

ESTUDO EXPERIMENTAL DA SOLUBILIDADE DA TEOFILINA EM SOLUÇÕES LÍQUIDAS BINÁRIAS FORMADAS POR ÁGUA + METANOL, ÁGUA + ETANOL E ÁGUA + ISOPROPANOL EM TEMPERATURAS DE 283,15 K A 323,15 K ¹

Amanda Taruhn Miotto⁴, Henrique Ismael Schwerz², Alessandro Cazonatto Galvão³, Agatha Bruna Monteiro Brejola⁴, Raquel Bordignon⁴, Igor Gabriel Kaiser⁴, Matheus Gomes Venzon⁴, Guilherme Augusto Mariane⁴.

¹ Vinculado ao projeto “Estudo experimental, modelagem e simulação da solubilidade de compostos de interesse para transformação da biomassa.”

² Acadêmico (a) do Curso de Engenharia Química – CEO – Bolsista PIBIC/CNPq

³ Orientador, Departamento de Eng. Alimentos e Eng. Química – CEO – alessandro.galvao@udesc.br.

⁴ Acadêmico(a) do Curso de Engenharia Química – CEO.

A teofilina é um alcaloide derivado da xantina, amplamente reconhecido por seu papel no tratamento de condições respiratórias como asma, bronquite crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica. Esse composto atua como um broncodilatador, relaxando os músculos das vias aéreas e facilitando a respiração. Além de suas propriedades terapêuticas, a teofilina também apresenta efeitos diuréticos, estimulantes do sistema nervoso central e vasodilatadores.

No entanto, a eficácia da teofilina como medicamento é altamente dependente de sua solubilidade, que afeta diretamente sua biodisponibilidade – ou seja, a fração da dose administrada que realmente atinge a circulação sistêmica e exerce efeito terapêutico. A solubilidade da teofilina é influenciada por vários fatores, incluindo a natureza do solvente, a temperatura, o pH e a presença de outros compostos.

Devido à sua baixa solubilidade em água, especialmente em condições fisiológicas, a teofilina enfrenta desafios na sua formulação e administração oral. A baixa solubilidade pode levar a uma absorção lenta e imprevisível, resultando em variações significativas nos níveis plasmáticos do fármaco, o que pode comprometer tanto a eficácia quanto a segurança do tratamento.

Por essas razões, uma compreensão detalhada dos fatores que afetam a solubilidade da teofilina é essencial para o desenvolvimento de formulações mais eficazes. Pesquisas têm explorado diversas abordagens, como a modificação da estrutura química, o uso de complexos de inclusão, co-solventes e sistemas de liberação controlada para melhorar a solubilidade e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica da teofilina.

Dada a relevância da teofilina na indústria, foi conduzido um estudo experimental para determinar sua solubilidade em soluções binárias de água + etanol, água + metanol e água + isopropanol em uma faixa de temperaturas que variou de 283,15 K a 323,15 K, com incrementos de 10 K, cobrindo toda a faixa de concentração da solução.

O aparato experimental consistiu em três células de vidro encamisadas, agitadas magneticamente e acopladas a um banho termostático para garantir o controle preciso da temperatura. Cada célula foi carregada com quantidades conhecidas de soluto e solvente, sendo que cada uma recebeu uma solução com diferente concentração.

Para assegurar a saturação e homogeneidade da solução, as misturas foram agitadas continuamente por um período de 3 horas. Após a agitação, o sistema foi deixado em repouso por 5 horas, permitindo a separação e o equilíbrio das fases. As amostras da fase líquida em equilíbrio

com a fase sólida foram coletadas em triplicata. Em seguida, as amostras foram colocadas em uma estufa previamente ajustada para 353,15 K para completa remoção do solvente.

A massa de teofilina dissolvida na amostra foi determinada em balança analítica e a solubilidade foi calculada em concordância com a Equação (1) em que x_T representa a fração molar de teofilina na solução líquida ternária, w_T é a fração mássica de teofilina na solução líquida ternária, x_A e x_{OH} são a fração molar de água e álcool na solução líquida binária respectivamente e, por fim, M_T , M_A e M_{OH} representam as massas molares de teofilina, água e álcool respectivamente.

$$x_T = \frac{\left(\frac{w_T}{M_T}\right)}{\left(\frac{w_T}{M_T}\right) + \left(\frac{1-w_T}{M_A}\right)x_A + \left(\frac{1-w_T}{M_{OH}}\right)x_{OH}} \quad (1)$$

As Figuras 1, 2 e 3 destacam as nuances da solubilidade da teofilina em soluções de metanol, etanol e isopropanol, respectivamente.

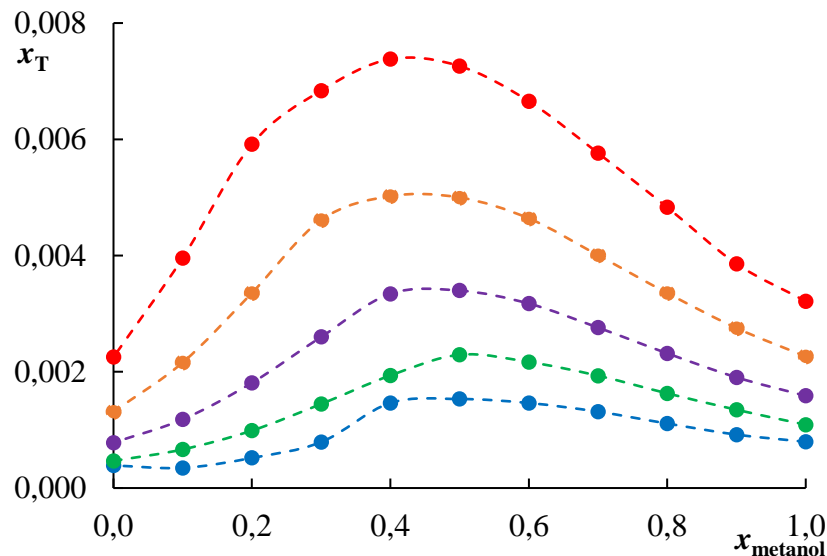


Figura 1. Solubilidade (x_T) da teofilina em função da fração molar de metanol (x_{metanol}) na solução líquida binária formada por água + metanol: ● 283,15 K; ● 293,15 K; ● 303,15 K; ● 313,15 K; ● 323,15 K

Na solução binária de água e metanol, a solubilidade da teofilina exibe um comportamento notável em função da composição de metanol e das temperaturas avaliadas. Observa-se que, com o aumento da fração molar de metanol, a solubilidade da teofilina inicialmente aumenta, atingindo um pico antes de diminuir gradativamente. Este comportamento se deve ao fato de que o metanol, sendo um solvente orgânico menos polar que a água, inicialmente facilita a dissolução da teofilina ao romper as interações hidrofóbicas. Contudo, à medida que a fração de metanol aumenta, a solução começa a se assemelhar mais a um ambiente anidro, onde a solubilidade da teofilina diminui devido à menor disponibilidade de água, que é essencial para a solvatação do fármaco.

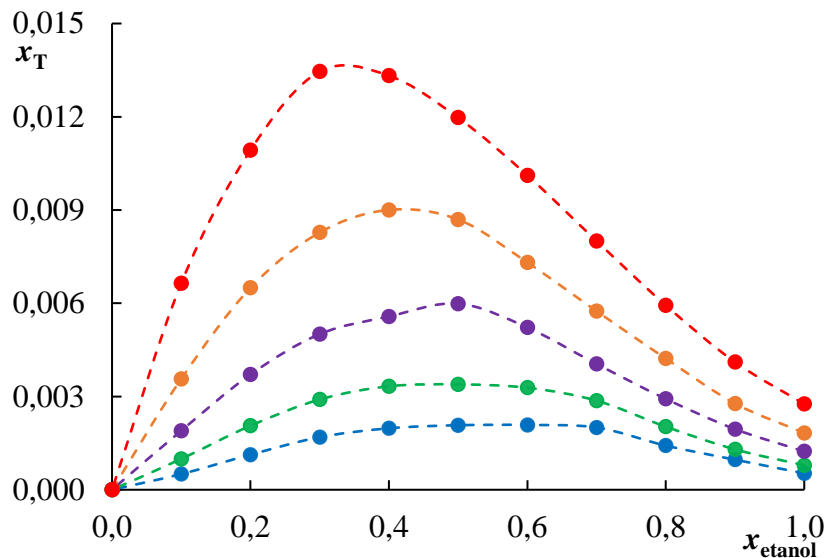


Figura 2. Solubilidade (x_T) da teofilina em função da fração molar de etanol (x_{etanol}) na solução líquida binária formada por água + etanol: ● 283,15 K; ● 293,15 K; ● 303,15 K; ● 313,15 K; ● 323,15 K

Na mistura de água e etanol, um padrão semelhante é observado. A solubilidade da teofilina aumenta com a adição de etanol, até que uma fração molar crítica é alcançada, após a qual a solubilidade diminui. O etanol, com uma estrutura levemente mais volumosa que o metanol, proporciona uma interação solvente-soluto distinta. Inicialmente, ele promove a dissolução da teofilina, mas, além de uma certa concentração, o efeito anidro se torna predominante, diminuindo a solubilidade, como ocorre no sistema água + metanol. Este fenômeno ilustra a coexistência de regiões hidratadas e anidras na solução, onde a água desempenha um papel crucial na solvatação, enquanto o excesso de etanol gera uma fase menos propícia para a dissolução da teofilina.

Por fim, na solução de água e isopropanol, o comportamento da solubilidade da teofilina é ainda mais complexo, refletindo a estrutura mais ramificada e menos polar do isopropanol. Aqui, a solubilidade da teofilina tende a ser maior em comparação com os sistemas anteriores, devido à maior afinidade entre o isopropanol e a teofilina. Ainda assim, um pico de solubilidade é observado antes de uma diminuição acentuada, ressaltando novamente a transição entre regiões hidratadas e anidras. À medida que a concentração de isopropanol aumenta, a solubilidade da teofilina cai drasticamente, evidenciando o papel crítico da água na manutenção da solubilidade em sistemas de solventes mistos.

Em todas as soluções analisadas é possível identificar a presença de uma região anidra e hidratada, isso porque a solubilidade da teofilina em soluções binárias de água com metanol, etanol e isopropanol é governada por complexas interações moleculares entre o fármaco e os solventes. Inicialmente, quando a fração molar de álcool na mistura é baixa, a água, por ser altamente polar e capaz de formar ligações de hidrogênio robustas, atua como um solvente eficiente, promovendo a dissolução da teofilina. Nessa fase, a solução está em uma "região hidratada", onde a teofilina se encontra bem solvatada, o que reduz a energia livre de Gibbs do sistema, favorecendo sua solubilidade.

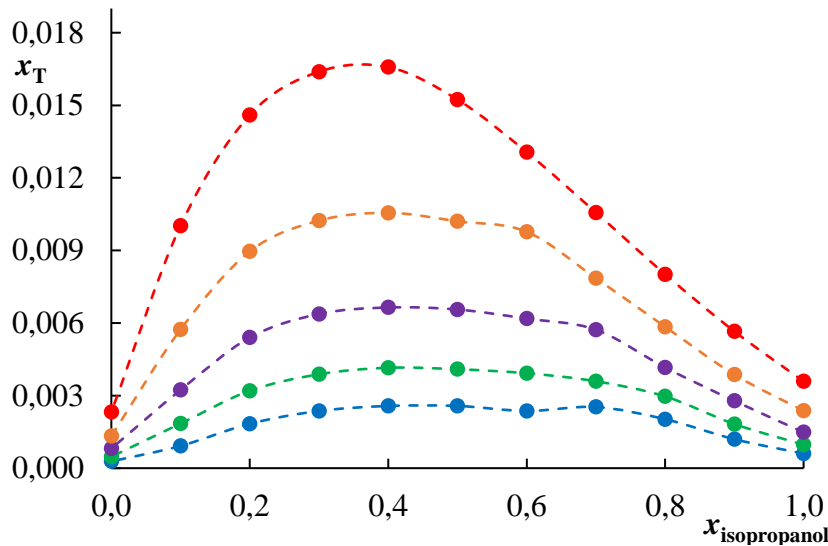


Figura 3. Solubilidade (x_s) da teofilina em função da fração molar de isopropanol ($x_{\text{isopropanol}}$) na solução líquida binária formada por água + isopropanol: ● 283,15 K; ● 293,15 K; ● 303,15 K; ● 313,15 K; ● 323,15 K

Conforme a fração molar de álcool aumenta, a natureza do solvente se altera e a solução transita para uma "região anidra". Nesse estágio, a menor polaridade do álcool em comparação com a água diminui a eficiência da solvatação da teofilina, resultando em um aumento na energia livre de Gibbs e, conseqüentemente, em uma menor solubilidade do fármaco. O pico de solubilidade observado em determinada fração molar de álcool ocorre porque, nesse ponto, há um equilíbrio otimizado entre as interações de solvatação proporcionadas pela água e pelo álcool, minimizando a energia livre do sistema. No entanto, ao ultrapassar esse ponto, a transição para uma região anidra, caracterizada por um ambiente menos polar, compromete a solvatação da teofilina e reduz drasticamente sua solubilidade.

Esse comportamento reflete a complexa relação entre entropia e entalpia de solvatação, onde a solubilidade é maximizada em uma composição específica de solventes, mas decai à medida que o sistema se torna dominado por um solvente menos favorável à solvatação do soluto.

Palavras-chave: Solubilidade. Teofilina. Termodinâmica.