



SOLUBILIDADE DO CLORIDRATO TRI-HIDRATADO DE AMOXICILINA EM ÁGUA

DANIELA M. ALVES¹, LUCIANA C. DE SOUZA¹, TAMIRES P. DOS SANTOS¹, ANA PAULA S. CAPUCI^{1*}

¹Universidade de Uberaba, Faculdade de Engenharia Química
*e-mail: anap.silva@uniube.br

RESUMO - Devido à escassez de dados de solubilidade do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina na literatura, pesquisas envolvendo estudos de equilíbrio vêm se intensificando nos últimos anos. A amoxicilina é um antibiótico semissintético pertencente ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos, administrada por via oral. Em forma de um pó branco, solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Neste trabalho foi determinada a solubilidade do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina em água nas temperaturas de 298,15; 309,15 e 318,15 K através do método de espectrofotometria UV. O experimento foi realizado com o tempo de agitação de 3 h e 2 h de decantação e foi retirada uma alíquota de 1 mL e transferida para um balão volumétrico de 100 mL e foram feitas as leituras em espectrofotômetro. Através dos resultados experimentais obtidos, foi possível correlacionar os mesmos com equações empíricas encontradas na literatura. As solubilidades obtidas pelos ajustes foram satisfatórias com desvio relativo baixo.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve uma nítida intensificação de pesquisas envolvendo estudos de equilíbrio, principalmente, líquido-líquido, líquido-vapor e sólido-líquido de substâncias. Este segmento tem recebido considerável atenção, especialmente de químicos e engenheiros químicos. O interesse por essa área de pesquisa se justifica pela escassez de dados de solubilidade disponíveis na literatura. Além disso, os dados de solubilidade, tanto de compostos orgânicos, como de compostos inorgânicos são bastante relevantes para indústrias químicas, alimentícias, farmacêuticas, bem como para o estudo de resíduos ambientais (OLIVEIRA, 2009).

A produção de produtos farmacêuticos habitualmente envolve solventes líquidos nos processos de separação e formulação. Em sua maioria, os fármacos são preparados a partir de princípios ativos sintéticos ou semissintéticos, resultantes de sínteses químicas ou modificações parciais na estrutura molecular de substâncias naturais. Os processos de produção

e o alto consumo humano e animal de fármacos, geram continuamente resíduos que são lançados e dispersos no ambiente. Normalmente, esses resíduos possuem baixa biodegradabilidade e alta toxicidade, sendo dessa forma, vias de contaminação de ambientes terrestres e aquáticos (VASCONCELOS, 2011).

Os antibióticos são a classe farmacêutica mais utilizada mundialmente. Suas características são diversas, e são escassas informações sobre os efeitos de seus resíduos no ecossistema. Dados de solubilidade são importantes para a avaliação do comportamento físico-químico de resíduos antimicrobianos. A falta destes dados pode levar a incertezas e suposições contrárias a respeito de sua mobilidade no ambiente. O destino ambiental de tais resíduos depende das características físico-químicas das moléculas dos antibióticos, tais como, tamanho, forma, solubilidade, hidrofobicidade, dentre outras (LEAL, 2012; VASCONCELOS, 2011).

A solubilidade de uma substância orgânica está diretamente relacionada com a estrutura molecular, especialmente com a

espécie química do componente e a polaridade das ligações, dependendo, portanto, das forças de atração intermoleculares existentes nas moléculas. O processo de solubilização de uma substância resulta da interação entre a espécie que se deseja solubilizar e a substância que a dissolve, em determinadas condições de equilíbrio. Geralmente, compostos de alta polaridade são solúveis em solventes polares, e compostos apolares são solúveis em solventes apolares (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013).

As moléculas dos antibióticos são tipicamente constituídas por núcleos aromáticos interligados por substituintes contendo N, P, O, S e F e Cl. A presença desses átomos torna as espécies muito eletronegativas e conseqüentemente polarizáveis. Dessa forma, essas moléculas são muito suscetíveis a uma variedade de interações específicas com outras espécies. São encontrados na literatura vários métodos para previsão de dados de solubilidade. Os procedimentos de determinação destes dados são baseados em análises práticas, embasadas por teorias de equilíbrio de fases e através de descrições empíricas e termodinâmicas de resultados experimentais (CAÇO et. al., 2008; VARANDA et. al., 2006).

Os antibióticos β -lactâmicos estão entre os antibióticos mais consumidos no mundo, representando um dos principais geradores de resíduos ambientais (PEREIRA, 2012). Em razão disso, a amoxicilina foi a espécie farmacêutica escolhida para realização deste estudo.

Diante da importância do tema para a área biotecnológica e ambiental, este trabalho visa contribuir com o estudo experimental da solubilidade do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina em água. O uso de equações empíricas, para correlacionar as solubilidades do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina obtidas experimentalmente com a temperatura, também foram foco de estudo neste trabalho.

METODOLOGIA

O cloridrato tri-hidratado de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$) usado nos ensaios experimentais foi adquirido sob a forma de medicamento genérico comercializado em

cápsulas de 500 mg (contendo excipiente) em farmácia de dispensação local, registrado e fabricado por PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA. Vale ressaltar, que o fármaco foi utilizado sem tratamento prévio. A água utilizada em todos os experimentos foi deionizada e purificada.

A unidade experimental (Figura 1) utilizada para conduzir os ensaios de solubilidade foi montada conforme as unidades usadas por Malagoni (2006), Oliveira (2009), Silva (2015) e Capuci (2019).



Figura 1: Unidade experimental

Determinação do comprimento de onda (λ)

Para determinação de um espectro de absorção que apresentasse o valor mais adequado para o método, variou-se o comprimento de onda numa faixa de 200 nm a 350 nm (intervalos de 10 nm) para o sistema em estudo. Foi obtido resultado satisfatório para 270 nm, em coerência com o comprimento de onda utilizado por Bezerra, Chiavone-Filho e Mattedi (2013).

Procedimento experimental

Foi mensurada a solubilidade do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina em água, em temperaturas de 298,15, 309,15 e 318,15 K.

A célula de equilíbrio foi posicionada sobre o agitador magnético e conectada ao banho ultratermostático por meio de mangueiras látex. Em seguida, dava-se início a circulação de água advinda do banho e as bolhas eram retiradas da camisa externa da célula. O banho ultratermostático foi ligado na temperatura desejada para a estabilização. Na

parte superior da célula foi acoplada a rolha de tecnyl para vedação do sistema. Posteriormente, o termopar foi introduzido por uma abertura na rolha de tecnyl e posicionado de forma que ficasse ao centro da célula de equilíbrio.

Um volume fixo do solvente puro era introduzido dentro da célula. Feito isso, a barra magnética era adicionada e a agitação era ligada. Com a temperatura no interior da célula próxima a desejada, o cloridrato tri-hidratado de amoxicilina era retirado das cápsulas e colocado em um béquer de 50 mL. Em seguida, o cloridrato de AMOX era transferido do béquer para a célula de equilíbrio. O soluto foi introduzido na célula em excesso, de modo que se obtivesse um corpo de fundo, garantindo que o equilíbrio sólido-líquido fosse atingido.

Os pontos de amostragem foram vedados com septos de silicone. A contagem do tempo de agitação era iniciada após estabilização da temperatura. A agitação ocorria por um período de 3 horas, seguido de 2 horas de decantação. Os tempos de agitação e decantação foram escolhidos baseados em metodologias disponíveis na literatura. Para este experimento adotou-se os tempos de agitação e decantação usados por Bezerra, Chiavone-filho e Mattedi (2013).

Após o equilíbrio, procedia-se com a amostragem, a qual foi feita com auxílio de uma pipeta de 1 mL, previamente calibrada. A amostra era retirada da parte superior da célula, de modo que não amostrasse sólidos não dissolvidos. Da célula era retirada 1 amostra de 1 mL. A solução amostrada era diluída volumetricamente com o respectivo solvente para se obter absorvância na gama de calibração linear. As medidas de absorvância foram feitas em um espectrofotômetro da marca Femto, modelo 700 plus, com comprimento de onda de 270 nm. Os resultados foram uma média de três medições independentes.

Curva de calibração

Para que fosse possível a análise da concentração do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina através da absorvância foi necessária construção de uma curva de calibração. Para isso, foram seguidas metodologias disponíveis na literatura,

partindo-se de soluções de concentração conhecida (FONSECA et al., 2015). O método utilizado para a construção desta curva consistiu em solubilizar previamente o cloridrato de AMOX em água deionizada e purificada, com adição de 4 gotas de NaOH 1 M para facilitar a dissolução. A mistura foi submetida à agitação através de um agitador magnético da marca Corning, modelo PC-420, e de uma barra magnética revestida de teflon, até que fosse observada completa dissolução. Em seguida, a solução foi filtrada e transferida para um balão volumétrico de 1000 mL. O volume foi completado com água deionizada e homogeneizado. Após isto, foram feitas diversas diluições desta solução. Posteriormente, as absorvâncias de cada diluição foram medidas com auxílio de um espectrofotômetro da marca Femto, modelo 700 plus, com comprimento de onda de 270 nm. Os resultados foram uma média de três medições independentes. Com esses dados coletados e o uso do programa Statistica 7.0 foi possível a construção da curva de calibração para o cloridrato tri-hidratado de amoxicilina.

Correlação dos dados experimentais

Para correlacionar os dados de solubilidade obtidos experimentalmente com a temperatura, foram utilizadas as equações empíricas desenvolvidas por Lee; Lahti (1972), Heidman et al. (1985) e Yaws et al. (1993), respectivamente:

$$\ln y = A + BT \quad (1)$$

$$\ln y = A' + \frac{B'}{T} + C' \ln T \quad (2)$$

$$\log y = A'' + \frac{B''}{T} + \frac{C''}{T^2} \quad (3)$$

sendo: y = solubilidade (g AMOX/ g solução); T = temperatura (K); $A, B, A', B', C', A'', B''$ e C'' = parâmetros das equações.

RESULTADOS

Os experimentos foram realizados para as temperaturas de 298,15, 309,15 e 318,15 K. A Tabela 1 mostra os dados de solubilidade

obtidos para o sistema cloridrato de AMOX + água, juntamente com os desvios padrões para cada temperatura estudada.

Tabela 1: Solubilidade do cloridrato de AMOX em função da temperatura.

T (K) ± σ	S_{exp} (g AMOX/g solução) ± σ
298,15 ± 0,058	7,266x10 ⁻³ ± 0,00007
309,15 ± 0,058	8,848x10 ⁻³ ± 0,00007
318,15 ± 0,058	1,010x10 ⁻² ± 0,00006

Ao que se refere, à verificação da influência da temperatura na solubilidade do cloridrato de AMOX em água, pode-se concluir que a solubilidade aumentou com o aumento da temperatura, indicando que a solubilidade do antibiótico é dependente, não somente das propriedades do soluto, mas também das interações entre o soluto e o solvente.

Outro aspecto importante em relação à solubilidade do antibiótico é em relação a sua apresentação na forma de cloridrato. Segundo a literatura, fármacos na forma de cloridrato são mais solúveis, do que na forma anidra, devido à polaridade das moléculas. A água, solvente utilizado neste trabalho, é uma molécula polar, o que justifica boa solubilidade do cloridrato de AMOX em água (VARANDA et al, 2006).

Ajustes de solubilidade

Para obtenção dos parâmetros das equações, foi utilizada uma técnica de regressão. Foram obtidos 3 pontos experimentais para o sistema em estudo, sendo possível a utilização das Equações 1; 2; e 3; para calcular os parâmetros de cada equação. A Tabela 3 contém os valores destes parâmetros.

Substituindo nas Equações 1 a 3 os parâmetros apresentados da Tabela 2 e a temperatura de cada experimento pode-se obter a solubilidade do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina em água. A Tabela 4 traz os dados obtidos com as equações de ajuste juntamente com os desvios relativos. Os desvios foram calculados de acordo com a Equação 4 a seguir.

$$DR_i = \frac{|S_{exp} - S_{Eq_i}|}{S_{exp}} 100 \quad (5)$$

sendo:

DR_i = desvio relativo (%) entre a solubilidade obtida nos experimentos deste trabalho e a solubilidade obtida utilizando as Equações 1 a 3; S_{exp} = solubilidade obtida experimentalmente; S_{Eq_i} = solubilidade obtida utilizando as Eq. 1 a 3;

Tabela 2: Parâmetros dos modelos empregados.

	Parâmetro	Erro Padrão	r^2
Equação 1	$A = -9,79$	0,29	0,99841
	$B = 0,02$	0	
Equação 2	$A' = 137,50$	0	1
	$B' = -7838,35$	0	
	$C' = -20,38$	0	
Equação 3	$A'' = -4,00$	0	1
	$B'' = 2056,00$	0	
	$C'' = -420813,00$	0	

Tabela 3: Resultados dos ajustes.

Eq. 1		Eq. 2		Eq. 3	
S_{Eq}	DR_1	S_{Eq2}	DR_2	S_{Eq3}	DR_3
7,31x10 ⁻³	0,67	7,26x10 ⁻³	0	7,26x10 ⁻³	0
8,75x10 ⁻³	1,03	8,84x10 ⁻³	0	8,84x10 ⁻³	0
1,01x10 ⁻²	0,43	1,01x10 ⁻²	0	1,01x10 ⁻²	0

As solubilidades obtidas pelos ajustes são muito próximas das solubilidades obtidas experimentalmente, o que pode ser observado na Tabela 3. Sendo assim, as equações de ajuste podem ser utilizadas para prever a solubilidade do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina em água, na faixa de temperatura estudada. A Figura 2 apresenta a solubilidade da amoxicilina em função da temperatura e as equações de ajuste para esses dados.

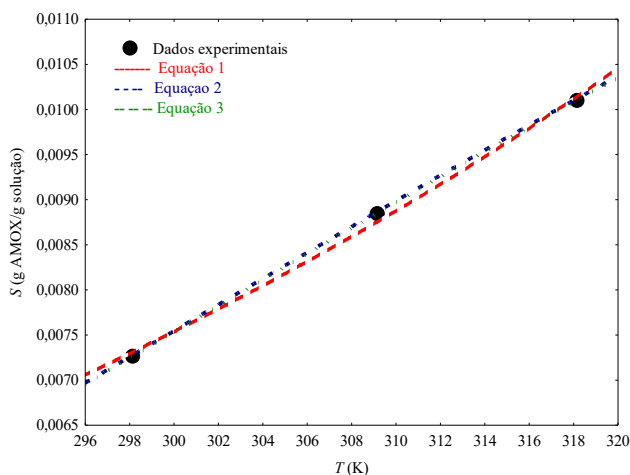


Figura 2: Ajuste dos dados experimentais da solubilidade da AMOX em água

NOMENCLATURA

A	Parâmetro da Equação 1
B	Parâmetro da Equação 1
A'	Parâmetro da Equação 2
B'	Parâmetro da Equação 2
C'	Parâmetro da Equação 2
A''	Parâmetro da Equação 3
B''	Parâmetro da Equação 3
C''	Parâmetro da Equação 3
AMOX	Cloridrato tri-hidratado de amoxicilina
T	Temperatura (K)
S_{exp}	Solubilidade obtida experimentalmente (g AMOX/g solução)
S_{Eqi}	Solubilidade obtida utilizando as Equações 1 a 3
DR_i	Desvio relativo entre a solubilidade obtida nos experimentos deste trabalho e a solubilidade obtida utilizando as Equações 1 a 3

CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram reportados novos dados experimentais para mensurar a solubilidade do fármaco cloridrato tri-hidratado de amoxicilina em água. O aparato experimental utilizado mostrou-se eficiente para determinar estes dados experimentais. Da mesma forma, o método espectrofotométrico provou ser um método analítico adequado para

determinação da solubilidade deste medicamento.

Os dados obtidos experimentalmente apontam para um aumento da solubilidade com o aumento da temperatura na faixa estudada.

As equações empíricas desenvolvidas por utilizadas correlacionaram bem os dados obtidos experimentalmente para a solubilidade do cloridrato tri-hidratado de amoxicilina em água. Isto foi observado, pelos resultados satisfatórios obtidos para os parâmetros das equações através dos ajustes dos dados do sistema cloridrato de AMOX + água.

Os dados de solubilidade obtidos neste trabalho, para o antibiótico cloridrato tri-hidratado de amoxicilina, podem ser úteis para investigação sobre os efeitos dos resíduos desse medicamento no ambiente. Podendo dessa forma, contribuir para estudos a respeito de sua mobilidade nos ecossistemas.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, M.; CHIAVONE-FILHO, O.; MATTEDI, S. (2013). Solid-Liquid equilibrium data of amoxicillin and hydroxyphenylglycine in aqueous media. *Brazilian Journal Of Chemical Engineering*, v. 30, n. 01, p. 45-54.
- CAÇO, A. I.; VARANDA, F.; MELO, M. J. P.; DIAS, A. M. A.; DOHRN, R.; MARRUCHO, I. M. (2008). Solubility of antibiotics in different solvents. Part II. Non-hydrochloride forms of tetracycline and ciprofloxacin. *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 47, n. 21, p. 8083-8089.
- HEIDMAN, J. L.; TSONOPOULOS, C.; BRADY, C. J.; WILSON, G. M. (1985). High temperature mutual solubilities of hydrocarbons and water. Part II: ethylbenzene, ethylcyclohexane and n-octane. *AIChE Journal*. v.31, n.3, p.376-384.
- LEAL, R. M. P. (2012). Ocorrência e comportamento ambiental de resíduos antibióticos de uso veterinário. Curso de Ciências, Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Universidade de São Paulo, Piracicaba -SP, 136 p. (Tese Doutorado)
- LEE, F. M.; LAHTI, L. E. (1972). Solubility of urea in water-alcohol mixtures. *Journal of*

- Chemical and Engineering Data, v. 7, n. 3, p. 304-306.
- MALAGONI, R, A. (2006). Determinação experimental da solubilidade de orgânicos em água. PPGEQ/UFU, Uberlândia – MG, 121 p. (Dissertação de Mestrado)
- MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. (2013). Solubilidade das substâncias orgânicas. Quím. Nova, v. 36, n. 8, p. 1248-1255.
- OLIVEIRA, M. L. N. (2009). Estudo experimental das solubilidades de alguns ácidos em misturas hidro-alcoólicas. PPGEQ/UFU., Uberlândia – MG, 380 p. (Tese de Doutorado).
- PEREIRA, S. C. (2012). Inovações na síntese enzimática de amoxicilina. PPGEQ/UFSCAR, São Carlos - SP, 162 p. (Tese de Doutorado).
- SILVA, A. P. (2015). Determinação da solubilidade do fertilizante ureia em solventes puros e em misturas hidroalcoólicas. PPGEQ/UFU, Uberlândia - MG, 141 p. (Dissertação de Mestrado)
- VARANDA, F. MELO, M. J. P.; CAÇO, A. I.; DOHRN. R.; MAKRYDAKI, F. A.; VOUSAS, E.; TASSIOS, D.; MARRUCHO, I. M. (2006). Solubility of antibiotics in different solvents. 1. Hydrochloride forms of tetracycline, moxifloxacin, and ciprofloxacin. Ind. Eng. Chem. Res., v. 45, n. 18, p.6368-6374.
- VASCONCELOS, O. M. S. R. (2011). Degradação do antibiótico amoxicilina em efluente de indústria farmacêutica. Curso de Meio Ambiente e Recursos Hídricos, Escola de Engenharia da UFMG, Belo Horizonte - MG, 136 p. (Dissertação de Mestrado).
- YAWS, C. L.; LIN, X.; BU, L. (1993). The water solubility of naphtenes. Chemical Engineering Journal, p.122-123.