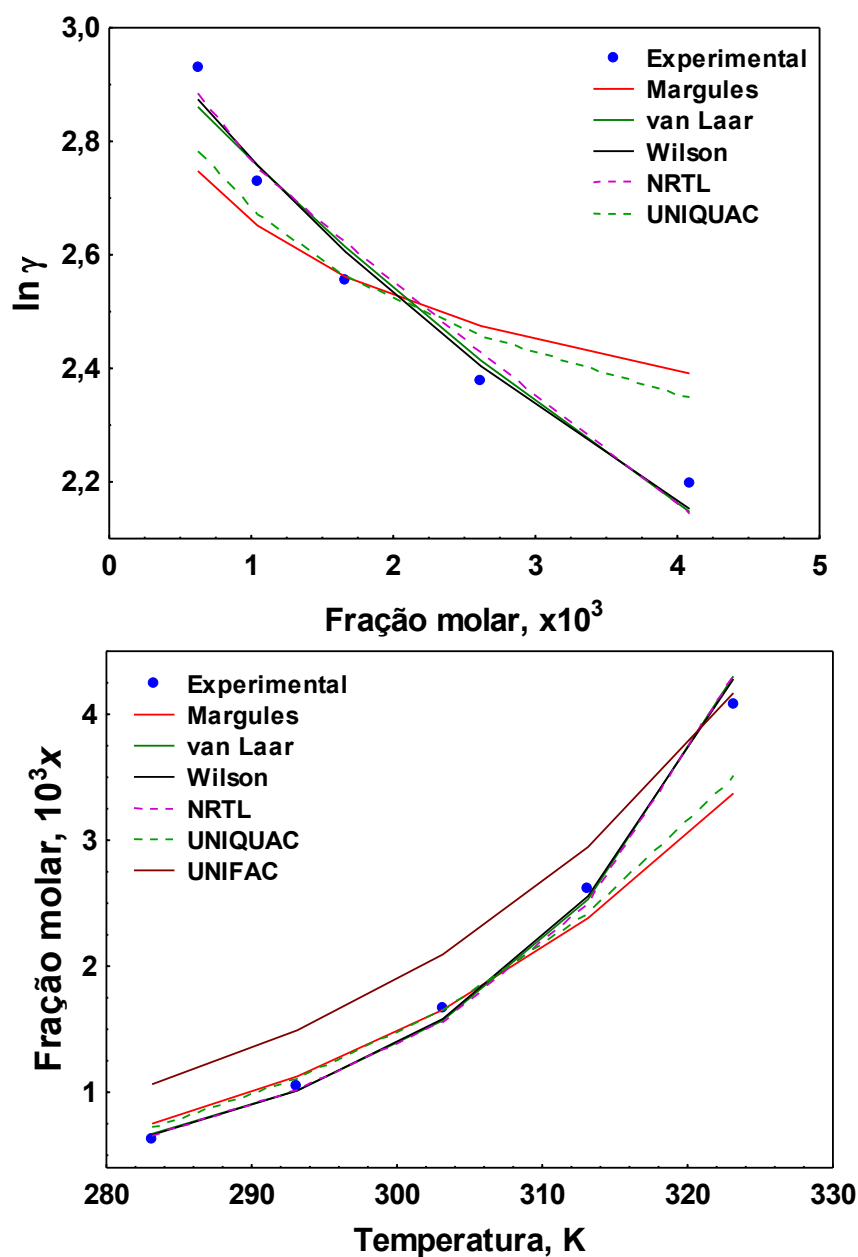
O modelo de van Laar para o solvente acetona apresentou um bom coeficiente de correlação de 0,9604. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $A = 3,0262$  e  $B = 0,0653$ . Os desvios médios encontrados foram de 1,91% para a curva do logaritmo natural do coeficiente de atividade e 4,84% para a curva da solubilidade prevista. O coeficiente de correlação obtido no modelo de Wilson foi de 0,9715. Os desvios médios calculados inferiores a 4,2% nas duas curvas de ajuste para o modelo. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de 0,0057 e 3,0972, respectivamente. Este modelo representa satisfatoriamente o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em acetona.

Os dados apresentam boa correlação ao ajuste NRTL ( $R=0,9449$ ). Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $T_{12} = -2,6462$  e  $T_{21} = 8,8362$ . Os desvios médios nas duas curvas apresentadas foram de 1,94% para a curva do coeficiente de atividade e de 4,90% para a curva de solubilidade prevista.

Para a acetona o modelo preditivo UNIFAC apresentou desvio médio da solubilidade prevista próximo de 20%. O ajuste com UNIQUAC não se mostrou satisfatório. Um coeficiente de correlação pouco satisfatório de 0,8350 foi obtido. Os parâmetros de ajuste obtidos foram  $A_{12} = -23,000$  e  $A_{21} = 1,17881$ .



Figura 4.32 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em acetona e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

Realizou-se uma análise de variância para verificar diferenças significativas entre os modelos estudados em relação a sua variância. A Tabela G.11, Apêndice G, mostra os resultados. Os dados calculados sugerem que não há diferenças entre as variâncias dos modelos ( $F_{\text{calculado}}$  de 0,605 menor que  $F_{\text{tabelado}}$  de 2,533). Com

isso, partiu-se para a análise do coeficiente de atividade dos modelos estudados por ANOVA (Tabela 4.32).

Tabela 4.32 - Valores obtidos para ANOVA One-Way nos ensaios em acetona.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
A- Margules	5	12,826	2,565	0,019
B - van Laar	5	12,793	2,558	0,081
C- Wilson	5	12,793	2,558	0,082
D- NRTL	5	12,834	2,566	0,084
E - UNIFAC	5	11,537	2,307	0,007
F - UNIQUAC	5	9,417	1,883	1,238

ANOVA

<b>Fonte</b>	<b>S.Q</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>crítico</sub></b>
Entre grupos	1,902	5	0,380	1,508	0,224	2,620
Dentro dos grupos	6,054	24	0,252			
Total	7,956	29				

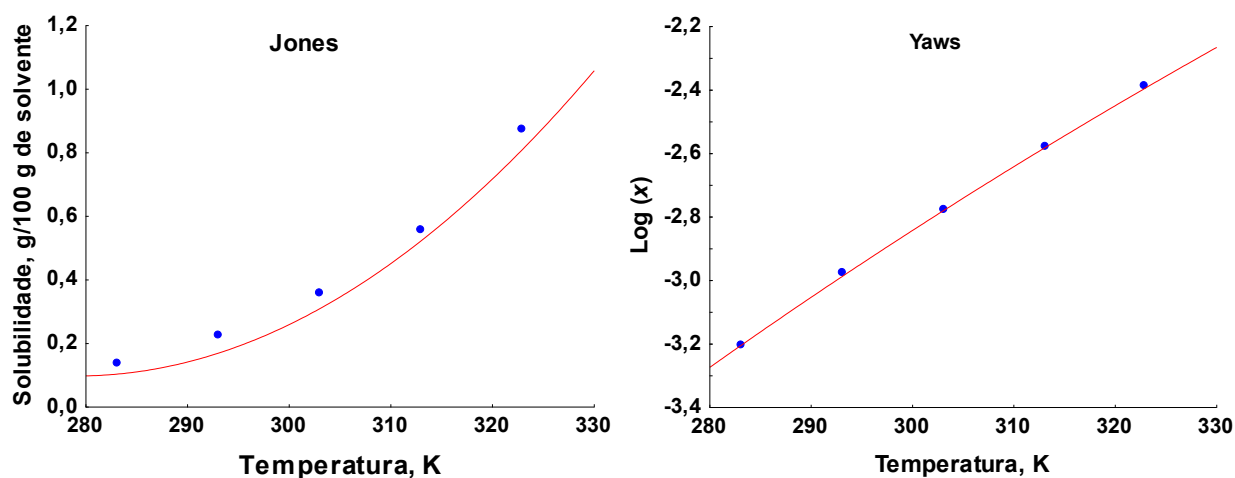
n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Obteve-se o valor de  $F_{\text{calculado}}$  de 1,508 é menor que o  $F_{\text{tabelado}}$  (2,620), não há diferenças significativas entre os modelos testados.

#### 4.5.7.1 Equação empírica de Jones e Yaws

Ajustando os dados experimentais de solubilidade em acetona, através das expressões propostas por e Jones e Yaws foram obtidos os parâmetros de cada equação e os desvios dos valores obtidos em relação aos valores previstos. A Figura 4.33 expõe os gráficos dos dois ajustes. A Tabela E.1, Apêndice E, mostra os valores dos ajustes obtidos para as duas equações. Os valores dos parâmetros de cada ajuste estão no Apêndice F, Tabela F.1. Os coeficientes de correlação foram de 0,9993 e 0,9999 para os ajustes de Jones e Yaws, respectivamente.

Figura 4.33 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em acetona.



Fonte: do autor.

A Tabela G.12 expõe os dados obtidos a um nível de confiança de 95% para o ensaio ANOVA entre os dois ajustes. O valor de  $F_{\text{calculado}}$  ( $9,24 \times 10^{-12}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{\text{tabelado}}$  (5,317), pode-se afirmar que não há diferenças significativas estatisticamente entre os dois ajustes. Não se rejeita a hipótese nula e pode se dizer que não há evidências suficientes para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

#### 4.5.8 Solvente acetato de etila

No Apêndice C, Tabela C.8, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em acetato de etila. Na Figura 4.34 mostra as curvas comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados.

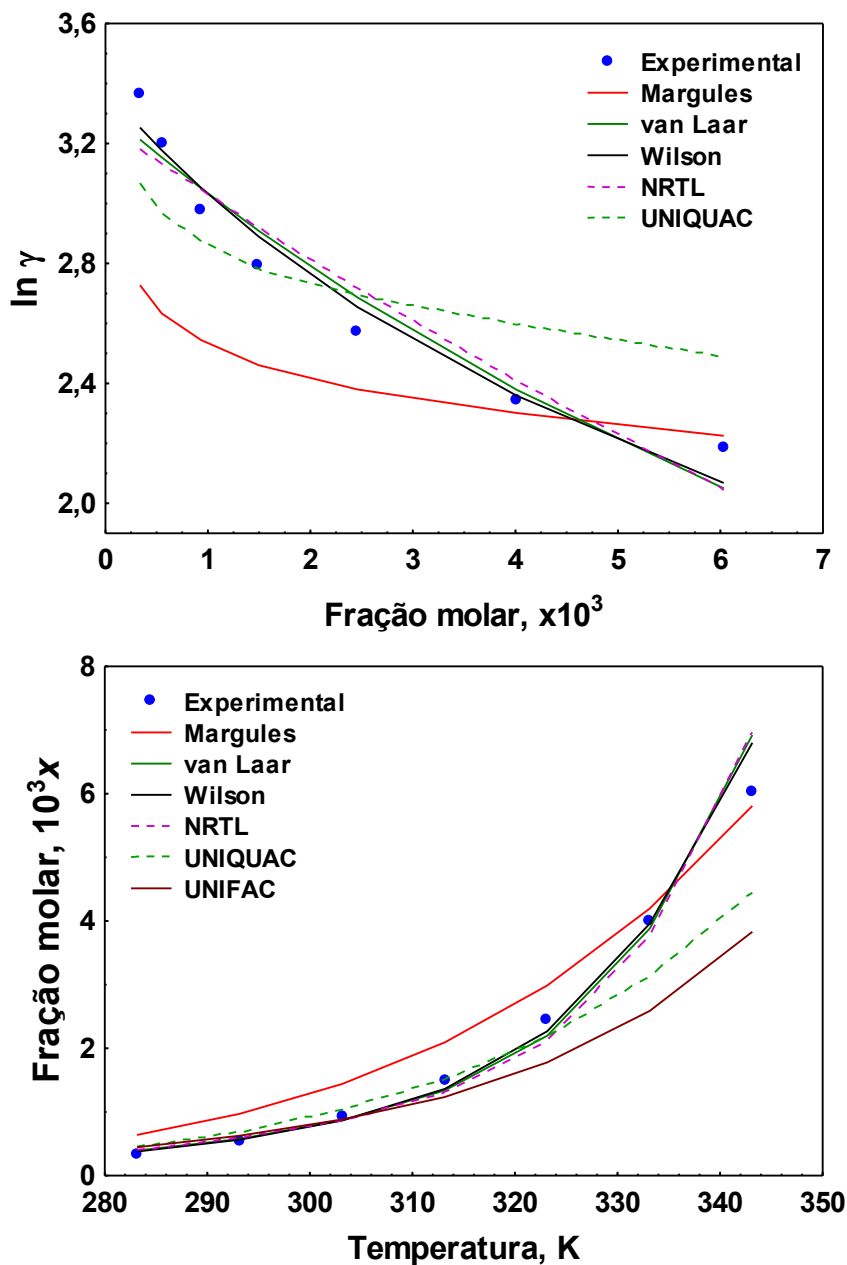
Para o modelo de Margules o parâmetro  $A$  obtido foi de 6,4256 e um coeficiente de correlação insatisfatório de 0,7926. Um desvio médio de 12,51% foi calculado para  $\ln \gamma$ . A curva de fração molar versus a temperatura mostrou um desvio médio de 25,76% em relação a curva experimental.

O modelo de van Laar apresentou um bom coeficiente de correlação de 0,9330. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $A = 3,3109$  e  $B = 0,0742$ . O desvio médio para a curva do coeficiente de atividade foi de 3,54%, mas acima de 9,00% para a curva de solubilidade prevista pelo modelo. O coeficiente de correlação obtido de 0,9577 para o modelo de Wilson foi próximo dos solventes estudados anteriormente. Os desvios experimentais médios foram de 2,75% e 7,36% para a curva de  $\ln \gamma$  e da solubilidade prevista, respectivamente. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de 0,0480 e 2,9529, respectivamente. Este modelo também representa muito bem o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em acetato de etila.

O modelo NRTL apresentou um ajuste similar aos solventes anteriores. O coeficiente de correlação obtido foi de 0,9179. O desvio médio obtido da curva de  $\ln \gamma$  foi de apenas 4,22%. Os parâmetros de ajuste foram de  $\tau_{12} = 3,3407$  e  $\tau_{21} = 29,1601$ .

O modelo UNIFAC mostrou um desvio médio experimental acima de 30,00%. A solubilidade prevista para o modelo foi próxima da curva experimental apenas para as temperaturas de 283,15 K e 303,15 K. Um insatisfatório coeficiente de correlação de 0,5194 foi obtido para o modelo UNIQUAC. Os parâmetros de ajuste obtidos foram  $A_{12} = 1,6460$  e  $A_{21} = -20,0000$ . Os valores dos termos utilizados para esta modelagem estão no Apêndice D, Tabela D.8.

Figura 4.34 – Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em acetato de etila e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

Na Tabela G.13, Apêndice G, está o resultado da análise de variância para prosseguir com a análise dos coeficientes de atividade entre os modelos. Nesta tabela se observa que houve um ou mais grupos com variâncias significativamente

diferentes dos demais. Realiza-se, então, o teste Tukey para avaliar os pares. A Tabela G.14, Apêndice G, expõe os resultados. Houve maior aleatoriedade dos dados entre os modelos. As interações (Margules-NRTL); (NRTL-UNIFAC); e (NRTL-UNIQUAC) mostraram variâncias significativamente diferentes. Mesmo após a remoção dos modelos NRTL e UNIFAC para avaliação de novos dados, permanece alta a variância e, apesar do teste Tukey sugerir que entre os quatro modelos restantes não há diferenças significativas, o valor de  $Q_{calculado}$  de várias interações fica muito próximo do  $Q_{crítico}$ . Logo, conclui-se que a modelagem com este solvente mostra muita aleatoriedade dos dados. O modelo de Wilson aparenta pouco melhor pelos menores desvios médios experimentais.

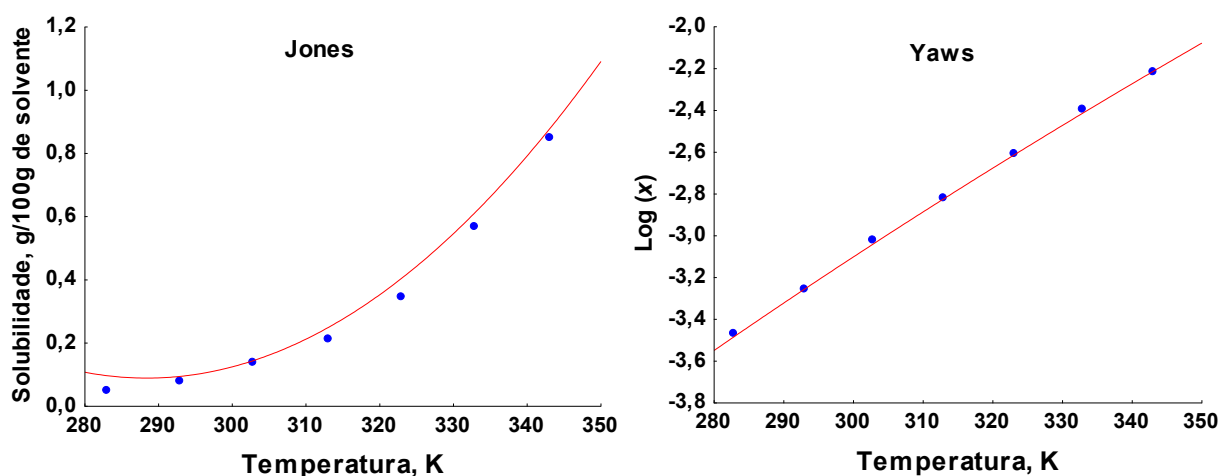
#### 4.5.8.1 Equação empírica de Jones e Yaws

Ajustando os dados experimentais de solubilidade em acetato de etila, através das expressões propostas por Jones e Yaws foram obtidos os parâmetros de cada equação e os desvios dos valores obtidos em relação aos valores previstos. A Figura 4.35 expõe os gráficos dos dois ajustes. O Apêndice E mostra os valores dos ajustes obtidos para as duas equações.

Os valores dos parâmetros de cada ajuste estão no Apêndice F. Os coeficientes de correlação foram de 0,9982 e 0,9998 para os ajustes de Jones e Yaws, respectivamente.

A Tabela G.15 mostra os dados obtidos a um nível de confiança de 95% para o teste ANOVA. O valor de  $F_{calculado}$  ( $1,440 \times 10^{-5}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{tabelado}$  (4,747), pode-se afirmar que não há diferenças significativas estatisticamente entre os dois ajustes. Não se rejeita a hipótese nula e pode se dizer que não há evidências suficientes para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

Figura 4.35 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em acetato de etila.



Fonte: do autor.

#### 4.5.9 Solvente dimetilsulfóxido

No Apêndice C, Tabela C.9, estão os valores utilizados e obtidos para a obtenção dos parâmetros e dos valores de solubilidade previstos para todas as equações do ácido nicotínico em DMSO. Na Figura 4.36 mostra as curvas comparativas dos coeficientes de atividade ( $\ln \gamma$ ) experimental e previsto e solubilidade experimental e prevista pelos modelos estudados

Para Margules o parâmetro  $A$  obtido foi de 4,5344 com um excelente coeficiente de correlação de 0,9956. O desvio médio calculado para as duas curvas foi menor de 1,00%. O modelo de van Laar apresentou um excelente coeficiente de correlação de 0,9972. Os parâmetros de ajuste do modelo calculados foram de  $A = -2,0657$  e  $B = -1,578$ . O desvio médio para a curva do coeficiente de atividade foi de 0,42%, e de 0,63% para a curva de solubilidade prevista pelo modelo.

Um excelente coeficiente de correlação foi obtido de 0,9985 na modelagem Wilson. Os desvios médios foram excelentes, abaixo de 2,00%. Os parâmetros  $\lambda_{12}$  e  $\lambda_{21}$  foram de 1,0002 e 3,0523, respectivamente. Este modelo também representa muito bem o comportamento da solubilidade do ácido nicotínico em DMSO.

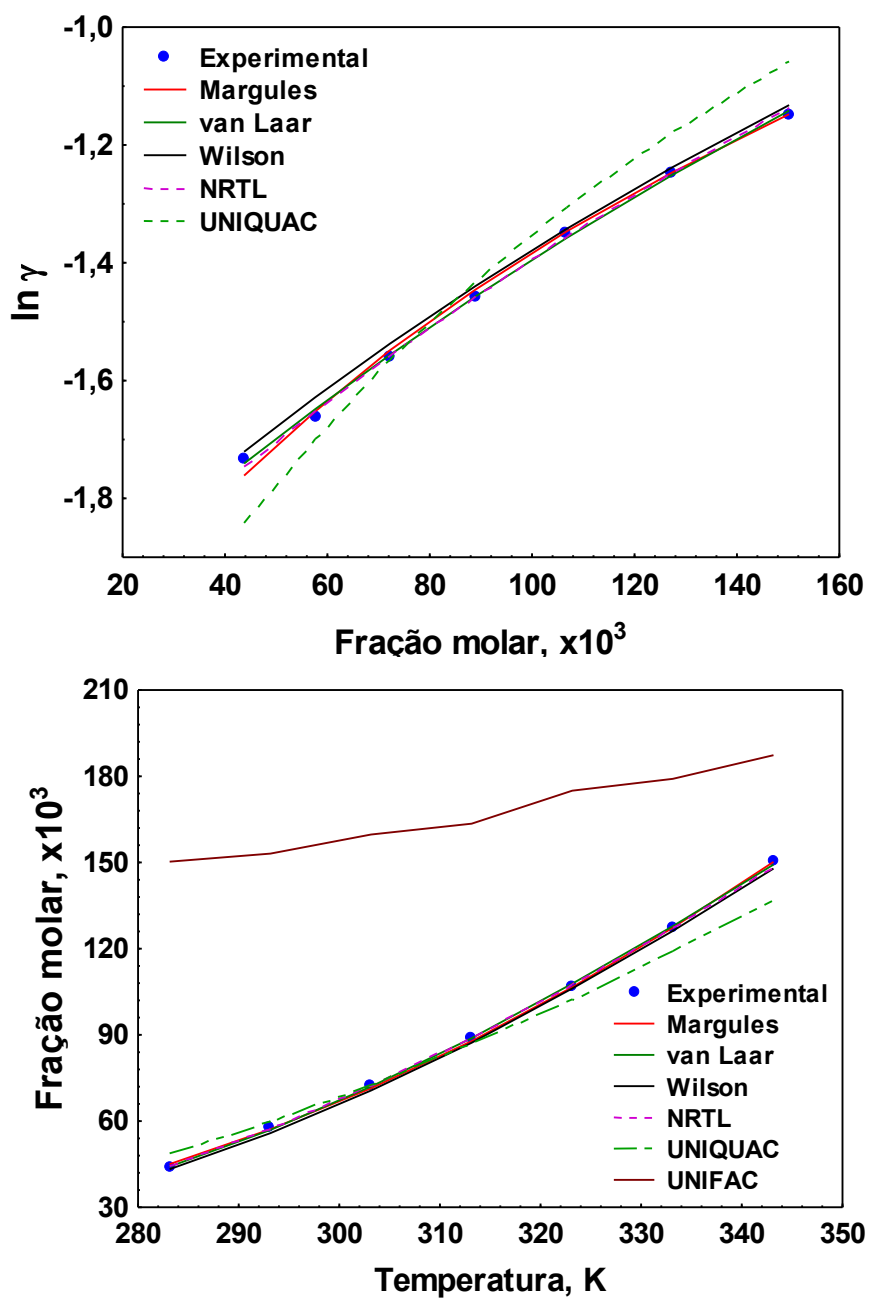
O modelo NRTL apresentou um ajuste ótimo. O coeficiente de correlação obtido foi de 0,9983. O desvio médio obtido nas duas curvas ficou abaixo de 1,00%. Os parâmetros de ajuste foram de  $\tau_{12} = 2,1211$  e  $\tau_{21} = 1,9297$ .

O modelo UNIFAC apresentou um ajuste muito ruim. Desvios maiores de 30,00% foram calculados para a previsão de solubilidade do ácido nicotínico em DMSO. Um satisfatório coeficiente de correlação de 0,9003 foi obtido para a modelagem UNIQUAC. Os parâmetros de ajuste obtidos foram  $A_{12} = 1,000$  e  $A_{21} = 1,9107$ . Os valores dos termos utilizados para esta modelagem estão no Apêndice D, Tabela D.9. Os desvios médios calculados foram de inferiores a 6% as duas curvas.

De acordo com a Tabela G.16, Apêndice G, temos um ou mais grupos com significativas diferenças entre os grupos analisados ( $F_{calculado} > F_{tabelado}$ ). A Tabela G.17 mostra os resultados do teste Tukey. Os dados sugerem que as interações envolvendo o modelo UNIFAC possui variâncias significativas entre si. O modelo UNIFAC é descartado e analisado por ANOVA os demais modelos. Os resultados estão na Tabela 4.33.



Figura 4.36 - Logaritmo natural dos coeficientes de atividade em função da fração molar de ácido nicotínico em DMSO e as curvas de ajuste dos modelos estudados.



Fonte: do autor.

Tabela 4.33 - Valores obtidos para ANOVA One-Way nos ensaios em DMSO.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
A- Margules	7	-10,1488	-1,4498	0,0485
B - van Laar	7	-10,1534	-1,4504	0,0464
C- Wilson	7	-10,0384	-1,4340	0,0447
D- NRTL	7	-10,1536	-1,4505	0,0479
E - UNIFAC	-	-	-	-
F - UNIQUAC	7	-10,0830	-1,4404	0,0791

## ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{value}$	$F_{critico}$
Entre grupos	0,0015	4	3,93E-5	0,0073	0,9999	2,6896
Dentro dos grupos	1,6013	30	0,0533			
Total	1,6029	34				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

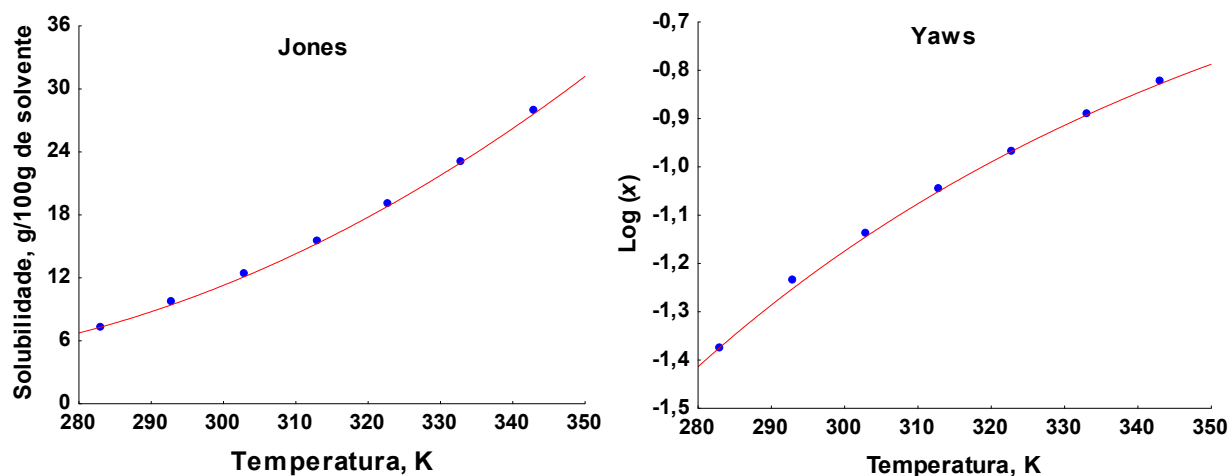
Como o valor de  $F_{calculado}$  (0,0073) é menor que o  $F_{tabelado}$  (2,6896), não há diferença significativa entre os modelos testados.

#### 4.5.9.1 Equação empírica de Jones e Yaws

Ajustando os dados experimentais de solubilidade em DMSO através das expressões propostas por Jones e Yaws, foram obtidos os parâmetros de cada equação e os desvios dos valores obtidos em relação aos valores previstos. A Figura 4.37 expõe os gráficos dos dois ajustes.

A Tabela E.1, Apêndice E, mostra os valores dos ajustes obtidos para as duas equações. Os valores dos parâmetros de cada ajuste estão no Apêndice F, Tabela F.1. Os coeficientes de correlação foram de 0,9998 e 0,9995 para os ajustes de Jones e Yaws, respectivamente. A Tabela G.18, Apêndice G, mostra o teste ANOVA a um nível de confiança de 95%.

Figura 4.37 - Curvas dos ajustes das equações empíricas: Jones e Yaws, em DMSO.



Fonte: do autor.

O valor de  $F_{\text{calculado}}$  ( $6,910 \times 10^{-3}$ ) foi inferior ao valor de  $F_{\text{tabelado}}$  (4,747), pode-se afirmar que não há diferenças significativas estatisticamente entre os dois ajustes. Não se rejeita a hipótese nula e pode se dizer que não há evidências suficientes para concluir que a média de cada ajuste possui diferenças estatisticamente significativas.

A Tabela 4.34 expõe os resultados obtidos de cada modelo em todos os solventes.  $R$  é o coeficiente de correlação obtido para a curva do logaritmo natural do coeficiente de atividade versus a fração molar e D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

Tabela 4.34 - Coeficiente de correlação obtido para a curva de  $\ln \gamma$  versus a fração molar. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem. O D.R.E. para o modelo UNIFAC se trata da curva da solubilidade prevista.

	<b>Água</b>		<b>Metanol</b>		<b>Etanol</b>	
	<i>R</i>	<i>D.R.E. %</i>	<i>R</i>	<i>D.R.E. %</i>	<i>R</i>	<i>D.R.E. %</i>
Margules	0	13,70	0,5815	8,61	0,7490	6,58
van Laar	0,8993	1,39	0,9706	2,58	0,9686	3,12
Wilson	0,9228	1,38	0,9228	2,62	0,9464	3,34
NRTL	0,9118	1,26	0,9475	3,40	0,9155	3,83
UNIFAC	-	230	-	73,03	-	16,03
UNIQUAC	0,9641	4,55	0,9910	1,46	0,9809	1,82
	<b>n-propanol</b>		<b>Propan-2-ol</b>		<b>n-butanol</b>	
Margules	0,7121	7,43	0,7714	5,97	0,6470	11,36
van Laar	0,9392	3,39	0,9356	3,66	0,9318	6,04
Wilson	0,9447	4,01	0,9398	3,20	0,9396	5,83
NRTL	0,9112	4,15	0,9108	3,75	0,8975	7,11
UNIFAC	-	18,89	-	37,39	-	21,26
UNIQUAC	0,9704	1,85	0,9802	1,82	0,7146	10,07
	<b>Acetona</b>		<b>Acetato de etila</b>		<b>DMSO</b>	
Margules	0,7417	4,32	0,7926	12,51	0,9956	0,56
van Laar	0,9604	1,91	0,9330	3,54	0,9986	0,43
Wilson	0,9715	1,63	0,9577	2,75	0,9985	1,13
NRTL	0,9449	1,94	0,9179	4,22	0,9983	0,44
UNIFAC	-	20,99	-	30,62	-	45,90
UNIQUAC	0,8350	3,47	0,5194	6,85	0,9003	3,95

Apesar de ser um modelo simples e mais aplicado para misturas líquidas de natureza química similar, as equações de van Laar e Wilson apresentaram ótimos resultados em todos os solventes, apresentando desvios experimentais baixos. O maior desvio foi para o solvente n-butanol de 6,04%. Para o modelo de Margules de dois sufixos já era esperando resultados insatisfatórios já que é aplicada para misturas com moléculas de tamanho, forma e natureza similares, entretanto, obteve-se coeficiente de correlação de 0,9956 em DMSO. Aliás, para este solvente, todos

os modelos representaram muito bem a solubilidade do ácido nicotínico, com exceção do modelo preditivo UNIFAC. O modelo preditivo UNIFAC não forneceu resultados positivos em nenhum solvente, o que reforça a literatura pois esta equação se aplica para misturas não-eletrolíticas. Ao analisar o coeficiente de correlação e os desvios médios obtidos, três modelos podem ser aplicados para representar a solubilidade do ácido nicotínico com satisfatória precisão e exatidão:

i) o modelo de Wilson, o qual apresentou uma faixa do coeficiente de correlação entre 0,9228 e 0,9985. A faixa de desvio médio para a curva de  $\ln \gamma$  versus fração molar ficou entre (1,13 e 5,83) % e de (1,66 e 6,29) % para o desvio da solubilidade prevista;

ii) o modelo NRTL, o qual é baseado na equação de Wilson. Apresentou uma faixa do coeficiente de correlação entre 0,8975 e 0,9983. A faixa de desvio médio para a curva de  $\ln \gamma$  versus fração molar ficou entre (0,44 e 7,11) % e de (0,64 e 11,35) % para o desvio da solubilidade prevista;

iii) o modelo van Laar, o qual apresentou uma faixa do coeficiente de correlação entre 0,8993 e 0,9986. A faixa de desvio médio para a curva de  $\ln \gamma$  versus fração molar ficou entre (0,43 e 6,04) % e de (0,63 e 9,48) % para o desvio da solubilidade prevista.

A modelagem mais complexa e mais recente formulada entre os modelos avaliados neste trabalho, UNIQUAC, apresentou resultados com ótimos coeficientes de correlação e desvios relativo experimentais menores que 3,5%, com exceção para o n-butanol. Salienta-se que para o n-butanol houve alta aleatoriedade dos dados na análise por ANOVA.

Comparando-se os resultados obtidos aqui presentes com a literatura com ácido orgânico, Maia (2007) estudou a solubilidade do ácido acetilsalicílico em etanol, acetona, propan-2-ol e propilenoglicol e avaliou os modelos de Margules, van Laar, Wilson, NRTL, UNIFAC, entre outras as quais aqui não foram estudadas. No trabalho de Maia, o modelo NRTL também apresentou ótimos resultados, sendo melhor ajuste que Margules e van Laar, os quais também foram aceitáveis. Maia também constatou que o modelo UNIFAC foi insuficiente para prever a solubilidade do ácido acetilsalicílico com desvios médios em até 70%.

Galvão et al., (2020) utilizou, entre outras, o modelo NRTL e UNIQUAC no estudo da solubilidade do ácido cítrico em soluções alcoólicas. Galvão e colaboradores conseguiram excelentes resultados com estes dois modelos em temperaturas entre 293,15 e 323,15 K.

Derenzo (2003) avaliou a solubilidade do ácido adípico em diferentes solventes como água, etanol, propan-2-ol, dimetilformamida, acetona e acetato de etila. Foram testados modelos de van Laar, Wilson, Margules, UNIFAC, entre outras. Concluiu-se que a obtenção dos dados experimentais também foi fundamental, pois no modelo UNIFAC não se obteve bons resultados. Os modelos de Wilson, Margules e van Laar apresentaram resultados satisfatórios similares.

Em relação aos ajustes das equações empíricas propostas por Jones e Yaws, através da análise de variância – ANOVA, não foi observado que os dados obtidos possuem diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, interessante destacar que a faixa dos desvios relativos experimental médio encontrados para todos os solventes foi de 0,02% a 10,20% para a equação de Jones 0,02% a 0,50% para a equação de Yaws.

#### 4.6 FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS DE ÁCIDO NICOTÍNICO COM PVP

Conforme citado na seção 3.5 em Materiais e Métodos, utilizou-se uma mistura de 20 mL de etanol e 5 mL de acetona. Vários outros solventes foram testados em algumas temperaturas e pressões, incluindo misturas de solventes, como: metanol puro, metanol com acetona, etanol com butanol, n-propanol puro, n-propanol com acetona. Alguns problemas foram encontrados ao longo dos ensaios. Por exemplo, a utilização de metanol puro formava um tipo de filme aderido fortemente na superfície metálica da câmara de precipitação. O acréscimo de acetona atenuava o problema, exceto em pressões mais elevadas. A utilização de n-propanol levava a baixos rendimentos e a necessidade de um maior volume em cada ensaio devido à solubilidade do ácido nicotínico menor que metanol e etanol. A utilização de acetona decaiu a solubilidade do sistema em relação ao sistema etanol

puro. A diminuição do poder de solvência auxiliou a nucleação e a precipitação em forma de pó finamente dividido.

Para conhecer as variáveis que afetam as características desejadas na coprecipitação do ácido nicotínico com PVP um planejamento fatorial Box-Behnken foi realizado.

#### 4.6.1 Planejamento fatorial Box-Behnken

O planejamento fatorial utilizado consistiu em 15 ensaios com 3 pontos centrais. As variáveis dependentes e independentes estão expostas na tabela 4.35.

Tabela 4.35 – Variáveis utilizadas no planejamento fatorial.

<b>Variável</b>	<b>Nível (-)</b>	<b>Nível (0)</b>	<b>Nível (+)</b>
Pressão (bar)	120	140	160
Temperatura (K)	308	313	318
Razão PVP/AcNic <sup>a</sup>	1:1	3:2	2:1

<sup>a</sup>Razão mássica entre o encapsulante e encapsulado.

As variáveis dependentes estudadas, ou simplesmente as respostas obtidas, foram o rendimento do processo definido por (3.2), eficiência de encapsulação definido por (3.3) e tamanho de cristalito definido pela equação de Scherrer (3.4). A Tabela 4.36 expõe a rotina de experimentos usada no planejamento fatorial.

Tabela 4.36 – Rotina de ensaios do planejamento fatorial com os níveis estudados e seus respectivos valores.

<b>Ensaio</b>	<b>P</b>	<b>T</b>	<b>PVP:AcNic<sup>a</sup></b>	<b>P</b>	<b>T</b>	<b>PVP:AcNic<sup>a</sup></b>
1	-1	-1	0	120	308,15	3:2
2	1	-1	0	160	308,15	3:2
3	-1	1	0	120	318,15	3:2
4	1	1	0	160	318,15	3:2
5	-1	0	-1	120	313,15	1:1
6	1	0	-1	160	313,15	1:1
7	-1	0	1	120	313,15	2:1
8	1	0	1	160	313,15	2:1
9	0	-1	-1	140	308,15	1:1
10	0	1	-1	140	318,15	1:1
11	0	-1	1	140	308,15	2:1
12	0	1	1	140	318,15	2:1
13	0	0	0	140	313,15	3:2
14	0	0	0	140	313,15	3:2
15	0	0	0	140	313,15	3:2

<sup>a</sup> Razão mássica entre PVP e ácido nicotínico.

#### 4.6.1.1 Rendimento do processo

A primeira variável dependente estudada foi o rendimento do processo de formação de partículas na coprecipitação do ácido nicotínico com PVP. Após a abertura da tampa de aço inoxidável ocorre a coleta do precipitado e se pesa a massa obtida total. A Tabela 4.37 expõe os resultados obtidos.



Tabela 4.37 - Rendimento obtido nos 15 ensaios realizados.

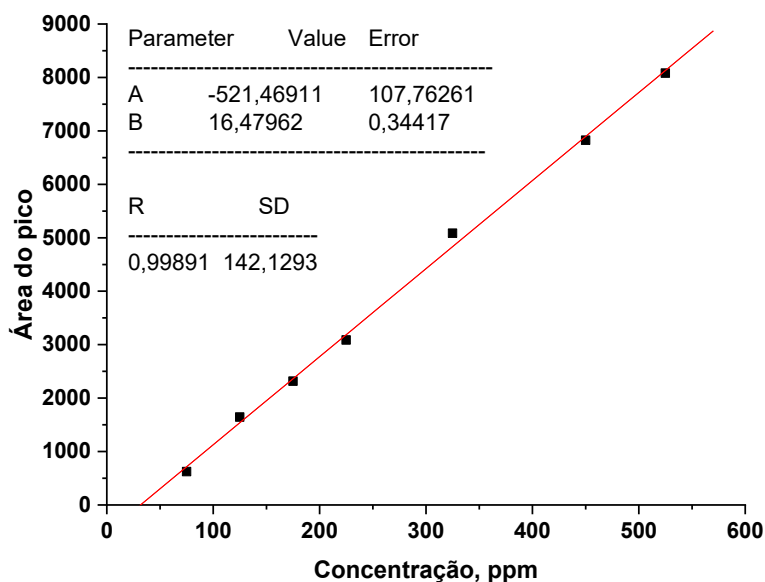
<b>Massa em mg</b>				
<b>Ensaio</b>	<b>Niacina</b>	<b>PVP</b>	<b>Precipitado</b>	<b>Rendimento (%)</b>
1	355,3	451,6	143,3	17,8
2	353,1	453,4	245,8	30,4
3	350,0	452,2	112,3	14,0
4	356,6	459,0	477,7	58,6
5	352,2	352,0	334,6	47,5
6	355,1	359,3	332,2	46,5
7	353,1	708,4	192,7	18,1
8	358,6	699,8	562,6	53,8
9	356,3	348,6	152,9	21,6
10	356,4	356,2	264,2	37,1
11	357,2	712,2	374,5	35,0
12	350,8	703,8	270,5	25,7
13	348,9	454,3	335,0	41,2
14	352,6	462,7	360,3	44,3
15	356,5	459,7	315,4	38,7

#### 4.6.1.2 Eficiência de encapsulação

A eficiência de encapsulação foi obtida conforme descrita em Materiais e Métodos. A curva de calibração de ácido nicotínico em etanol está na Figura 4.38 abaixo. A Tabela 4.38 expõe os dados das massas de ácido nicotínico encapsulado e livre, eficiência de encapsulação e a capacidade de carga da encapsulação. Este último termo conhecido mais pelo termo na língua inglesa “*drug loading capacity*” pode ser calculada pela quantidade total do princípio ativo encapsulado dividido pela massa total das nanopartículas (Equação 4.3), e reflete a quantidade de medicamento entregue por quantidade encapsulada.

$$C. C. E (\%) = \frac{\text{massa de } \acute{a}c.nic.encapsulada}{\text{massa total de part\acute{ı}culas}} \times 100 \quad (4.3)$$

Figura 4.38 – Curva de calibração do ácido nicotínico em etanol (n=7). A área do pico remeter-se ao pico cromatográfico.



Fonte: do autor.

A precisão da curva analítica, dada em termos de desvio padrão relativo (%), ficou entre (1,37 – 7,49) %. A menor precisão ficou justamente no ponto de 75 ppm, indicando estar próximo do limite de detecção do método. O limite de detecção, calculado como sendo a razão de 3,3 vezes o desvio padrão do coeficiente linear da equação pelo coeficiente angular da curva, foi de 21,59 ppm. O limite de quantificação, calculado como sendo razão de 10 vezes o desvio padrão do coeficiente linear da equação pelo coeficiente angular da curva, foi de 65,42 ppm.

Tabela 4.38 – Eficiência de encapsulação obtido nos ensaios ao longo do planejamento fatorial.

<i>Ensaio</i>	<i>AcNic livre</i>		<i>AcNic encaps.</i>		<i>Efic. Enc.</i>	<i>C.C.E</i>
	ppm	mg	ppm	mg	%	%
1	369,23 ± 4,23 <sup>a</sup>	9,23 ± 0,07	190,15 ± 4,81	3,80 ± 0,09	<b>29,11 ± 0,29</b>	34,95 ± 0,10
2	360,4 ± 1,78	9,01 ± 0,03	68,08 ± 5,40	1,36 ± 0,11	<b>13,08 ± 0,05</b>	12,42 ± 0,03
3	221,61 ± 5,56	5,54 ± 0,09	354,53 ± 6,35	7,09 ± 0,13	<b>58,14 ± 0,70</b>	47,77 ± 0,14
4	307,60 ± 3,99	7,69 ± 0,07	247,06 ± 3,23	4,94 ± 0,06	<b>39,18 ± 0,36</b>	40,05 ± 0,10
5	162,81 ± 10,93	4,05 ± 0,19	412,48 ± 8,33	8,25 ± 0,17	<b>66,89 ± 1,59</b>	50,41 ± 0,37
6	480,42 ± 4,89	12,01 ± 0,09	121,48 ± 4,99	2,43 ± 0,10	<b>16,78 ± 0,21</b>	30,44 ± 0,12
7	324,80 ± 8,98	8,12 ± 0,16	235,50 ± 10,84	4,71 ± 0,21	<b>36,70 ± 1,36</b>	39,62 ± 0,22
8	363,27 ± 3,10	9,08 ± 0,05	193,12 ± 6,34	3,86 ± 0,13	<b>29,91 ± 0,21</b>	35,42 ± 0,08
9	534,00 ± 7,59	13,35 ± 0,13	87,02 ± 3,54	1,74 ± 0,07	<b>11,52 ± 0,23</b>	26,33 ± 0,19
10	286,80 ± 9,56	7,17 ± 0,15	314,50 ± 2,83	6,29 ± 0,05	<b>46,72 ± 0,40</b>	48,33 ± 0,24
11	434,45 ± 8,15	10,86 ± 0,14	130,15 ± 2,34	2,60 ± 0,05	<b>19,32 ± 0,38</b>	28,31 ± 0,20
12	222,01 ± 6,66	5,55 ± 0,12	343,52 ± 9,07	6,87 ± 0,18	<b>55,30 ± 0,43</b>	47,62 ± 0,17
13	294,48 ± 6,82	7,36 ± 0,12	292,28 ± 8,84	5,85 ± 0,17	<b>44,21 ± 0,71</b>	46,24 ± 0,17
14	263,30 ± 8,78	6,58 ± 0,15	320,71 ± 9,49	6,41 ± 0,19	<b>49,32 ± 1,00</b>	47,44 ± 0,22
15	287,61 ± 13,62	7,19 ± 0,24	261,34 ± 4,69	5,23 ± 0,09	<b>42,09 ± 1,26</b>	40,71 ± 0,34

<sup>a</sup> Valores de incerteza que correspondem ao erro padrão da média do número de réplicas (n=2).

Observa-se na Tabela 4.38 uma espécie de equilíbrio entre os valores de eficiência de encapsulação (E.E) e a capacidade de carga da encapsulação (C.C.E). Entretanto, esta relação nem sempre é válida. Neste trabalho, o aumento da E.E. levou a um aumento da C.C.E., ou seja, a maior capacidade de carga refletiu em mais ácido nicotínico no polímero encapsulante. Mas em alguns trabalhos encontrados na literatura não há esta relação. Ghafar et al. (2017) avaliaram como carreador a aragonita (forma cristalina) de carbonato de cálcio para liberações de drogas em sua superfície modificada. Os autores encontraram altas eficiências de encapsulação (> 79%) e baixos valores de capacidade de carga da encapsulação (< 20%) em alguns ensaios dependendo da razão mássica da droga e encapsulante. Outros ensaios levaram a um aumento da C.C.E. enquanto decresceu a E.E., atingindo-se um equilíbrio em valores entre (20 e 40) %. Outros trabalhos que relatam esta comparação entre E.E % e C.C.E % podem ser encontrados em Amarachi et al., 2013; Kim, 2020; Rosenblatt; Bunjes, 2017. Esta relação pode ser explicada pelo fator saturação. Há um ponto onde há uma máxima capacidade empírica do encapsulante aprisionar ou coprecipitar o princípio ativo. O ideal é otimizar estes parâmetros para que se encontre o equilíbrio entre estas duas propriedades.

#### *4.6.1.3 Tamanho do cristalito*

Os dados obtidos nos quinze ensaios por difração de raios-X e tratados com o método Rietveld estão expostos na Tabela 4.39.

Tabela 4.39 – Tamanho de cristalito (nm) nos ensaios do planejamento fatorial.

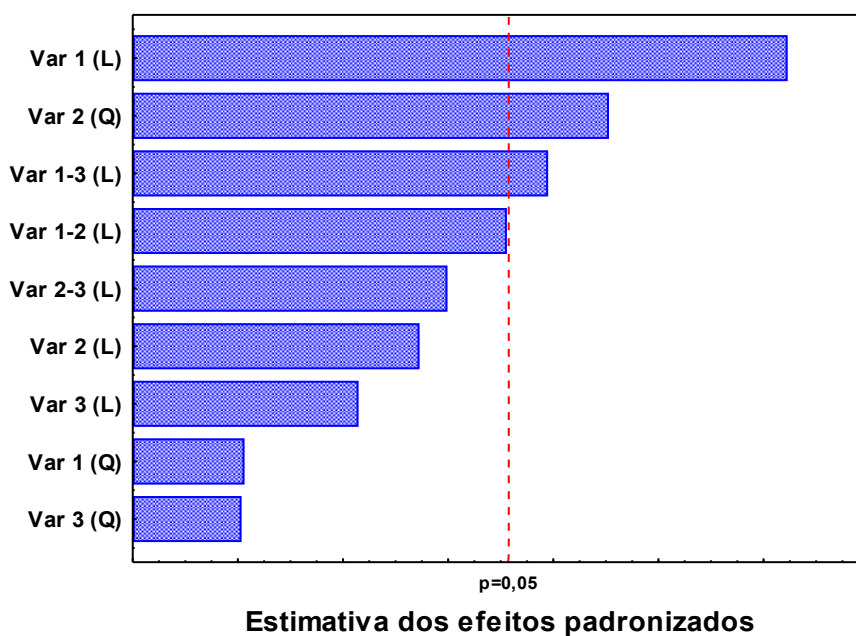
<b>Ensaio</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Cristalito (nm)</b>	210	95	800	143	270
<b>Ensaio</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Cristalito (nm)</b>	109	350	82	116	490
<b>Ensaio</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
<b>Cristalito (nm)</b>	111	127	80	310	300

#### 4.6.2 Gráfico de Pareto

Aparentemente, fica difícil observar as tendências das respostas. Qual ou quais variáveis estariam agindo com maior efeito sobre o rendimento, eficiência de encapsulação e tamanho do cristalito. Uma solução é plotar o denominado gráfico de Pareto para determinar a magnitude e a importância dos efeitos padronizados. Na maioria das análises, um alfa de 0,05 é utilizado para padronização da significância.

A Figura 4.39 mostra os resultados do gráfico de Pareto construído para a resposta rendimento do processo. A linha tracejada avermelhada mostra o valor crítico de 0,05 para o teste *t* de *Student*. O comprimento da barra indica a magnitude do efeito da variável independente. Qualquer barra que cruza a linha tracejada é estatisticamente significativa a 95% de nível de confiança.

Figura 4.39 – Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados sobre a resposta rendimento de precipitação.



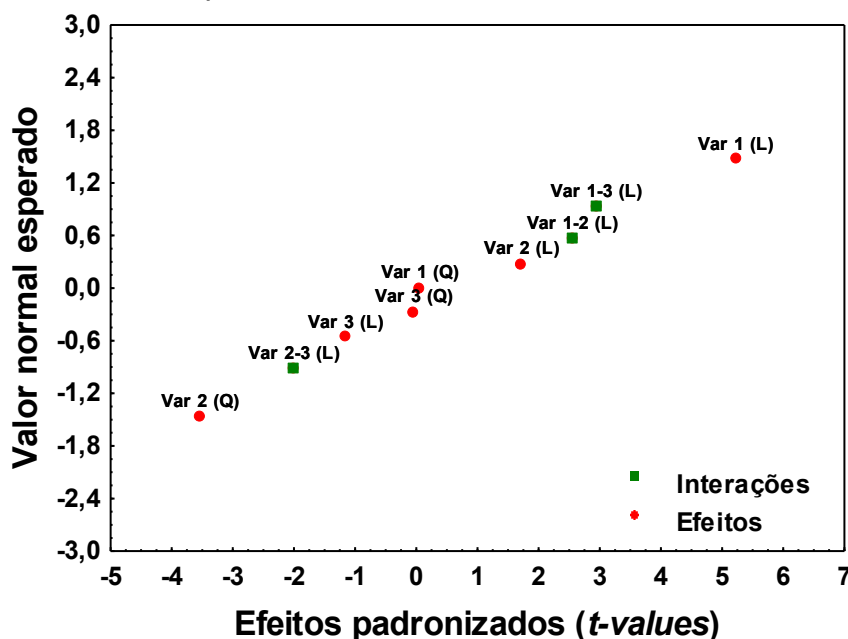
Fonte: do autor.

Três fatores mostraram-se significativos:

- Variável pressão (Var 1);
- Variável temperatura com efeito quadrático (Var 2);
- Interação das variáveis pressão e razão da massa de encapsulante e encapsulado (Var 1-3).

Nota-se que estes efeitos são significativos durante o processo da coprecipitação, mas não podemos examinar a direção dos efeitos. Uma forma de complementar a análise é utilizar o gráfico de probabilidade normal dos efeitos padronizados para examinar quantitativamente a magnitude e a direção destes efeitos. Os dados apresentaram um coeficiente de correlação, segundo ANOVA, de 0,9268. Demais parâmetros obtidos para o modelo estão expostos na Tabela H.1, Apêndice H.

Figura 4.40 – Gráfico de probabilidade normal dos efeitos obtidos na Figura 4.38.



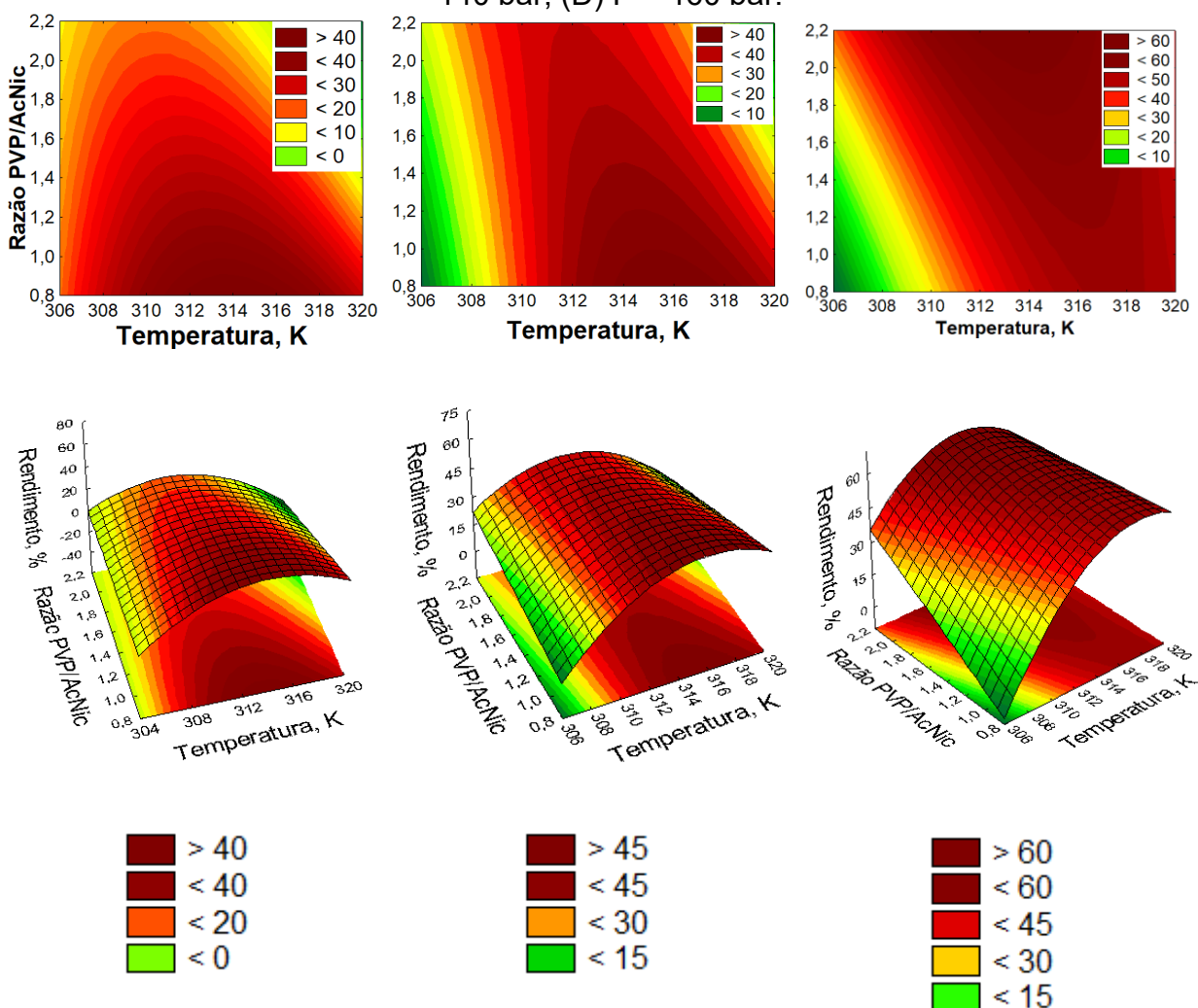
Fonte: do autor.

Os efeitos que estão mais longe de 0 são estatisticamente significativos e, também, os valores à direita ou à esquerda de zero indicam se o fator aumenta ou diminui a resposta desejada. Para a variável rendimento, observa-se que quanto maior foi a pressão utilizada, maior o rendimento obtido no processo. A densidade do CO<sub>2</sub> supercrítico aumenta com a elevação da pressão, isso facilita a capacidade do CO<sub>2</sub> transportar moléculas do ácido nicotínico para o encapsulante. Um aumento da temperatura levou a rendimentos mais baixos. Interessante observar que um decréscimo da temperatura leva a taxas de difusão mais lentas do princípio ativo no encapsulante. Mas a temperatura ótima para o rendimento depende de cada caso, principalmente dos grupos funcionais. Um aumento demasiado da temperatura afeta a cinética molecular podendo prejudicar a nucleação da precipitação dos compostos. Em relação às interações, há uma correspondência positiva entre pressão e razão mássica entre encapsulante e encapsulado. Aumentando-se os valores das duas variáveis concomitantemente, aumenta-se o rendimento.

Experimentalmente, observou-se que os ensaios realizados a pressões altas, a coleta era realizada mais facilmente na câmara de aço inox. O precipitado tinha pouca ou nenhuma aderência com a superfície do metal. Em temperaturas e

pressões mais baixas, observou-se uma perda de massa fortemente aderida à câmara de precipitação, a qual não era coletada.

Figura 4.41 – Curvas de contorno da temperatura e a razão mássica de PVP:AcNic sobre o rendimento e as respectivas superfícies de resposta. (E) P = 120 bar; (C) P = 140 bar; (D) P = 160 bar.

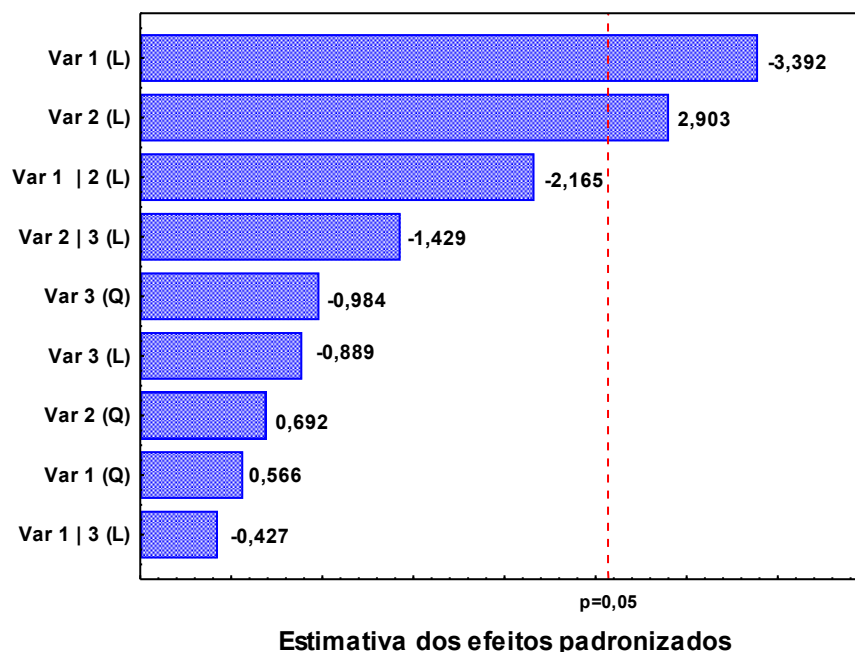


Fonte: do autor.

Pela Figura 4.41-(C) conclui-se que os maiores rendimentos são obtidos a uma alta pressão (160 bar) com leve aumento da razão do encapsulado e encapsulante a uma temperatura mais branda que 318 K.



Figura 4.42 - Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados sobre o tamanho do cristalito.

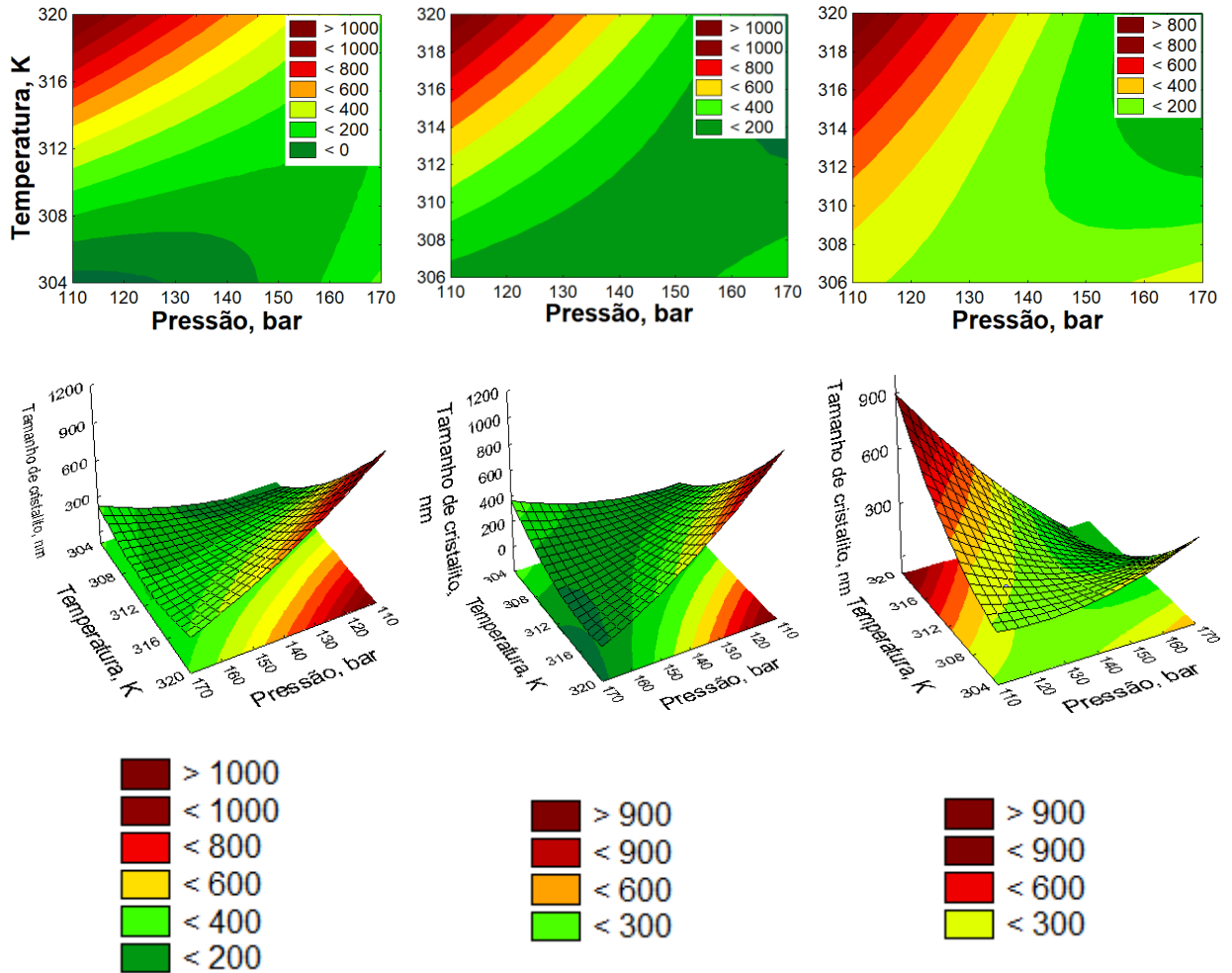


Fonte: do autor.

Para o tamanho do cristalito houve influência significativa das variáveis pressão e temperatura, conforme mostra o gráfico de Pareto da Figura 4.42. O tamanho dos cristalitos de uma substância farmacêutica pode ter uma influência significativa na biodisponibilidade de um medicamento (Malvern Panalytical, 2017). O tamanho do cristalito e a deformação da rede são indicadores importantes do processo de liberação do medicamento. Em geral, quanto menor o tamanho do cristalito, mais as partículas tendem a ser liberadas (Khaenamkaew et al., 2019). Sabe-se que o tamanho de partícula desempenha um papel que pode influenciar fortemente a taxa de dissolução de um fármaco. Há uma lacuna na literatura sobre o efeito desta variável em algumas propriedades farmacológicas como a própria taxa de dissolução. Melville, Lorenzo e Forsythe concluíram que a área superficial e o tamanho do cristalito da hidroxiapatita podem ter forte influência na liberação de ibuprofeno (Melville; Lorenzo; Forsythe, 2008).

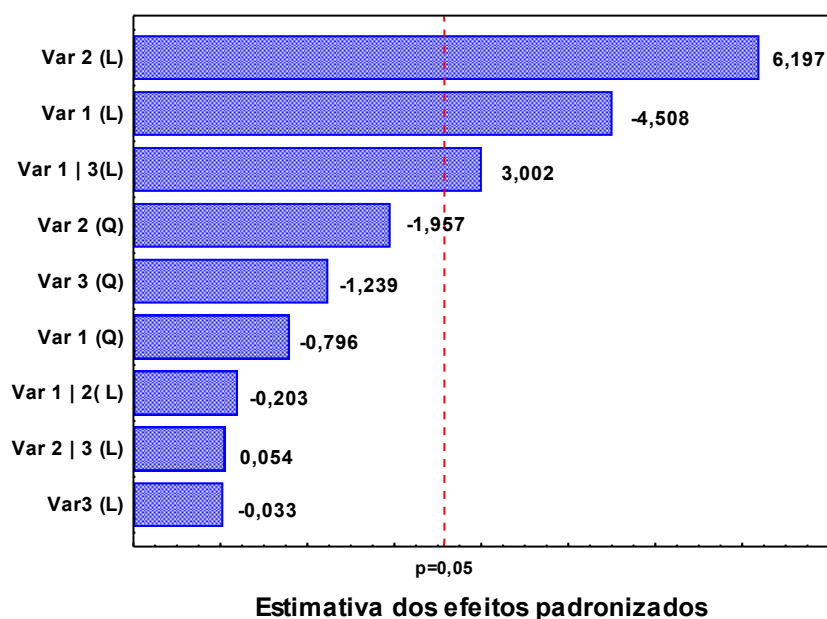
Os algarismos ao lado de cada barra são os coeficientes da análise de Pareto, os quais podem ser analisados no lugar do gráfico de probabilidade normal dos efeitos. Quanto maior a pressão utilizada menor a rede cristalina do precipitado e quanto maior a temperatura do ensaio, maior o tamanho do cristalito. Sabe-se que é bem conhecido o fenômeno do aumento da pressão acompanhada da diminuição do tamanho da partícula devido ao fator de compressão, causando mudanças em suas dimensões. O tamanho do cristalito pode levar a mesma linha de raciocínio. Já o aumento da temperatura influencia a maior movimentação das partículas na formação da rede do precipitado, fazendo que os cristalitos cresçam. O resultado é coerente com o que é encontrado na literatura tanto para compostos orgânicos quanto para inorgânicos (Hartono, et al., 2013; Rodenbough, 2017). Observa-se na Figura 4.43 que a proporção encapsulante:encapsulado não afeta o tamanho do cristalito, levando a curvas de superfícies similares entre si. O modelo apresentou um coeficiente de correlação de 0,8553. A Tabela H.2, Apêndice H, expõe os parâmetros obtidos do ajuste.

Figura 4.43 – Curvas de contorno da temperatura e da razão mássica de PVP:AcNic sobre o tamanho do cristalito e as respectivas superfícies de resposta: (E) razão 1:1; (C) razão 1,5; (D) razão 2:1.



Fonte: do autor.

Figura 4.44 - Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados sobre a eficiência de encapsulação.

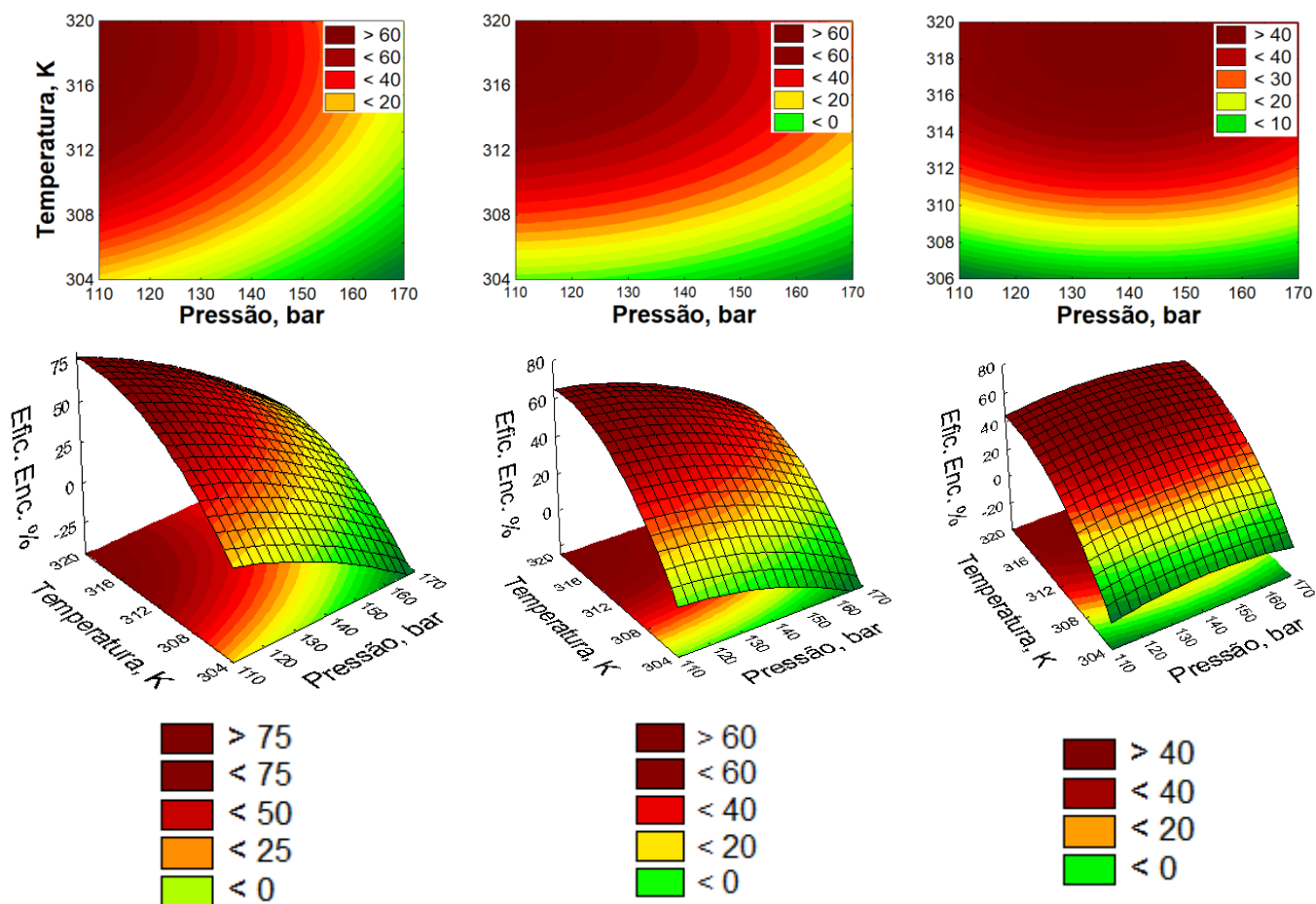


Fonte: do autor.

Os dados mostram que com o aumento da pressão há uma queda da eficiência de encapsulação. Uma explicação pode ser que ao elevar a pressão, a temperatura constante, leva a concentrações mais altas das substâncias dissolvidas causando menor precipitação devido à maior densidade do fluido supercrítico (Carvalho, 2011). Isso estaria na direção oposta da explicação da pressão sobre o rendimento da operação, entretanto, uma análise mais completa é observar o efeito da pressão concomitantemente com a razão de PVP e ácido nicotínico adicionado, conforme Figura 4.45. A pressão ótima para razões de 1:1 e 1,5:1 de PVP:AcNic é na faixa estreita na vizinhança de 120 bar. Mas elevando a proporção de dois para um, a pressão ótima tem uma faixa larga de trabalho entre 125-150 bar. Isso mostra a importância da análise multivariada de analisar os dados simultaneamente.

Houve um aumento significativo na eficiência de encapsulamento ao elevar a temperatura. Isto é um indicativo que com o aumento da temperatura há uma maior evaporação de etanol e acetona levando à precipitação de ácido nicotínico no PVP.

Figura 4.45 - Curvas de contorno da temperatura e da razão mássica de PVP:AcNic sobre a eficiência de encapsulação e as respectivas superfícies de resposta. Razão de encapsulante/encapsulado: (E) R = 1:1; (C) R = 3:2; (D) R = 2:1.



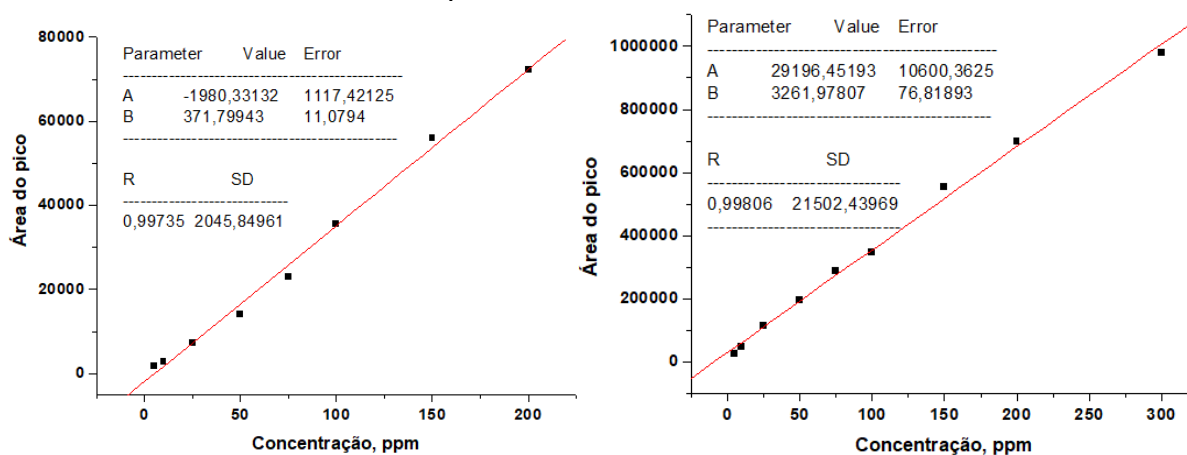
Fonte: do autor.

O modelo apresentou um coeficiente de correlação de 0,9360. Demais parâmetros do ajuste da ANOVA estão na Tabela H.3, Apêndice H.

#### 4.7 DETERMINAÇÃO DE SOLVENTES RESIDUAIS

A Figura 4.46 mostra as curvas e calibração para o etanol e acetona utilizando a técnica de SPME.

Figura 4.46 – Curvas de calibração com a técnica SPME para o etanol, à esquerda, e para a acetona, à direita.



Fonte: do autor.

O limite de detecção do ácido nicotínico em etanol e para a acetona foi de 9,92 ppm e 10,72, respectivamente. O limite de quantificação foi de 30,05 ppm em etanol e 32,49 ppm para a acetona. A precisão ficou entre (3,48 – 8,73) %, faixa de precisão para as duas curvas obtidas. A Tabela 4.40 abaixo mostra os resultados das amostras estudadas.

Tabela 4.40 – Quantificação de solventes residuais das amostras selecionadas.

Amostra	Massa, mg	[EtOH], ppm	[Ac], ppm
2	199,53	147,53 ± 9,16 <sup>a</sup>	38,99 ± 4,75
5	201,08	86,78 ± 6,83	51,73 ± 6,37
7	199,91	73,59 ± 4,96	38,15 ± 4,02
8	201,27	131,80 ± 6,49	59,68 ± 5,38
11	199,64	75,58 ± 5,44	38,94 ± 4,81
14	200,34	58,76 ± 8,65	33,80 ± 4,23

<sup>a</sup>Valores de incerteza que correspondem ao erro padrão da média do número de réplicas (n=3).

Observa-se que o nível de solvente das amostragens apresentou uma quantidade de solvente residual abaixo dos 150 ppm. Os solventes etanol e acetona se encaixam na Classe 3, de acordo com o risco à saúde humana pela denominada Lista USP 467 (United States Pharmacopeia, 2023). Esta classificação se encaixa a solventes com baixo potencial tóxico para os seres humanos. Estes solventes têm uma exposição diária permitida (EDP) de 50 mg ou mais por dia. Esta massa corresponde a 5000 ppm diário (ANMAT, 2015).

Ao pesquisar a solubilidade dos dois solventes em CO<sub>2</sub> supercrítico pelo trabalho de Day, Chang e Chen (1999), tem-se que a solubilidade em acetona é maior que em etanol. Inicialmente, a solução de trabalho para coprecipitação de 25 mL é composta de aproximadamente 631.000 ppm de etanol e 156.000 ppm de acetona. Uma razão 4:1.

A redução de etanol nas amostras foi em média de 99,98% e para a acetona a redução média foi de 99,97%. Constatou-se que a redução proporcional de solvente não obedeceu claramente a proporção de 4:1. A proporção final de solvente encontrado ficou em 3,8; 1,7; 3,2; 2,2; 2,0 e 2,5 em ordem decrescente conforme a Tabela 4.40, respectivamente. Uma explicação plausível pode ser devido à fraca transferência de massa, um tipo de resistência, entre a acetona presa na estrutura sólida do encapsulado e o fluido supercrítico. Estudos variando a vazão de CO<sub>2</sub> pode ser complementar para a redução mais significativa de solvente da matriz sólida.

Comparando-se estes valores com a literatura com processos envolvendo fluidos supercríticos como a extração por fluido supercrítico de emulsões (SFEE) e antissolvente supercrítico (SAS) encontram-se alguns dados citados na Tabela 4.41.

Tabela 4.41 – Alguns valores de solventes residuais com processos supercríticos encontrados na literatura.

<b>SFEE</b>		
<b>Encapsulado</b>	<b>Encapsulante</b>	<b>Solvente residual, ppm</b>
$\beta$ -caroteno, $\alpha$ -tocoferol e ácido rosmarínico	PLA, PLG	Acetona: 50-100 <sup>a</sup>
Vitamina E	Policaprolactona	Acetona: 52-2950 <sup>b</sup>
Ômega 3	Policaprolactona	Acetona: < 50 <sup>c</sup>
<b>SAS</b>		
Nimesulida	PVP	DMSO: 500 <sup>d</sup>
Corticosteroide	PVP	Etanol: ~100 <sup>e</sup>
Astaxantina	l-ácido láctico	DCM: 19,76 <sup>f</sup> Acetona: 9,14

<sup>a</sup> Gimenez-Rota, et al., 2019. <sup>b</sup> Prieto & Calvo, 2017a. <sup>c</sup>Tirado et al, 2019. <sup>d</sup> Prosapio, Reverchon & De Marco, 2016. <sup>e</sup>Prosapio, Reverchon & De Marco, 2016a. <sup>f</sup>Liu et al., 2018.

Herberger et al. (2003) utilizaram CO<sub>2</sub> supercrítico para remoção de solventes residuais em micropartículas de poli(láctido-co-glicólido) – PLGA. Os autores reduziram os níveis de diclorometano de 24.139 ppm para 612 ppm e os níveis de etanol caíram de 2500 ppm para 28 ppm. Baldino e colaboradores (2021a) utilizaram CO<sub>2</sub> supercrítico para remoção de solventes classe 2 e classe 3 dos fármacos budesonida e beclometasona. A remoção deixou resíduos de solventes abaixo de 5 ppm para beclometasona e de 52 ppm para budesonida. Os mesmos autores (2021b) testaram a técnica para a redução de solventes totais em flunisolida e em propionato de fluticasona. Após o recebimento do fármaco bruto, os fármacos passaram por extração por fluido supercrítico de CO<sub>2</sub>. A redução foi de 13.671 ppm para 326 ppm para flunisolida e 326 ppm para 12 ppm de propionato de fluticasona.

Os dados expostos acima, experimentais e da literatura, reforçam a ideia de a tecnologia supercrítica ser uma técnica onde o produto é “livre” de solventes. Um ensaio complementar foi realizado com uma amostra de massa de 170 mg, aproximadamente, do ponto 10 do planejamento fatorial. Para este ensaio, o precipitado foi deixado em um vidro relógio a 35 °C com umidade relativa de 50% em

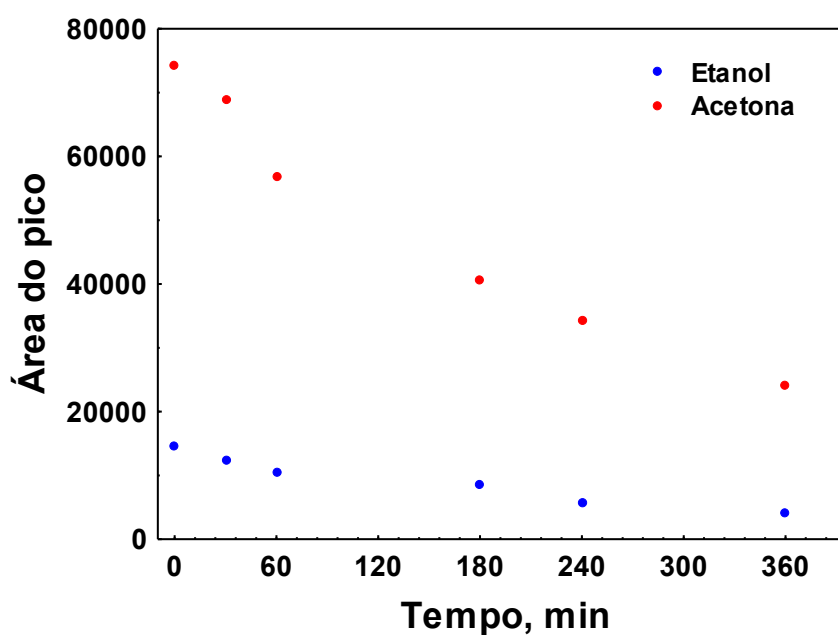


uma câmara climática a cada tempo determinado, conforme mostram a Tabela 4.42 e a Figura 4.47 abaixo. Naturalmente, os ensaios possuem os tempos de maneira aproximada e somando-se a cada tempo deixado na câmara, já que o tempo para remover o precipitado para a sua inserção em um frasco cromatográfico de 20 mL a cada ensaio não foi contabilizado. A metodologia foi similar à quantificação dos solventes usando SPME. Mantendo-se a temperatura de extração a 35 °C, mas o tempo de extração foi de 12 minutos.

Tabela 4.42 – Redução dos níveis de solventes pelo tempo no ensaio proposto. Valores abaixo em termos de área do pico cromatográfico.

Tempo, min	Etanol	Acetona
0	14576	74397
30	12560	68937
60	10625	56703
180	8748	40693
240	5864	34186
360	4103	24125

Figura 4.47 – Representação gráfica dos dados da Tabela 4.42.



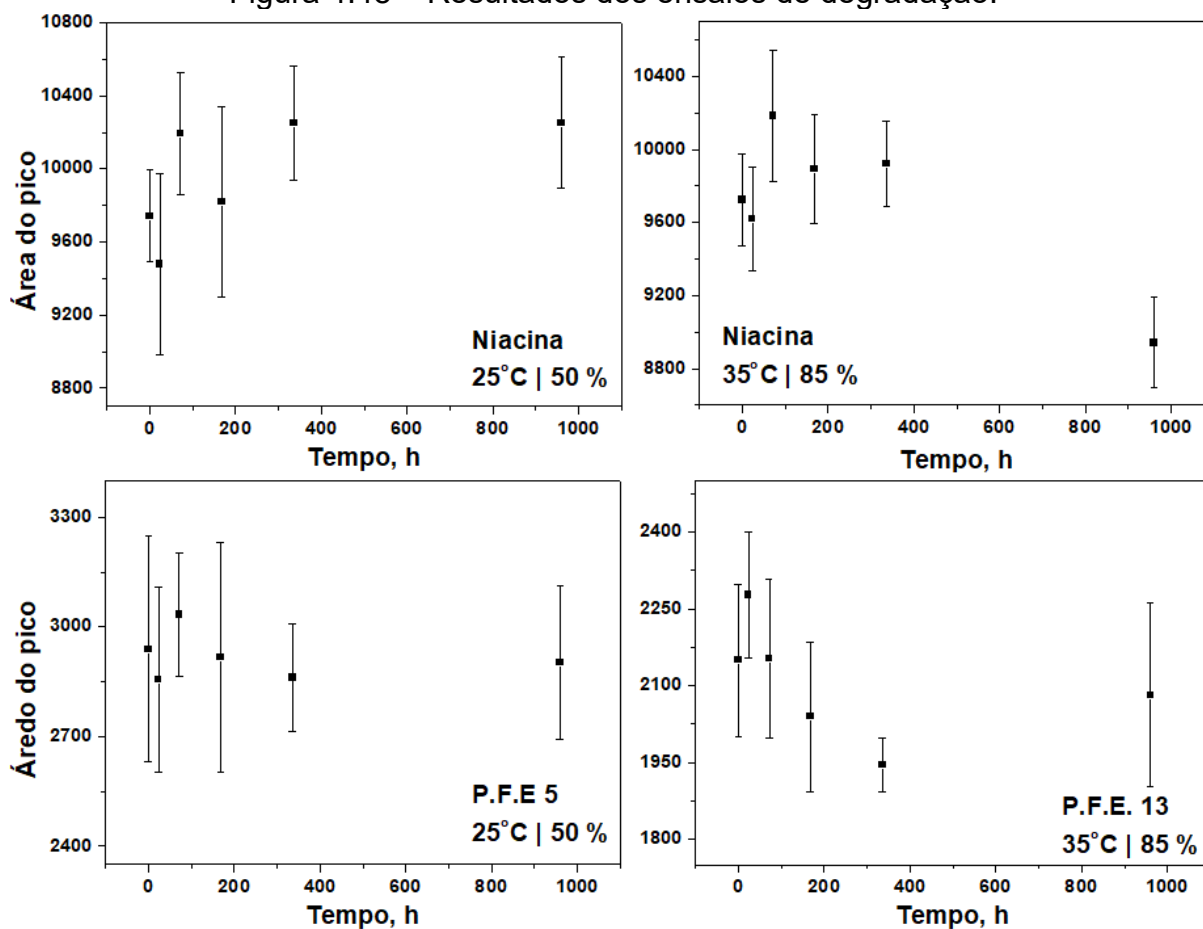
Fonte: do autor.

Nota-se claramente que expondo o precipitado conforme o ensaio proposto há uma redução significativa de solvente residual. Não se pode quantificar a redução do solvente residual pois a curva de calibração foi realizada com a matriz solubilizada e não sólida. O objetivo é a verificação da queda da quantidade do solvente residual a uma branda temperatura com o passar do tempo. Mas em uma aproximação grosseira o nível de etanol reduz de 47 ppm para 16,1 ppm e 13,9 ppm para menos de 5 ppm.

#### 4.8 ESTUDO DA DEGRADAÇÃO DO ÁCIDO NICOTÍNICO

A Figura 4.48 expõe os resultados obtidos ao longo dos 40 dias para as amostras de niacina pura e dos pontos 5 e 13 do planejamento fatorial experimental. As temperaturas selecionadas foram em razão de que 25 °C é a temperatura nas Condições Ambientais de Temperatura e Pressão (CATP), e 35 °C que é uma temperatura frequente em um país tropical tanto no verão quanto no inverno em várias regiões do país. Em relação a umidade relativa, optou-se a 50% por ser um ponto intermediário e 85% por ser um valor alto de umidade relativa do ar comum no território brasileiro, tendo como base o histórico de dados disponíveis em sites como Climatempo.com.br e do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET). De acordo com o Heritage Collections Council (2001), em dias quentes e secos (22–28) °C a UR ideal deve estar entre (40–60) %, em dias quentes e húmidos (22–28) °C a UR deve estar entre (55–70) %. As condições de logística e armazenamento são importantes na preservação de alimentos e fármacos. Como informação complementar, pelo período da manhã durante o dia de primavera em Florianópolis, a temperatura e UR, medida com o auxílio de uma câmara de infravermelho e higrômetro no interior de um veículo fechado, ficou em 64 °C no painel e 28%, respectivamente. Condições similares podem ser encontradas em veículos de cargas e almoxarifados.

Figura 4.48 – Resultados dos ensaios de degradação.



Fonte: do autor.

A amostra de niacina pura a 25 °C e 50% de umidade relativa do ar (U.R.) não apresentou alterações ao longo dos 40 dias de monitoramento. Elevando-se a temperatura e aumentando a UR a 85% observa-se uma estabilidade ao longo de um mês. A leitura do quadragésimo dia indica uma degradação. Ao levar em consideração a média da triplicata se tem uma degradação de 8%. Ao se considerar a barra de incertezas, conforme a Figura 4.46, a taxa de degradação estaria na faixa de 3 – 13%.

Nisha et al. (2009) estudaram a degradação da niacina pura e a extraída de batatas em soluções aquosas na faixa de 50 – 120 °C por 10 a 60 minutos. Os autores encontraram taxas de degradação da niacina pura na faixa entre 1,1 e 6,2% para os tempos de ensaios de 10 e 60 minutos, respectivamente. A taxa de degradação aumenta para 20% a 120 °C com 60 minutos de exposição.

Chepkoech et al. (2022), avaliaram a queda do conteúdo de vitaminas como retinol (vitamina A), tiamina (B1), riboflavina (B2), folato (B9) e niacina via quantificação por retenção em duas marcas comerciais de farinha de milho fortificadas em razão das condições de armazenamento. Ao longo de seis meses, a queda do conteúdo da niacina foi de 20,3 - 22,9% a 35 °C e 83% de U.R.

Ao avaliar as amostras dos pontos 5 e 13 do planejamento fatorial, observa-se que, considerando os desvios, não há diferenças relevantes entre as taxas de degradação obtidas. Interessante observação empírica foi comparar a amostra de controle da mistura física 1:1 de PVP:AcNic nas duas condições testadas na câmara climática em relação às amostras do P.F.E 5 e 13. Após apenas dois dias a 25 °C e 50%, observou-se um entumescimento, tornando a amostra não mais pulverizada, mas um tipo de filme com as partículas unidas. Fato não observado com as amostras do planejamento fatorial (Figura 4.49). Os resultados indicam que a encapsulação protegeu o princípio ativo com o aumento da umidade relativa do ar.

Figura 4.49 – Imagem ilustrando o entumescimento de PVP puro. Na vizinhança estão partículas encapsuladas em uma escala de massa maior que no ensaio proposto.



Fonte: do autor.

Na literatura se encontram estudos como o encapsulamento da vitamina D com beta-lactoglobulina, a qual protegeu a sua degradação por meios oxidativos com o ar atmosférico (Abbasi et al., 2014). Sessa et al. (2014) avaliaram a degradação em meio alcoólico do resveratrol puro medindo o valor em 52% devido a variáveis como oxidação com o ar, temperatura e luz. Essa taxa de degradação com

o princípio ativo encapsulado com nanoemulsões a base de lecitina caiu para até 15%, dependendo da formulação ensaiada. Evangelho (2018) obteve estabilidade do ácido fólico quando encapsulado com zeína. Quando puro, o ácido fólico degradou 70% quando exposto a 180 °C. A fotodegradação quando puro foi de 26% e estável quando encapsulado.

É de desconhecimento do autor estudos de degradação de vitaminas em câmara climática, conforme proposto neste estudo para servir de comparação.

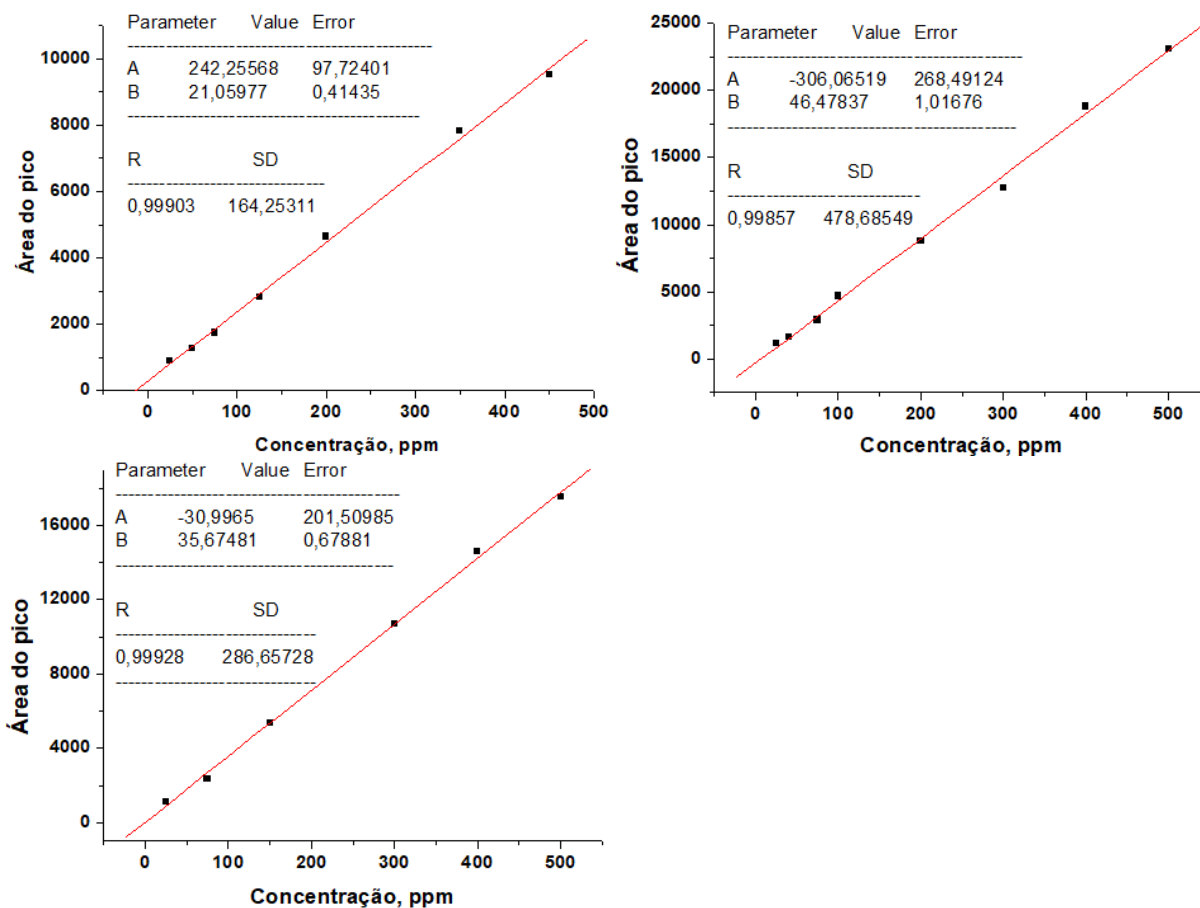
#### 4.9 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO *IN VITRO*

O perfil de dissolução *in vitro* do ácido nicotínico foi estudado em n-propanol, tampão fosfato (PBS) pH 7,4 e solução acidificada com ácido clorídrico 0,01 M. Novamente, construiu-se para cada solução uma curva de calibração, expostas na Figura 4.50.

O limite de detecção obtido foi de 15,31 ppm, 19,06 ppm e 18,64 ppm e o limite de quantificação foi de 46,40 ppm, 57,77 ppm e 56,49 ppm de ácido nicotínico em n-propanol, ácido clorídrico 0,01 M e tampão fosfato pH 7,4, respectivamente. O desvio padrão relativo para as três curvas ficou entre (3,62 e 8,21)%. Sendo os desvios maiores ocorrendo no limite inferior da curva analítica

As Figuras 4.51 a 4.53 expõem os resultados da taxa de dissolução do encapsulado e do ácido nicotínico puro para fins de comparação nos meios estudados. As Figuras estão representadas de duas maneiras. A mais usual é a representação da taxa de dissolução ou dissolução cumulativa (%) comparada a massa inicial do princípio ativo encapsulado. E para fins de ilustração mais enriquecida dos dados também estão expostos a concentração determinada (ppm) em cada ponto em relação ao tempo. A concentração inicial do ácido nicotínico na solução sólida precipitada foi determinada com o valor de  $435,33 \pm 7,84$  ppm.

Figura 4.50 – Curvas de calibração para o ensaio de dissolução *in vitro*. Em n-propanol (esq.), em ácido clorídrico (dir.), em tampão fosfato (inferior).



Fonte: do autor.

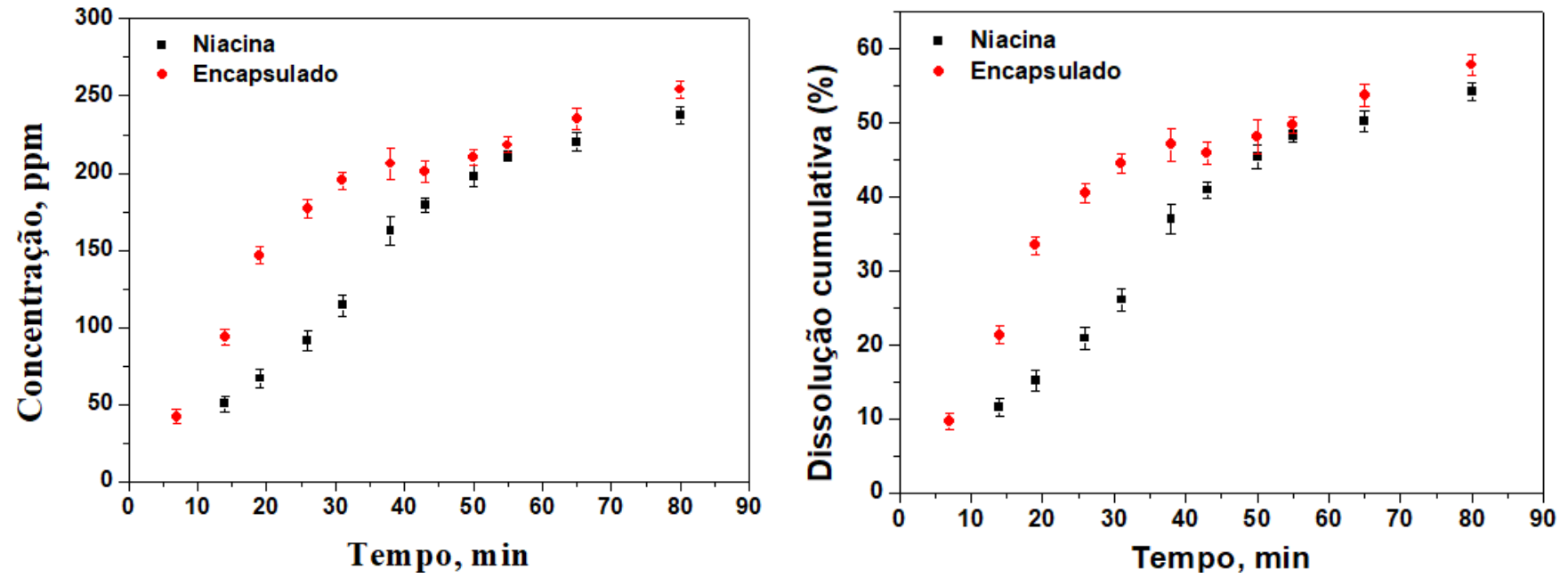
O meio n-propanol foi utilizado como um meio orgânico comumente utilizado para dissolver a niacina encapsulada em testes *in vitro*, sendo um meio com menor polaridade que em meio acidificado com HCl ou tampão fosfato. Observa-se na Figura 4.51 que há uma taxa de dissolução muito maior que a niacina sem tratamento nos primeiros trinta e um minutos. O encapsulamento da niacina forneceu uma liberação do princípio ativo de aproximadamente 45% nesse intervalo de tempo contra 26% da niacina pura. Após os trinta minutos, a taxa de dissolução torna-se mais controlada em relação ao tempo e fica com valores muito próximos da niacina sem tratamento. Interessante observar que nos primeiros seis minutos não foi possível quantificar a carga liberada do ácido nicotínico puro devido ao sinal

analítico estar muito abaixo do limite de quantificação (L.Q). Quando encapsulado, em sete minutos já foi possível quantificar, o que reforça a taxa de dissolução mais rápida da niacina quando encapsulada. Após 80 minutos de ensaio, a liberação da carga atingiu quase 55% de niacina para espécie encapsulada e pura, considerando a incerteza.

O meio acidificado com ácido clorídrico em pH 2 simula o meio encontrado no estômago humano. Conforme exposto em 4.3.1.1, a solubilidade do ácido nicotínico em pH mais ácidos ( $\sim 2$ ) é próximo de 30% maior que em pH neutro. Estes dados refletiram no estudo da taxa de dissolução. Conforme a Figura 4.51, diferentemente do que foi medido em n-propanol, a carga liberada de ácido nicotínico encapsulado em PVP nos primeiros trinta e um minutos foi de  $(95,49 \pm 3,05)\%$ . Nas mesmas condições quando não encapsulada, a dissolução encontrada foi de  $(71,15 \pm 1,56)\%$ . Para o instante de dois minutos, no ensaio da niacina coprecipitada, foi a única vez que houve sinal analítico acima do limite de detecção, apesar de ser encontrado uma carga liberada próxima de 8%, o que aparentemente ratifica a rápida liberação da encapsulação em relação à niacina sem tratamento, este valor encontrado está abaixo do limite de quantificação, ou seja, fora de um intervalo de confiança de 95%. O intervalo de tempo de quarenta e três minutos foi o suficiente para encontrar um platô, ou seja, considerando as incertezas, a máxima da carga liberada quando encapsulada ou pura.

Em tampão fosfato pH 7,4 houve resultados similares nos primeiros pontos estudados em relação ao n-propanol. Nos primeiros dezenove minutos a taxa de dissolução da niacina encapsulada foi em torno de 35%. Chegando a uma liberação máxima encontrada de  $(75,40 \pm 1,30)\%$  aos 80 minutos. Essa taxa foi aproximadamente 10% maior que a niacina sem coprecipitação.

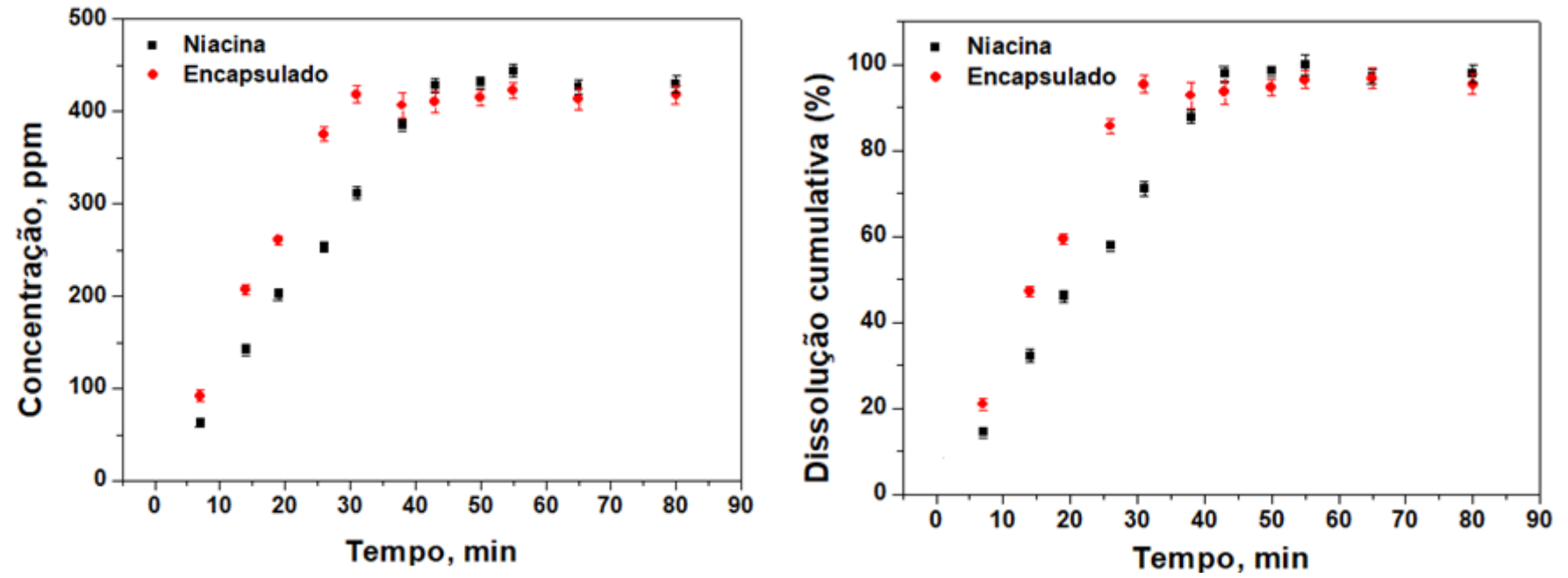
Figura 4.51 – Taxa de dissolução da niacina em n-propanol a 37 °C.



Fonte: do autor.

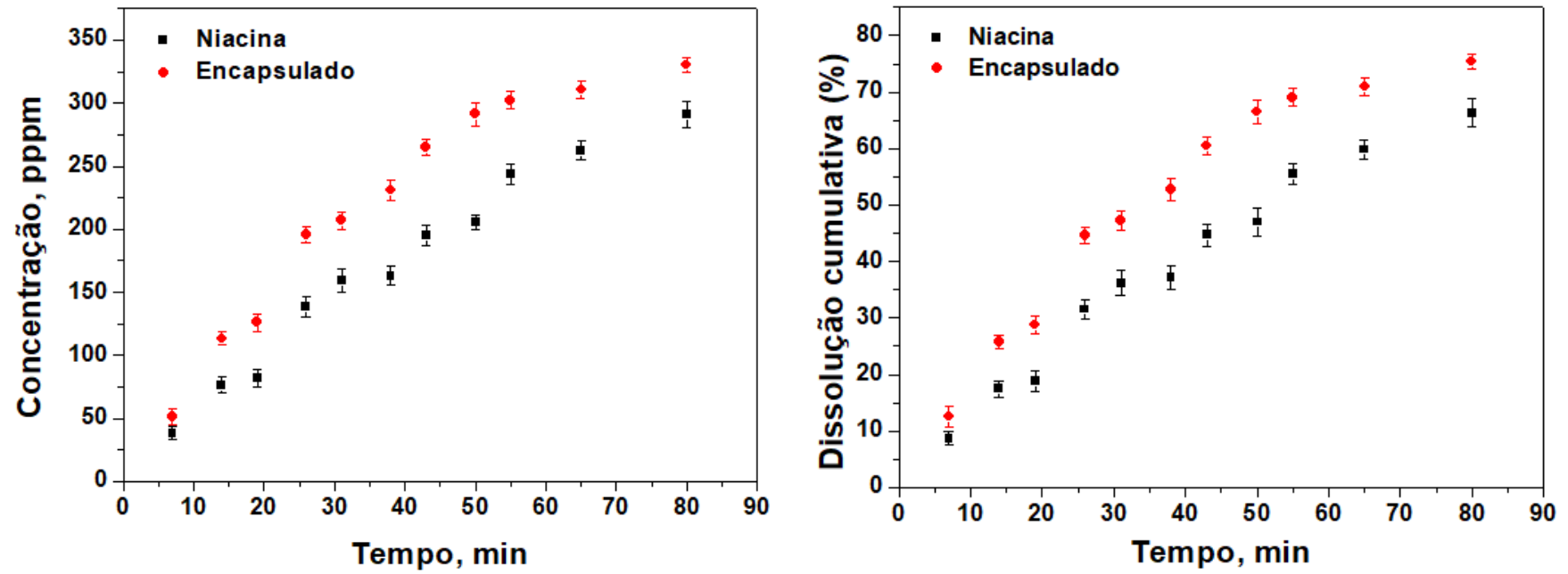


Figura 4.52 - Taxa de dissolução da niacina em HCl 0,01 M a 37 °C.



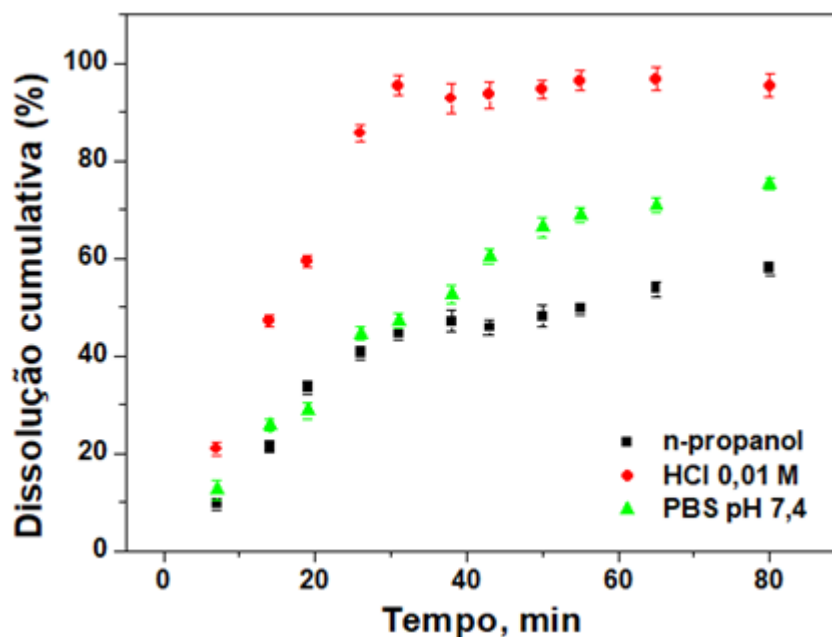
Fonte: do autor.

Figura 4.53 - Taxa de dissolução da niacina em tampão fosfato a 37 °C.



Fonte: do autor.

Figura 4.54 – Representação comparativa da taxa de dissolução do ácido nicotínico encapsulado em PVP nos meios estudados.



Fonte: do autor.

Todas as formas farmacêuticas modificadas de niacina são administradas por via oral e são absorvidas principalmente no intestino delgado, sendo algumas também absorvidas no estômago (Wilkin et al., 1982). Logo, é imprescindível a avaliação da dissolução de diferentes formas farmacêuticas em diferentes meios alterando o pH e polaridade. A Figura 4.54 exibe o que foi explicado nesta seção em uma ilustração comparativa da taxa de dissolução (%) do ácido nicotínico encapsulado em função do tempo.

#### 4.10 CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS FORMADAS

As análises foram realizadas por espectroscopia por infravermelho - FTIR, calorimetria varredura diferencial - DSC, difração de raios-x - DRX e micrografia eletrônica de varredura - MEV.

#### 4.10.1 Análise por difração de raios-X – DRX

Para revelar possíveis efeitos de amorfização da solução sólida obtida dos pontos do planejamento fatorial proposto, assim como defeitos da estrutura cristalina, as análises de DRX foram realizadas. Analisaram-se concomitantemente as amostras puras de niacina e PVP e de uma mistura física de niacina e PVP na razão mássica 1:1.

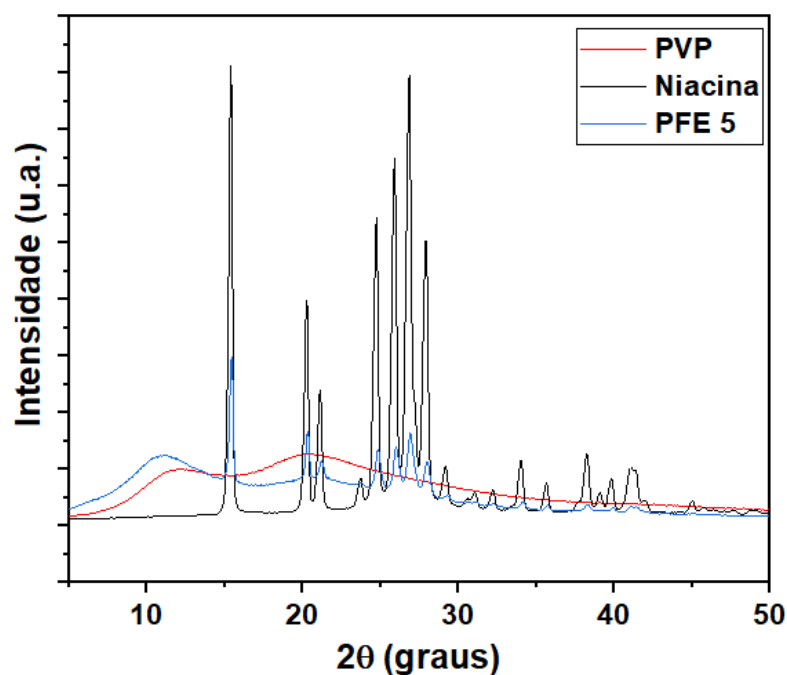
Tabela 4.43 – Picos de Bragg característicos da niacina e do planejamento fatorial experimental de ponto número 5. Valores em graus ( $2\theta$ ).

<b>Niacina</b>					
15,4	20,3	21,1	23,7	24,7	25,9
<b>26,8</b>	27,9	29,2	<b>30,4</b>	31	32,3
34,1	35,5	38,2	39,1	39,9	41,1
45,1	45,1	45,75			
<b>P.F.E 5</b>					
15,51	20,3	21,2	23,7	24,90	26
28	29,3	31,1	32,3	34,2	35,7
38,3	39,2	39,9	41	41,5	45,1

A Tabela 4.43 acima ilustra a comparação das reflexões (picos de Bragg) obtidas entre ácido nicotínico e o ponto 5 do P.F.E. Em duas situações (em negrito) há uma ausência de reflexões na amostra 5 que aparecem no ácido nicotínico. Uma explicação é a amorfização parcial da estrutura cristalina da niacina, ou seja, passa de uma estrutura altamente organizada e perde-se essa ordem, tornando-se parcialmente amorfa. O PVP é um polímero amorfo e seu comportamento no DRX está exposto na Figura 4.55. Os dados para o ácido nicotínico e PVP estão de acordo com o relatado na literatura (Elbagerma; Edwadrs, 2010; Yu et al., 2011).

A mistura física com PVP, na razão mássica 1:1 foi analisada também e as reflexões obtidas para o ácido nicotínico puro foram exatamente sobrepostas com intensidade similar.

Figura 4.55 – Difratomogramas das amostras puras de niacina e PVP sobrepostas no difratograma do P.F.E. 5.



Fonte: do autor.

Examinaram-se as informações sobre cristalinidade, tamanho de cristalito e defeito cristalito nas amostras coprecipitadas. A Tabela 4.44 mostra os dados dos 15 pontos do planejamento fatorial.

Apesar de não existir uma correlação direta entre o tamanho do cristalito e o tamanho de partícula, obteve-se uma tendência de uma menor pressão apresentar valores superiores de tamanho de cristalito (ensaios 1, 3, 5 e 7). Ao excluir o ensaio 3 com o valor discrepante de 800 nm, tem-se uma média de 276,7 nm. Para pressão intermediária de 140 bar (excluindo o ensaio 10 com valor de 410 tem-se uma média de 148,3 nm. Para a maior pressão estudada, obteve-se uma média de 107,3 nm.

Pode-se aproximar um valor percentual da redução da cristalinidade do ácido nicotínico para a solução sólida. Dividindo-se a área do pico de fusão experimental pela área do pico de fusão de maior valor encontrado na literatura reportado por Allan e colaboradores (1989) ( $\Delta H_f = 30 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) e multiplicando por 100%, determina-se que o grau de cristalinidade do ácido nicotínico do material de partida é de 91%. Logo, considerando-se os extremos do grau de cristalinidade obtidos por DRX, tem-

se uma faixa de redução da cristalinidade (amorfização parcial) entre (70 - 80) %. As análises por DRX e DSC são ferramentas importantes para observar a amorfização do encapsulamento do princípio ativo, já que a atenuação dos picos no difratograma e deslocamento do ponto de fusão são identificados. No Apêndice H, encontram-se todos os difratogramas do planejamento fatorial.

Tabela 4.44 – Grau de cristalinidade, tamanho de cristalito e nível de deformações da rede cristalina (microstrain).

<b>Amostra</b>	<b>Cristalinidade (%)</b>	<b>Cristalito (nm)</b>	<b>Microstrain</b>
P.F.E 1	12,39	210	1,23
P.F.E 2	12,89	95	1,01
P.F.E 3	13,15	800	1,99
P.F.E 4	14,73	143	1,04
P.F.E 5	17,01	270	0,89
P.F.E 6	13,12	109	1,33
P.F.E 7	15,15	350	1,06
P.F.E 8	16,53	82	1,40
P.F.E 9	14,98	116	1,32
P.F.E 10	19,93	490	1,10
P.F.E 11	21,03	111	1,07
P.F.E 12	11,24	127	1,27
P.F.E 13	11,84	80	1,02
P.F.E 14	12,9	310	1,19
P.F.E 15	13,5	146	1,03

#### **4.10.2 Análise térmica – DSC**

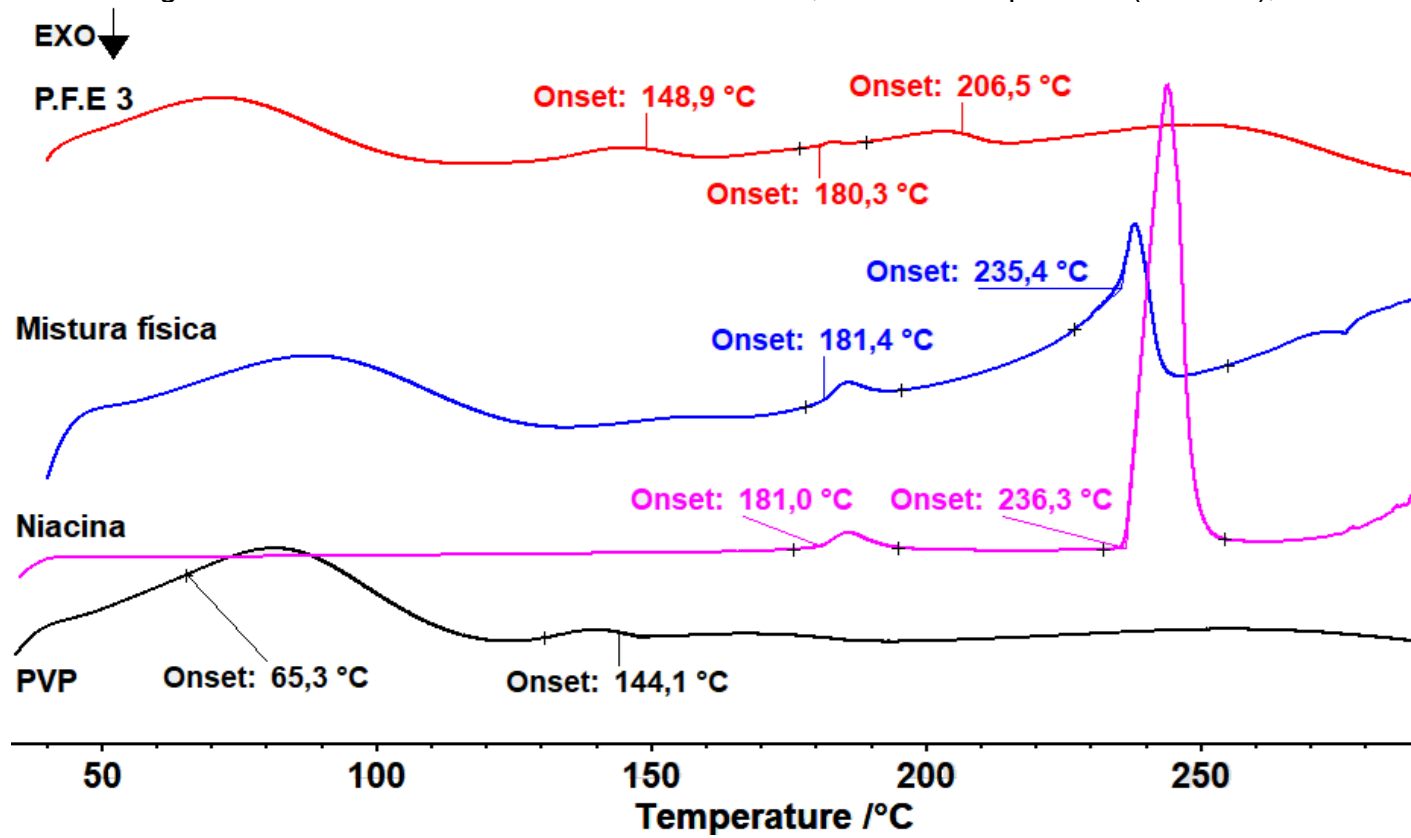
A Figura 4.56 expõe os termogramas do planejamento fatorial do ponto 3 (o qual exibiu o maior nível de micro deformação cristalina), a mistura física na razão 1:1, e os compostos sem tratamento do PVP e niacina.

O PVP apresenta um início de transição vítrea ou o amolecimento das moléculas que, aos poucos, passam do estado sólido para o líquido a 144,1 °C. Isto

ocorre devido à ausência de uma organização cristalina do PVP. Encontra-se na literatura valores de  $T_g$  de 153,6 °C (Browne; Zelalem; Healy, 2020), 157,8° C (Masoumparast; Mokhtary; Kefayati, 2020), 165 °C (Bejaoui et al., 2021) e até 174 °C (Turner; Schwartz, 1985). Esta faixa de temperatura ocorre pela dependência do grau de polimerização e pureza do composto.

O ácido nicotínico exibe um pico endotérmico bem definido de 236,3° C (*onset*) com pico de 243,8° C. Este pico é levemente deslocado para 235,4 °C (*onset*) com pico de 237,9 °C para a mistura física 1:1. Na coprecipitação da amostra P.F.E. 3 este pico endotérmico não é presenciado. O que se tem é uma transição vítrea a 206,5 °C. Estes eventos indicam uma amorfização da solução sólida obtida e de uma correlação intermolecular entre a niacina e o polímero PVP. No P.F.E. 3 também há um deslocamento da transição vítrea a 144,1 °C do PVP para 148,9 °C. Os picos largos da niacina encapsulada, PVP e da mistura física se referem à perda de água ou solvente.

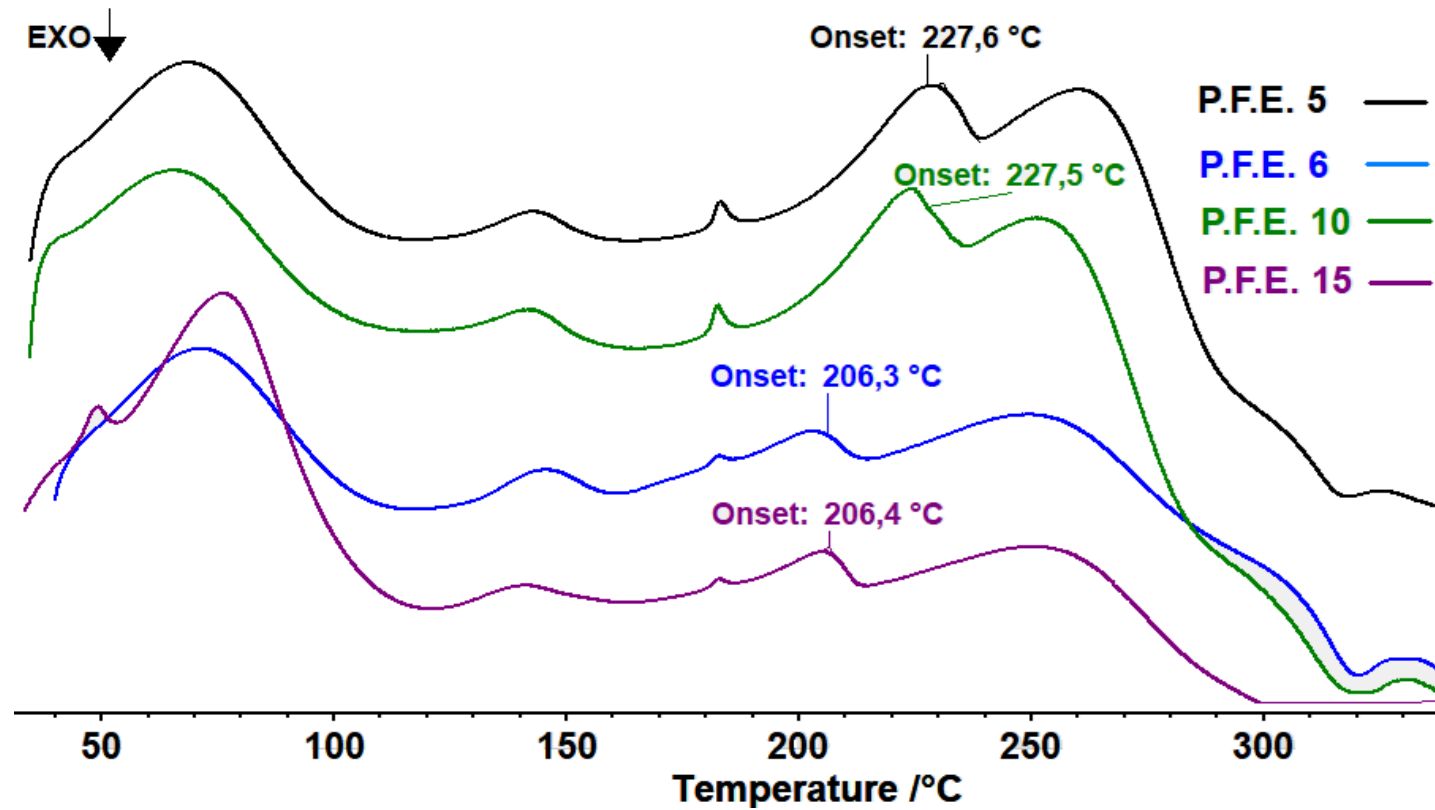
Figura 4.56 – Termogramas das misturas físicas de niacina + PVP, niacina encapsulada (P.F.E. 5), PVP e niacina pura.



Fonte: do autor.



Figura 4.57 – Termogramas dos ensaios de coprecipitação dos planejamentos fatoriais 5, 6, 10 e 15.



Fonte: do autor.

A Figura 4.57 expõe outros termogramas obtidos. Os pontos 5 representa o ponto de maior eficiência de encapsulação e com o menor nível de microdeformação cristalino. Ponto 10 apresenta um alto valor de grau de cristalinidade em comparação aos demais ensaios. Os pontos 5 e 10 apresentam termogramas similares entre si. Há um deslocamento para temperaturas superiores do *OnSet* em relação à  $T_g$  demarcada da Figura 4.57 em relação ao ponto 3 da Figura 4.56. Algumas observações importantes estão resumidas na Tabela 4.45.

Nota-se uma tendência da queda da temperatura de transição vítrea com o aumento do *micro strain*. Não foi encontrado na literatura uma relação clara entre a temperatura de fusão ou transição vítrea e o grau da deformação da rede cristalina, entretanto, se esse grau de deformação influenciar mudanças na estrutura cristalina que afetam as forças intermoleculares a temperatura de fusão ou  $T_g$  diminuirá. Já o grau de cristalinidade pode afetar a temperatura de fusão ou  $T_g$  e a tendência observada é de um aumento da  $T_f$  ou  $T_g$  com o aumento do grau da cristalinidade da solução sólida obtida.

Tabela 4.45 – Dados de DRX e DSC obtidos para os pontos dos planejamentos fatoriais experimentais. Microstrain é o nível de desordem da rede r cristalina.

P.F.E	$T_{on}$ (°C)	Microstrain	Grau de cristalinidade (%)
3	198,7	1,99	13,15
5	231,2	0,89	17,01
6	206,3	1,33	13,12
7	214,6	1,06	15,15
10	218,4	1,07	19,93

#### 4.10.3 Análises espectroscópicas

Realizaram-se ensaios por espectroscopia no infravermelho para investigar as estruturas moleculares do ácido nicotínico e dos coprecipitados. Análises por FTIR são interessantes para observar deslocamentos de pico, o que pode ser um indicativo na mudança da força de ligação. A Tabela 4.46 expõe comparativamente os picos obtidos dos compostos puros – niacina e PVP – e o P.F.E. 5.

Tabela 4.46 – Picos dos modos vibracionais da niacina, PVP e P.F.E. 5.

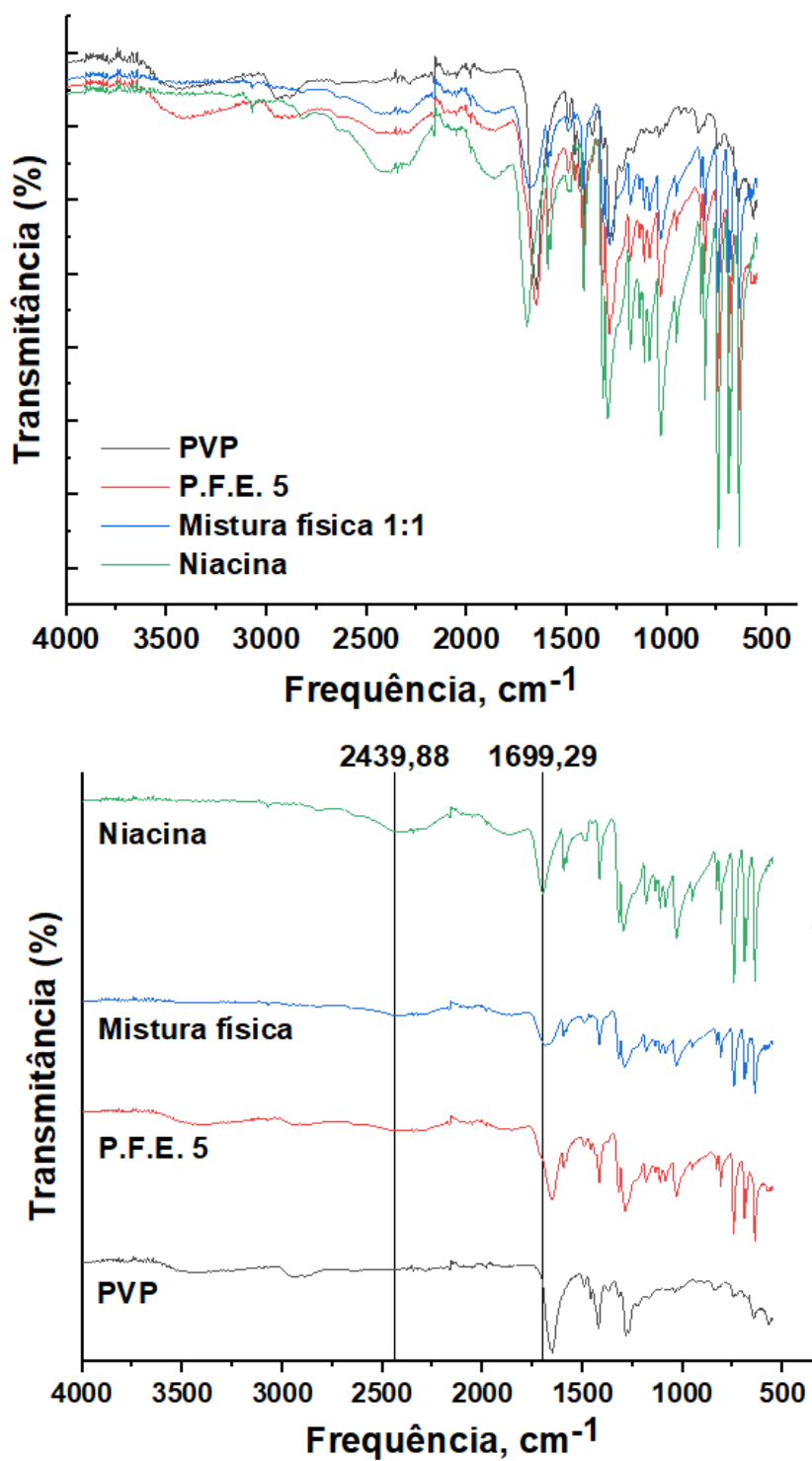
<b>Niacina</b>	<b>P.F.E. 5</b>	<b>Modo vibracional</b>
2826,96 – 3072,05	2829,37 - 3072,39	Estiramento C-H
2439,88	-----	Estiramento N---H---O
1699,29	-----	Estiramento assimétrico C=O (COOH)
1595,23	1595,83	Estiramento C=C, anel
1582,79	1583,93	Estiramento C=N, anel
1415,87	1417,59	Estiramento C=N
1319,89	1321,91	Estiramento simétrico C=O (COO-)
1296,15	1288,91	Estiramento C-N
1182,97	1184,03	Estiramento C-OH
1030,83 – 1113,59	1032,11 – 1114,13	Flexão no plano =C-H
639,84 – 830,78	640,32 – 830,97	Flexão fora do plano =C-H
<b>PVP</b>	<b>P.F.E. 5</b>	
3450,73	3396,25	Estiramento -OH
2955,85	-----	Estiramento assimétrico -CH <sub>2</sub> do anel da pirrolidona
1651,21	1648,13	Estiramento C=O
1420,09	1417,59	Flexão C-H do tipo scissor
1371,11	-----	Deformação C-H
1284,71 – 1318,31	1288,11 – 1320,71	Deformação tipo wagging CH <sub>2</sub> associada ao estiramento C-N
{643,19 {568,29	{643,19 {---	Deformação N-C=O associada a deformação do anel

----- representa a ausência de pico.

As principais bandas da niacina expostas na Tabela 4.46 estão próximas com o que se encontra na literatura (Trivedi et al., 2015). Os espectros da niacina pura podem ser encontrados em alguns estudos (Altschuler et al., 2019; Gonçalves, 2011; Khazaei; Tavasoli; Moosavi-Zare, 2018; Lal et al., 2016). Alguns deslocamentos de banda são bastante notáveis, como o deslocamento dos estiramentos (C-H), (C=N) e (C-N). Os ácidos carboxílicos realizam ligações de hidrogênio e apresentam uma banda muito larga na faixa de 3400 – 3600  $\text{cm}^{-1}$ , mas não foi observada experimentalmente nas amostras puras. Mas a sua presença pode ser observada no estiramento detectado a  $\sim 1183 \text{ cm}^{-1}$ . O estiramento C=O do ácido carboxílico da niacina pura que ocorre na frequência  $\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$  se tornou ausente nos materiais encapsulados. A banda larga na frequência com pico de  $\sim 2440 \text{ cm}^{-1}$  detectada na niacina pura, também não foi observada nas matrizes encapsuladas.

A Figura 4.58 expõe os espectrogramas dos dados apresentados anteriormente, acrescido dos dados da mistura física de niacina e PVP na razão de 1:1. Algumas vibrações detectadas no PVP puro não foram observadas na niacina encapsulada. As bandas obtidas para a amostra de mistura física foram as mesmas de seus componentes puros. Para a mistura física, observa-se um alargamento da banda, na região entre (1640 a 1700)  $\text{cm}^{-1}$ , região na qual ficam os estiramentos do grupo carboxila do ácido nicotínico e carbonila do PVP, sem um pico bem definido como demais amostras apresentaram. Pode-se ser afirmado que há evidências que interações químicas entre as moléculas existam após o processo GAS. A Figura H.2, Apêndice H, ilustra a sobreposição dos espectros de todos os encapsulados ao longo do planejamento fatorial.

Figura 4.58 - Espectrogramas referentes aos resultados da Tabela 4.44 acrescidos os dados da mistura física de niacina e PVP.



Fonte: do autor.

#### 4.10.4 Micrografias Eletrônicas de Varredura

Para conhecer a morfologia dos precipitados obtidos a análise por micrografia eletrônica de varredura (MEV) foi realizada, assim como do ácido nicotínico e PVP. A Figura 4.59 expõe as micrografias obtidas, enquanto a Figura 4.60 expõe a distribuição de tamanho de partícula. O tamanho médio de partícula para cada amostra foi estimado ajustando o histograma de distribuição de tamanho de partícula à função de distribuição log-normal, que é representada como:

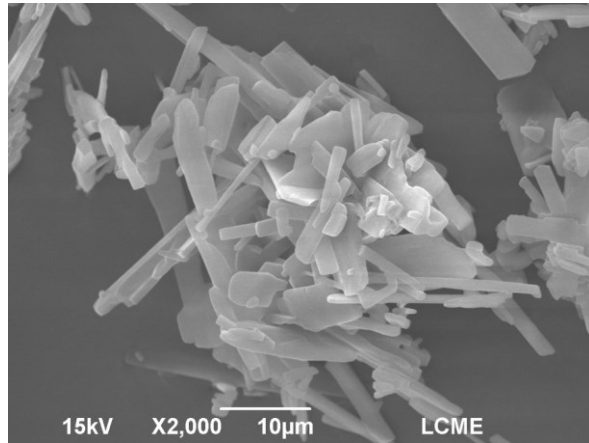
$$f(D) = \left( \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_D} \right) \exp \left[ -\frac{\ln^2\left(\frac{D}{D_0}\right)}{2\sigma^2} \right] \quad (4.4)$$

onde  $D$  corresponde ao tamanho médio das partículas e  $\sigma_D$  é o desvio padrão.

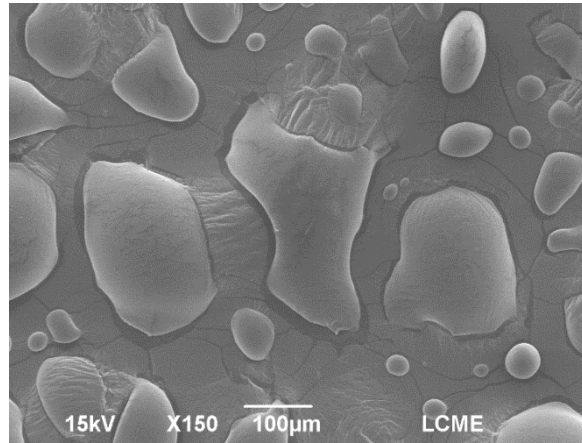
A morfologia é dependente de como se obtém as partículas precipitadas, o solvente utilizado em processos de cristalização e condições de solubilidade. O ácido nicotínico é relatado na literatura com uma morfologia prismática ou de agulhas (Gonçalves et al., 2010; Larranaga et al., 2016). A morfologia da polivinilpirrolidona também está de acordo com o que é encontrado na literatura. Têm-se partículas lisas com tendência a adotar uma esfericidade com a redução de tamanho da partícula (Chhouk, 2018).

Figura 4.59 - Imagens da MEV.

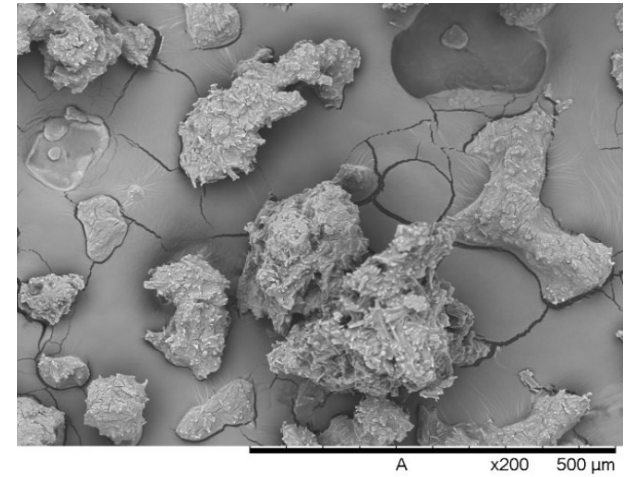
**Ácido nicotínico**



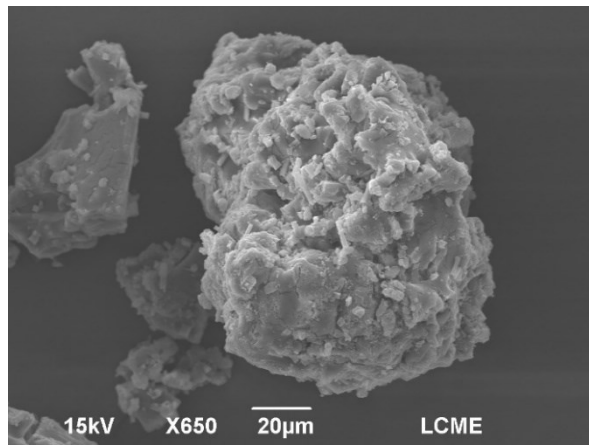
**PVP K-30**



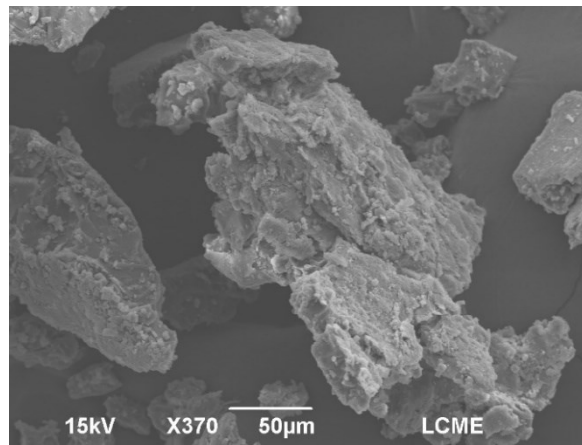
**P.F.E. 1**



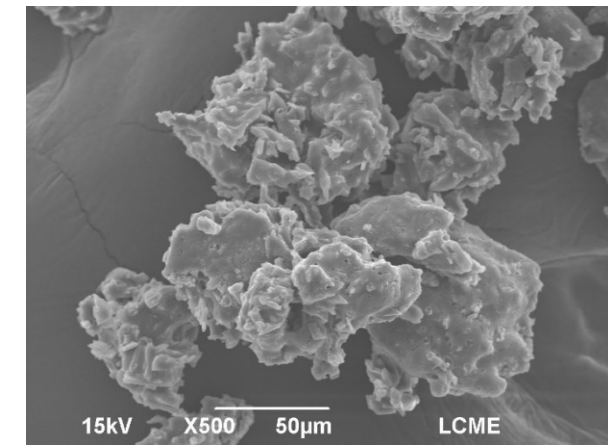
**P.F.E. 2**



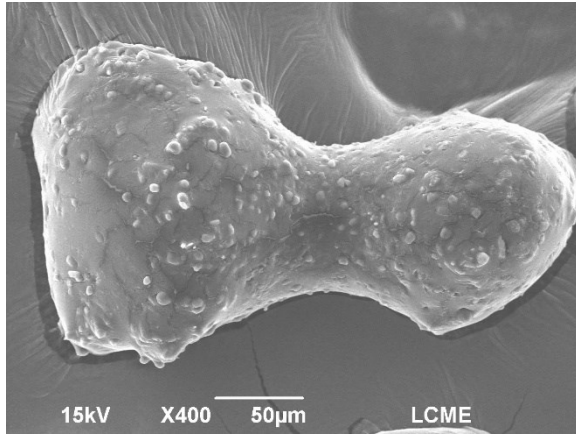
**P.F.E. 3**



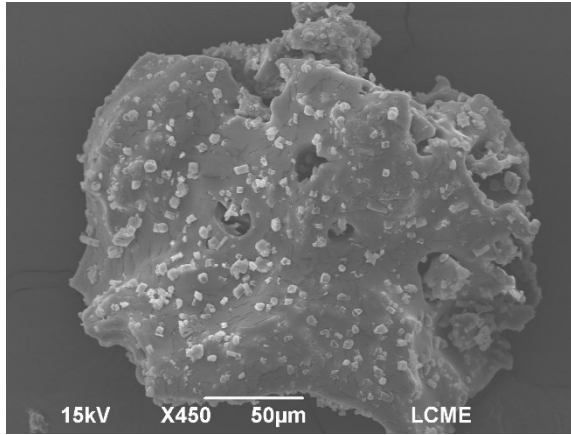
**P.F.E. 4**



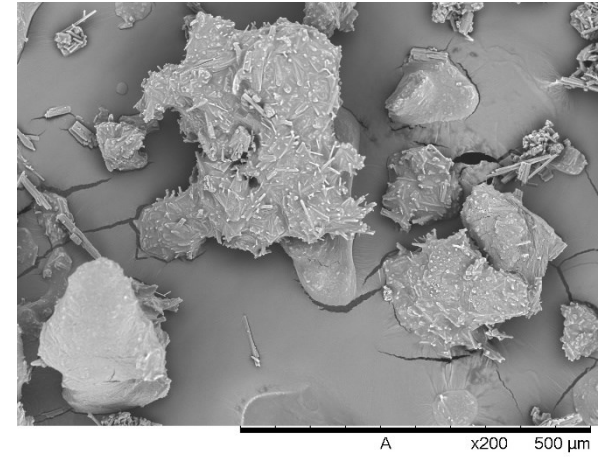
**P.F.E. 5**



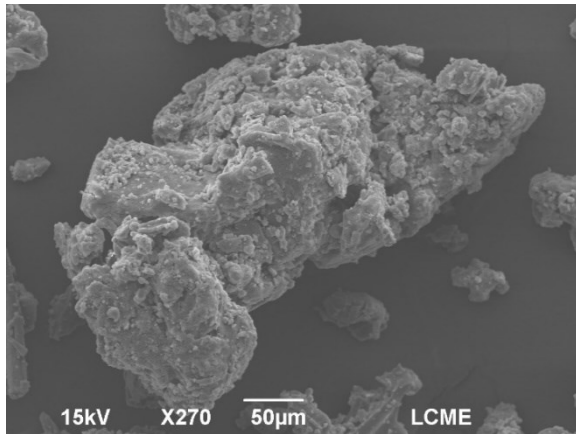
**P.F.E. 6**



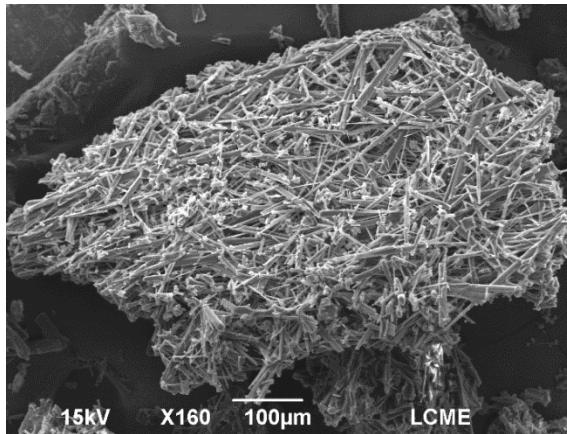
**P.F.E. 7**



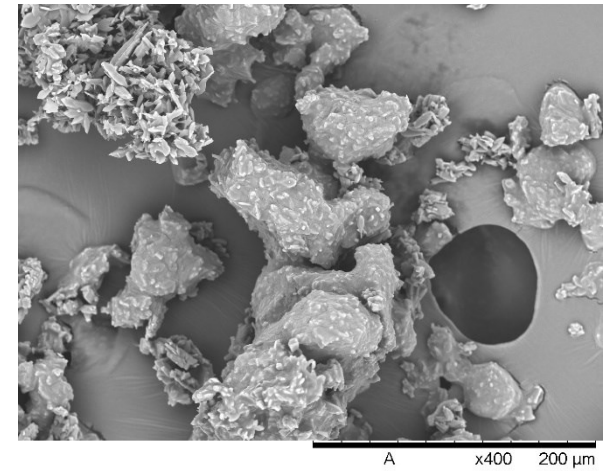
**P.F.E. 8**



**P.F.E. 9**

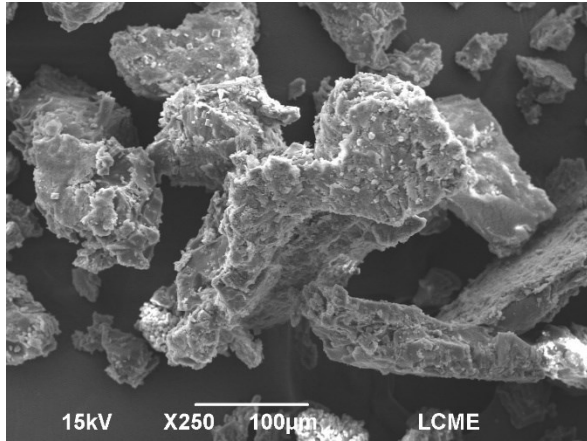


**P.F.E. 10**

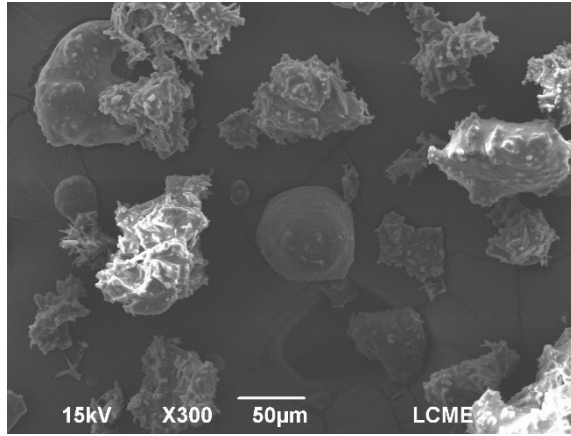




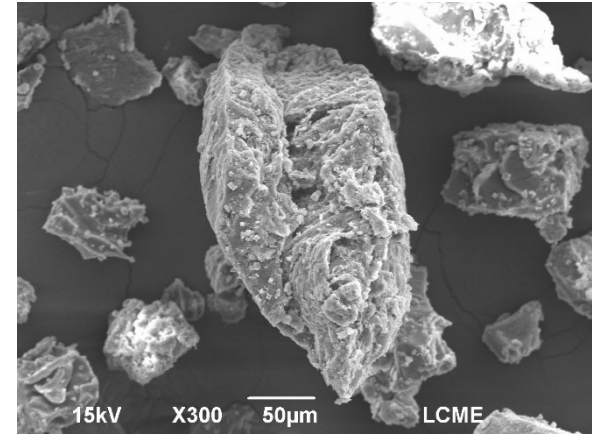
**P.F.E. 11**



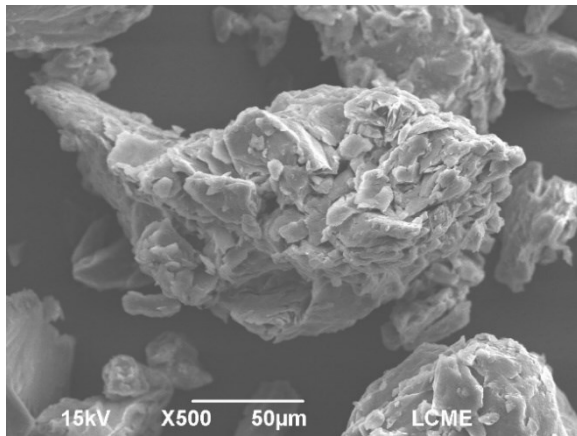
**P.F.E. 12**



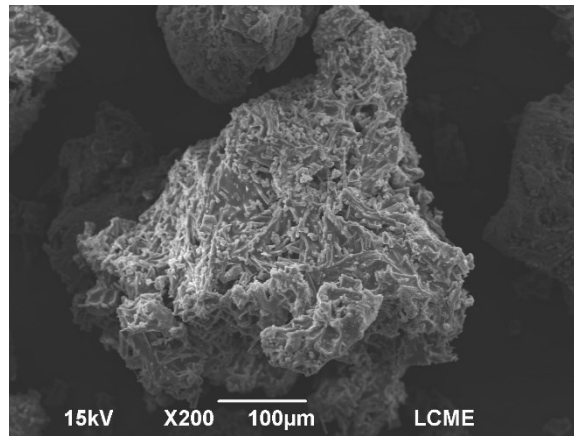
**P.F.E. 13**



**P.F.E. 14**



**P.F.E. 15**



Observou-se nas partículas formadas uma tendência de um incrustamento/revestimento das partículas de ácido nicotínico sobre a superfície do polímero PVP. Ainda foi possível observar algumas partículas de PVP lisas, ou seja, sem o encapsulamento sofrido durante o processo.

Os pontos P.F.E. 1 e P.F.E. 7, obtidos a pressão de 120 bar, apresentaram coprecipitações com aparência reticulada (formação de uma malha) sobre a superfície de PVP com tamanhos médios de partículas bastante distintos. O ponto P.F.E. 9 apresentou uma aparência mista entre reticulada e acicular sobre a superfície de PVP, mas este ponto foi realizado a 140 bar.

Os pontos P.F.E. 5, P.F.E. 6 e P.F.E. 8 apresentaram uma aparência diferenciada em relação aos demais, com uma superfície como se fossem ilhas de granulação sobre o PVP. A diferença do tamanho médio de partícula foi inferior a 10% entre eles, apesar do ponto P.F.E. 5 ter sido realizado a 40 bar a menos que os pontos 6 e 8. O ponto 5 apresentou uma quantidade minoritária de partículas tendendo a esfericidade. Na Figura 4.49, o ponto P.F.E. 5 apresenta quase um rompimento de uma partícula levando a duas esferas.

Os pontos centrais do planejamento fatorial apresentaram morfologias muito similares entre si. A diferença de tamanho de partícula médio entre os extremos foi inferior a 12%.

Os ensaios que apresentaram os menores tamanhos médios de partículas foram realizados a uma pressão de 140 bar e numa razão mássica PVP:AcNic de 2 para 1, apresentando-se morfologias com superfícies mais enrugadas.

A Tabela 4.47 mostra o tamanho de partícula médio e o desvio padrão respectivo de cada ensaio analisado por micrografia eletrônica de varredura. A Figura 4.61 exibe a distribuição de tamanho ajustada com a função de distribuição log normal. Aparentemente, uma maior pressão não é a única variável relevante para obtenção de partículas menores. Uma maior pressão aplicada resultou em partículas com morfologias com superfícies mais enrugadas com ilhas de granulação sobre a superfície de PVP. Pressões intermediárias levou a uma partícula de menor comprimento médio nos pontos 11 e 12, mas nos pontos centrais o tamanho médio de partícula foi ao menos o dobro. Os ensaios realizados a 160 bar levaram a tamanhos médios de partícula que tiveram a tendência de estar ao redor do valor de

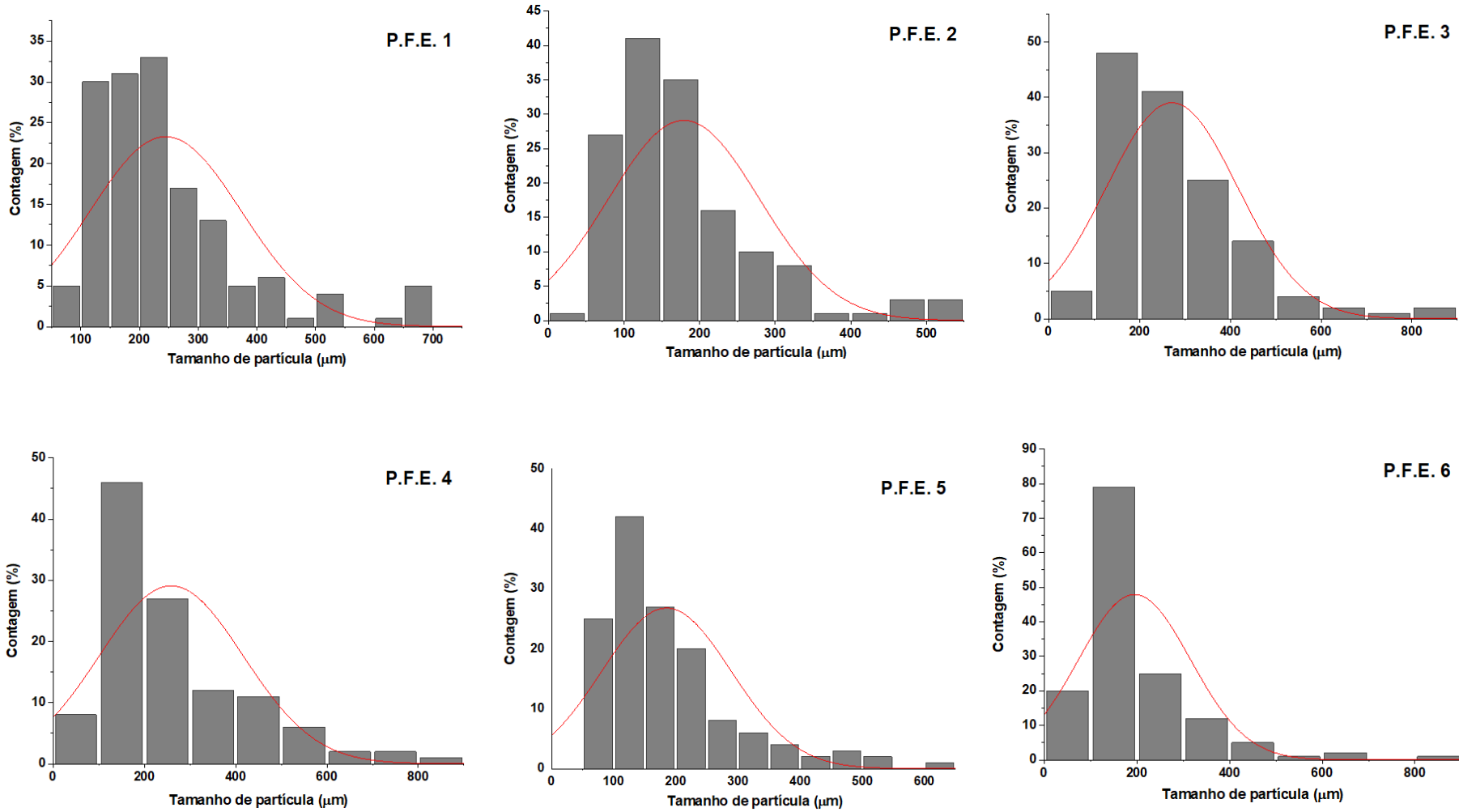
160  $\mu\text{m}$ . Nos ensaios em que foi utilizado uma razão mássica de 1:1 apresentou um tamanho média de partícula de  $153,15 \pm 11,06$ . O tamanho médio de partícula somente ficou acima dos 200  $\mu\text{m}$  nos ensaios utilizando-se uma razão mássica de 3:2.

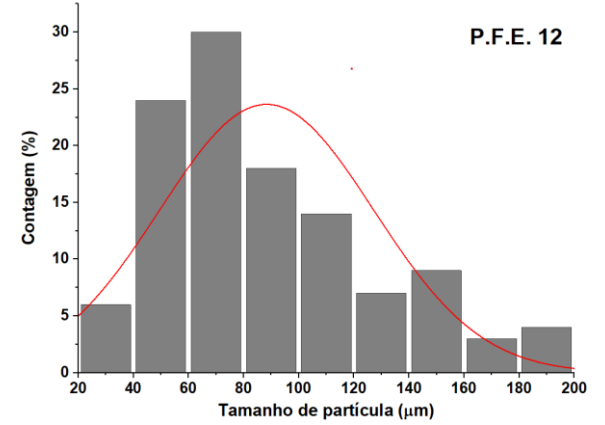
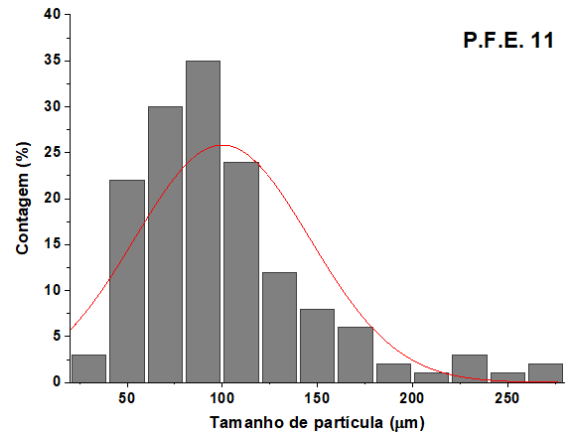
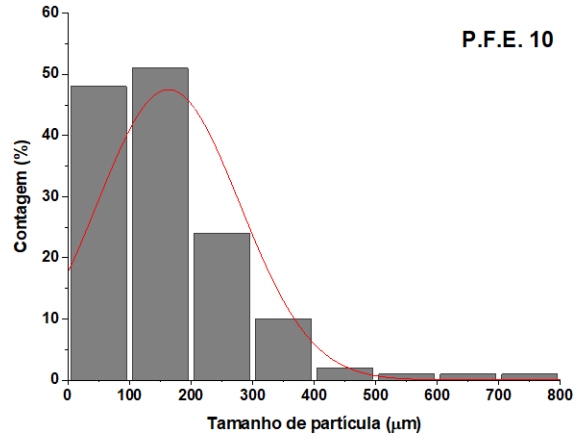
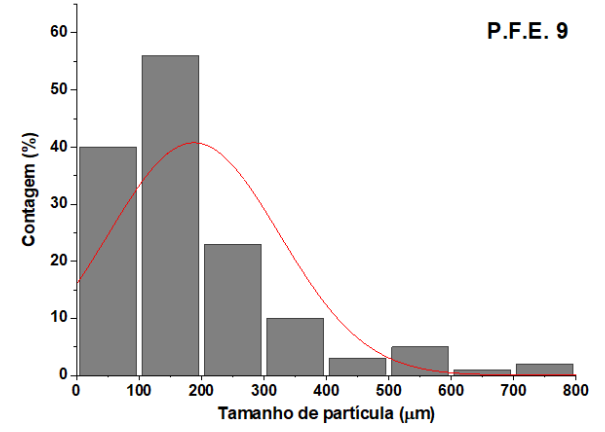
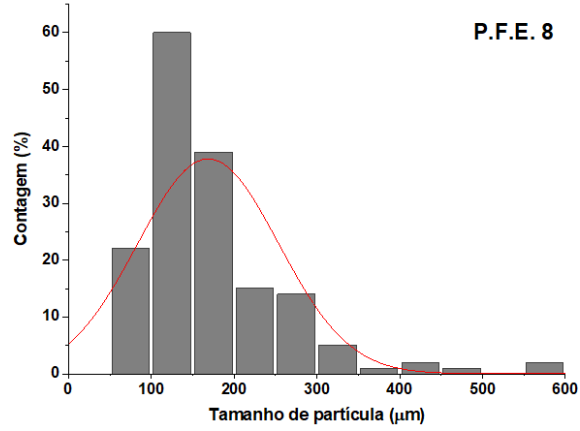
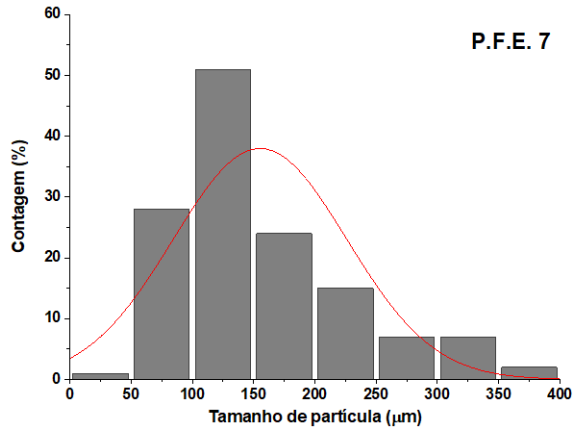
Tabela 4.47 – Tamanho médio e seu desvio padrão de cada ensaio analisado por micrografia eletrônica de varredura.

<b>Amostra</b>	<b>Tamanho médio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Desvio padrão (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
PVP	152,4	1,8
P.F.E. 1	217,5	1,6
P.F.E. 2	156,7	1,7
P.F.E. 3	238,9	1,7
P.F.E. 4	218,86	1,8
P.F.E. 5	161,9	1,6
P.F.E. 6	168,9	1,7
P.F.E. 7	141,10	1,5
P.F.E. 8	152,5	1,5
P.F.E. 9	148,3	1,9
P.F.E. 10	133,5	1,9
P.F.E. 11	91,2	1,5
P.F.E. 12	80,4	1,5
P.F.E. 13	178,1	1,7
P.F.E. 14	162,6	1,5
P.F.E. 15	184,3	1,6

Os pontos 5 e 7 foram realizados a mesma pressão e temperatura e a diferente razão mássica entre encapsulante e encapsulado aplicado resultou em um tamanho de partícula com diferença de apenas de próximo de 13%. Os pontos 9 e 10 são ensaios a mesma pressão de 140 bar, mas há uma diferença de 10 K entre os dois ensaios que produziu um tamanho de partícula divergente próximo de apenas 9% entre si.

Figura 4.60 – Distribuição de tamanho de partículas das amostras ajustadas com a função de distribuição log normal.





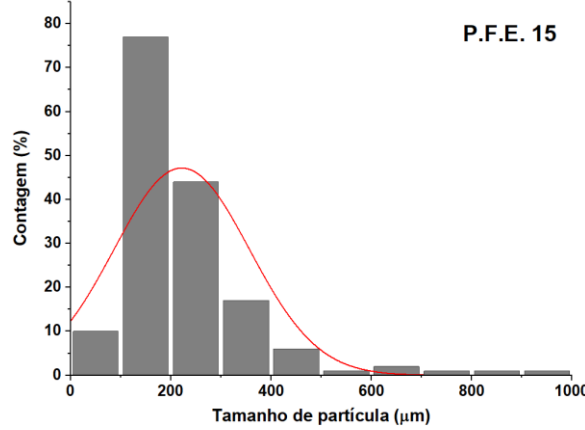
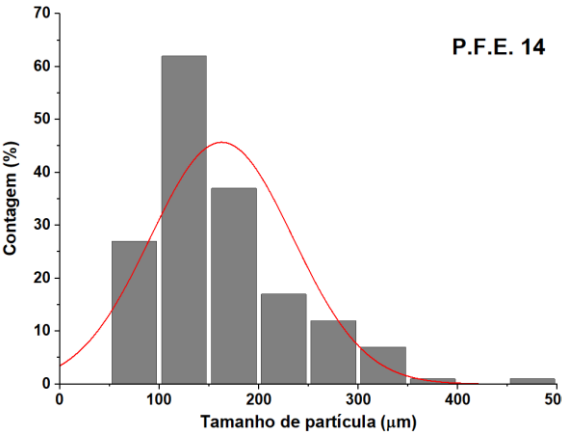
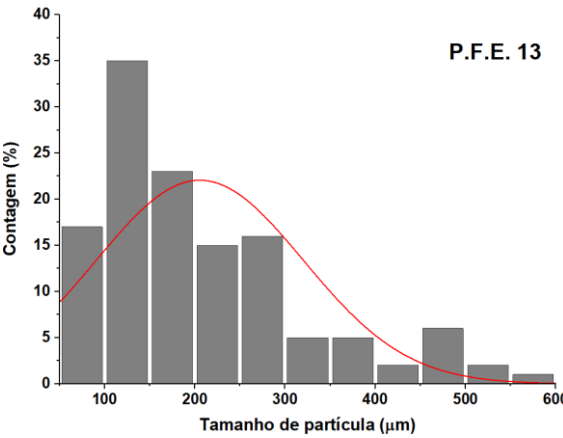


Tabela 4.48 - Variáveis do planejamento fatorial e dados obtidos para cada variável independente e tamanho de partícula.

<b>Amostra</b>	<b>P (bar)</b>	<b>T (K)</b>	<b>PVP:NicAc</b>	<b>Rendimento (%)</b>	<b>Tamanho de cristalito (nm)</b>	<b>Efic. Encaps. (%)</b>	<b>Tamanho médio de partícula (µm)</b>
P.F.E. 1	120	308	3:2	17,8	210	29,1	217,5
P.F.E. 2	160	308	3:2	30,5	95	13,1	156,7
P.F.E. 3	120	318	3:2	14,0	800	58,1	238,9
P.F.E. 4	160	318	3:2	58,6	143	39,2	218,86
P.F.E. 5	120	313	1:1	47,5	270	66,9	161,9
P.F.E. 6	160	313	1:1	46,5	109	16,8	168,9
P.F.E. 7	120	313	2:1	18,1	350	36,7	141,10
P.F.E. 8	160	313	2:1	53,8	82	29,9	152,5
P.F.E. 9	140	308	1:1	21,6	116	11,5	148,3
P.F.E. 10	140	318	1:1	37,1	490	46,7	133,5
P.F.E. 11	140	308	2:1	35,0	111	19,3	91,2
P.F.E. 12	140	318	2:1	25,7	127	55,3	80,4
P.F.E. 13	140	313	3:2	41,2	80	44,2	178,1
P.F.E. 14	140	313	3:2	44,2	310	49,3	162,6
P.F.E. 15	140	313	3:2	38,7	300	42,1	184,3

## 5 CONCLUSÃO

### Em relação à solubilidade

A agitação ultrassônica reduz em uma hora e meia o tempo para alcançar o equilíbrio de dissolução do ácido nicotínico em meio aquoso em comparação a agitação magnética. Apesar de ser mais rápida, obteve-se uma precisão inferior.

Não foram encontradas diferenças relevantes entre as técnicas de adição por solvente e gravimetria para determinação da solubilidade do ácido nicotínico.

A solubilidade encontrada em ordem decrescente, expressa em termos de fração molar, foi DMSO >> metanol > etanol > n-propanol > propan-2-ol > n-butanol > água > acetona > acetato de etila. A solubilidade em ordem decrescente, dada por massa de solvente, foi DMSO >> metanol > água > etanol > n-propanol > propan-2-ol > n-butanol > acetona > acetato de etila. A soma dos fatores de uma alta constante dielétrica, uma alta polaridade e ótimo receptor de prótons faz do DMSO o solvente com maior solubilidade para o ácido nicotínico entre os solventes estudados. Nos ensaios envolvendo a mudança de pH, o ácido nicotínico que possui um comportamento anfótero, apresentou maiores solubilidades em pH de regiões extremas, a saber: em regiões mais ácidas ( $\text{pH} < 2$ ) e em mais básicas ( $\text{pH} > 10$ ). Observou-se na série homóloga de álcoois uma diminuição da solubilidade com o aumento da cadeia carbônica.

Os valores de temperatura de fusão nas recristalizações do ácido nicotínico apresentaram uma diferença de 0,41% entre o menor e maior valor. Para a entalpia de fusão houve variação de 5% entre os extremos. Conclui-se que a recristalização do solvente altera a cristalinidade do material. Entre os solventes estudados, o DMSO foi o único que apresentou a solubilidade empírica maior que a solubilidade ideal prevista, concluindo-se que as interações entre as moléculas de DMSO e ácido nicotínico ocorrem com maior intensidade que em uma solubilidade ideal.

O coeficiente de atividade do ácido nicotínico diminuiu com o aumento da temperatura, exceto em DMSO e água, os quais mostraram um comportamento quase constante em função a temperatura. A de solução ácido nicotínico em DMSO foi o único caso que forneceu valores do coeficiente de atividade para o ácido menor que um.



Os ajustes das equações empíricas propostas por Jones e Yaws para os nove solventes não se mostraram estatisticamente diferentes. O Modelo preditivo UNIFAC não forneceu resultados satisfatórios para nenhum solvente. Logo, conclui-se que a obtenção dos dados experimentais empíricos ainda é a alternativa mais confiável. Mesmo sendo um modelo mais simples, o modelo de van Laar representou muito bem a solubilidade do ácido nicotínico em todos os solventes. Conclui-se, também, que o modelo UNIQUAC se ajustou melhor em solventes com maior polaridade. As análises estatísticas por ANOVA foi bem sucedida para avaliação de diferenças significativas entre os modelos estudados.

### **Em relação à formação de partículas**

A técnica GAS, utilizando o dióxido de carbono como fluido supercrítico, foi bem-sucedida para obtenção de ácido nicotínico coprecipitado em PVP.

O tratamento estatístico mostrou que os maiores rendimentos de coprecipitação são obtidos a pressões mais elevadas com leve aumento da razão mássica de PVP:AcNic a uma temperatura mais branda que 318 K. A pressão e temperatura afetam, isoladamente, o tamanho do cristalito no produto obtido. A eficiência de encapsulação tende a apresentar maiores valores a pressões menores que 140 bar. A eficiência de encapsulação ficou na faixa entre 13,08 e 66,89%.

O nível de solventes residuais, etanol e acetona, ficou abaixo de 150 ppm. Muito abaixo do nível de 5000 ppm permitido diariamente. Esta redução corresponde a uma queda de mais de 99,9% em relação a condição inicial.

Os compostos encapsulados mostraram estabilidade ao longo dos 40 dias avaliados em diferentes condições de estresse térmico e de umidade relativa do ar. O ácido nicotínico puro a uma condição de 35 °C e 85% de UR apresentou uma degradação.

Obteve-se uma liberação de ácido nicotínico mais rápida quando encapsulada comparada a sua forma pura. Em meio com menor polaridade (n-propanol) a diferença foi mais pronunciada nos primeiros trinta minutos. Em meio ácido, por volta de 30 minutos é suficiente para a dissolução completa da ácido nicotínico. Para

tampão fosfato e n-propanol não se obteve a liberação completa em 80 minutos de ensaio.

As quantificações de ácido nicotínico por cromatografia gasosa com detecção por espectrometria de massas foram bem-sucedidas. Obteve-se ótimos limites de detecção e quantificação sem passar por um processo de derivatização.

A análise de DRX mostrou uma faixa de redução da cristalinidade (amorfização parcial) entre 70 e 80% do ácido nicotínico quando encapsulado. Para confirmar a amorfização, a análise de DSC demonstrou a ausência do pico endotérmico de fusão bem definido da niacina nos ensaios de coprecipitação. Observou-se uma tendência da queda da temperatura de transição vítrea com o aumento do nível da microdeformação cristalina, como também o aumento destas transições com o aumento do grau de cristalinidade do precipitado. As análises espectroscópicas revelaram que estiramento C=O do ácido carboxílico da niacina se tornou ausente nos materiais encapsulados. As análises instrumentais evidenciam que há interação das moléculas de niacina e PVP durante a coprecipitação. A caracterização por MEV mostrou uma tendência de se obter sólidos irregulares, mas com diferenças visuais de como o ácido nicotínico está na superfície do polímero PVP. Obteve-se uma tendência de tamanho de partícula entre 100 e 200  $\mu\text{m}$ .

## 6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Estudos de solubilidade poderão ser realizados comparando métodos tradicionais de visualização com instrumentação analítica como a cromatografia gasosa ou a espectroscopia no ultravioleta, avaliando-se os custos-benefícios.

Poderão ser obtidos os parâmetros de solubilidade de Hansen, avaliando-se a compatibilidade entre soluto e solvente.

Métodos alternativos de formação das partículas poderão ser comparados ao realizado por este trabalho. Um método alternativo pode ser feito por SEDS (solution enhanced dispersion in supercritical CO<sub>2</sub>).

A inserção de polietilenoglicol (PEG 6000) poderá ser estudada na coprecipitação do ácido nicotínico em PVP. Resultados preliminares mostraram resultados interessantes em pressões acima de 175 bar.

Duas variáveis poderão ser estudadas em um planejamento fatorial a parte ou maior que o proposto neste trabalho. O tempo em que o sistema fica sem fluxo de CO<sub>2</sub> (fixado em 30 minutos neste trabalho) e a taxa de vazão de CO<sub>2</sub> que alimenta a câmara de precipitação, a qual neste trabalho foi fixada em 15 mL.min<sup>-1</sup>.

Testes *in vivo* poderão ser realizados em conjunto com farmacêuticos para viabilidade em formulações para rápidas liberações.

## 7 PRODUÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA DURANTE A TESE

1. Silveira, Marcel.; Mayer, Diego. A.; Rebelatto, E. Antônio.; Araújo, Pedro. H. H, Oliveira, José V. Solubility and thermodynamic parameters of nicotinic acid in different solvents. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 184, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2023.107084>.

2. Silveira, Marcel.; Oliveira, Patrícia V.; Rebelatto, E. Antônio; Araújo, Pedro H. H.; Campos, Carlos E. M.; Oliveira, José V. **Encapsulation of niacina in PVP-K30 by gas antissolvente technique**. VI Iberoamerican Conference on Supercritical Fluids – PROSCIBA. Argentina, 2023.

3. Silveira, Marcel.; Oliveira, Patricia V.; Mayer, Diego. A.; Rebelatto, E. Antônio.; Araújo, Pedro. H. H, Oliveira, José V.; Campos, Carlos E. M. Coprecipitation of nicotinic acid in PVP by gas antisolvent technique using Box-Behnken Design. (Trabalho submetido na revista Journal of Molecular Liquids).

## REFERÊNCIAS

- ABBASI, Azam; EMAM-DJOMEH, Zahra; MOUSAVI, Mohammad Aali Ebrahimzadeh; DAVOODI, Daryoush. Stability of vitamin D3 encapsulated in nanoparticles of whey protein isolate. **Food Chemistry**, v. 143, p. 379-383, 2014.
- ABOU-SALEH, Mohammed T; COPPEN, Alec. Folic acid and the treatment of depression. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 61, n. 3, p. 285-287, 2006.
- ABDELHAMID, Shimaa; SHARAF, Ali.; YOUSSEF, Tareq.; KASSAB, K Kawser; SALAHELDIN, Taher. A.; ZEDAN, Abdallah F. Spectroscopic and photostability study of water-soluble hypericin encapsulated with polyvinylpyrrolidone. **Biophysical Chemistry**, v. 266, 2020.
- ADUZAR, Sharif Md; HYUN, Sang-Min; KIM, Jun-Hee; PARK, Hee Jun; KIM, Min-Soo; PARK, Jeong-Sook; HWANG, Sung-Joo. Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs using supercritical antisolvent (SAS) process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 538, n. 1-2, p. 1-13, 2018.
- ABRAHAM, Michael. H.; ACREE, Willam E. On the solubility of nicotinic acid and isonicotinic acid in water and organic solvents. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v.61, p.74-78, 2013.
- ALIAS, Dalila; YUNUS, Robiah; CHONG, Gun Hean; AZURAHANIM, Che; ABDULLAH, Che. Single step encapsulation process of tamoxifen in biodegradable polymer using supercritical anti-solvent (SAS) process. **Powder Technology**, v. 309, p. 89-94, 2017.
- ALKAEVA, E. M.; ANDRUSHKEVICH, T. V.; ZENKOVETS, G. A.; MAKARENKO, M.G. **Method of Obtaining Nicotinic Acid. U.S. Patent 5728837**, 17 March 1998.
- ALLAN, J. R.; GEDDES, W. C. HINDLE, C. S.; ORR, A. E. Thermal analysis studies on pyridine carboxylic acid complexes of zinc. **Thermochimica Acta**, v.153, p.249-256, 1989.
- ALTSHFULER, Heinrich; OSTAPOVA, Elena; ALTSHULER, Olga.; SHKURENKO, Galina; MALYSHENKO, Natalya; LYRSCHIKOV, Sergey; PARSHKOV, Roman. Nicotinic acid in nanocontainers. Encapsulation and release from ion exchangers. **ADMET&DMPK**, v. 7, n. 1, p. 76-87, 2019.
- AMARACHI, Chime. Salome.; UMEYOR, Chukwuebuka E.; ONYISHI, Ikechukwu; ONUNKWO, Godswill. Analgesic and Micromeritic evaluations of SRMS-based oral Lipospheres of Diclofenac Potassium. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, n. 3, p. 302-309, 2013.

ANMAT. **Farmacopeia Mercosul**: Solventes residuais, 2015. Disponível em: [http://www.anmat.gob.ar/webanmat/mercosur/acta\\_1-15/P\\_Res\\_XX\\_15\\_Solventes\\_residuais\\_PT.pdf](http://www.anmat.gob.ar/webanmat/mercosur/acta_1-15/P_Res_XX_15_Solventes_residuais_PT.pdf). Acesso em: 16 ago. 2023.

ARDESTANI, Nadasadat Saadati; SODEIFIAN, Gholamhossein; SAJADIAN, Seyed Ali. Preparation of phthalocyanine green nano pigment using supercritical CO<sub>2</sub> gas antisolvent (GAS): experimental and modelling. **Heliyon**, v. 6, n. 9, 2020.

AROUA, Safwan; TIU, Elisha Gabrielle V.; AYER, Maxime; ISHIKAWAB, Takashi; YAMAKOSHI, Yoko. RAFT synthesis of poly(vinylpyrrolidone) amine and preparation of a water-soluble C60-PVP conjugate. **Polymer Chemistry**, v. 6, n. 14, 2015.

AHMAD, Ajaz; RAISH, Mohammad; ALKHARFY, Khalid M.; ALSARRA, Ibrahim A.; KHAN, Altaf; AHAD, Abdul; JAN, Basit L.; SHAKEEL, Faiyaz. Solubility, solubility parameters and solution thermodynamics of thymoquinone in different mono solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 272, p. 912-918, 2018.

BASTOS, Valéria. Delgado. Laboratórios farmacêuticos oficiais e doenças negligenciadas: perspectivas de política pública. **Revista do BNDES**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 25, p. 269-298, 2006.

BAYER. 2021a. Vitamina B2. Disponível em: <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-b2>. Acesso em: 14 maio 2023.

BAYER. 2021b. Vitamina B5. Disponível em <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-b5>. Acesso em: 14 maio 2023.

BAYER. 2021c. Disponível <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-b12>. Acesso em: 14 maio 2023.

BAKHBAKHI, Yousef; CHARPENTIER, Paul A.; ROHANI, Sohrab. Experimental study of the GAS process for producing microparticles of beclomethasone-17,21-dipropionate suitable for pulmonary delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 309, n. 1–2, p. 71-80, 2006.

BALDINO, Lucia; SCOGNAMIGLIO, Mariarosa; REVERCHON, Ernesto. Supercritical CO<sub>2</sub> elimination of solvent residues from active pharmaceutical ingredients: Beclometasone dipropionate and Budesonide. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 177, 2021a.

BALDINO, Lucia; SCOGNAMIGLIO, Mariarosa; REVERCHON, Ernesto. Supercritical CO<sub>2</sub> Extraction of Organic Solvents from Flunisolide and Fluticasone Propionate. **Pharmaceutics**, v. 13, p. 612, 2021b.

BEJAOUI, Marouene; GALAI, Haykel; TOUATI, Fathi; KOUASS, Salah. **Multifunctional Roles of PVP as a Versatile Biomaterial in Solid State**. Dosage Forms - Innovation and Future Perspectives. IntechOpen. <https://cdn.intechopen.com/pdfs/79355.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2023.

BEITZKE, Markus; Pfister, Peter; FORTIN, Jürgen; SKRABAL, Falko. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. **Autonomic Neuroscience**, v. 18, p. 45-54, 2002.

BERDANIER, Carolyn. D. Corn, Niacin, and the history of pellagra. **Nutrition Today**, v. 54, n. 6, p. 283-288, 2019.

BERGE, K. G.; CANNER, P. L. Coronary drug project: experience with niacin. Coronary Drug Project Research Group. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, n. 1, p. S49-S51, 1991.

BERNER, Louise A.; CLYDESDALE, Fergus. M.; DOUGLASS, Judith. S. Fortification contributed greatly to vitamin and mineral intakes in the United States, 1989-1991. **Journal of Nutrition**, v. 131, n. 8, p. 2177-2183, 2001.

BLUM, Conrad B.; LEVY, Robert I. Current therapy for hypercholesterolemia. **Journal of the American Medical Association**, v. 261, n. 24, p. 3582-3587, 1989.

BROWNE, Emer; WORKU, Zelalem A.; HEALY, Anne Marie. Physicochemical Properties of Poly-vinyl Polymers and Their Influence on Ketoprofen Amorphous Solid Dispersion Performance: A Polymer Selection Case Study. **Pharmaceutics**, v. 12, 2020.

CALIXTO, João. B.; SIQUEIRA Jr., Jarbas M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: Desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, p. 98-106, 2008.

CANNER, Paul L.; BERGE, Kenneth G.; WENGDER, Nanette K., STANLER, Jeremiah; FRIEDMAN, Lawrence; PRIENAS, Ronald J.; FRIEDEWALD, William. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 8, p. 1245-1255, 1986.

CARRUTHERS, William; COLDHAM, Iain. **Modern methods of organic synthesis**. Cap. 1 - Formation of carbon-carbon single bonds. 4 ed. Cambridge University Press, 2012.

CARVALLO, Raquel. **Supercritical Fluid Aided Microencapsulation of Dry Powders**. Tese (Doutorado em Departamento de Engenharia Química e Biomédica). USF Tampa Graduate Theses and Dissertations. 2011. <https://digitalcommons.usf.edu/etd/3035>.

CELIK, Elif; SANLIER, Nevin. Effects of nutrient and bioactive food components on Alzheimer's disease and epigenetic. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v.59, 2019.

CHAND, Tek; SAVITRI, Bhalla. **Vitamin B<sub>3</sub>, Niacin**. Industrial Biotechnology of Vitamins, Biopigments and Antioxidants. 1ed. Capítulo 3. Wiley, 2016.

CHEMICAL BOOK. 2023. **Polyvinylpyrrolidone**. Disponível em: [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB4209342.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4209342.htm). Acesso em: 18 maio 2023.

CHEPKOECH, Brenda; SILA, Daniel. Ndaka; ORINA, Irene Nyangog. Effect os storage condition on retention of vitamins in selected comercial fortified maize flour in Kenya. **Current Research in Nutrition and Food Science**, v. 10, n. 3, p. 1240-1149, 2022.

CHHOUK, Kimthet; DIONO, Wahyu; KANDA, Hideki; GOTO, Motonobu. Micronization for Enhancement of Curcumin Dissolution via Electro spraying Technique. **ChemEngineering**, v. 2, n. 4, p. 60, 2018.

CHRONOS HIGGS PROCESSOS INDS. **Micronização**, s.d. Disponível em <http://chronos-higgs.com.br/produtos/micronizacao/>. Acesso em 17 ago. 2022.

CIRINO, Ana Carolina Lima. **Consumo de alimentos com fortificação voluntária de vitaminas e minerais: estudo de base populacional**. Dissertação (Mestrado em epidemiologia) - Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2013.

COCERO, María José; MARTÍN, Ángel; MATTEA, Facundo; VARONA, Salima. Encapsulation and co-precipitation processes with supercritical fluids: Fundamentals and applications. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 47, n. 3, p. 546-555, 2009.

COELHO, Alan A.. TOPAS and TOPAS-Academic: an optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++. **Journal of Applied Crystallography**, v. 51, p. 210–218, 2018.

ÇATAK, Jale. Determination of niacin profiles in some animal and plant based foods by high performance liquid chromatography: association with healthy nutrition. **Journal of Animal Science and Technology**, v. 61, n. 3, p. 138-146, 2019.

DAY, Chany-Yih; CHANG, Chiehming J.; CHEN, Chiu-Yang. Phase Equilibrium of etanol+CO<sub>2</sub> and acetone + CO<sub>2</sub> at elevated pressures. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 44, p. 365, 1999. Tabela corrigida do trabalho original dos mesmos autores vide: **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 41, p. 839-843, 1996.



DE MARIA, Carlos Alberto Bastos; MOREIRA, Ricardo Felipe Alves Moreina. A intrigante bioquímica da niacina – uma revisão crítica. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1739-1752, 2010.

DERENZO, Silas. **Cristalização de ácido adípico em diferentes solventes**. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2003.

DING, Yi; LI, Yu Wen.; WEN, AiDong. Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 5, p. 838-844, 2015.

DOAN, Linh; LU, Yang. KARATELA, Megha; PAHN, Vu.; JEFFRYES, Clayton; BENSON, Tracy; WUJCIK, Evan. K. Surface Modifications of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles with Polylactic Acid-Polyethylene Glycol Diblock Copolymer and Graphene Oxide for a Protein Delivery Vehicle. **Engineered Science**, v. 7, p. 10-16, 2019.

DOHRN, Ralf; BRUNNER, Gerd. High-Pressure Fluid-Phase Equilibria: Experimental Methods and Systems Investigated (1988-1993). **Fluid Phase Equilibria**, v. 106, p. 213-282, 1995.

DOMÍNGUEZ, Nuño. **Desenvolver novos medicamentos não é tão caro como dizem farmacêuticas**, 2017. El País. Disponível em: [https://brasil.elpais.com/brasil/2017/09/13/ciencia/1505318927\\_965642.html](https://brasil.elpais.com/brasil/2017/09/13/ciencia/1505318927_965642.html). Acesso em: 15 de fev. 2022.

DU, Lina; LI, Guanglong; JIN, Yiguang; WANG, Lin; XU, Qishou.; DONG, Junxing. Riboflavin laurate nanosuspensions as an intramuscular injection for long-term riboflavin supplementation. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v. 450, n. 1-2, p. 338-344, 2013.

ELAM, Marshall B.; HUNNINGHAKE, Donald. B.; DAVIS, Kathryn B.; GARG, Rekha; JOHNSON, Craig; EGAN, Debra; KOSTIS, John, B.; SHEPS, D. S.; BRINTON, E. A. Effect of Niacin on Lipid and Lipoprotein Levels and Glycemic Control in Patients With Diabetes and Peripheral Arterial Disease. **The Journal of the American Medical Association**, v. 284, n. 10, p. 1263-1270, 2000.

ELBAGERMA, M. A.; EDWARDS, H. G. M. Characterization of New Cocrystals by Raman Spectroscopy, Powder X-ray Diffraction, Differential Scanning Calorimetry, and Transmission Raman Spectroscopy. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 5, p. 2360-2371, 2010.

ELLIOTT, J. Richard; LIRA, Carl T. **Introductory Chemical Engineering Thermodynamics**. New York: Prentice Hall, 2012.

ELVEHJEM, C. A.; TEPLY, L. J. The Structure and Estimation of Natural Products Functionally Related to Nicotinic Acid. **Chemical Reviews**, v. 33, n. 3, p. 185-208, 1943.

EMEDICINE HEALTH. 2023. **Pyridoxine (vitamin B6)**. Experts for everyday emergencies. Disponível em: <[http://www.emedicinehealth.com/drug-pyridoxine\\_vitamin\\_b6/article\\_em.htm](http://www.emedicinehealth.com/drug-pyridoxine_vitamin_b6/article_em.htm)>. Acesso em: 14 maio 2023.

ESFENDIARI, Nadia.; GHOREISHI, Seyyed M. Ampicillin nanoparticles production via supercritical CO<sub>2</sub> Gas antisolvent process. **AAPS PharmaSciTech**, v. 16, n. 6, p. 1263-1269, 2015.

EVANGELHO, Jarine Amaral. **Encapsulação do ácido fólico e avaliação de sua estabilidade frente a tratamentos térmicos e irradiação UVA**. Tese de doutorado em Ciência e tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

FANGMANN, Daniela; THEISMANN, Eva-Maria; TÜRK, Kathrin; SCHULTE, Dominik M.; RELLING, Isabelle; HARTMANN, Katharina; KEPPLER, Julia K; KNIPP, Jörg-Rainer; REHMAN, Ateequr; HEINSEN, Femke-Anouska; FRANKE, Andre; LENK, Lennart; FREITAG, Sandra Wolf; APPEL, Esther; GORB, Stanislav; BRENNER, Charles; SEEGERT, Dirk; WAETZIG, Georg H.; ROSENSTIEL, Philip; SCHREIBER, Stefan; SCHWARZ, Karin; LAUDES, Matthias. Targeted Microbiome Intervention by Microencapsulated Delayed-Release Niacin Beneficially Affects Insulin Sensitivity in Humans. **Diabetes Case**, v. 41, n. 3, p. 398-405, 2018.

FAVARO-TRINDADE, Carmen; PINHO, Samantha. Revisão: microencapsulação de ingredientes alimentícios. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 11, n. 2, p. 103-112, 2008.

FENNEMA, Owen. R.; PARKIN, Kirk L.; DAMODARAN, Srinivasan. **Química de Alimentos de Fennema**. 4ª edição. Porto Alegre: ARTMED, 2010. 910p. Obra originalmente publicada sob o título **Fennema's Food Chemistry**. 4 ed. New York: Taylor & Francis Group, LLC, 2008.

FILGUEIRAS, Fabiana Cuconato Reis. **Desenvolvimento tecnológico na indústria farmacêutica: o caso da Fundação para o Remédio Popular de São Paulo – FURP**. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação Mestrado em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos, Santos, 2012.

FLYNN, Albert; MOREIRAS, Olga; STEHLE, Peter; FLETCHER, Reginald J.; MULLER, Detlef J.; ROLLAND, Valérie. Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. **European Journal of Nutrition**, v. 42, n. 2, p. 118-130, 2003.

FREDENSLUND, Aage; JONES, Russell L.; PRAUSNITZ, John M. Group-Contribution Estimation of Activity Coefficients in Nonideal Liquid Mixtures. **AIChE Journal**, v. 21, n. 6, 1086-1099, 1975.

FRAILE, Marta; BURATTO, Rafaela; GÓMEZ, Beatriz; MARTÍN, Ángel; COCERO, María José. Enhanced delivery of quercetin by encapsulation in poloxamers by supercritical antisolvent process. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 53, n. 11, p. 4318-4327, 2014.

FRANCO, Paola; DE MARCO, Iolanda. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. **Polymers**, v. 12, n. 5, p. 1114, 2020.

FU, Linshan; DORESWAMY, Venkatesh; PRAKASH, Ravi. The biochemical pathways of central nervous system neural degeneration in niacin deficiency. **Neural Regeneration Research**, v. 9, n. 16, p. 1509-1513, 2014.

GADELHA, Carlos A. Grabois; MALDONADO, José Manuel S. de Verge. **O papel da inovação na indústria farmacêutica: uma janela de oportunidade no âmbito do complexo industrial da saúde.** In: BUSS, P. M.; Carvalheiro, J. R.; CASAS, C. P. R (Org.). **Medicamentos no Brasil: inovação e acesso.** Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008.

GALVÃO, Alessandro C.; ARCE, Pedro F.; ROBAZA, Weber S.; MACHADO, Thaiany D.; FRANÇA, Caroline A. L. Solubility and pseudo polymorphic behaviour of nicotinic acid in alcoholic solutions: experimental data and phase equilibrium modelling. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 59, n. 3, p. 1319-1326, 2020.

GASPERI, Valeria; SIBILANO, Matteo; SAVINI, Isabella; CATANI, Maria Valeria. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 4, 2019.

GHAFFAR, Syairah Liyana Mohd Abd; HUSSEIN, Mohd. Zobir; RUKAYADI Yaya; ZAKARIA, M. Zakaria Abu Bakar. Surface-functionalized cockle shell-based calcium carbonate aragonite polymorph as a drug nanocarrier. **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 10, p. 79-94, 2017.

Gimenez-Rota, C., Palazzo, I., Scognamiglio, M. R., Mainar, A., Reverchon, E., & DellaPorta, G.  $\beta$ -Carotene,  $\alpha$ -tocopherol and rosmarinic acid encapsulated within PLA/PLGA microcarriers by supercritical emulsion extraction: Encapsulation efficiency, drugs shelf-life and antioxidant activity. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 146, p. 199–207, 2019.

GMEHLING, J.; ONKEN, U.; ARLT, W.; GRENZHEUSER, P.; WEIDLICH, U.; KOLBE, B.; RAREY, J. **Chemistry Data Series, Volume I: vapor-liquid Equilibrium Data Collection.** Dechema, 2003.

GONÇALVES, Elsa M.; BERNARDES, Carlos E. S.; DIOGO, Hermínio P.; PIEDADE, Manuel E. Minas. Energetics and Structure of Nicotinic Acid (Niacin). **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 6, p. 5475-5485, 2010.

GONÇALVES, Elsa Maria Duarte Rodrigues. **Thermodynamic studies of nicotinic acid**. Tese (Doutorado em Química) – Faculdade de Ciências, Departamento de Química e Bioquímica, Universidade de Lisboa, 2011.

GONÇALVES, Elsa Maria ; REGO, Talita S.; PIEDADE, Manuel E. Minas Thermochemistry of aqueous pyridine-3-carboxylic acid (nicotinic acid). **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 43, n. 6, p. 974-979, 2011.

GONÇALVES, Elsa Maria; PIEDADE, Manuel E. Minas. Solubility of nicotinic acid in water, ethanol, acetone, diethyl ether, acetonitrile, and dimethyl sulfoxide. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v.47, p.362-371, 2012.

GRANT, D. J.; MEHDHDIZADEH, M.; CHOW, A. H. L.; FAIRBROTHER, J. E. Non-linear van't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceuticals interpretation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 18, n. 1-2, p. 25-38, 1984.

GRIFFIN, R. Morgan. **WBMED**, 2023. Folate (Folic Acid). Disponível em: <https://www.webmd.com/diet/supplement-guide-folic-acid>. Acesso em: 14 de maio de 2023.

HAMEDI, M. H.; PISON, L.; GROLIER, J.-P.E. Ternary Solid-Liquid Equilibria for Crystallization of Pharmaceutical Components. **Journal of Thermal Analysis Calorimetry**, v. 89, p. 663-668, 2007.

HARTONO, Ambran; SANJAYA, E.; DJAMAL, Mitra; SATIRA, Suparno; BAHAR, Herman; RAMLI, Ramli; SANJAYA, Edi. Effect of roll hot press temperature on crystallite size of PVDF film. **Advances in Materials Physics and Chemistry**, v. 3, n. 1, 2013.

HATRONGJIT, Rujirat; PACKDIBAMRUNG, Kanoktip. A novel NADP+ dependent formate dehydrogenase from *Burkholderia stabilis* 15516: Screening, purification and characterization. **Enzine and Microbial Technology**, v. 46, n. 7, p. 557-561, 2010.

HERBERGER, John; MURPHY, Keith; MUNYAKAZI, Louis; CORDIA, Jon; WESTHAUS, Eric. Carbon dioxide extraction of residual solvents in poly(lactide-co-glycolide) microparticles. **Journal of Controlled Release**, v.90, n.2, p.181-195, 2003.

HERITAGE COLLECTIONS COUNCIL. **Guidelines for Environmental Control in Cultural Institutions**. Canberra, Australia. 2001. Disponível em: <https://aiccm.org.au/wp-content/uploads/2020/01/Heritage-Collections-Council-Guidelines-for-Australian-Museums.pdf>. Acesso em: 11 set. 2023.

HOCHHOLZER, Willibald; BERG, David D.; GIUGLIANO, Robert P. The facts behind niacin. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 5, n. 5, p.227-240, 2011.

HOLMES. Ann M. **Nutrition & vitamins**. Facts On File, 1983.

HORVAT, Gabriela.; KNEZ, Željko; NOVAK, Zoran. Encapsulation of pharmaceuticals into pectin aerogels for controlled drug release. **Advanced Technologies**, v. 42, n. 2, p. 49-52, 2015.

HRISTOVA, Mariana; DONCHEV, Tzanko; KOLEV, Dimitar Angelov; BALOCH, Imran Abbas; GEORGIEV, H. Parameter's estimate in Wilson equation. **International Electronic Journal of Pure and Applied Mathematics**, v. 9, p. 29-35, 2015.

HUGHES. E. B.; JELLINEK, H. H. G.; AMBROSE, B. A. Ultraviolet absorption spectrum and dissociation constants. **The Journal of Physical and Colloid Chemistry**, v. 53, n. 3, p. 414-423, 1948.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline**. Washington DC: National Academy Press, 1998: p. 306–356.

JAFARI, Dariush; YARNEZHAD, Iman; NOWEE, Seyed Mostafa; BAGHBAN, Seyed Hossein Noie. Gas-Antisolvent (GAS) Crystallization of Aspirin Using Supercritical Carbon Dioxide: Experimental Study and Characterization. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 54, n. 14, p. 3685-3696, 2015.

LEBOUCHÉ, Bertrand; JENABIAN, Mohammad-Ali; YERO, Alexis; FARNOS, Omar; SINGER, Joel; KEMA, Ido; COSTINIUK, Cecilia. T.; THOMAS, Réjean.; BROUILLETTE, Marie-Josée; ENGLER, Kim; ROUTY, Jean-Pierre; CTN PT006 Study Group. Impact of extended-release niacin on immune activation in HIV-infected immunological non-responders on effective antiretroviral therapy. **HIV Research & Clinical Practice**, v. 21, n. 6, p. 182-190, 2020.

JONES, Alan; RIGOPOULOS, Stelios; ZAUNER, Rudi. **Crystallization and precipitation engineering**. Computer Aided Chemical Engineering. 37th European Symposium of the Working Party on Computer-Aided Process Engineering v. 18, p. 75-86, 2004.

JUCHNOWICZ, Hanna Karakula; ROG, Joanna; WOLSZCZAK, Piotr; JONAK, Kamil; STELMACH, E.; KRUKOW, Paweł. SKINREMS - A New Method for Assessment of the Niacin Skin Flush Test Response in Schizophrenia. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, 2020.

KALANI, Mahshid; YUNUS, Robiah. Application of supercritical antisolvent method in drug encapsulation: a review. **International Journal of Nanomedicine**, v. 6, p. 1429-1442, 2011.

KHAENAMKAEW, Panya; DHONLUCK, Manop; TANGHENGJAROEN, Chaileok; AYUTHAYA, Worasit Palkawong Na Ayuthaya. Effect of Temperature Treatment on Electrical Property, Crystal Structures and Lattice Strains of Precipitated CaCO<sub>3</sub> Nanoparticles. **Materials Research**, v. 22, n. 6, 2019.

KIM, Dohyun; HAN, Hee Han; HONG, Seong-Chul; PARK, Sun Jae; LEE, Yong Hak; KIM, Hyeongmin; PARK, Minwoo.; LEE, Jaehwi. PLGA Microspheres with Alginate-Coated Large Pores for the Formulation of an Injectable Depot of Donepezil Hydrochloride. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 311, 2020.

KIRCHHELLE, Class. Pharming animals: a global history of antibiotics in food production (1925-2017). **Palgrave Communications**, v. 4, n. 96, p. 1-13, 2018.

LAL, A; SHUKLA, N.; SINGH, V. B.; SINGH, D. K. Theoretical and experimental studies of vibrational spectra of nicotinic acid. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 4, p. 136-142, 2016.

LARRAÑAGA, Michael D.; LEWIS, Richard J. Sr.; LEWIS, Robert. A.. **Hawley's Condensed Chemical Dictionary**. 16th Edition. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ 2016., p. 966.

KHAZAEI, Ardeshir.; TAVASOLI, Mahsa; MOOSAVI-ZARE, Aahmad Reza. Fabrication, identification and application of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> bonded nicotinic acid-sulfonic acid chloride as a retrievable magnetic nanostructured catalyst for the one-pot synthesis of 1-carbamato-alkyl-2-naphthols. **Research on Chemical Intermediates**, v. 44, n. 10, 2018.

LANDENBERGER, Anette, KABIL, Hadise; HARSMAN, Lawrence G.; ZEMPLIENI, Janos. Biotin deficiency decreases life span and fertility but increases stress resistance in *drosophila melanogaster*. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 15, n. 10, p. 591-600, 2004.

LARSEN, Delmar; BLABER, Mike. **Libre Texts Chemistry**, s.d. Dipole Moments. Chemistry. Disponível em: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry\\_Textbook\\_Maps/Supplemental\\_Modules\\_\(Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry\)/Physical\\_Properties\\_of\\_Matter/Atomic\\_and\\_Molecular\\_Properties/Dipole\\_Moments](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Physical_Properties_of_Matter/Atomic_and_Molecular_Properties/Dipole_Moments). Acesso em: 13 jun. 2022.

LAURINTINO, Thuany Naiara Silva; OLIVEIRA, Patricia V.; DIAS, Jônatas L. LAURINTINO, Thaíris K. S.; REBELATTO, Evertan A. OLIVEIRA, J. Vladimir;

BOLZAN, Ariovaldo. Encapsulation of methionine in ethyl cellulose by supercritical fluids technique. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 199, 2023.

LEBOUCHÉ, Bertrand; JENABIAN, Mohammad-Ali; SINGER, Joel; GRAZIANI, Gina M.; ENGLER, Kim; TROTTIER, Benoit; THOMAS, Réjean; BROUILLETTE, Marie-Josée; ROUTY, Jean-Pierre. The role of extended-release niacin on immune activation and neurocognition in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy – CTN PT006: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 15, n. 390, 2014.

KURAKULA, Malleesh; RAO, G. S. N. Koteswara. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 60, 2020.

LI, Da; SUN, Wu-Ping; ZHOU, Yi-Ming; LIU, Qi-Gui; ZHOU, Shi-Sheng; LUO, Ning; BIAN, Fu-Ning; ZHAO, Zhi Gang; GUO, Ming. Chronic niacin overload may be involved in the increased prevalence of obesity in US children. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 19, p. 2378-2387, 2010.

LIU, Guijin; HU, Man; ZHAO, Ziyi; LIN Qing; WEI, Dongwei; JIANG, Yanbin. Enhancing the stability of astaxanthin by encapsulation in poly (l-lactic acid) microspheres using a supercritical anti-solvent process. **Particuology**, v. 44, p. 54-62, 2019.

LEI, Zhigang; ZHANG, Jiguo; Li, Qunsheng; CHEN, Biaohua. UNIFAC model for ionic liquids. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 48, n. 5, p. 2697-2704, 2009.

LEVY, Emile; DELVIN, Edgard. **Vitamins: functions and assessment of status through laboratory testing**. Contemporary Practice in Clinical Chemistry. Cap. 46, 4 ed., Academic Press, 2020.

LIM, Junhyuk; JANG, Sunghyun; CHO, Hye Kyoung; SHIN, Moon Sam; KIM, Hwayong. Solubility of salicylic acid in pure alcohols at different temperatures. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 57, p. 295-300, 2013.

LONG, Barry; RYAN, Kevin M.; PADRELA, Luis. From batch to continuous – New opportunities for supercritical CO2 technology in pharmaceutical manufacturing. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 137, 2019.

MACHADO JR., Francisco R. S.; REIS, Daiane F.; BOSCHETTO, Daiane; BURKET, Janaina F. M.; FERREIRA, Sandra R. S., OLIVEIRA, J. Vladimir; BURKET, Carlos Andre V. Encapsulation of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* in PHBV by means of SEDS technique using supercritical CO2. **Industrial Crops and Products**, v. 54, p. 17-21, 2014.

MACKAY, Douglas; HATHCOK, John; GUARNERI, Erminia. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. **Nutrition Reviews**, v. 70, n. 6, p. 357-366, 2012.

MALVERN PANALYTICAL. 2017. **Crystallite size determination of a pharmaceutical compound by Rietveld analysis**. Disponível em: <https://www.malvernpanalytical.com/br/learn/knowledge-center/application-notes/an20130122crystallitedeterminationpharmaceuticalrietveld>. Acesso em 17 out 2023.

MANE, M. B.; SHINDE, S. Vapor Liquid Equilibria: A Review. **Scientific Reviews & Chemical Communications**, v. 2, n. 2, p. 158-171, 2012.

MANE, Ravi; DEVARAJAN, Agilandeswari. Development of Nicotinic Acid Controlled Release Tablets with Natural Phenolic Anti-Oxidant Polymer by Encapsulation Technique. **Journal of Natural Remedies**, v. 20, n. 4, p. 139-151, 2020.

MANI, Preethi; ROHATGI, Anand. Niacin Therapy, HDL Cholesterol, and Cardiovascular Disease: Is the HDL Hypothesis Defunct? **Current Atherosclerosis**, v. 17, 2015.

MASSAMORE, Erick; HOFFMAN, William F.; JANOWSKY, Aaron. The niacin skin flush abnormality in schizophrenia: a quantitative dose-response study. **Schizophrenia Research**, v. 62, n. 3, p. 251-258, 2003.

MASOUMPARAST, Mehrnaz; MOKHTARY, Masoud; KEFAYATI, Hassan. Preparation and characterization of polyvinylpyrrolidone/cobalt ferrite functionalized chitosan graphene oxide (CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@CS@GO-PVP) nanocomposite. **Journal of Polymer Engineering**, v.40, n.4, p.342-349, 2020.

MAYAN. **Polyvinylpyrrolidone (PVP K30)**. Disponível em: [https://maian.com.br/services/pvp-k30/#:~:text=A%20polivinilpirrolidona%20\(abreviadamente%20PVP\)%20%C3%A9,%C3%A1gua%20e%20outros%20solventes%20polares](https://maian.com.br/services/pvp-k30/#:~:text=A%20polivinilpirrolidona%20(abreviadamente%20PVP)%20%C3%A9,%C3%A1gua%20e%20outros%20solventes%20polares). Acesso em 18 maio 2023.

MEDEIROS, Giovanna Christinne Rocha. **Determinação espectrofotométrica do pKa e desenvolvimento de dispersões sólidas da nova entidade química LPSF/FZ4: um promissor agente esquistossomicida**. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica). Programa De Pós-Graduação Em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

MELVILLE, Amanda J.; RODRÍGUES-LORENZO, Luis. M.; FORSYTHE, John. S. Effects of calcination temperature on the drug delivery behaviour of Ibuprofen from hydroxyapatite powders. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 19, n. 3, p. 1187-1195, 2008.



MEYER-FICCA, Mirela; KIRKLAND, James B. Niacin. **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 3, p. 556-558, 2016.

MIRRE, Reinaldo; NASCIMENTO, Fabio Pedro; LIMA, Eduardo.; PAREDES, Marcio; PESSOA, Fernando. **Estudo do comportamento da constante dielétrica em condições supercríticas envolvendo CO<sub>2</sub>, hidrocarbonetos e água**. XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Química. 2016. Disponível em: <https://proceedings.science/cobeq/cobeq-2016/papers/estudo-do-comportamento-da-constante-dieletrica-em-condicoes-supercriticas-envolvendo-co2--hidrocarbonetos-e-agua>. Acesso em 13 jun. 2022.

MOHAMED, J. Shaik. Dietary pyridoxine requirement of the Indian catfish, *Heteropneustes fossilis*. **Aquaculture**, v. 194, n. 3-4, p. 327-335, 2001.

MOHAMMADI, Alireza Beig; POURMADADI, M.; ABDOUSS, M.; RAHDAR, A.; DÍEZ-PASCAL, A. M. Polyacrylic acid/polyvinylpyrrolidone/iron oxide nanocarrier for efficient delivery of doxorubicin. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 161, 2024.

MOLDOVEANU, Serban C.; DAVID, Victor. **Essential in Modern HPLC Separations**. Capítulo 7 – Mobile Phases and Their Properties. Elsevier Science, 2012.

MOUTINHO, Miguel; TSAI, Aandy Po-Yi; PUNTAMBEKAR, Shweta S.; CASALI, Brad. T.; LIN, Peter Bor-Chian; PATEL, Jheel; MARTÍNEZ, Pablo; REEVES, Cristian A. Lasagna; LANDRETH, Garry E. The role of microglia niacin receptor (HCAR2) in Alzheimer's disease. **Basic Science and Pathogenesis**, v. 17, n. 53, 2021.

MORRIS, M. C.; EVANS, D. A.; BIENIAS, J. L.; SCHER, P. A.; TANGNEY, C. C.; HEBERT, L. E.; BENNETT, D. A. WILSON, R. S.; AGGARWAL, N. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v.75, n.8, p.1093-1099, 2004

MYERSON, Allan S. **Handbook of industrial crystallization**. 2 ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002.

Muller, Müller; Meier, Ulrich; Kessler, Alwin; Mazzotti, Marco. Experimental study of the effect of process parameters in the recrystallization of an organic compound using compressed carbon dioxide as antisolvent. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 39, n. 7, p. 2260-2268, 2008.

MULLIN, John W. **Crystallization and Precipitation**. In: Ullman`s Encyclopaedia of Industrial Chemistry. Weinheim: W. Gerhartz, 1988.

NABOKINA, Svetlana M.; KASHYAP, Moti L.; SAID, Hamid M. Mechanism and regulation of human intestinal niacin uptake. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, v.289, p.C97-C103, 2005.

NEPA - Núcleo De Estudos E Pesquisas Em Alimentação. **TACO**. 4ª edição revisada e ampliada. UNICAMP, 2011. Disponível em: [https://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco\\_4\\_edicao\\_ampliada\\_e\\_revisada.pdf?aquivo=1](https://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf?aquivo=1). Acesso em: 15 maio 2023.

NEUHOUSER, Marian L.; BERESFORD, Shirley A. A. Folic acid: are current fortification levels adequate? *Nutrition*, v. 17, n. 10, p. 868-872, 2001.

NISHA, P.; SINGHAL, Rehka S.; PANDIT, Aniruddha B. A study on degradation kinetics of niacin in potato (*solanum tuberosum* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 22, p. 620-624, 2009.

NIST. National Institute of Standards and Technology, 2023a. Methanol. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C67561&Units=SI&Mask=4#Thermo-Phase>. Acesso em: 21 maio 2022.

NIST. National Institute of Standards and Technology, 2023b. Ethanol. Disponível em: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C64175&Units=SI&Mask=4#Thermo-Phase>. Acesso em: 21 maio 2022 as 13h38.

NIST. National Institute of Standards and Technology, 2023c 1-propanol. Disponível em: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C71238&Units=SI&Mask=4#Thermo-Phase>. Acesso em :21 maio 2022 as 13h23.

NIST. National Institute of Standards and Technology, 2023d. Isopropyl Alcohol. Disponível em: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C67630&Mask=4#Thermo-Phase>. Acesso em: 24 maio 2022.

NIST. National Institute of Standards and Technology, 2023e. 1-butanol. Disponível em: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C71363&Mask=4#Thermo-Phase>. Acesso em: 24 maio 2022.

NIST. National Institute of Standards and Technology, 2023f. Acetone. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C67641&Mask=4#Thermo-Phase>. Acesso em: 25 maio 2022.

NIST. National Institute of Standards and Technology, 2023g Ethyl acetate, 2023. Disponível em: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C141786&Mask=4#Thermo-Phase>. Acesso em: 25 maio 2022.

NIST. National Institute of Standards and Technology, 2023h Dimethyl Sulfoxide. Disponível em <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C67685&Mask=4#Thermo-Phase>. Acesso em: 11 jun. 2022.

NTI-GYABAAH, J.; CHMIELOWSKI, R.; CHAN, V.; CHIEW, Y. C. Solubility of lovastatin in a family of six alcohols: Ethanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, and 1-octanol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1-2, p. 111-117, 2008.

NÝVLT, J.; SOHNEL, O.; MATUCHOVÁ, M.; BROUL, M. **The Kinetics of Industrial Crystallization**. 1 ed. New York: Elsevier Science Publishers, p. 350, 1985.

NÝVLT, J. **Industrial crystallization from solution**. Londres: Butterworth & Co, 1971.

NÝVLT, J.; HOSTOMSKY, J.; GIULIETTI, Marco. **Cristalização**. São Carlos: EdUFSCar/IPT, 2001.

NOHR, D., Biesalski, H. K.; Back, E. I. **Vitamins | Pantothenic Acid**. Encyclopedia of Dairy Sciences, p. 694-696, 2011.

OLIVEIRA, D. A.; MEZZOMO, N.; GOMES, C.; FERREIRA, S. R. S. Encapsulation of passion fruit seed oil by means of supercritical antisolvent process. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 129, p. 96-105, 2017.

OLIVEIRA, Marcelo Antonio; YOSHIDA, Maria Irene; GOMES, Elionai Cassiana Lima Thermal analysis applied to drugs and pharmaceutical formulations in pharmaceutical industry. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

ORTON, Christine C. Vitamin B12 (Cobalamin) Deficiency in the Older Adult. **The Journal for Nurse Practitioners**, v. 8, n. 7, p. 47-553, 2012.

OUELLETTE, Robert J.; RAWN, J. David. **Organic Chemistry. Structure, Mechanism, Synthesis**. Cap. 25 – Aryl Halides, Phenols, and Anilines. 2nd edition. Academic Press, 2018.

PACHECO, Diana. P.; MANRIQUE, Yady J.; MARTÍNEZ, Fleming. Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen and naproxen in some ethanol+propylene glycol mixtures. **Fluid Phase Equilibria**, v. 262, n. 1-2, p. 23-31, 2007.

PAN, Jianqiu; SHILIAN, Parastou; ISHIDA, Brian; WU, Xiaoshan; KANE, John P.; MALLOY, Mary J.; CHARLES, M. A. Effect of niacin on pre $\beta$ -1 high-density lipoprotein levels in diabetes. **Metabolism**, v. 60, n. 2, p. 292-297, 2011.

PANYOYAI, Naksit; BANNIKOVA, Anna; SMALL, Darryl M.; SHANKS, Robert A.; KASAPIS, Stefan. Diffusion of nicotinic acid in spray-dried capsules of whey protein isolate. **Food Hydrocolloids**, v. 52, p. 811-819, 2016.

PASWAN, Sanjeet Kumar; KUMARI, Suman; KAR, Manorajan; SINGH, Astha; PATHAK, Himanshu; BORAH, J. P.; KUMAR, Lawrence. Optimization of structure-property relations nanoparticles annealed at different temperature. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 151, 2021.

PENEDO, P. L.; COELHO, G. L. V.; MENDES, M. F. Phase equilibria of oleic, palmitic, stearic, linoleic and linolenic acids in supercritical CO<sub>2</sub>. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 26, n. 1, p. 137-47, 2009.

PENG, Ding-Yu. Extending the van Laar model to multicomponent systems. **The Open Thermodynamics Journal**, v. 4, p. 129-140, 2010.

PENTEADO, Marilene de Vuono Camargo. **Vitaminas: Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos**. São Paulo: Manole, 2003.

PIEIDADE, Manuel E.; GONÇALVES, Elsa M.; JOSEPH, Abhinav; CONCEIÇÃO, Antonio C. L. Potentiometric titration study of the temperature and ionic strength dependence of the acidity constants of nicotinic acid (niacin). **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 56, n. 6, p. 2964-2970, 2011.

PIRES-MÉNARD, Alexandra. **McGILL**, 2017. Is niacin a possible successful treatment for schizophrenia? Disponível em: <https://www.mcgill.ca/oss/article/drugs-health-history-you-asked/niacin-possible-successful-treatment-schizophrenia>. Acesso em 09 out 2023.

PIRO, Anna; TAGARELLI, Giuseppe; LAGONIA, Paolo; TAGARELI, Antonio; QUATTRONE, Aldo. Casimir Funk: his Discovery of the vitamins and their deficiency disorders. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 57, n. 2, p. 85-88, 2010.

PINTO, ANGELO C.; BARREIRO, ELIEZER J. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1557-1560, 2013.

POLING, Bruce E.; PRAUSNITZ, John M.; O'CONNELL, John P. **The Properties of Gases and Liquids**. 5 ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Education, 2001.

PORTARI, Guilherme Vannucchi; VANNUCCHI, Helio; JORDAO Jr., Alceu Afonso. Liver, plasma and erythrocyte levels of thiamine and its phosphate esters in rats with acute ethanol intoxication: A comparison of thiamine and benfotiamine administration. **European Journal of pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 4-5, p. 799-802, 2013.

PRAUSNITZ, John. M.; LICHTENTHALER, Rudiger; N.; AZEVEDO, Edmundo Gomes. **Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria**. 3 ed. Prentice Hall PTR: New Jersey, 1999.

PRIAMO, Wagner Luis; DALMOLIN, Irede; BOSCHETTOO, Daiane Lucia; MEZZOMO, Natália; FERREIRA, Sandra Regina Salvador; OLIVEIRA, José Vladimir. Micronization processes by supercritical fluid technologies: a short review on process design (2008-2012). **Acta Scientiarum**, v. 35, n. 4, p. 695-709, 2013.

PRIETO, Cristina; CALVO, Lourdes. Supercritical fluid extraction of emulsions to nano encapsulate vitamin E in polycaprolactone. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 119, p. 274–282, 2017.

PROSAPIO, Valentina; DE MARCO, Iolanda; SCOGNAMIGLIO, Mariarosa; REVERCHON, Ernesto. Folic acid–PVP nanostructured composite microparticles by supercritical antisolvent precipitation. **Chemical Engineering Journal**, v. 277, p. 286-294, 2015.

PROSAPIO, Valentina; REVERCHON, Ernesto; DE MARCO, Iolanda. Formation of PVP/nimesulide microspheres by supercritical antisolvent coprecipitation. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 118, p. 19-26, 2016.

PROSAPIO, Valentina; REVERCHON, Ernesto; DE MARCO, Iolanda. PVP/corticosteroid microspheres produced by supercritical antisolvent coprecipitation. **Chemical Engineering Journal**, v. 292, p. 264-275, 2016.

PURI, B. K.; EASTON, T.; DAS, I.; KIDANE, L.; RICHARDSON, A. J. The niacin skin flush test in schizophrenia: a replication study. **International Journal of Clinical Practice**, v. 55, n. 6, p. 368-370, 2001.

RAATIKAINEN, T.; LAAKSONEN, A. Application of several activity coefficient models to water-organic-electrolyte aerosols of atmospheric interest. **Atmospheric Chemistry and Physics Discussions**, v. 5, n. 9, p. 2475-2495, 2005

RENON, Henri; PRAUSNITZ, J. M. Local Compositions in Thermodynamic Excess Functions for Liquid Mixture. **AIChE Journal**, v. 14, n. 1, p. 135-144, 1968.

REVERCHON, Ernesto; DE MARCO, Iolanda. Supercritical antisolvent micronization of Cefonicid: thermodynamic interpretation of results. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 31, n. 2, p. 207-215, 2004.

REVERCHON, Ernesto; ADAMI, R.; CAPUTO, G.; DE MARCO, Iolanda. Spherical microparticles production by supercritical antisolvent precipitation: Interpretation of results. **Journal of Supercritical Fluids**, v.47, n.1, p.70-84, 2008.

RODENBOUGH, Philip P, LIPATOV, Mikhail; CHAN, Siu-Wai. Crystallite size dependency of thermal expansion in ceria nanoparticles. **Materials Chemistry and Physics**, v. 192, p. 311-316, 2017.

ROSENBLATT, Karin M.; BUNJES, Heike. Evaluation of the drug loading capacity of different lipid nanoparticle dispersions by passive drug loading. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 117, p. 49-59, 2017.

ROSSMANN, Matthias; BRAEUER, Aandreas; SCHLUECKER, Eberhard. Supercritical antisolvent micronization of PVP and ibuprofen sodium towards tailored solid dispersions. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 89, p. 16-27, 2014.

RYBAKOWSKI, Janus; WETERLE, Ryszard. Niacin test in schizophrenia and affective illness. **Biological Psychiatry**, v. 29, n. 8, p. 834-836, 1991.

SACCO, Jocelyn E.; TARASUK, Valerie. Health Canada`s proposed discretionary fortification policy is misaligned with the nutritional needs of Canadians. **Journal of Nutrition**, v. 129, n. 10, p. 1980-1986, 2009.

SAKATA, Guilherme S. B.; RIBAS, Marcela M.; DAL MAGRO, Camila; SANTOS, Aline E.; AGUIAR, Gean P. S.; OLIVEIRA, J. Vladimir; LANZA, Marcelo. Encapsulation of trans-resveratrol in poly( $\epsilon$ -caprolactone) by GAS antisolvent. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 171, 2021.

SANDILYA, D. Krishna; KANNAN, A. Effect of Ultrasound on the solubility limit of slightly soluble solid. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 17, n. 2, p. 427-434, 2009.

SANDLER, Stanley I. **Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics**. 5 ed. New Jersey: Wiley, 2005.

SANTOS, Raul D. Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, n. 5, p. 17-19, 2005.

SCANU, Angelo M.; BAMBA, Ravi. Niacin and lipoprotein(a): facts uncertainties, and clinical considerations. **The American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 8A, p. 44B-47B, 2008.

SCHLIENGER, J. I.; MONNIER, L. L'épopée de la découverte des vitamines: the history of the discovery of vitamins. **Médecine des Maladies Métaboliques**, v. 5, n. 6, p. 593-597, 2011

SESSA, Mariarenata; BALESTRIERI, Maria Luisa; FERRARI, Giovanna; SERVILLO, Luigi; CASTALDO, Domenico; D'ONOFRIO, Nunzia; DONSI, Francesco; TSAO, Rong. Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems. **Food Chemistry**, v.147, p. 42-50, 2014.

OTTENS, Marcel.; SEVILLANO, David Méndez; WIELSEN, Luuk A. M.; HOOSHYAR, Nasim. MPP-UNIFAC, a predictive activity coefficient model for polyphenols. **Fluid Phase Equilibria**, v. 384, p. 82-88, 2014.

SHARMA, Vivek; BISWAS, Devdutta. Cobalamin deficiency presenting as obsessive-compulsive disorder: case report. **General Hospital Psychiatry**, v. 34, n. 5, 2012.

SCHERMANN, Jean-Pierre. **Spectroscopy and Modeling of Biomolecular Building Blocks**. Capítulo 3 - Experimental Methods. Elsevier Science, 2008.

SCHNITZLER, Egon; CARVALHO-FILHO, Marco Aurélio da Silva; STADLER, Carlos Cezar; VOLPATO, Ana Márcia; IONISHIRO, Massao. Aplicação da calorimetria exploratória diferencial (DSC) na caracterização térmica do acetato de dexametazona, excipientes e do creme de dexametazona. **Eclética Química**, v. 26, p. 71-79, 2001.

SHAN, S. H.; VANKAR, G. K.; PEET, M.; RAMCHAND, C. N. Unmedicated schizophrenic patients have a reduced skin flush in response to topical niacin. **Schizophrenia research**, v. 43, n. 2-3, p. 163-164, 2000.

SHOUKAT, Mariam; YASMIN, Riffat; ZAIB, Talmeez; BATOOL, Hijab. Serum hdl cholesterol levels in adult hyperlipidemic patients before and after treatment with niacin in combination with statin. **Pakistan Journal of Pathology**, v. 29, n. 4, p. 61-64, 2018.

SILVA, Luciana Almeida; MARTINS, Claudia Rocha; ANDRADE, Jailson Bittencourt. Por que todos os nitratos são solúveis? **Química Nova**, v. 27, n. 6, p. 1016-1020, 2004.

SILVA, Luis Antonio Dantas; TAVEIRA, Stephânia Fleury.; LIMA, Eliana Martins; MARRETO, Ricardo Neves. In vitro skin penetration of clobetasol from lipid nanoparticles: drug extraction and quantitation in different skin layers. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 4, 2012.

SMITH, Colleen. M.; SONG, Won O. Comparative nutrition of pantothenic acid. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 7, n. 6, p. 312-321, 1996.

SNYDER, L. R. Classification of the solvent properties of common liquids. **Journal of Chromatography A**, v. 92, n. 2, p. 223-230, 1974.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 77 (supl III), p.1-48. 2001.

SOUTHWEST RESEARCH INSTITUTE. **A capability statement for microencapsulation**. San Antonio, 1991.

SPIES, Tom D.; COOPER, Clark; BLANKENHORN, M. A. The use of nicotinic acid in the treatment of pellagra. **The Journal of the American Medical Association**, v. 110, n. 9, p. 622-627, 1938.

STAFF, Healthwise. University of Michigan Health - Michigan Medicine Vitamins: Their functions and sources. Disponível em: <https://www.uofmhealth.org/health-library/ta3868>. Acesso em: 18 fev. 2022.

SUPERKO, Harold, Robert; ZHAO, Xue Qiao.; HODIS, Howard, N.; GUYTON, John. R. Niacin and heart disease prevention: Engraving its tombstone is a mistake. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 11, n. 6, p. 1309-1317, 2017.

TAVARES Jr, Hildeberto; GATTAZ, Wagner Farid. Teste da niacina e ácido eicosapentanoico: novas perspectivas com o metabolismo de fosfolípidos na esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 27, n. 5, p. 280-286, 2000.

TAVARES Jr, Hildeberto; YACUBIAN, Juliana; TALIB, Leda L.; BARBOSA, Nádia R.; GATTAZ, Wagner Farid. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacina. **Schizophrenia Research**, v. 61, p. 1-6, 2003.

UCKO, David A. **Química para Ciências da Saúde** – Uma introdução à química geral, inorgânica e biológica. 2 ed. São Paulo: Manole, 1992.

TIRADO, Diego F.; PALAZZO, Ida, SCOGNAMIGLIO, Mariarosa, CALVO, Lourdes, DELLA PORTA, Giovanna; REVERCHON, Ernesto. Astaxanthin encapsulation in ethyl cellulose carriers by continuous supercritical emulsions extraction: A study on particle size, encapsulation efficiency, release profile and antioxidant activity. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 150, p. 128–136, 2019.

TRIVEDI, Mahendra Kumar; BRANTON, Alice; TRIVEDI, Dahryn; NAYAK, Gopal; BAIRWA, Khemraj; JANA, Snehasis. Spectroscopic Characterization of Disulfiram and Nicotinic Acid after Biofield Treatment. **Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques**, v. 6, n. 5, 2015.

TURNER, D. T.; SCHWARTZ, A. The glass transition temperature of poly(*N*-vinyl pyrrolidone) by differential scanning calorimetry. **Polymer**, v. 26, n. 5, p. 757-762, 1985.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 2023. 467 Residual solvents. Disponível em: [https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/generalChapter467Current.pdf](https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/generalChapter467Current.pdf). Acesso em: 21 out 2023.

WANG, S. X.; TAN, Z. C.; DI, Y. Y.; XU, F.; WANG, M. H.; SUN, L. X.; ZHANG, T. Calorimetric study and thermal analysis of crystalline nicotinic acid. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 76, p. 335-342, 2003.



WANG, Liu-Cheng; WANG, Fu-An. Solubility of niacin in 3-picoline + water from (267,65 to 359,15) K. **Journal of Chemical Engineering Data**, v. 49, p. 155-156, 2004.

WANG, Junmei; HOU, Tingjun; XU, Xiaojie. Aqueous solubility prediction based on solvent accessible surface areas. **Journal of Chemical Information and Modelling**, v.49, p.571-581, 2009.

WANG, Na; GUO, De-Yu; TIAN, Xiong; LIN, Hao-Peng; LI, Yu-Pan; CHEN, Shao-Jun; FU, Yu-Cai; XU, Wen-Can; WEI, Chi-Ju. Niacin receptor GPR109A inhibits insulin secretion and is down-regulated in type 2 diabetic islet beta-cells. **General and Comparative Endocrinology**, v. 237, p. 98-108, 2016.

WANNMACHER, Lenita. **Vitamina C: seis problemas em busca de uma solução.** Uso racional de medicamentos: temas relacionados. Ministério da Saúde, v. 3, n. 11. Brasília, 2006. Disponível em: [https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340027075HSE\\_URM\\_VIC\\_0311.pdf](https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340027075HSE_URM_VIC_0311.pdf). Acesso em: 18 de fev. 2022.

WILKIN, Jonathan K.; WILKIN, Olive; KAPP, Ronald; DONACHIE, Robert; CHERNOSKY, Marvin E.; BUCKNER, Joyce. Aspirin blocks nicotinic acid-induced flushing. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 31, p. 478-482, 1982.

WILSON, Grant M. Vapor-Liquid Equilibrium. XI. A New Expression for the Excess Free Energy of Mixing. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 2, p.127-130, 1964.

WU, Ke; LI, Jing; WANG, Wayne; WINSTEAD, Denita. A. Formation and characterization of solid dispersions of piroxicam and polyvinylpyrrolidone using spray drying and precipitation with compressed antisolvent. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 7, p. 2422-2431, 2009.

XIA, M. H.; HUANG, X. L.; WANG, H. L.; JIN, M.; LI, M.; ZHOU, Q. C. Dietary niacin levels in practical diets for *Litopenaeus vannamei* to support maximum growth. **Aquaculture Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 853-860, 2014.

XU, X. J.; JIANG, G. S. Niacin-respondent subset of schizophrenia – a therapeutic review. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.19, n. 6, p. 988-997, 2015.

YU, Deng-Guang; ZHU, Li-Min; YANG, J.; BRANFORD-WHITE, Christopher. J.; YANG, Jun-He; WANG, Xia; LI, Ying; QIAN, Wei. Solid dispersions in the form of electrospun core-sheath nanofibers. **International journal of Nanomedicine**, v. 6, p. 3271-3280, 2011.

YOUNIS, Islam R.; STAMATAKIS, Mary K.; CALLERY, Patrick S.; MEYER-STOUT, P. J. Influence of pH on the dissolution of folic acid supplements. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 367. n. 1-2, p.97-102, 2009.

ZAPATA, M. E.; CAMOLETTO, M. C.; TORRENT, M. C. Estimación del contenido de hierro, ácido fólico, tiamina, riboflavina y niacina em alimentos elaborados com harina de trigo enriquecida. **Revista Española de Nutrición Comunitaria**, v. 16, n. 2, p. 77-82, 2010.

ZATORSKA, Maria; LAZARSKI, Grzegorz; MAZIARZ, Urszula.; WILKOSZ, Natalia; HONDA, Tomoko; YUSA, Shin-Ichi.; BEDNAR, Jan; JAMRÓZ, Dorota; KEPCZYNSKI, Mariusz. Drug-loading capacity of polylactide-based micro- and nanoparticles – Experimental and molecular modelling study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 591, 2020.

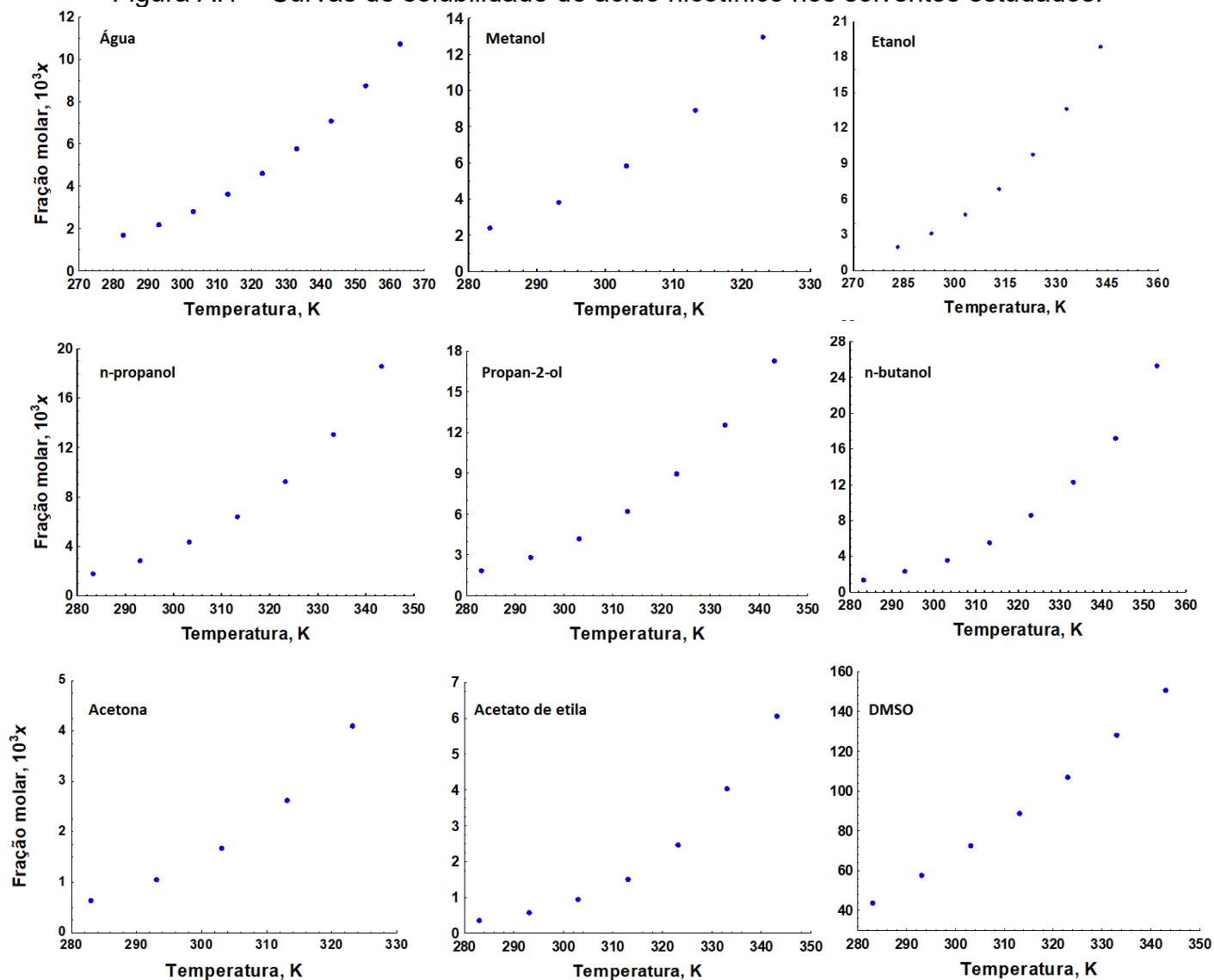
ZEMPLÉNI, Janos; MOCK, Donald M. Biotin biochemistry and human requirements. **The Journal of Nutrition Biochemistry**, v. 10, n. 3, p. 128-138, 1999.

VIEIRA, J. N.; FEIJÓ, A. M.; BUENO, M. E.; GOLÇALVES, C. L.; LUND, R. G.; MENDES, J. F.; VILLARREAL, J. P. V.; VILLELA, M. M.; NASCENTE, P. S. Exogenous niacin treatment increases NADPH oxidase in kiwifruit. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, n. 4, 2018.

ZUBER, André. Vídeo-aula do canal YouThermo. **Relações termodinâmicas entre o Coeficiente de Atividade – Aula 11, Termo II**, Universidade Tecnológica Federal do Paraná UTFPR. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=AsR0ey9-P6E&list=PLKfs1MB6IXWbQuoEcfLEAToXYzuLPkWJ&index=28>. Acesso em: 23 maio 2023.

## APÊNDICE A – CURVAS DE SOLUBILIDADE DO ÁCIDO NICOTÍNICO EM CADA SOLVENTE

Figura A.1 – Curvas de solubilidade do ácido nicotínico nos solventes estudados.



**APÊNDICE B – VALORES DE SOLUBILIDADE,  $10^3x$ , DE ÁCIDO NICOTÍNICO EM  
SOLUÇÕES BINÁRIAS**

Tabela B.1 – Valores de solubilidade dadas em fração molar (x1000) em função da temperatura (K) e fração mássica do solvente indicado.

<b>Metanol / Acetona</b>				
m/m (g) MeOH	Temperatura, K			
	318	323	328	333
0%	2,22	2,62	3,44	4,09
25%	3,76	4,51	5,61	6,77
50%	5,43	6,42	8,21	9,89
75%	6,08	7,69	9,36	11,10
100%	7,36	8,89	10,80	12,95
<b>Etanol / Acetona</b>				
m/m (g) EtOH	Temperatura, K			
	318	323	328	333
0%	2,22	2,62	3,44	4,09
25%	3,33	4,02	5,12	6,02
50%	4,05	4,85	6,01	7,01
75%	4,69	5,57	7,00	8,15
100%	5,80	6,83	8,41	9,79
<b>n-Propanol / Acetona</b>				
m/m (g) n-PrOH	Temperatura, K			
	318	323	328	333
0%	2,22	2,62	3,44	4,09
25%	2,72	3,31	4,06	4,68
50%	3,26	3,90	5,07	5,81
75%	4,13	4,92	6,32	7,32
100%	5,19	6,42	7,98	9,23
<b>Propan-2-ol / Acetona</b>				
m/m (g) Pr-2-OH	Temperatura, K			
	318	323	328	333
0%	2,22	2,62	3,44	4,09
25%	2,66	3,18	4,12	4,77

<b>50%</b>	3,29	3,98	4,99	5,89
<b>75%</b>	4,20	4,87	6,00	7,17
<b>100%</b>	5,34	6,18	7,58	8,91
<b>Metanol / DMSO</b>				
<b>m/m (g) MeOH</b>	<b>318</b>	<b>323</b>	<b>328</b>	<b>333</b>
<b>0%</b>	80,52	88,90	97,81	106,73
<b>25%</b>	61,85	70,42	78,05	84,74
<b>50%</b>	43,20	45,68	54,91	60,22
<b>75%</b>	24,62	26,16	28,67	31,55
<b>100%</b>	7,36	8,90	10,80	12,95
<b>Etanol / DMSO</b>				
<b>m/m (g) EtOH</b>	<b>318</b>	<b>323</b>	<b>328</b>	<b>333</b>
<b>0%</b>	80,52	88,90	97,81	106,73
<b>25%</b>	65,73	72,48	77,13	86,57
<b>50%</b>	39,30	44,39	48,88	54,28
<b>75%</b>	21,05	25,29	30,15	35,38
<b>100%</b>	5,80	6,83	8,41	9,79
<b>n-Propanol / DMSO</b>				
<b>m/m (g) n-PrOH</b>	<b>318</b>	<b>323</b>	<b>328</b>	<b>333</b>
<b>0%</b>	80,52	88,90	97,81	106,73
<b>25%</b>	62,20	69,28	79,48	87,24
<b>50%</b>	41,95	44,73	50,93	55,44
<b>75%</b>	19,11	25,81	31,21	36,14
<b>100%</b>	5,19	6,42	7,98	9,23
<b>Acetona / DMSO</b>				
<b>m/m (g) Acetona</b>	<b>318</b>	<b>323</b>	<b>328</b>	<b>333</b>
<b>0%</b>	80,52	88,90	97,81	106,73
<b>25%</b>	51,86	54,36	59,73	66,20
<b>50%</b>	30,36	33,62	38,12	43,32
<b>75%</b>	12,70	15,30	17,46	21,79

<b>100%</b>	2,22	2,62	3,44	4,09
<b>Etanol / Metanol</b>				
<b>m/m (g) Etanol</b>	<b>318</b>	<b>323</b>	<b>328</b>	<b>333</b>
<b>0%</b>	7,36	8,90	10,80	12,97
<b>25%</b>	8,75	10,76	12,30	15,07
<b>50%</b>	7,41	9,88	11,36	13,58
<b>75%</b>	6,49	8,71	10,24	11,70
<b>100%</b>	5,80	6,83	8,41	9,79

## APÊNDICE C - TABELAS DOS VALORES NAS MODELAGENS APLICADAS

### - Solvente água -

Tabela C.1 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em água. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

<b>MARGULES</b>						
<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,761	2,063	14,617	1,656	1,225	35,196
293,15	1,819	1,991	8,619	2,154	1,815	18,718
303,15	1,862	1,923	3,140	2,797	2,633	6,223
313,15	1,901	1,858	2,351	3,586	3,747	3,113
323,15	1,930	1,797	7,421	4,584	5,239	9,113
333,15	1,961	1,739	12,814	5,766	7,206	14,964
343,15	2,010	1,684	19,378	7,045	9,765	23,801
353,15	2,034	1,631	24,777	8,718	13,060	31,097
363,15	2,057	1,580	30,233	10,703	17,256	37,125
Média do desvio para $\gamma$ : 13,706%			Média do desvio para $x$ : 19,928%			
<b>VAN LAAR</b>						
<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,761	1,821	3,281	1,656	6,179	6,158
293,15	1,819	1,835	0,849	2,154	6,264	1,570
303,15	1,862	1,853	0,525	2,797	6,376	0,969
313,15	1,901	1,875	1,451	3,586	6,520	1,501
323,15	1,930	1,904	1,417	4,584	6,710	1,091
333,15	1,961	1,939	1,204	5,766	6,949	3,811
343,15	2,010	1,978	1,661	7,045	7,225	2,191
353,15	2,034	2,031	0,216	8,718	7,619	2,760
363,15	2,057	2,097	1,886	10,703	8,139	5,452
Média do desvio para $\gamma$ : 1,388%			Média do desvio para $x$ : 2,834%			
<b>WILSON</b>						

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,761	1,818	3,122	1,656	1,565	5,840
293,15	1,819	1,833	0,735	2,154	2,126	1,357
303,15	1,862	1,851	0,580	2,797	2,828	1,068
313,15	1,901	1,875	1,445	3,586	3,686	1,492
323,15	1,930	1,905	1,353	4,584	4,705	1,213
333,15	1,961	1,940	1,105	5,766	5,892	4,008
343,15	2,010	1,980	1,543	7,045	7,264	2,427
353,15	2,034	2,032	0,133	8,718	8,741	2,935
363,15	2,057	2,096	1,863	10,703	10,294	5,399
Média do desvio para $\gamma$ : 1,320%				Média do desvio para $x$ : 2,860%		

**NRTL**

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,761	1,817	3,058	1,656	1,567	5,713
293,15	1,819	1,833	0,725	2,154	2,126	1,337
303,15	1,862	1,852	0,558	2,797	2,826	1,028
313,15	1,902	1,876	1,386	3,586	3,681	1,383
323,15	1,931	1,906	1,268	4,584	4,697	1,375
333,15	1,962	1,942	1,012	5,766	5,881	4,196
343,15	2,010	1,981	1,482	7,045	7,255	2,550
353,15	2,035	2,032	0,162	8,718	8,747	2,873
363,15	2,057	2,092	1,661	10,703	10,338	4,947
Média do desvio para $\gamma$ : 1,257%				Média do desvio para $x$ : 2,822%		

**UNIFAC**

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,761	3,056	42,366	1,656	0,454	265,022
293,15	1,819	3,075	40,846	2,154	0,614	251,198
303,15	1,862	3,087	39,662	2,797	0,822	240,133
313,15	1,902	3,112	38,880	3,586	1,070	239,387
323,15	1,931	3,128	38,285	4,584	1,384	243,993
333,15	1,962	3,140	37,510	5,766	1,776	245,009



343,15	2,010	3,147	36,119	7,045	2,261	229,128
353,15	2,035	3,142	35,230	8,718	2,882	212,216
363,15	2,057	3,141	34,513	10,703	3,620	199,722
Média do desvio para $\gamma$ : 38,157%			Média do desvio para $x$ : 236,201%			
<b>UNIQUAC</b>						
T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,761	1,739	1,296	1,656	1,656	0,000
293,15	1,819	1,807	0,671	2,154	2,155	0,000
303,15	1,862	1,866	0,175	2,797	2,797	0,000
313,15	1,902	1,915	0,669	3,586	3,587	1,214
323,15	1,931	1,955	1,234	4,584	4,585	3,855
333,15	1,962	1,986	1,206	5,766	5,767	6,263
343,15	2,010	2,010	0,022	7,045	7,046	5,604
353,15	2,035	2,024	0,548	8,718	8,719	3,212
363,15	2,057	2,029	1,388	10,703	10,704	1,363
Média do desvio para $\gamma$ : 0,801%			Média do desvio para $x$ : 2,390%			

**- Solvente metanol -**

Tabela C.2 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em metanol. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

<b>MARGULES</b>						
T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,605	1,415	13,429	2,383	2,882	4,617
293,15	1,437	1,363	5,438	3,950	4,116	1,897
303,15	1,296	1,312	1,257	5,960	5,775	0,444
313,15	1,155	1,263	8,553	8,890	7,980	3,055
323,15	1,039	1,214	14,379	12,951	10,878	5,185
Média do desvio para $\gamma$ : 8,611%			Média do desvio para $x$ : 3,040%			
<b>VAN LAAR</b>						

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,605	1,560	2,812	2,383	2,382	0,003
293,15	1,437	1,460	1,649	3,950	3,821	3,373
303,15	1,296	1,333	2,841	5,960	5,870	1,537
313,15	1,155	1,173	1,627	8,890	8,890	0,002
323,15	1,039	0,999	3,982	12,951	12,952	0,005
Média do desvio para $\gamma$ : 2,582%				Média do desvio para $x$ : 0,984%		

**WILSON**

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,605	1,560	2,852	2,383	2,491	4,349
293,15	1,437	1,461	1,43	3,950	3,731	5,885
303,15	1,296	1,335	2,900	5,960	5,648	5,544
313,15	1,155	1,175	1,753	8,890	8,709	2,084
323,15	1,039	1,000	3,962	12,951	13,475	3,888
Média do desvio para $\gamma$ : 2,622%				Média do desvio para $x$ : 4,350%		

**NRTL**

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,605	1,541	4,133	2,383	2,540	6,168
293,15	1,437	1,459	1,555	3,950	3,736	5,747
303,15	1,296	1,347	3,801	5,960	5,578	6,871
313,15	1,155	1,190	2,958	8,890	8,583	3,585
323,15	1,039	0,993	4,600	12,951	13,558	4,473
Média do desvio para $\gamma$ : 3,410%				Média do desvio para $x$ : 5,369%		

**UNIFAC**

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,605	-0,076	2206,037	2,383	12,799	81,381
293,15	1,437	-0,071	2111,621	3,950	17,268	77121
303,15	1,296	-0,056	2430,576	5,960	22,677	77,714
313,15	1,155	-0,023	5120,435	8,890	28,866	69,201
323,15	1,039	0,025	4130,863	12,951	35,723	63,745

Média do desvio para $\gamma$ : 3199,906%			Média do desvio para $x$ : 73,032%			
<b>UNIQUAC</b>						
T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,605	1,581	1,480	2,383	2,439	2,310
293,15	1,437	1,450	0,931	3,950	3,771	4,779
303,15	1,296	1,314	1,415	5,960	5,72	3,444
313,15	1,155	1,169	1,189	8,890	8,768	1,402
323,15	1,039	1,016	2,264	12,951	13,253	2,279
Média do desvio para $\gamma$ : 1,456%			Média do desvio para $x$ : 2,843%			

- Solvente etanol -

Tabela C.3 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em etanol. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

<b>MARGULES</b>						
T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,913	1,725	10,937	2,021	2,441	17,190
293,15	1,766	1,662	6,261	3,121	3,464	9,884
303,15	1,633	1,602	1,947	4,685	4,834	3,071
313,15	1,517	1,544	1,777	6,832	6,647	2,783
323,15	1,406	1,488	5,487	9,786	9,019	8,505
333,15	1,315	1,432	8,187	13,600	12,096	12,437
343,15	1,218	1,376	11,444	18,804	16,065	17,049
Média do desvio para $\gamma$ : 6,577%			Média do desvio para $x$ : 10,131%			
<b>VAN LAAR</b>						
T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,913	1,823	4,926	2,021	2,211	8,590
293,15	1,766	1,764	0,151	3,121	3,130	0,267
303,15	1,633	1,683	2,948	4,685	4,459	5,086
313,15	1,517	1,581	4,051	6,832	6,408	6,614

323,15	1,406	1,454	3,316	9,786	9,326	4,941
333,15	1,315	1,311	0,257	13,600	13,646	0,337
343,15	1,218	1,147	6,252	18,804	20,201	6,917
Média do desvio para $\gamma$ : 3,128%				Média do desvio para $x$ : 4,678%		

**WILSON**

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,913	1,853	3,255	2,021	2,147	5,854
293,15	1,766	1,788	1,232	3,121	3,053	2,227
303,15	1,633	1,703	4,070	4,685	4,372	7,177
313,15	1,517	1,596	4,971	6,832	6,311	8,258
323,15	1,406	1,467	4,121	9,786	9,212	6,229
333,15	1,315	1,323	0,599	13,600	13,493	0,796
343,15	1,218	1,159	5,115	18,804	19,953	5,756
Média do desvio para $\gamma$ : 3,338%				Média do desvio para $x$ : 5,185%		

**NRTL**

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,913	2,077	7,885	2,021	1,716	17,796
293,15	1,766	1,631	8,301	3,121	3,574	12,661
303,15	1,633	1,419	15,149	4,685	5,809	19,337
313,15	1,517	1,317	15,140	6,832	8,340	18,082
323,15	1,406	1,266	11,029	9,786	11,253	13,036
333,15	1,315	1,240	6,039	13,600	14,658	7,214
343,15	1,218	1,223	0,378	18,804	18,717	0,463
Média do desvio para $\gamma$ : 9,132%				Média do desvio para $x$ : 12,655%		

**UNIFAC**

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,913	1,890	1,255	2,021	2,070	2,344
293,15	1,766	1,850	4,511	3,121	2,872	8,701
303,15	1,633	1,789	8,698	4,685	4,011	16,837
313,15	1,517	1,714	11,497	6,832	5,610	21,780

323,15	1,406	1,619	13,147	9,786	7,910	23,717
333,15	1,315	1,509	12,872	13,600	11,199	21,437
343,15	1,218	1,379	11,662	18,804	16,011	17,447
Média do desvio para $\gamma$ : 9,092%			Média do desvio para $x$ : 16,038%			
<b>UNIQUAC</b>						
T (K)	$\gamma_{\text{exp}}$	$\gamma_{\text{prev}}$	D.R.E.	$10^3 x_{\text{exp}}$	$10^3 x_{\text{prev}}$	D.R.E.
283,15	1,913	1,867	2,465	2,021	2,116	4,498
293,15	1,766	1,767	0,041	3,121	3,119	0,073
303,15	1,633	1,662	1,745	4,685	4,552	2,943
313,15	1,517	1,553	2,296	6,832	6,593	3,629
323,15	1,406	1,434	1,968	9,786	9,514	2,863
333,15	1,315	1,310	0,380	13,600	13,668	0,496
343,15	1,218	1,173	3,834	18,804	19,669	4,398
Média do desvio para $\gamma$ : 1,818%			Média do desvio para $x$ : 2,700%			

**- Solvente n-propanol -**

Tabela C.4 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em n-propanol. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

<b>MARGULES</b>						
T (K)	$\gamma_{\text{exp}}$	$\gamma_{\text{prev}}$	D.R.E.	$10^3 x_{\text{exp}}$	$10^3 x_{\text{prev}}$	D.R.E.
283,15	1,895	1,680	12,801	1,790	2,219	19,346
293,15	1,728	1,619	6,718	2,857	3,186	10,305
303,15	1,592	1,561	2,029	4,353	4,493	3,117
313,15	1,476	1,505	1,897	6,416	6,236	2,895
323,15	1,371	1,450	5,464	9,236	8,533	8,244
333,15	1,267	1,395	9,179	13,113	11,537	13,663
343,15	1,153	1,340	13,947	18,622	15,449	20,540
Média do desvio para $\gamma$ : 7,434%			Média do desvio para $x$ : 11,159%			
<b>VAN LAAR</b>						

<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,895	1,794	5,596	1,790	1,979	9,553
293,15	1,728	1,731	0,210	2,857	2,848	0,365
303,15	1,592	1,649	3,405	4,353	4,115	5,774
313,15	1,476	1,543	4,357	6,416	5,999	6,955
323,15	1,371	1,415	3,105	9,236	8,840	4,490
333,15	1,267	1,261	0,470	13,113	13,191	0,591
343,15	1,153	1,081	6,592	18,622	19,998	6,880
Média do desvio para $\gamma$ : 3,391%				Média do desvio para $x$ : 4,944%		

**WILSON**

<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,895	1,845	2,694	1,790	1,881	4,849
293,15	1,728	1,776	2,722	2,857	2,723	4,953
303,15	1,592	1,687	5,582	4,353	3,962	9,871
313,15	1,476	1,575	6,282	6,416	5,812	10,399
323,15	1,371	1,441	4,880	9,236	8,609	7,285
333,15	1,267	1,284	1,314	13,113	12,894	1,702
343,15	1,153	1,102	4,599	18,622	19,591	4,942
Média do desvio para $\gamma$ : 4,010%				Média do desvio para $x$ : 6,286%		

**NRTL**

<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,895	1,768	7,173	1,790	2,032	11,909
293,15	1,728	1,717	0,591	2,857	2,887	1,011
303,15	1,592	1,649	3,405	4,353	4,115	5,774
313,15	1,476	1,556	5,162	6,416	5,921	8,365
323,15	1,371	1,436	4,542	9,236	8,653	6,739
333,15	1,267	1,280	0,959	13,113	12,953	1,235
343,15	1,153	1,075	7,227	18,622	20,127	7,474
Média do desvio para $\gamma$ : 4,151%				Média do desvio para $x$ : 6,073%		

**UNIFAC**

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,895	1,355	39,805	1,790	3,070	41,690
293,15	1,728	1,338	29,134	2,857	4,218	32,244
303,15	1,592	1,317	20,872	4,353	5,731	24,040
313,15	1,476	1,298	13,683	6,416	7,740	17,094
323,15	1,371	1,251	9,541	9,236	10,367	10,906
333,15	1,267	1,221	3,820	13,113	13,841	5,259
343,15	1,153	1,162	0,836	18,622	18,442	0,976
Média do desvio para $\gamma$ : 16,813%				Média do desvio para $x$ : 18,887%		

### UNIQUAC

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,895	1,830	3,536	1,790	1,910	6,265
293,15	1,728	1,730	0,147	2,857	2,851	0,255
303,15	1,592	1,626	2,057	4,353	4,210	3,400
313,15	1,476	1,515	2,576	6,416	6,171	3,981
323,15	1,371	1,396	1,835	9,236	9,003	2,595
333,15	1,267	1,267	0,050	13,113	13,122	0,063
343,15	1,153	1,122	2,772	18,622	19,210	3,061
Média do desvio para $\gamma$ : 1,853%				Média do desvio para $x$ : 2,803%		

### - Solvente propan-2-ol -

Tabela C.5 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em propan-2-ol. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

### MARGULES

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,875	1,706	9,873	1,778	2,105	15,502
293,15	1,738	1,645	5,689	2,769	3,041	8,931
303,15	1,616	1,586	1,895	4,185	4,313	2,961
313,15	1,503	1,529	1,705	6,175	6,016	2,642
323,15	1,400	1,474	5,013	8,905	8,270	7,687

333,15	1,310	1,419	7,673	12,512	11,222	11,502
343,15	1,229	1,365	9,963	17,244	15,053	14,562
Média do desvio para $\gamma$ : 5,973%				Média do desvio para $x$ : 9,112%		

**VAN LAAR**

<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,875	1,818	3,110	1,778	1,882	5,497
293,15	1,738	1,764	1,437	2,769	2,700	2,567
303,15	1,616	1,690	4,358	4,185	3,888	7,642
313,15	1,503	1,593	5,642	6,175	5,644	9,404
323,15	1,400	1,473	4,955	8,905	8,278	7,590
333,15	1,310	1,333	1,709	12,512	12,231	2,304
343,15	1,229	1,177	4,416	17,244	18,164	5,063
Média do desvio para $\gamma$ : 3,661%				Média do desvio para $x$ : 5,733%		

**WILSON**

<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,875	1,791	4,641	1,778	1,933	7,978
293,15	1,738	1,736	0,147	2,769	2,777	0,255
303,15	1,616	1,661	2,700	4,185	4,001	4,586
313,15	1,503	1,564	3,923	6,175	5,808	6,330
323,15	1,400	1,446	3,207	8,905	8,501	4,766
333,15	1,310	1,310	0,013	12,512	12,510	0,018
343,15	1,229	1,160	5,937	17,244	18,474	6,654
Média do desvio para $\gamma$ : 3,207%				Média do desvio para $x$ : 4,766%		

**NRTL**

<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	1,875	1,768	6,056	1,778	1,979	10,151
293,15	1,738	1,723	0,879	2,769	2,812	1,504
303,15	1,616	1,661	2,706	4,185	4,001	4,597
313,15	1,503	1,576	4,631	6,175	5,741	7,571
323,15	1,400	1,464	4,390	8,905	8,350	6,658



333,15	1,310	1,324	1,048	12,512	12,340	1,397
343,15	1,229	1,153	6,525	17,244	18,592	7,249
Média do desvio para $\gamma$ : 3,748%				Média do desvio para $x$ : 5,590%		
<b>UNIFAC</b>						
T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,875	1,139	64,636	1,778	3,712	52,095
293,15	1,738	1,130	53,887	2,769	5,090	45,592
303,15	1,616	1,096	47,415	4,185	7,038	40,534
313,15	1,503	1,062	41,568	6,175	9,601	35,682
323,15	1,400	1,007	38,986	8,905	13,186	32,459
333,15	1,310	0,975	34,427	12,512	17,501	28,504
343,15	1,229	0,915	34,224	17,244	23,588	26,894
Média do desvio para $\gamma$ : 45,020%				Média do desvio para $x$ : 37,394%		
<b>UNIQUAC</b>						
T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	1,875	1,821	2,969	1,778	1,877	5,261
293,15	1,738	1,732	0,344	2,769	2,786	0,594
303,15	1,616	1,639	1,418	4,185	4,089	2,351
313,15	1,503	1,540	2,376	6,175	5,953	3,725
323,15	1,400	1,432	2,254	8,905	8,621	3,299
333,15	1,310	1,317	0,530	12,512	12,426	0,700
343,15	1,229	1,195	2,842	17,244	17,840	3,339
Média do desvio para $\gamma$ : 1,819%				Média do desvio para $x$ : 2,753%		

**- Solvente n-butanol -**

Tabela C.6 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em n-butanol. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

<b>MARGULES</b>						
T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.

283,15	2,015	1,772	13,675	1,403	1,788	21,521
293,15	1,834	1,709	7,323	2,310	2,618	11,760
303,15	1,714	1,648	3,965	3,518	3,756	6,327
313,15	1,543	1,589	2,899	5,549	5,299	4,714
323,15	1,382	1,531	9,739	8,550	7,366	16,076
333,15	1,273	1,473	13,573	12,330	10,095	22,138
343,15	1,188	1,417	16,166	17,180	13,664	25,733
353,15	1,035	1,354	23,517	25,30	18,402	37,486
Média do desvio para $\gamma$ : 11,357% Média do desvio para $x$ : 18,219%						

### VAN LAAR

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	2,015	1,965	2,500	1,403	1,474	4,795
293,15	1,834	1,901	3,555	2,310	2,159	6,993
303,15	1,714	1,826	6,142	3,518	3,145	11,867
313,15	1,543	1,705	9,489	5,549	4,720	17,558
323,15	1,382	1,546	10,632	8,550	7,254	17,866
333,15	1,273	1,375	7,361	12,330	11,143	10,648
343,15	1,188	1,192	0,385	17,180	17,101	0,460
353,15	1,035	0,956	8,312	25,30	27,392	7,638
Média do desvio para $\gamma$ : 6,047% Média do desvio para $x$ : 9,728%						

### WILSON

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	2,015	1,977	1,909	1,403	1,457	3,704
293,15	1,834	1,907	3,869	2,310	2,146	7,658
303,15	1,714	1,827	6,214	3,518	3,140	12,023
313,15	1,543	1,701	9,308	5,549	4,736	17,159
323,15	1,382	1,540	10,307	8,550	7,295	17,208
333,15	1,273	1,371	7,104	12,330	11,186	10,228
343,15	1,188	1,193	0,435	17,180	17,091	0,520
353,15	1,035	0,963	7,502	25,30	27,196	6,970
Média do desvio para $\gamma$ : 5,831% Média do desvio para $x$ : 9,434%						

**NRTL**

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	2,015	3,185	36,739	1,403	0,435	222,186
293,15	1,834	1,734	5,757	2,310	2,552	9,499
303,15	1,714	0,987	73,588	3,518	7,274	51,638
313,15	1,543	0,485	218,480	5,549	15,993	65,304
323,15	1,382	0,232	495,528	8,550	26,992	68,324
333,15	1,273	0,120	961,183	12,330	39,074	68,444
343,15	1,188	0,065	1741,100	17,180	52,813	67,470
353,15	1,035	0,031	3283,500	25,30	69,100	63,386

Média do desvio para  $\gamma$ : 851,984% Média do desvio para  $x$ : 77,031%

**UNIFAC**

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	2,015	1,349	10,375	1,403	2,730	48,606
293,15	1,834	1,339	3,186	2,310	3,789	39,031
303,15	1,714	1,319	0,519	3,518	5,218	32,582
313,15	1,543	1,297	6,499	5,549	7,098	21,819
323,15	1,382	1,271	13,331	8,550	9,554	10,508
333,15	1,273	1,239	16,316	12,330	12,763	3,393
343,15	1,188	1,205	17,908	17,180	16,884	1,754
353,15	1,035	1,152	24,481	25,30	22,512	12,384

Média do desvio para  $\gamma$ : 11,577% Média do desvio para  $x$ : 21,260%

**UNIQUAC**

<b>T (K)</b>	<b>Y<sub>exp</sub></b>	<b>Y<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>exp</sub></b>	<b>10<sup>3</sup>x<sub>prev</sub></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	2,015	2,015	1,7367	1,403	1,852	24,258
293,15	1,834	1,834	1,6721	2,310	2,715	14,914
303,15	1,714	1,714	1,6105	3,518	3,900	9,802
313,15	1,543	1,543	1,5476	5,549	5,524	0,457
323,15	1,382	1,382	1,4833	8,550	7,723	10,702
333,15	1,273	1,273	1,4189	12,330	10,661	15,659
343,15	1,188	1,188	1,3531	17,180	14,558	18,009

353,15	1,035	1,035	1,2758	25,30	19,893	27,182
Média do desvio para $\gamma$ : 10,069%			Média do desvio para $x$ : 15,123%			

**- Solvente acetona -**

Tabela C.7 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em acetona. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

**MARGULES**

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	2,932	2,748	6,690	0,624	0,751	16,792
293,15	2,728	2,652	2,877	1,043	1,127	7,347
303,15	2,556	2,561	0,204	1,662	1,654	0,524
313,15	2,380	2,475	3,838	2,618	2,381	9,962
323,15	2,199	2,391	8,032	4,085	3,371	21,172
Média do desvio para $\gamma$ : 4,328%			Média do desvio para $x$ : 11,159%			

**VAN LAAR**

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	2,932	2,861	2,472	0,624	0,670	6,828
293,15	2,728	2,757	1,052	1,043	1,014	2,942
303,15	2,556	2,614	2,223	1,662	1,569	5,984
313,15	2,380	2,414	1,403	2,618	2,531	3,444
323,15	2,199	2,147	2,406	4,085	4,302	5,035
Média do desvio para $\gamma$ : 1,911%			Média do desvio para $x$ : 4,847%			

**WILSON**

T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	2,932	2,874	1,998	0,624	0,662	5,581
293,15	2,728	2,758	1,088	1,043	1,013	3,045
303,15	2,556	2,605	1,901	1,662	1,582	5,077
313,15	2,380	2,404	1,001	2,618	2,556	2,435
323,15	2,199	2,153	2,158	4,085	4,280	4,540

Média do desvio para $\gamma$ : 1,629%			Média do desvio para $x$ : 4,136%			
<b>NRTL</b>						
T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	2,932	2,885	1,623	0,624	0,655	4,575
293,15	2,728	2,754	0,944	1,043	1,017	2,634
303,15	2,556	2,623	2,570	1,662	1,554	6,975
313,15	2,380	2,428	1,996	2,618	2,495	4,966
323,15	2,199	2,144	2,568	4,085	4,317	5,357
Média do desvio para $\gamma$ : 1,940%			Média do desvio para $x$ : 4,901%			
<b>UNIFAC</b>						
T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	2,932	2,400	22,147	0,624	1,063	41,229
293,15	2,728	2,371	15,052	1,043	1,492	30,016
303,15	2,556	2,326	9,897	1,662	2,093	20,561
313,15	2,380	2,262	5,215	2,618	2,946	11,125
323,15	2,199	2,179	0,930	4,085	4,169	2,005
Média do desvio para $\gamma$ : 10,648%			Média do desvio para $x$ : 20,987%			
<b>UNIQUAC</b>						
T (K)	$Y_{exp}$	$Y_{prev}$	D.R.E.	$10^3x_{exp}$	$10^3x_{prev}$	D.R.E.
283,15	2,932	2,782	5,363	0,624	0,725	13,862
293,15	2,728	2,671	2,142	1,043	1,105	5,560
303,15	2,556	2,563	0,293	1,662	1,650	0,755
313,15	2,380	2,457	3,157	2,618	2,423	8,065
323,15	2,199	2,350	6,411	4,085	3,514	16,258
Média do desvio para $\gamma$ : 3,473%			Média do desvio para $x$ : 8,900%			

## - Acetato de etila -

Tabela C.8 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em acetato de etila. D.R.E. é o desvio relativo experimental em porcentagem.

<b>MARGULES</b>						
<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	3,367	2,728	23,438	0,337	0,639	47,235
293,15	3,203	2,634	21,612	0,549	0,971	43,400
303,15	2,980	2,545	17,091	0,932	1,440	35,269
313,15	2,797	2,461	13,660	1,495	2,092	28,546
323,15	2,574	2,380	8,143	2,460	2,986	17,617
333,15	2,346	2,301	1,963	4,010	4,196	4,417
343,15	2,187	2,225	1,695	6,032	5,809	3,843
Média do desvio para $\gamma$ : 12,515%				Média do desvio para $x$ : 25,761%		
<b>VAN LAAR</b>						
<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	3,367	3,213	4,784	0,337	0,393	14,249
293,15	3,203	3,154	1,536	0,549	0,577	4,731
303,15	2,980	3,051	2,346	0,932	0,868	7,420
313,15	2,797	2,909	3,856	1,495	1,336	11,871
323,15	2,574	2,687	4,206	2,460	2,197	11,964
333,15	2,346	2,379	1,363	4,010	3,883	3,295
343,15	2,187	2,050	6,717	6,032	6,923	12,863
Média do desvio para $\gamma$ : 3,544%				Média do desvio para $x$ : 9,485%		
<b>WILSON</b>						
<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	3,367	3,253	3,511	0,337	0,378	10,794
293,15	3,203	3,178	0,792	0,549	0,563	2,485
303,15	2,980	3,052	2,384	0,932	0,867	7,549
313,15	2,797	2,890	3,217	1,495	1,362	9,744
323,15	2,574	2,654	3,040	2,460	2,269	8,405

333,15	2,346	2,359	0,543	4,010	3,960	1,290
343,15	2,187	2,068	5,783	6,032	6,799	11,271
Média do desvio para $\gamma$ : 2,753%				Média do desvio para $x$ : 7,363%		

**NRTL**

T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	3,367	4,211	20,048	0,337	0,145	132,630
293,15	3,203	2,691	19,036	0,549	0,917	40,080
303,15	2,980	1,842	61,743	0,932	2,907	67,936
313,15	2,797	1,493	87,279	1,495	5,504	72,840
323,15	2,574	1,331	93,409	2,460	8,527	71,148
333,15	2,346	1,265	85,536	4,010	11,831	66,101
343,15	2,187	1,240	76,439	6,032	15,562	61,236
Média do desvio para $\gamma$ : 63,356%				Média do desvio para $x$ : 73,179%		

**UNIFAC**

T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	3,367	3,089	8,993	0,337	0,445	24,257
293,15	3,203	3,070	4,331	0,549	0,627	12,450
303,15	2,980	3,035	1,831	0,932	0,882	5,715
313,15	2,797	2,988	6,408	1,495	1,234	21,104
323,15	2,574	2,898	11,203	2,460	1,778	38,362
333,15	2,346	2,784	15,725	4,010	2,589	54,933
343,15	2,187	2,642	17,197	6,032	3,830	57,509
Média do desvio para $\gamma$ : 9,384%				Média do desvio para $x$ : 30,618%		

**UNIQUAC**

T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	3,367	3,068	9,750	0,337	0,455	25,853
293,15	3,203	2,969	7,874	0,549	0,694	20,845
303,15	2,980	2,875	3,646	0,932	1,035	9,952
313,15	2,797	2,783	0,493	1,495	1,516	1,363
323,15	2,574	2,691	4,366	2,460	2,187	12,469

333,15	2,346	2,596	9,594	4,010	3,127	28,277
343,15	2,187	2,493	12,251	6,032	4,445	35,718
Média do desvio para $\gamma$ : 6,854%				Média do desvio para $x$ : 19,211%		

**- Solvente DMSO -**

Tabela C.9 - Valores das variáveis utilizadas (exp) de solubilidade e previstas (prev) para os modelos estudados em DMSO.

<b>MARGULES</b>						
<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	-1,732	-1,761	1,670	43,744	45,05	2,899
293,15	-1,661	-1,652	0,531	57,646	57,14	0,881
303,15	-1,559	-1,549	0,695	72,228	71,45	1,083
313,15	-1,458	-1,446	0,841	88,901	87,83	1,224
323,15	-1,348	-1,347	0,085	106,730	106,61	0,115
333,15	-1,248	-1,246	0,092	127,446	127,30	0,114
343,15	-1,148	-1,148	0,002	150,194	150,20	0,002
Média do desvio para $\gamma$ : 0,560%				Média do desvio para $x$ : 0,903%		
<b>VAN LAAR</b>						
<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	-1,732	-1,741	0,506	43,744	44,131	0,878
293,15	-1,661	-1,648	0,762	57,646	56,926	1,265
303,15	-1,559	-1,557	0,184	72,228	72,021	0,287
313,15	-1,458	-1,457	0,032	88,901	88,859	0,047
323,15	-1,348	-1,358	0,747	106,730	107,819	1,010
333,15	-1,248	-1,251	0,245	127,446	127,837	0,305
343,15	-1,148	-1,142	0,532	150,194	149,285	0,609
Média do desvio para $\gamma$ : 0,430%				Média do desvio para $x$ : 0,629%		
<b>WILSON</b>						
<b>T (K)</b>	<b><math>\gamma_{exp}</math></b>	<b><math>\gamma_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>	<b><math>10^3x_{exp}</math></b>	<b><math>10^3x_{prev}</math></b>	<b>D.R.E.</b>
283,15	-1,732	-1,721	0,656	43,744	40,325	1,134



293,15	-1,661	-1,628	2,000	57,646	55,80	3,310
303,15	-1,559	-1,537	1,436	72,228	70,65	2,231
313,15	-1,458	-1,440	1,262	88,901	87,30	1,833
323,15	-1,348	-1,342	0,406	106,730	106,15	0,547
333,15	-1,248	-1,238	0,795	127,446	126,20	0,989
343,15	-1,148	-1,132	1,376	150,194	147,87	1,570
Média do desvio para $\gamma$ : 1,133%			Média do desvio para $x$ : 1,659%			

**NRTL**

T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	-1,732	-1,746	0,803	43,744	44,36	1,393
293,15	-1,661	-1,652	0,561	57,646	57,11	0,931
303,15	-1,559	-1,558	0,081	72,228	72,14	0,127
313,15	-1,458	-1,457	0,039	88,901	88,85	0,057
323,15	-1,348	-1,356	0,623	106,730	107,64	0,841
333,15	-1,248	-1,247	0,019	127,446	127,42	0,024
343,15	-1,148	-1,137	0,957	150,194	148,57	1,093
Média do desvio para $\gamma$ : 0,440%			Média do desvio para $x$ : 0,638%			

**UNIFAC**

T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	-1,732	-2,966	41,613	43,744	150,318	70,900
293,15	-1,661	-2,638	37,032	57,646	153,110	62,350
303,15	-1,559	-2,353	33,734	72,228	159,757	54,789
313,15	-1,458	-2,067	29,476	88,901	163,507	45,629
323,15	-1,348	-1,842	26,831	106,730	174,960	38,997
333,15	-1,248	-1,588	21,440	127,446	179,138	28,856
343,15	-1,148	-1,369	16,141	150,194	187,327	19,822
Média do desvio para $\gamma$ : 29,467%			Média do desvio para $x$ : 45,906%			

**UNIQUAC**

T (K)	$\gamma_{exp}$	$\gamma_{prev}$	D.R.E.	$10^3 x_{exp}$	$10^3 x_{prev}$	D.R.E.
283,15	-1,732	-1,842	5,952	43,744	48,811	14,480

293,15	-1,661	-1,699	2,244	57,646	59,887	3,741
303,15	-1,559	-1,565	0,353	72,228	72,628	0,552
313,15	-1,458	-1,433	1,771	88,901	86,674	2,569
323,15	-1,348	-1,306	3,181	106,730	102,387	4,243
333,15	-1,248	-1,180	5,706	127,446	119,147	6,966
343,15	-1,148	-1,058	8,444	150,194	137,353	9,349
Média do desvio para $\gamma$ : 3,950%				Média do desvio para $x$ : 5,985%		

**APÊNDICE D – VALORES DOS TERMOS PARA A MODELAGEM UNIQUAC**

Tabela D.1 - Valores utilizados em água.

<b>a<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>ϕ<sub>1</sub></b>	<b>ϕ<sub>2</sub></b>
8,30x10 <sup>2</sup>	0,0089	2,0152	0,0066	0,9934	0,0092	0,9908	0,0100	0,9900
<b>a<sub>21</sub></b>	0,0104	1,9676	0,0086	0,9914	0,0120	0,988	0,0130	0,9870
-1,56x10 <sup>2</sup>	0,0121	1,9241	0,011	0,9889	0,0155	0,9845	0,0168	0,9832
<b>L1</b>	0,0139	1,8843	0,0144	0,9856	0,0201	0,9799	0,0217	0,9783
-4,6900	0,0159	1,8478	0,0188	0,9812	0,0262	0,9738	0,0283	0,9717
<b>L2</b>	0,018	1,814	0,0241	0,9759	0,0335	0,9665	0,0361	0,9639
-2,3200	0,0202	1,7828	0,0292	0,9708	0,0404	0,9596	0,0436	0,9564
	0,0226	1,8539	0,0351	0,9649	0,0485	0,9515	0,0523	0,9477
	0,0251	1,7269	0,0421	0,9579	0,0580	0,9420	0,0625	0,9375
<b>q</b>	5,6100	1,400						
<b>q'</b>	5,6100	1,000						
<b>r</b>	5,5900	0,9200						

Tabela D.2 - Valores utilizados em metanol.

<b>a<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>ϕ<sub>1</sub></b>	<b>ϕ<sub>2</sub></b>
111,0000	0,4279	1,1287	0,0093	0,9907	0,0138	0,9862	0,0093	0,9907
<b>a<sub>21</sub></b>	0,4405	1,1240	0,0148	0,9582	0,0219	0,9781	0,0148	0,9852
69,8210	0,4525	1,1197	0,0226	0,9774	0,0334	0,9666	0,0226	0,9774

<b>L1</b>	0,4641	1,1157	0,0340	0,9660	0,0498	0,9502	0,0339	0,9661
-4,6900	0,4753	1,1119	0,0490	0,9510	0,0712	0,9288	0,0488	0,9512
<b>L2</b>								
-0,4300								
<b>q</b>	5,6100	1,4300						
<b>q'</b>	5,6100	0,9600						
<b>r</b>	5,5900	1,4300						

Tabela D.3 - Valores utilizados em etanol.

<b>a12</b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>φ<sub>1</sub></b>	<b>φ<sub>2</sub></b>
107,0000	0,6843	0,8748	0,0057	0,9943	0,0122	0,9878	0,0053	0,9947
<b>a21</b>	0,6932	0,8788	0,0088	0,9912	0,0187	0,9813	0,0082	0,9918
37,8890	0,7016	0,8825	0,0132	0,9868	0,0279	0,9721	0,0123	0,9877
<b>L1</b>	0,7096	0,886	0,0192	0,9808	0,0403	0,9597	0,0179	0,9821
-4,6900	0,7172	0,8894	0,0274	0,9726	0,0568	0,9432	0,0255	0,9745
<b>L2</b>	0,7244	0,8925	0,0378	0,9622	0,0776	0,9224	0,0352	0,9648
-0,4100	0,7312	0,8955	0,0518	0,9482	0,1046	0,8954	0,0483	0,9517
<b>q</b>	5,6100	1,9700						
<b>q'</b>	5,6100	0,9200						
<b>r</b>	5,5900	2,1100						

Tabela D.4 - Valores utilizados em n-propanol.

<b>a12</b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>φ<sub>1</sub></b>	<b>φ<sub>2</sub></b>
-31,0000	1,1161	0,6173	0,004	0,9960	0,0112	0,9888	0,0036	0,9964
<b>a21</b>	1,112	0,6275	0,0064	0,9936	0,0177	0,9823	0,0057	0,9943
1,37x10 <sup>2</sup>	1,1081	0,6372	0,0097	0,9903	0,0268	0,9732	0,0087	0,9913
<b>L1</b>	1,1045	0,6465	0,0142	0,9858	0,0391	0,9609	0,0128	0,9872
-4,6900	1,1011	0,6553	0,0204	0,9796	0,0555	0,9445	0,0184	0,9816
<b>L2</b>	1,0979	0,6636	0,0288	0,9712	0,0773	0,9227	0,0260	0,974
-0,4490	1,0949	0,6716	0,0406	0,9594	0,1068	0,8932	0,0368	0,9632
<b>q</b>	5,6100	2,5129						
<b>q'</b>	5,6100	0,8900						
<b>r</b>	5,5900	2,7799						

Tabela D.5 - Valores utilizados em propan-2-ol.

<b>a12</b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>φ<sub>1</sub></b>	<b>φ<sub>2</sub></b>
-34,0000	1,1291	0,6310	0,0039	0,9961	0,0111	0,9889	0,0034	0,9966
<b>a21</b>	1,1244	0,6410	0,0061	0,9939	0,0172	0,9828	0,0053	0,9947
1,3085	1,1200	0,6504	0,0092	0,9908	0,0258	0,9742	0,008	0,992
<b>L1</b>	1,1160	0,6594	0,0136	0,9864	0,0377	0,9623	0,0118	0,9882
-4,6900	1,1122	0,668	0,0196	0,9804	0,0536	0,9464	0,0169	0,9831

<b>L2</b>	1,1087	0,6761	0,0273	0,9727	0,074	0,926	0,0237	0,9763
0,0160	1,1053	0,6839	0,0375	0,9625	0,0996	0,9004	0,0326	0,9674
<b>q</b>	5,6100	2,528						
<b>q'</b>	5,6100	0,8900						
<b>r</b>	5,5900	2,9140						

Tabela D.6 - Valores utilizados em n-butanol.

<b>a<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>φ<sub>1</sub></b>	<b>φ<sub>2</sub></b>
-28,0000	11,024	0,6610	0,0021	0,9979	0,0021	0,9979	0,002	0,998
<b>a<sub>21</sub></b>	10,988	0,6704	0,0036	0,9964	0,0036	0,9964	0,0033	0,9967
1,1721	10,954	0,6793	0,0054	0,9946	0,0054	0,9946	0,005	0,995
<b>L1</b>	10,922	0,6878	0,0085	0,9915	0,0085	0,9915	0,0079	0,9921
-4,6900	10,892	0,6958	0,013	0,987	0,013	0,987	0,0121	0,9879
<b>L2</b>	10,864	0,7034	0,0187	0,9813	0,0187	0,9813	0,0175	0,9825
-1,6428	10,838	0,7106	0,0261	0,9739	0,0261	0,9739	0,0243	0,9757
	10,813	0,7175	0,0382	0,9618	0,0382	0,9618	0,0357	0,9643
<b>q</b>	5,6100	3,6680						
<b>q'</b>	5,6100	3,6680						
<b>r</b>	5,5900	3,9243						

Tabela D.7 - Valores utilizados em acetona.

<b>a12</b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>φ<sub>1</sub></b>	<b>φ<sub>2</sub></b>
-23,000	1,0853	0,5318	0,0015	0,9985	0,0015	0,9985	0,0014	0,9986
<b>a21</b>	1,0823	0,5434	0,0025	0,9975	0,0025	0,9975	0,0023	0,9977
1,7881	1,0794	0,5544	0,004	0,996	0,004	0,996	0,0036	0,9964
<b>L1</b>	1,0768	0,5644	0,0063	0,9937	0,0063	0,9937	0,0057	0,9943
-4,6900	1,0743	0,575	0,0097	0,9903	0,0097	0,9903	0,0088	0,9912
<b>L2</b>								
-0,4200								
<b>q</b>	5,6100	2,3400						
<b>q'</b>	5,6100	2,3400						
<b>r</b>	5,5900	2,5700						

Tabela D.8 - Valores utilizados em acetato de etila.

<b>a12</b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>φ<sub>1</sub></b>	<b>φ<sub>2</sub></b>
-20,000	1,0720	0,5590	0,0004	0,9995	0,000465	0,9995	0,0005	0,9995
<b>a21</b>	1,0700	0,5702	0,0008	0,9992	0,0008	0,9992	0,0009	0,9991
1,6469	1,0670	0,5808	0,0013	0,9987	0,0013	0,9987	0,0015	0,9985
<b>L1</b>	1,0650	0,5910	0,0021	0,9979	0,0021	0,9979	0,0024	0,9976
-4,6900	1,0630	0,6007	0,0034	0,9966	0,0034	0,9966	0,0039	0,9961

<b>L2</b>	1,0610	0,6100	0,0055	0,9945	0,0055	0,9945	0,0064	0,9936
-5,4251	1,0590	0,6188	0,0083	0,9917	0,0083	0,9917	0,0097	0,9903
<b>q</b>	5,6100	4,0670						
<b>q'</b>	5,6100	4,0670						
<b>r</b>	5,5900	3,4780						

Tabela D.9 - Valores utilizados em DMSO.

<b>a12</b>	<b>T<sub>12</sub></b>	<b>T<sub>21</sub></b>	<b>Θ<sub>1</sub></b>	<b>Θ<sub>2</sub></b>	<b>Θ<sub>1'</sub></b>	<b>Θ<sub>2'</sub></b>	<b>φ<sub>1</sub></b>	<b>φ<sub>2</sub></b>
1,0000	0,6886	1,964	0,0940	0,9060	0,0940	0,9060	0,0830	0,9170
<b>a21</b>	0,6974	1,919	0,1219	0,8781	0,1219	0,8781	0,1079	0,8921
1,9107	0,7057	1,878	0,1501	0,8499	0,1501	0,8499	0,1334	0,8666
<b>L1</b>	0,7136	1,841	0,1813	0,8187	0,1813	0,8187	0,1617	0,8383
-4,6900	0,7211	1,806	0,2133	0,7867	0,2133	0,7867	0,1911	0,8089
<b>L2</b>	0,7282	1,775	0,2490	0,7510	0,2490	0,7510	0,2241	0,7759
-0,0520	0,7350	1,745	0,2863	0,7137	0,2863	0,7137	0,2590	0,7410
<b>q</b>	5,6100	2,4720						
<b>q'</b>	5,6100	2,4720						
<b>r</b>	5,5900	2,8270						



## APÊNDICE E – DADOS OBTIDOS DAS EQUAÇÕES DE JONES E YAWS

Tabela E.1 - Valores previstos das solubilidades (g/100 g de solvente) pela Equação de Jones e Yaws, desvio relativo experimental (D.R.E. %), soma dos quadrados de cada ponto (S.Q.) e o somatório da soma dos quadrados do ajuste (S.S.Q.).

<b>ÁGUA</b>					
<b>Jones</b>					
<i>S exp</i>	<i>S prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
1,135	1,183	4,136	0,007	1,582x10 <sup>-4</sup>	2,265x10 <sup>-2</sup>
1,477	1,459	1,238		1,223x10 <sup>-4</sup>	
1,919	1,875	2,320		4,344x10 <sup>-4</sup>	
2,462	2,432	1,248		2,514x10 <sup>-3</sup>	
3,150	3,129	0,674		5,364x10 <sup>-6</sup>	
3,967	3,967	0,007		6,580x10 <sup>-3</sup>	
4,853	4,945	1,863		2,465x10 <sup>-8</sup>	
6,016	6,064	0,801		1,346x10 <sup>-3</sup>	
7,400	7,324	1,043		2,577x10 <sup>-5</sup>	
<b>Yaws</b>					
<i>ln x exp</i>	<i>ln x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-2,781	-2,783	0,057	0,493	3.766x10 <sup>-4</sup>	1,190x10 <sup>-3</sup>
-2,667	-2,665	0,072		9.013x10 <sup>-5</sup>	
-2,553	-2,552	0,050		5.146x10 <sup>-4</sup>	
-2,440	-2,444	0,175		3.848x10 <sup>-4</sup>	
-2,322	-2,341	0,821		7.878x10 <sup>-5</sup>	
-2,213	-2,243	1,362		1.035x10 <sup>-3</sup>	
-2,128	-2,149	0,945		9.313x10 <sup>-5</sup>	
-2,046	-2,058	0,604		2.871x10 <sup>-5</sup>	
-1,965	-1,972	0,357		1.676x10 <sup>-4</sup>	
<b>Metanol</b>					
<b>Jones</b>					
<i>S exp</i>	<i>S prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
0,919	0,938	2,073	1,565	3,786x10 <sup>-4</sup>	3,374x10 <sup>-3</sup>
1,476	1,434	2,930		1,766x10 <sup>-3</sup>	
2,272	2,281	0,409		8,729x10 <sup>-5</sup>	
3,451	3,480	0,849		8,754x10 <sup>-4</sup>	

5,042	5,031	0,324		2,671x10 <sup>-4</sup>	
<b>Yaws</b>					
<i>log x exp</i>	<i>log x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-2,622	-2,622	0,009	0,009	6,486x10 <sup>-8</sup>	7,573x10 <sup>-6</sup>
-2,417	-2,419	0,047		1,338x10 <sup>-6</sup>	
-2,231	-2,229	0,087		3,843x10 <sup>-6</sup>	
-2,051	-2,052	0,071		2,157x10 <sup>-6</sup>	
-1,887	-1,887	0,022		1,687x10 <sup>-6</sup>	
<b>ETANOL</b>					
<b>Jones</b>					
<i>S exp</i>	<i>S prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
0,5420	0,5961	9,071	3,640	2,924x10 <sup>-3</sup>	2,108x10 <sup>-2</sup>
0,8380	0,7886	6,268		2,443x10 <sup>-3</sup>	
1,2600	1,2019	4,831		3,372x10 <sup>-3</sup>	
1,8410	1,8361	0,264		2,359x10 <sup>-5</sup>	
2,6450	2,6912	1,717		2,136x10 <sup>-3</sup>	
3,6900	3,7671	2,048		5,951x10 <sup>-3</sup>	
5,1290	5,0639	1,285		4,234x10 <sup>-3</sup>	
<b>Yaws</b>					
<i>log x exp</i>	<i>log x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-2,694	-2,694	0,014	0,010	1,443x10 <sup>-7</sup>	7,344x10 <sup>-6</sup>
-2,505	-2,506	0,010		6,354x10 <sup>-8</sup>	
-2,329	-2,329	0,032		5,455x10 <sup>-7</sup>	
-2,165	-2,165	0,020		1,955x10 <sup>-7</sup>	
-2,00	-2,010	0,037		5,404x10 <sup>-7</sup>	
-1,866	-1,864	0,113		4,419x10 <sup>-6</sup>	
-1,725	-1,726	0,069		1,436x10 <sup>-6</sup>	
<b>n-PROPANOL</b>					
<b>Jones</b>					
<i>S exp</i>	<i>S prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
0,3674	0,4231	13,169	5,434	3,105x10 <sup>-3</sup>	2,373x10 <sup>-2</sup>
0,5872	0,5386	9,006		2,354x10 <sup>-3</sup>	
0,8957	0,8343	7,355		3,766x10 <sup>-3</sup>	
1,3231	1,3102	0,983		1,660x10 <sup>-4</sup>	

1,9100	1,9661	2,857		3,157x10 <sup>-3</sup>	
2,7223	2,8023	2,854		6,401x10 <sup>-3</sup>	
3,8877	3,8185	1,810		4,781x10 <sup>-3</sup>	
<b>Yaws</b>					
<i>log x exp</i>	<i>log x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-2,747	-2,743	0,121	0,157	1,115 x10 <sup>-5</sup>	8,954x10 <sup>-5</sup>
-2,544	-2,548	0,155		1,555 x10 <sup>-5</sup>	
-2,361	-2,364	0,138		1,069 x10 <sup>-5</sup>	
-2,192	-2,192	0,014		1,059 x10 <sup>-7</sup>	
-2,034	-2,030	0,192		1,530 x10 <sup>-5</sup>	
-1,882	-1,878	0,217		1,677 x10 <sup>-5</sup>	
-1,729	-1,734	0,258		1,989 x10 <sup>-5</sup>	
<b>PROPAN-2-OL</b>					
<b>Jones</b>					
<i>S exp</i>	<i>S prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
0,365	0,401	9,004	3,246	1,305x10 <sup>-3</sup>	8,323x10 <sup>-13</sup>
0,569	0,534	6,554		1,225x10 <sup>-3</sup>	
0,861	0,824	4,481		1,364x10 <sup>-3</sup>	
1,273	1,271	0,131		2,778x10 <sup>-6</sup>	
1,841	1,875	1,854		1,210x10 <sup>-3</sup>	
2,596	2,637	1,570		1,716x10 <sup>-3</sup>	
3,595	3,556	1,089		1,501x10 <sup>-3</sup>	
<b>Yaws</b>					
<i>log x exp</i>	<i>log x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-2,749	2,750	0,008	0,0168	5,603x10 <sup>-8</sup>	1,548x10 <sup>-6</sup>
-2,557	2,557	0,001		1,135x10 <sup>-9</sup>	
-2,378	2,377	0,028		4,694x10 <sup>-7</sup>	
-2,209	2,209	0,006		2,050x10 <sup>-8</sup>	
-2,050	2,051	0,044		8,341x10 <sup>-7</sup>	
-1,902	1,902	0,005		1,121x10 <sup>-8</sup>	
-1,763	1,763	0,022		1,552x10 <sup>-7</sup>	
<b>n-BUTANOL</b>					
<b>Jones</b>					
<i>S exp</i>	<i>S prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>

0,233	0,326	28,517	10,235	$8,674 \times 10^{-3}$	$7,707 \times 10^{-2}$
0,391	0,327	19,499		$4,071 \times 10^{-3}$	
0,586	0,510	14,868		$5,763 \times 10^{-3}$	
0,927	0,877	5,720		$2,515 \times 10^{-3}$	
1,433	1,425	0,506		$5,203 \times 10^{-5}$	
2,074	2,157	3,842		$6,873 \times 10^{-3}$	
2,905	3,071	5,433		$2,785 \times 10^{-2}$	
4,315	4,169	3,498		$2,127 \times 10^{-2}$	

#### Yaws

<i>log x exp</i>	<i>log x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-2,852	-2,849	0,099	0,335	$8,039 \times 10^{-6}$	$5,535 \times 10^{-4}$
-2,629	-2,639	0,396		$1,085 \times 10^{-4}$	
-2,453	-2,441	0,493		$1,465 \times 10^{-4}$	
-2,255	-2,254	0,049		$1,257 \times 10^{-6}$	
-2,067	-2,078	0,490		$1,029 \times 10^{-4}$	
-1,908	-1,911	0,107		$4,210 \times 10^{-6}$	
-1,764	-1,752	0,639		$1,498 \times 10^{-4}$	
-1,596	-1,602	0,356		$3,233 \times 10^{-5}$	

#### ACETONA

#### Jones

<i>S exp</i>	<i>S □ □ prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
0,132	0,139	4,735	2,871	$4,337 \times 10^{-5}$	$4,498 \times 10^{-4}$
0,221	0,208	6,205		$1,657 \times 10^{-4}$	
0,353	0,352	0,194		$4,702 \times 10^{-7}$	
0,556	0,570	2,429		$1,920 \times 10^{-4}$	
0,869	0,863	0,789		$4,643 \times 10^{-5}$	

#### Yaws

<i>log x exp</i>	<i>log x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-3,204	-3,202	0,050	0,078	$2,589 \times 10^{-6}$	$2,798 \times 10^{-5}$
-2,981	-2,985	0,131		$1,530 \times 10^{-5}$	
-2,779	-2,777	0,053		$2,203 \times 10^{-6}$	
-2,581	-2,579	0,091		$5,532 \times 10^{-6}$	
-2,388	-2,390	0,064		$2,351 \times 10^{-6}$	

#### ACETATO DE ETILA

<b>Jones</b>					
<i>S exp</i>	<i>S prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
0,047	0,064	26,642	11,809	2,932x10 <sup>-4</sup>	1,776x10 <sup>-2</sup>
0,076	0,060	26,643		2,611x10 <sup>-4</sup>	
0,130	0,109	18,793		4,252x10 <sup>-4</sup>	
0,209	0,211	1,101		5,433x10 <sup>-6</sup>	
0,344	0,366	5,859		4,601x10 <sup>-4</sup>	
0,562	0,573	1,855		1,131x10 <sup>-4</sup>	
0,848	0,833	1,771		2,179x10 <sup>-4</sup>	
<b>Yaws</b>					
<i>log x exp</i>	<i>log x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-3,471	-3,477	0,148	0,238	2,652x10 <sup>-5</sup>	3,564x10 <sup>-4</sup>
-3,260	-3,252	0,249		6,587x10 <sup>-5</sup>	
-3,030	-3,032	0,079		5,778x10 <sup>-6</sup>	
-2,825	-2,819	0,203		3,313x10 <sup>-5</sup>	
-2,609	-2,611	0,101		6,956x10 <sup>-6</sup>	
-2,396	-2,408	0,505		1,469x10 <sup>-4</sup>	
-2,219	-2,211	0,380		7,125x10 <sup>-5</sup>	
<b>DMSO</b>					
<b>Jones</b>					
<i>S exp</i>	<i>S prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
7,208	7,328	1,638	0,806	1,440x10 <sup>-2</sup>	0,087
9,639	9,508	1,367		1,690x10 <sup>-2</sup>	
12,267	12,177	0,731		7,934x10 <sup>-3</sup>	
15,375	15,335	0,260		1,592x10 <sup>-3</sup>	
18,827	18,980	0,808		2,354x10 <sup>-2</sup>	
23,015	23,113	0,428		9,787x10 <sup>-3</sup>	
27,849	27,735	0,408		1,286x10 <sup>-2</sup>	
<b>Yaws</b>					
<i>log x exp</i>	<i>log x prev</i>	<i>D.R.E.</i>	<i>Desvio médio</i>	<i>S.Q.</i>	<i>S.S.Q.</i>
-1,498	-1,469	1,981	1,913	8,813x10 <sup>-4</sup>	4,562x10 <sup>-3</sup>
-1,239	-1,290	4,060		2,531x10 <sup>-3</sup>	
-1,141	-1,147	0,511		3,400x10 <sup>-5</sup>	
-1,051	-1,036	1,474		2,401x10 <sup>-4</sup>	
-0,972	-0,950	2,221		4,658x10 <sup>-4</sup>	

-0,885	-0,887	0,891	$6,358 \times 10^{-5}$
-0,823	-0,842	2,259	$3,459 \times 10^{-4}$

---

## APÊNDICE F – PARÂMETROS OBTIDOS PARA AJUSTES DE JONES E YAWS

Tabela F.1 - Parâmetros obtidos das equações de ajuste e os respectivos coeficientes de correlação nos solventes estudados.

<b>ÁGUA</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
51,7279	-0,3775	0,0007	0,998
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$
1,8435	-1653	97168,3	0,9999
<b>METANOL</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
-0,0302	1,0276	-0,0046	0,9998
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$
0,5700	-315,9800	44094,7900	0,9995
<b>ETANOL</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
86,8071	-0,06171	0,0011	0,9993
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$
2,93	-1624,13	9004,75	0,9999
<b>n-PROPANOL</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
71,931	-0,507	0,0009	0,9987
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$
3,200	-1744,550	17064,030	0,9999
<b>PROPAN-2-OL</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
61,8768	-0,4396	0,0008	0,9994
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$

2,8900	-1593,24	-854,03	0,9999
<b>n-BUTANOL</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
76,1661	-0,5266	0,0009	0,9972
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$
4,0800	-2184,41	63178,70	0,9972
<b>ACETONA</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
29,002	-0,207	0,0004	0,9993
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$
5,2000	-2975,30	168562	0,9999
<b>ACETATO DE ETILA</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
22,045	-0,152	0,0003	0,9982
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$
7,7	-4533,1	385449,7	0,9998
<b>DMSO</b>			
<b>Jones</b>			
$C_0$	$C_1$	$C_2$	$R$
148,1802	-1,1886	0,0024	0,9998
<b>Yaws</b>			
$A$	$B$	$C$	$R$
-8,000	5105	-949471	0,9927



## APÊNDICE G – CÁLCULOS ANOVA E TESTE TUKEY

Tabela G.1 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de  $p$  de 0,05. Solvente metanol.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
Jones	5	33,917	6,783	17,858
Yaws	5	33,917	6,783	17,868

ANOVA						
Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{value}$	$F_{critico}$
Entre grupos	1,12E-11	1	1,12E-11	6,25E-13	0,999	5,317
Dentro dos grupos	142,609	8	17,863			
Total	142,909	9				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Tabela G.2 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente etanol. Valor de  $p$  de 0,05.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
A- Margules	8	2,243	0,280	0,265
B - van Laar	8	2,938	0,367	0,236
C - Wilson	8	2,992	0,374	0,240
D - NRTL	8	3,055	0,381	0,216
E - UNIFAC	8	34,713	4,339	8,243
F - UNIQUAC	8	2,931	0,366	0,237

ANOVA						
Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{value}$	$F_{critico}$
Entre grupos	105,932	5	21,186	13,465	7,49E-8	2,437
Dentro dos grupos	66,080	42	1,573			
Total	172,012	47				

Tabela G.3 - Valores de  $Q_{calculado}$  para as interações dos grupos no teste Tukey em complemento da Tabela G.2.

Interação	$Q_{calculado}$	Interação	$Q_{calculado}$	Interação	$Q_{calculado}$
A-B	0,1960	B-C	0,0150	C-E	8,9412

A-C	0,2111	B-D	0,0330	C-F	0,0170
A-D	0,2291	B-E	8,9563	D-E	8,9232
A-E	9,1523	B-F	0,0019	D-F	0,0350
A-F	0,1941	C-D	0,0180	E-F	8,9582

Tabela G.4 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de  $p$  de 0,05. Solvente etanol.

Grupo	n	Soma	Média	Variância			
Jones	7	58,851	8,407	36,972			
Yaws	7	58,847	8,406	36,936			
ANOVA							
Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{value}$	$F_{critico}$	
Entre grupos	9,55E-7	1	9,55E-7	2,58E-8	0,999	4,747	
Dentro dos grupos	443,456	12	36,954				
Total	443,456	13					

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Tabela G.5 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente n-propanol. Valor de  $p$  de 0,05.

Grupo	n	Soma	Média	Variância			
A- Margules	8	2,183	0,279	0,251			
B - van Laar	8	2,959	0,369	0,221			
C - Wilson	8	3,055	0,381	0,230			
D - NRTL	8	2,899	0,362	0,224			
E - UNIFAC	8	1,674	0,209	0,187			
F - UNIQUAC	8	2,916	0,364	0,223			
ANOVA							
Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{value}$	$F_{critico}$	
Entre grupos	0,194	5	0,0388	0,174	0,970	2,437	
Dentro dos grupos	9,367	42	0,223				
Total	9,561	47					

Tabela G.6 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws.  
Valor de  $p$  de 0,05. Solvente n-propanol.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
Jones	7	56,390	8,055	36,818
Yaws	7	56,367	8,052	36,519

<b>ANOVA</b>						
<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>critico</sub></b>
Entre grupos	3,70E-5	1	3,70E-5	1,01E-6	0,999	4,747
Dentro dos grupos	440,028	12	36,669			
Total	440,028	13				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Tabela G.7 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com  
solvente propan-2-ol. Valor de  $p$  de 0,05.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
A- Margules	8	2,214	0,273	0,260
B - van Laar	8	2,8881	0,360	0,241
C - Wilson	8	2,836	0,354	0,234
D - NRTL	8	2,786	0,348	0,236
E - UNIFAC	8	1,529	0,191	0,120
F - UNIQUAC	8	2,787	0,348	0,236

<b>ANOVA</b>						
<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>critico</sub></b>
Entre grupos	0,180	5	0,0361	0,163	0,974	2,437
Dentro dos grupos	9,313	42	0,221			
Total	9,494	47				

Tabela G.8 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws.  
Valor de  $p$  de 0,05. Solvente propan-2-ol.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
Jones	7	53,571	7,653	31,605
Yaws	7	53,572	7,653	31,655

<b>ANOVA</b>						
<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>critico</sub></b>

Entre grupos	1,88E-1	1	1,88E-7	5,94E-9	0,999	4,747
Dentro dos grupos	379,57	12	31,630			
Total	379,57	13				

n=contagem de cada grupo. S.Q=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Tabela G.9 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente n-butanol. Valor de  $p$  de 0,05.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
A- Margules	9	2,505	0,278	0,236
B - van Laar	9	3,888	0,431	0,207
C - Wilson	9	3,905	0,433	0,206
D - NRTL	9	7,537	0,837	0,375
E - UNIFAC	9	1,708	0,189	0,165
F - UNIQUAC	9	2,548	0,283	0,217

ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{value}$	$F_{critico}$
Entre grupos	2,391	5	0,478	2,037	0,090	2,408
Dentro dos grupos	11,268	48	0,234			
Total	13,659	53				

Tabela G.10 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de  $p$  de 0,05. Solvente n-butanol.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
Jones	8	76,221	9,528	69,232
Yaws	8	76,193	9,524	65,053

ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	$P_{value}$	$F_{critico}$
Entre grupos	5,11E-5	1	5,11E-5	7,39E-7	0,999	4,600
Dentro dos grupos	967,997	14	64,142			
Total	967,997	15				

n=contagem de cada grupo. S.Q=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Tabela G.11 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente acetona. Valor de  $p$  de 0,05.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
A- Margules	6	3,103	0,517	1,010
B - van Laar	6	3,671	0,611	0,924
C - Wilson	6	3,681	0,613	0,923
D - NRTL	6	3,609	0,615	0,931
E - UNIFAC	6	2,656	0,442	0,835
F - UNIQUAC	6	6,223	1,037	0,408

<b>ANOVA</b>						
<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>critico</sub></b>
Entre grupos	1,283	5	0,256	0,305	0,905	2,533
Dentro dos grupos	25,177	30	0,839			
Total	26,461	35				

Tabela G.12 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de  $p$  de 0,05. Solvente acetona.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
Jones	5	10,030	2,007	1,910
Yaws	5	10,030	2,007	1,912

<b>ANOVA</b>						
<b>Fonte</b>	<b>S.Q.</b>	<b>g.l.</b>	<b>M.Q.</b>	<b>F</b>	<b>P<sub>value</sub></b>	<b>F<sub>critico</sub></b>
Entre grupos	9,24E-12	1	9,24E-12	4,84E-12	0,999	5,317
Dentro dos grupos	15,291	8	1,911			
Total	15,291	9				

n=contagem de cada grupo. S.Q=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Tabela G.13 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente acetona. Valor de  $p$  de 0,05.

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Soma</b>	<b>Média</b>	<b>Variância</b>
A- Margules	7	1,006	0,143	0,008
B - van Laar	7	2,434	0,347	0,045
C - Wilson	7	2,511	0,358	0,044
D - NRTL	7	5,762	0,823	0,411

E - UNIFAC	7	0,928	0,132	0,007
F - UNIQUAC	7	1,133	0,162	0,011

## ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	P <sub>value</sub>	F <sub>crítico</sub>
Entre grupos	2,423	5	0,484	5,502	7,31E-4	2,477
Dentro dos grupos	3,171	36	0,088			
Total	5,595	41				

Tabela G.14 - Valores de  $Q_{calculado}$  para as interações dos grupos no teste Tukey em complemento da Tabela D.13.

Interação	$Q_{calculado}$	Interação	$Q_{calculado}$	Interação	$Q_{calculado}$
A-B	1,8188	B-C	0,0981	C-E	2,0163
A-C	1,9169	B-D	4,2371	C-F	1,7556
A-D	6,0559	B-E	1,9182	D-E	6,1553
A-E	0,0994	B-F	1,6575	D-F	5,8946
A-F	0,1613	C-D	4,1390	E-F	0,2607

Tabela G.15 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de  $p$  de 0,05. Solvente acetato de etila.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
Jones	7	15,817	2,259	4,371
Yaws	7	15,831	2,261	4,466

## ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	P <sub>value</sub>	F <sub>crítico</sub>
Entre grupos	1,44E-5	1	1,44E-5	3,27E-6	0,998	4,747
Dentro dos grupos	53,026	12	4,418			
Total	53,026	13				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Tabela G.16 - Valores estatísticos dos desvios absolutos dos modelos estudados com solvente acetona. Valor de  $p$  de 0,05.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
A- Margules	7	1,225	0,175	0,012

B - van Laar	7	1,202	0,171	0,012
C - Wilson	7	1,179	0,168	0,011
D - NRTL	7	1,222	0,174	0,012
E - UNIFAC	7	3,209	0,458	0,082
F - UNIQUAC	7	1,568	0,224	0,020

## ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	P <sub>value</sub>	F <sub>crítico</sub>
Entre grupos	0,458	5	0,091	3,618	0,009	2,477
Dentro dos grupos	0,911	36	0,025			
Total	1,370	41				

Tabela G.17 - Valores de  $Q_{calculado}$  para as interações dos grupos no teste Tukey em complemento da Tabela D.16.

Interação	$Q_{calculado}$	Interação	$Q_{calculado}$	Interação	$Q_{calculado}$
A-B	0,0549	B-C	0,0536	<b>C-E</b>	<b>4,8194</b>
A-C	0,1085	B-D	0,0470	C-F	0,9236
A-D	0,0079	<b>B-E</b>	<b>4,7658</b>	<b>D-E</b>	<b>4,7188</b>
<b>A-E</b>	<b>4,7109</b>	B-F	0,8700	D-F	0,8230
A-F	0,8151	C-D	0,1006	E-F	3,958

Tabela G.18 - Valores estatísticos para ANOVA One-Way dos modelos Jones e Yaws. Valor de  $p$  de 0,05. Solvente DMSO.

Grupo	n	Soma	Média	Variância
Jones	7	64,6889	9,2412	14,6177
Yaws	7	63,4599	9,0656	16,6092

## ANOVA

Fonte	S.Q.	g.l.	M.Q.	F	P <sub>value</sub>	F <sub>crítico</sub>
Entre grupos	0,1079	1	0,1079	6,91E-3	0,9351	4,747
Dentro dos grupos	187,631	12	15,6134			
Total	187,469	13				

n=contagem de cada grupo. S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

## APÊNDICE H – VALORES DE ANOVA OBTIDOS NA OTIMIZAÇÃO DE FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS

Tabela H.1 - Valores estatísticos para ANOVA do modelo obtido do planejamento fatorial sobre a resposta rendimento de precipitação.

<i>Fator</i>	<i>S.Q.</i>	<i>g.l.</i>	<i>M.Q.</i>	<i>P<sub>value</sub></i>
Var 1 (L)	<b>1057,637</b>	<b>1</b>	<b>1057,637</b>	<b>0,003404</b>
<b>Var 1 (Q)</b>	0,177	1	0,177	0,948791
Var 2 (L)	<b>115,869</b>	<b>1</b>	<b>115,869</b>	<b>0,144480</b>
<b>Var 2 (Q)</b>	480,029	1	480,029	0,016954
Var 3 (L)	50,924	1	50,924	0,303714
Var 3 (Q)	0,065	1	0,065	0,968914
Var 1 (L)   Var 2 (L)	254,305	1	254,305	0,050607
<b>Var 1 (L)   Var 3 (L)</b>	<b>335,984</b>	<b>1</b>	<b>335,984</b>	<b>0,032134</b>
Var 2 (L)   Var 3 (L)	153,683	1	153,683	0,103170
Erro	193,921	5	38,784	
Total S. Q.	2648,467	14		

S.Q.=soma dos quadrados. g.l.= graus de liberdade. M.Q.=média dos quadrados.

Tabela H.2 - Valores estatísticos para ANOVA do modelo obtido do planejamento fatorial sobre a resposta tamanho do cristalito.

<i>Fator</i>	<i>S.Q.</i>	<i>g.l.</i>	<i>M.Q.</i>	<i>P<sub>value</sub></i>
<b>Var 1 (L)</b>	<b>180300,1</b>	<b>1</b>	<b>180300,1</b>	<b>0,019417</b>
Var 1 (Q)	5020,7	1	5020,7	0,595825
<b>Var 2 (L)</b>	<b>132098,0</b>	<b>1</b>	<b>132098,0</b>	<b>0,033655</b>
Var 2 (Q)	7518,5	1	7518,5	0,519358
Var 3 (L)	12403,1	1	12403,1	0,414390
Var 3 (Q)	15182,8	1	15182,8	0,370153
Var 1 (L)   Var 2 (L)	73441,0	1	73441,0	0,082674
Var 1 (L)   Var 3 (L)	2862,2	1	2862,2	0,686878
Var 2 (L)   Var 3 (L)	32041,0	5	32041,0	0,212125
Erro	78349,3	14	15669,9	
Total S. Q.	541441,7			

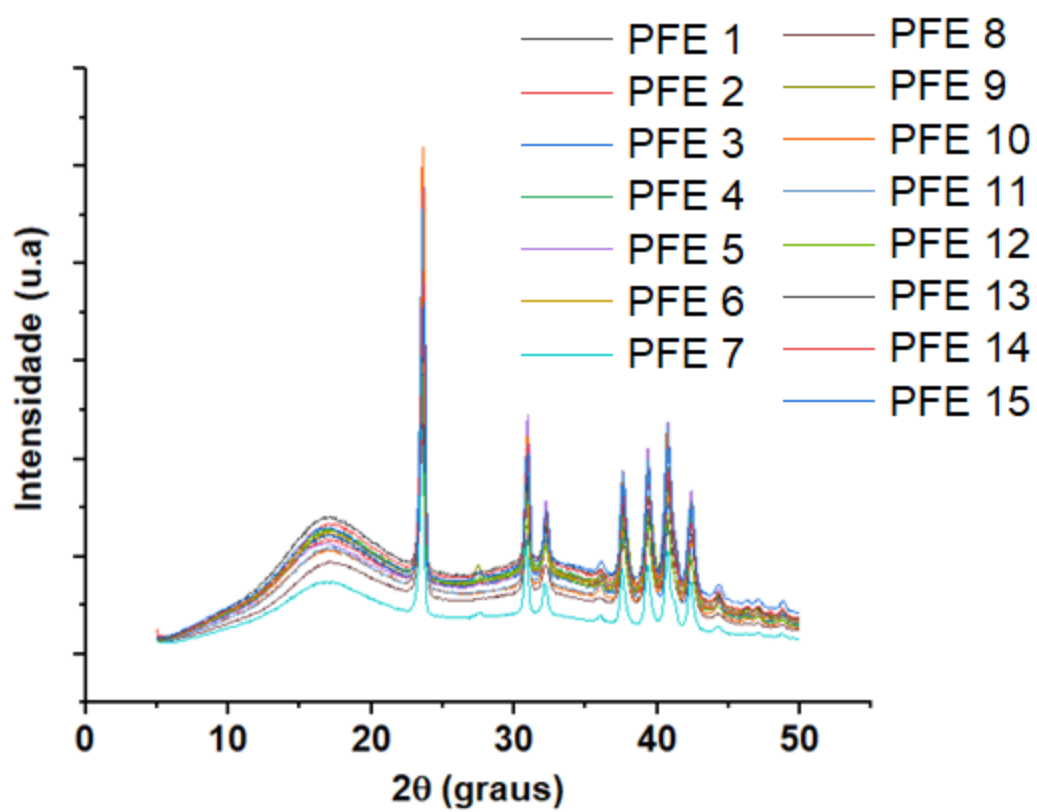


Tabela H.3 - Valores estatísticos para ANOVA do modelo obtido do planejamento fatorial sobre a resposta eficiência de encapsulação.

<i>Fator</i>	<i>S.Q.</i>	<i>g.l</i>	<i>M.Q.</i>	<i>P<sub>value</sub></i>
<b>Var 1 (L)</b>	<b>1055,472</b>	<b>1</b>	<b>1055,472</b>	<b>0,006349</b>
Var 1 (Q)	32,945	1	32,945	0,461836
<b>Var 2 (L)</b>	<b>1994,277</b>	<b>1</b>	<b>1994,277</b>	<b>0,001596</b>
Var 2 (Q)	199,038	1	199,038	0,107576
Var 3 (L)	0,058	1	0,058	0,974675
Var 3 (Q)	79,823	1	79,823	0,270028
Var 1 (L)   Var 2 (L)	2,146	1	2,146	0,846907
<b>Var 1 (L)   Var 3 (L)</b>	<b>469,156</b>	<b>1</b>	<b>469,156</b>	<b>0,029894</b>
Var 2 (L)   Var 3 (L)	0,152	1	0,152	0,958933
Erro	259,612	5	51,922	
Total S. Q.	4058,832	14		

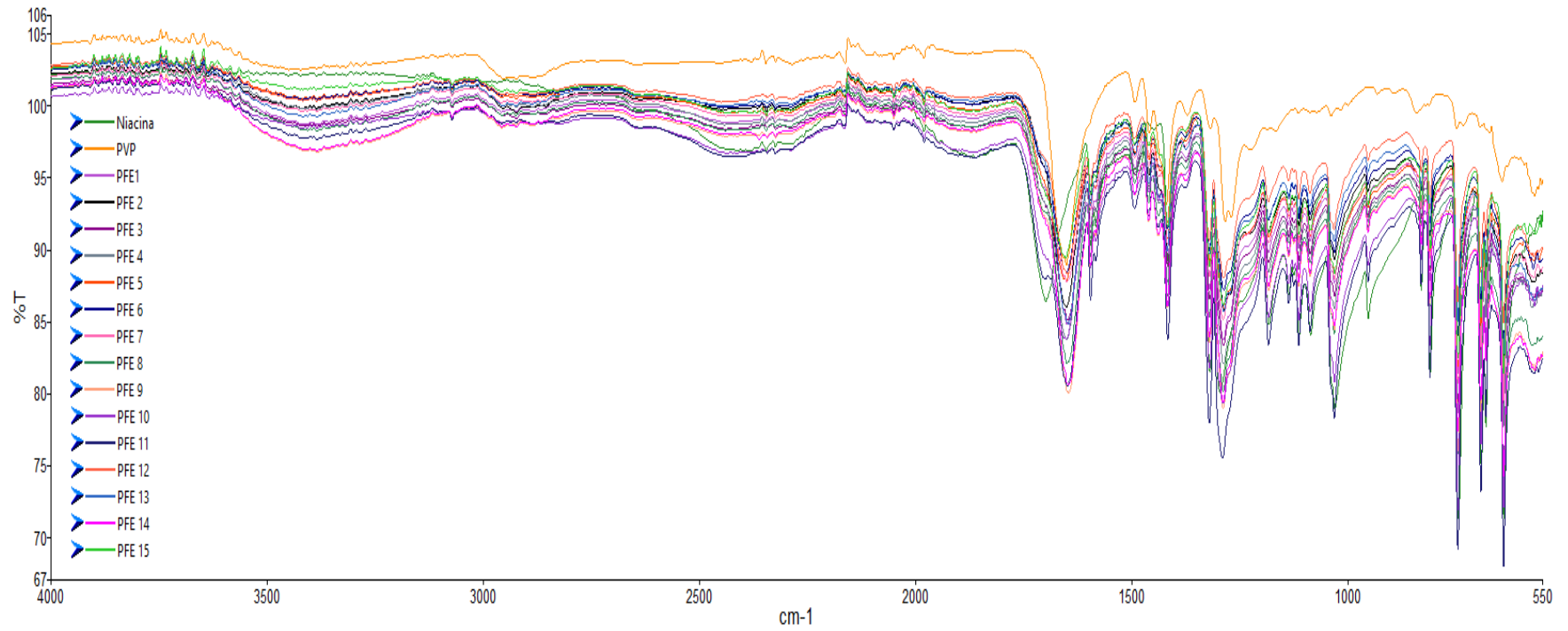
**APÊNDICE I – DIFRATOGRAMAS E ESPECTROGRAMAS**

Figura I.1 – Difratoogramas dos ensaios do planejamento fatorial experimental.



Fonte: do autor.

Figura I.2 – Espectrogramas dos ensaios do planejamento fatorial experimental.



Fonte: do autor

## ANEXO A - VALORES DE CONTRIBUIÇÃO DE GRUPOS (UNIFAC)

Tabela AN.1 - Valores utilizados para o modelo UNIFAC.

<b>Parâmetro</b>	<b>Rk</b>	<b>Qk</b>
<b>C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N</b>	2,8332	1,3013
<b>COOH</b>	1,3013	1,2240
<b>H<sub>2</sub>O</b>	0,9200	1,4000
<b>CH<sub>3</sub>OH</b>	1,4110	1,4320
<b>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH</b>	1,0000	1,2000
<b>CH<sub>2</sub></b>	0,6744	0,5400
<b>CH<sub>3</sub></b>	0,9011	0,8480
<b>OH</b>	1,0000	1,2000
<b>CH<sub>3</sub>COO</b>	1,9031	1,7280
<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	1,6724	1,4880
<b>CH<sub>3</sub>SOCH<sub>3</sub></b>	2,8266	2,4720