



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA– UnB
INSTITUTO DE QUÍMICA– IQ
CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA

Trabalho de conclusão de curso II

**Desenvolvimento e avaliação de métodos analíticos para
determinação de Ácido Acetilsalicílico em medicamentos**

Aluno: Gabriel Calil Bezerra da Silva 16/0151911
Orientador: Prof. Dr. Carlos M. Infante Córdova

BRASÍLIA – DF

2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA– UnB

INSTITUTO DE QUÍMICA– IQ

CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA

**Desenvolvimento e avaliação de métodos analíticos para
determinação de Ácido Acetilsalicílico em medicamentos**

Trabalho de conclusão de curso
submetido ao curso de graduação em
Química da Universidade de Brasília
com requisito parcial para obtenção do
Título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos M.
Infante Córdova

BRASÍLIA – DF

2022

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente à minha família que esteve me apoiando, incentivando e dando o espaço necessário para meu desenvolvimento profissional e pessoal diariamente, que compartilharam não só os bons momentos, mas estiveram lá para estender a mão nos ruins.

Ao professor Dr. Carlos Martín Infante Córdova por todo apoio prestado ao longo desses 5 anos, pelo seu incentivo, acolhimento, mentoria que moldaram este trabalho e sua amizade, agradeço imensamente.

Aos meus colegas e amigos de curso e laboratório que estiveram comigo nesta jornada, compartilhando conhecimento e momentos da vida, principalmente a minha namorada Samia e ao meu amigo Hugo, que estão comigo desde o início.

Por fim, quero agradecer a banca avaliadora pela disponibilidade. Assim como, agradeço ao Instituto de Química, à UnB, por possibilitar durante estes anos um bom aprendizado que me prepararam para o meu futuro profissional.

Resumo

O presente projeto tem por objetivos o desenvolvimento e avaliação de métodos analíticos, para a determinação de ácido acetilsalicílico em medicamentos utilizando titrimetria direta ou de retorno e espectrofotometria. Procura-se o desenvolvimento de métodos de análise limpos concordantes com conceitos de química verde como redução no consumo de amostra, reagentes e solventes (diminuindo a geração de resíduos), substituição de reagentes e/ou solventes tóxicos, ou tratamento de resíduos gerados. Os métodos deverão apresentar à maior frequência analítica e menor custo possível resultando alternativas a métodos contaminantes. O ácido acetilsalicílico é amplamente utilizado pela população como anti-inflamatório, antipirético, analgésico, entre outras funções, sendo distribuído pelo SUS, é de fácil aquisição, baixo custo e toxicidade, fatores que levaram a sua escolha. Os métodos selecionados para o desenvolvimento e avaliação levam em conta robustez, simplicidade e perspectiva de uso nas indústrias farmacêuticas. Para a determinação por espectrofotometria de absorção molecular o AAS, foi hidrolisado com solução de NaOH ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), em aquecimento até fervura. Posteriormente volumes adequados de padrão e/ou amostra foram misturados com solução de Fe(III), (FeCl_3 $0,3 \text{ mol L}^{-1}$ em H_2SO_4 $0,6 \text{ mol L}^{-1}$). Com detecção em 530nm a resposta linear foi observada para AAS na faixa de 0,2 a $1,0 \text{ mol L}^{-1}$. Para a titulação de retorno o AAS foi hidrolisado com solução de NaOH ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$), em aquecimento por 10 min e posteriormente titulado com HCl ($0,5 \text{ mol.L}^{-1}$), obtendo um erro relativo, desvio padrão e intervalo de confiança (95%) igual a 8,34%; 0,0176g; $0,5417\text{g} \pm 0,0162\text{g}$ respectivamente. A titulação condutométrica direta foi realizada com NaOH ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$), obtendo um erro relativo, desvio padrão e intervalo de confiança (95%) igual a 11,94%; 0,0019g; $0,1119\text{g} \pm 0,0022\text{g}$ respectivamente. Para a comparação do método desenvolvido foi considerado o apresentado na farmacopeia Brasileira.

Palavra-chave: Titulação condutométrica, Ácido Acetilsalicílico, Química Verde

Abstract

The present project aims at the development and evaluation of analytical methods for the determination of acetylsalicylic acid in drugs using direct and return titrimetry and spectrophotometry. It is wanted the development of clean analysis methods in accordance with green chemistry concepts is sought, such as reduction in the consumption of samples, reagents and solvents (reducing waste generation), substitution of reagents and/or toxic solvents, or treatment of generated waste. The methods must present the highest analytical frequency and lowest possible cost, resulting in alternatives to contaminating methods. Acetylsalicylic acid is widely used by the population as anti-inflammatory, antipyretic, analgesic, among other functions, being distributed by the SUS, it is easy to acquire, low cost and toxicity, factors that led to its choice. The method selected for development and evaluation takes into account robustness, simplicity and perspective of use in the pharmaceutical industries. For the determination by molecular absorption spectrophotometry, the AAS (sample and standard) was hydrolyzed with NaOH solution (0.1 mol L^{-1}), heating until boiling. Subsequently, adequate volumes of standard and/or sample were mixed with a solution of Fe(III), (FeCl_3 0.3 mol L^{-1} in H_2SO_4 0.6 mol L^{-1}). With detection at 530nm the linear response for AAS was observed in the range of 0.2 to 1.0 mol L^{-1} , described by the equation: $y = (0.008 + 0.007) + (0.907 + 0.011) x$, $r = 0.997$. For the back titration, the AAS was hydrolyzed with NaOH solution (0.5 mol L^{-1}), heated for 10 min and then titrated with HCl (0.5 mol L^{-1}), obtaining a relative error, deviation standard and confidence interval (95%) equal to 8.34%; 0.0176; 0.5417 ± 0.0162 respectively. Direct conductometric titration was performed with NaOH (0.5 mol L^{-1}), obtaining a relative error, standard deviation and confidence interval (95%) equal to 11.94%; 0.0019; 0.1119 ± 0.0022 respectively. For the comparison of the developed method, the one presented in the Brazilian Pharmacopoeia was considered.

Keywords: Conductometric Titration, Acetylsalicylic Acid, Green Chemistry

Lista de abreviatura e Siglas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
AS	Ácido Salicílico
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
FB	Farmacopeia Brasileira
FE	Farmacopeia Europeia
GCI	Green Chemistry Institute
EPA	Environmental Protection Agency
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
PE	Ponto de Equivalência
RENAME	Relação Nacional dos Medicamentos
USP	Farmacopeia Americana

Lista de Figuras

Figura 1 – Distribuição dos métodos analíticos da AOAC com titulação na etapa de quantificação.....	18
Figura 2 – Perfil das curvas de titulação (SOUSA et al., 2018).....	21
Figura 3 - Perfil da curva de titulação ácido forte e base forte (OHLWEILER, 1981).....	21
Figura 4 – Perfil da curva de titulação de ácido fraco com base forte e base fraca. (OHLWEILER, 1981).....	22
Figura 5 - Esquema de funcionamento interno de um espectrofotômetro (LANA ROSA et al., 2019).....	23
Figura 6 – Esquema de um sistema FIA genérico (linha única ou com adição de reagente por confluência). I = injetor proporcional (posição de injeção); B = bobina de reação; L = alça de amostragem; C/R = Solução transportadora ou Reagente; A = Amostra; R1 = reagente 1(para sistema em confluência); D = Detector; W = descarte; X = ponto de confluência. Desenvolvido pelos autores.....	24
Figura 7 - Estrutura molecular do ácido acetilsalicílico ($C_9H_8O_4$), adaptada da Farmacopeia Brasileira (2022).....	25
Figura 8 – Reação de sínteses do ácido acetilsalicílico por Felix Hoffman (KOWALSKI, 2011).....	25
Figura 9 - Distribuição dos artigos encontrados com termo aspirin and determination.....	27
Figura 10 - Distribuição dos artigos encontrados com termo acid acetylsalicylic and determination.....	27
Figura 11 - Distribuição dos artigos encontrados com termo aspirin and determination nos últimos 5 anos.....	28
Figura 12 - Distribuição dos artigos encontrados com termo acid acetylsalicylic and determination.....	28
Figura 13 - Equação química da reação de complexação do Fe^{3+} com o ânion salicilato (OLIVEIRA;RESENDE FILHO; ANDRADE, 2011).....	29
Figura 14 - Soluções para a curva analítica.....	34
Figura 15 - Espectros de absorção molecular dos padrões analíticos de 0; 0,2; 0,4; 0,5; 0,6; 0,8 e 1,0 mmol L ⁻¹ de AAS em uma cubeta de 1 cm.....	34
Figura 16 - Curva analítica para o ácido salicílico.....	35
Figura 17 - Curva de titulação condutométrica de retorno: a) valor corrigido; b) valor	

medido.....	36
Figura 18 - Cálculo do ponto de equivalência na curva com valor corrigido.....	37
Figura 19 - Curva de titulação condutométrica de retorno utilizando comprimido diferente: a) valor corrigido; b) valor medido.....	39
Figura 20 - Curva de titulação condutométrica utilizando método da literatura.....	40
Figura 21 - Curvas de titulação condutométrica, condutividade vs volume de titulante. Massa equivalente a um comprimido de ácido acetilsalicílico em 50 mL de água, titulante NaOH 0,5 mol L ⁻¹ . a) Curva com valor corrigido b) Curva com valor medido.....	41
Figura 22 - Curvas de titulação condutométrica com diferentes titulantes. AAS 500 mg. a) KOH = 0,5 mol L ⁻¹ ; b) NaOH = 0,5 mol L ⁻¹ ; c) LiOH = 0,5 mol L ⁻¹	42
Figura 23 - Curvas de titulação condutométrica para diferentes concentrações de titulante. AAS 500mg. a) NaOH = 0,5 mol L ⁻¹ ; b) NaOH = 0,25 mol L ⁻¹ e c) NaOH = 0,1 mol L ⁻¹	43
Figura 24 - Curvas de titulação condutométrica para diferentes composições de solventes. AAS 500mg. a) 100% de água; b) 80% de água e 20% etanol; c) 50% de água e etanol e d) 100% etanol.....	44
Figura 25 - Reta para localizar o PE. AAS 500mg diluído em 50% água/álcool com NaOH 0,1 mol L ⁻¹	45

Lista de Tabelas

Tabela 1: Os 12 princípios da química verde.....	16
Tabela 2- Resultados obtidos para a titulação condutométrica de AAS em triplicata comparados com rótulo do medicamento.....	38
Tabela 3 - Resultados obtidos para a titulação condutométrica de AAS em triplicata comparados com rótulo do medicamento.....	39
Tabela 4- Resultados obtidos para a titulação condutométrica de AAS em triplicata comparados com rótulo do medicamento.....	44

Sumário

Agradecimentos	3
Resumo.....	4
Abstract	5
Lista de abreviatura e Siglas	6
Lista de Figuras.....	7
Lista de Tabelas	12
1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1. Química Verde	16
2.2. Titrimetria (Clássica e Instrumental)	17
2.3. Condutometria e Titulação condutométrica	19
2.4. Métodos espectrofotométricos	23
2.5. Análise por injeção em fluxo	23
2.6. Ácido Acetilsalicílico (AAS)	25
2.7. Pesquisa Bibliográfica	26
3. OBJETIVOS	30
3.1. Gerais.....	30
3.2. Específicos	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1. Materiais, reagentes, padrões, equipamentos e amostras	31
4.2. Procedimentos	31
4.2.1. Determinação espectrofotométrica de AAS	31
4.2.2. Titulação condutométrica de retorno	32
4.2.3. Titulação condutométrica.....	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1. Resultados preliminares	34
5.1.1. Determinação espectrofotometria	34
5.1.2. Titulação de retorno	36
5.1.3. Titulação condutométrica na literatura.....	40
5.2. Desenvolvimento do método.....	41
5.2.1. Identificação do ponto de equivalência e avaliação da quantificação.....	41
5.2.2. Escolha do titulante.....	42
5.2.3. Escolha da concentração do titulante	43
5.2.4. Avaliação do solvente	44
5.2.5. Cálculos de concentração	45
5.3. Análise de amostras e comparação com métodos farmacopeicos	46
6. Conclusões	47
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
8. Anexo	52

1. INTRODUÇÃO

O Ácido Acetilsalicílico (AAS) é um dos medicamentos de maior sucesso na história da medicina, sendo muito reconhecido entre a população (KOWALSKI, 2019), está listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que direciona o uso dos medicamentos, por exemplo priorizando os que devem ser distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) gratuitamente em farmácias populares ou vendido a preços mais baixos na forma de medicamentos genéricos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022)

Por conta da alta demanda é necessário métodos que garantam a qualidade do AAS. Os métodos oficiais presentes na farmacopeia brasileira (ANVISA, 2022) e na farmacopeia europeia (COUNCIL OF EUROPE, 2019) é a titulação de retorno com indicador. Na farmacopeia americana (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2020) é usada a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), na qual é necessário um tratamento das amostras abrangente, com elevado custo de aquisição e manutenção de equipamentos, uso de solventes tóxicos e uso de padrões, reagentes e solventes de alto grau de pureza, aumentando muito o custo das análises. Também considerando a grande quantidade de análises realizadas no controle de qualidade, os métodos apresentados pelas farmacopeias precisam de um gerenciamento adequado dos resíduos produzidos e de um processo que possa minimizar o impacto provocado, pela grande quantidade de resíduos gerados.

A química verde (do inglês *Green Chemistry*), procura o desenvolvimento de métodos e produtos químicos para a redução ou eliminação da geração e do uso de substâncias nocivas, adicionalmente procurando menos consumo de energia entre outros objetivos (ANASTAS; WARNER, 2000). A necessidade do desenvolvimento de métodos dentro dos princípios da química verde é atualmente uma exigência que procura a salvaguarda da vida no planeta.

Diversas alternativas analíticas estão disponíveis na atualidade, em geral de alto custo e bastante contaminantes, como a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas. Hoje ainda é preocupante a falta de cuidado para o desenvolvimento de métodos menos contaminantes, em concordância com os princípios da química verde, mesmo nas farmacopeias, com métodos as vezes baseados em técnicas de menor custo, pode ser encontrado o uso de reagentes e solventes extremamente tóxicos, sem maior indicação do tratamento que deve ser aplicado para o gerenciamento dos resíduos potencialmente perigosos gerados.

Embora a indústria em geral e a indústria farmacêutica em especial, considere

prioritária a obtenção de resultados e a minimização de custos, é verdade que as opções analíticas disponíveis, principalmente geradas pela academia, são realmente escassas, e ante a necessidade de produção incessante prevalece o uso dos métodos que estão em operação sem maiores dúvidas sobre sua índole contaminante.

Dessa forma com o objetivo de minimizar custos, diminuindo o impacto negativo no meio ambiente, mas mantendo a qualidade das análises, o desenvolvimento de um método empregando titulação condutométrica se mostra atraentes. Métodos baseados em titrimetria são favoráveis por conta do baixo consumo de reagentes, não precisando de padrões analíticos de alta pureza e tendo usualmente alta sensibilidade e boa precisão (VOGEL, 2017). Incorporando a detecção por alguma técnica instrumental como a potenciometria (ambas de instrumentação simples), é possível melhorar a exatidão ao retirar a ambiguidade na observação do ponto final da titulação. O investimento inicial para implementação dos métodos e a manutenção é baixo, quando comparado a técnicas de separação como a cromatografia líquida de alta eficiência.

Considerando todo o exposto o presente projeto propõe o desenvolvimento de um método simples e eficiente com base na titrimetria condutométrica para determinação de ácido em medicamentos genéricos, similares ou de referência, procurando ter o rigor que a Farmacopeia Brasileira (FB) (ANVISA, 2022) exige no controle de qualidade de medicamentos, atestando produtos eficazes e adequados para o consumo pela população, mas procurando oferecer alternativas de baixo custo e em concordância com os princípios da química verde, menos contaminantes dos métodos que hoje estão consolidados.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Química Verde

A química verde (do inglês *Green Chemistry*) nasceu por conta da Lei de Prevenção da Poluição de 1990 (“*Pollution Prevention Act of 1990*”) nos Estados Unidos e tinha como objetivo primário a redução no uso de produtos químicos tóxicos e na produção de resíduos em processos industriais (NOCE, 2019). Em 1991, a agência ambiental norte-americana EPA (“*Environmental Protection Agency*”) lançou seu programa “Rotas Sintéticas Alternativas para Prevenção de Poluição”, que financiava projetos de pesquisa que procurassem incluir em seus trabalhos a prevenção da poluição em suas rotas sintéticas (LENARDÃO et al., 2003).

Nos primórdios da química verde (ANASTAS; WARNER, 2000), foram definidos 12 princípios para a aplicação desta nova maneira de se fazer química, sendo elas apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Os 12 princípios da química verde

1. Prevenção
2. Síntese de produtos menos perigosos
3. Solventes e auxiliares mais seguros
4. Uso de fontes renováveis de matéria prima
5. Catálise
6. Análise em tempo real para a prevenção da poluição
7. Economia de átomos
8. Desenho de produtos seguros
9. Busca pela eficiência de energia
10. Evitar formação de derivados
11. Desenho para a degradação
12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidente

Essas regras tiveram um grande impacto na comunidade química como um todo, fazendo com que a química verde se tornasse um campo de estudo de várias disciplinas, porém ainda são muito qualitativas e necessitam de medidas quantitativas e parâmetros afim de regulamentar métodos e sínteses como o projeto de 2018 iniciado pelo a IUPAC chamado

“*Metrics for Green Syntheses*” (LENOIR; SCHRAMM; LALAH, 2020).

Em 1993, na Itália, foi fundado o Consórcio Universitário Química para o Ambiente (INCA) (LENARDÃO et al., 2003), com o objetivo de reunir grupos acadêmicos envolvidos com o meio ambiente e a química. Já em 1997 o “*Green Chemistry Institute*” (GCI) foi fundado que trabalha em conjunto com Sociedade Americana de Química (“*American Chemical Society, ACS*”). Nesse mesmo ano a IUPAC (“*Internacional Union for Pure and Applied Chemistry*”) organizou sua primeira conferência internacional sobre Química Verde (LENARDÃO et al., 2003).

No Brasil, os conceitos da química verde começaram a ser difundidos mais recentemente. Em janeiro de 2007, o Instituto de Química da Universidade de São Paulo promoveu a primeira Escola de Verão em Química Verde (GOMES et al., 2018).

A história da química verde é marcada pela enorme criatividade e conquistas alcançadas pelos químicos, engenheiros e profissionais em geral que em seus trabalhos buscam a inovação em todos seus produtos e processos redesenhando a base de nossa economia por meio da sustentabilidade (NOCE, 2019).

Resulta uma ironia (ANASTAS, 1999), que muitos métodos analíticos, especialmente os aplicados ao estudo da contaminação ambiental, resultem extremamente contaminantes, empregando reagentes e solventes tóxicos, gerando grandes quantidades de resíduos, entre outros problemas, que felizmente nas últimas décadas estão sendo ativamente estudados.

Em concordância com a química analítica verde este trabalho visa reduzir o consumo de energia, reagentes, e resíduos, evitar produtos químicos tóxicos, e geração mínima de rejeitos, além de rapidez, simplicidade, confiabilidade, procurando resultados ambientais amigáveis para a análise de medicamentos.

2.2. Titrimetria (Clássica e Instrumental)

As técnicas analíticas podem ser divididas em clássicas ou instrumentais. As clássicas consistem no acompanhamento quantitativo das reações químicas e podem ser divididas em: gravimétricos e titrimétricos. Técnicas instrumentais focam na medida de uma propriedade física do analito, como absorção de luz, condutividade, entre outros, utilizando um equipamento apropriado, podendo ser análises mais rápidas e automatizadas, sendo que seu uso não tornou os métodos clássicos obsoletos. (VOGEL, 2017)

O começo da história da titrimetria analítica coincide com o desenvolvimento das indústrias químicas, onde métodos de análise mais rápidos eram essenciais, visto que os

métodos gravimétricos eram muito demorados (JOHANSSON, 1988). A titrimetria é um método que baseia a determinação de um analito na reação com um reagente de concentração conhecida (a partir de seu volume ou massa), que é adicionado na solução da amostra até o consumo total do analito (SKOOG, 2015). b

Os métodos volumétricos a depender do tipo de reação ao qual estão envolvidos podem ser classificados em quatro grupos: titulações ácido-base onde um titulante ácido/base reage com um analito alcalino/ácido; de precipitação, nas quais o produto entre o analito e o titulante é um precipitado; titulações redox, quando a reação entre o titulante e titulado é uma reação de oxirredução e por fim as titulações complexométricas, quando o analito e o titulante reagem e formam um complexo metal-ligante. Apesar de serem processos diferentes, todos apresentam lineamentos gerais similares compartilhando recursos e técnicas (ANDRADE, 2022). b

A Figura 1 ilustra a distribuição dos métodos da AOAC (“*Association of Official Analytical Chemists*”), organização internacional responsável pela validação e aprovação de métodos analíticos, que envolvem titulação na etapa de quantificação (TERRA; ROSSI, 2005).

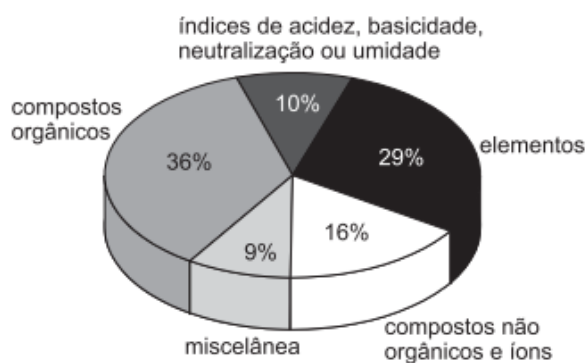


Figura 1 – Distribuição dos métodos analíticos da AOAC com titulação na etapa de quantificação

No levantamento bibliográfico realizado na AOAC acerca da aplicabilidade da volumetria (16ª Edição dos Métodos Oficiais de Análises da AOAC – 1997), foi observado que entre os 2036 métodos listados, em 336 a quantificação foi feita por titulações volumétricas, correspondendo a 17% dos métodos.

2.3. Condutometria e Titulação condutométrica

Dentro das técnicas eletroanalíticas existentes, a condutometria pode ser classificada como um método não-interfacial, pois considera a solução como todo em sua análise e não somente a área próxima ao eletrodo (MONTEIRO; DOS SANTOS JÚNIOR; SUSSUCHI, 2020). Esta técnica mede a condutância elétrica de soluções iônicas a partir da aplicação de um campo eletrostático de corrente alternada levando a migração de íons positivos e negativos, porém a velocidade em que se movem é limitada pelo solvente da solução (OHLWEILER, 1981). A velocidade dessas partículas está proporcionalmente relacionada com a força eletromotriz (f.e.m) aplicada. As soluções iônicas obedecem a lei de Ohm:

$$i = \frac{(E - E_d)}{R}$$

Onde: E é a força eletromotriz; E_d potencial de decomposição; R é a resistência do meio.

A resistência de uma solução de eletrólitos depende de sua composição e das dimensões do condutor. Ela é dada por:

$$R = \rho \frac{l}{A}$$

Onde: ρ é a resistência específica do material; l é o comprimento do condutor; A é a área da seção transversal.

Já a condutância L de um material é dada com o inverso da resistência:

$$L = \frac{1}{R} = \frac{A}{\rho l} = k \frac{A}{l}$$

Onde: k é a condutância específica.

Quando l entre os dois eletrodos é igual a 1 cm e a área é de 1 cm² é possível afirmar que $L = K$, e a condutância específica é chamada apenas de condutância (SOUSA et al., 2018).

A resistência de uma solução iônica decresce com o aumento da temperatura, levando assim o aumento da condutividade de uma solução. A concentração das espécies iônicas também varia a condutividade, quando maior a concentração maior a condutividade.

Diferentes soluções iônicas, possuem diferentes eletrólitos, e para possibilitar a comparação entre diferentes espécies é definida a condutância equivalente Λ , que é a

capacidade total de condução dos íons produzidos por um equivalente-grama do eletrólito em uma solução de concentração conhecida e pode ser obtida a partir da seguinte equação:

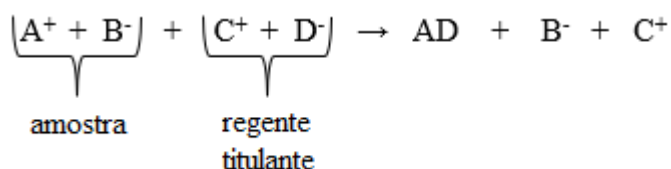
$$\Lambda = \frac{1000k}{C}$$

Onde: C é a concentração.

A condutância equivalente de um eletrólito aumenta à medida que a concentração da solução diminui, pois na condição de diluição infinita qualquer eletrólito se encontra totalmente dissociado das forças de interação entre os íons e passa a não existir mais, agindo independentemente e contribuindo para a condutância total (OHLWEILER, 1981).

A condutometria pode ser classificada em duas técnicas analíticas: a condutometria direta, que apresenta aplicações limitadas levando em consideração a falta de especificidade do sinal, já que todas as espécies presentes em solução contribuem para a condutividade. Já a titulação condutométrica possui mais campos de estudo, ela acompanha a variação da condutividade durante o processo, no qual os íons formados com a solução titulante se movimentarem na direção do eletrodo (GOIS; DE BORBA; DA SILVA, 2019).

Idealizando uma espécie eletrolítica AB, que gera os íons A^+ e B^- , e um reagente titulante eletrolítico CD, que era os C^+ e D^- , podemos considerar que a titulação envolve a gradual substituição de íons A^+ da amostra por íons C^+ do reagente titulante, como apresentado na seguinte reação:



Os íons B^- permanecem inalterados na solução durante a titulação. O modo como a condutância de uma solução varia até o ponto de equivalência depende das mobilidades relativas das espécies A^+ (removida) e C^+ (introduzida) (OHLWEILER, 1981).

Três aspectos diferentes de variação da condutividade das curvas de titulação condutométrica são apresentados na figura 2.

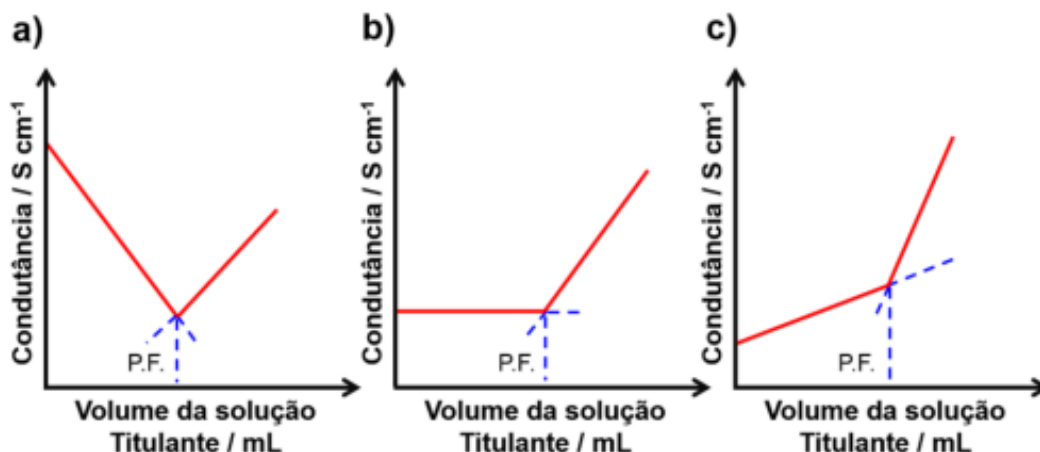


Figura 2 – Perfil das curvas de titulação (SOUSA et al., 2018).

Na figura 2 a) a condutância decresce até o ponto final se o íon do titulado apresentar mobilidade maior do que a do íon titulante, característico de uma titulação ácido forte e base forte; b) a condutância permanecer inalterada devido as mobilidades dos íons do titulado e titulante serem praticamente iguais, característico de uma titulação de precipitação; c) o aumento da condutância se o íon do titulado possuir mobilidade menor que o íon do titulante, característico de uma titulação ácido fraco e base forte. Para todos os casos, o excesso de reagente causa a elevação da condutância após o ponto final (SOUSA et al., 2018).

Na técnica condutométrica a titulação de neutralização é favorecida pela alta mobilidade dos íons H^+ e OH^- em relação aos demais íons. Um exemplo de curva de titulação ácido base forte pode ser observada na figura 3.

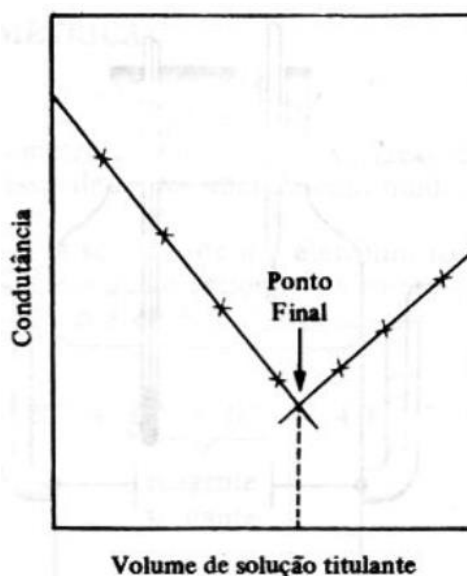


Figura 3 - Perfil da curva de titulação ácido forte e base forte (OHLWEILER, 1981)

Para titulações de ácido e base fortes os pontos são bem nítidos, nelas a medida em que ocorre a neutralização os íons H^+ são substituídos por íons X^+ (ácido conjugado de base forte qualquer) fazendo com que a condução decresça ao longo da reação. Ao chegar no ponto de equivalência as concentrações dos íons H^+ e OH^- alcançam um mínimo e paralelamente a solução apresenta o menor sinal de condutância. Depois do ponto de equivalência a condutividade volta a aumentar por conta da adição dos íons OH^- e X^+ com o excesso de titulante.

Já para ácidos e bases fracos as curvas apresentam características diferentes. Tendo como exemplo a titulação do ácido acético pelo hidróxido de sódio em um primeiro momento a solução possui uma condutância menor e tem uma concentração moderada dos íons H^+ . À medida que a base é adicionada ao meio ela faz com que o íon acetato seja liberado, reprimindo a ionização do ácido acético reduzindo ainda mais a concentração do íon H^+ . Com o avanço há um aumento nas concentrações dos íons Na^+ e acetato. No primeiro momento vemos o decréscimo da condutância que acompanha o decréscimo da concentração do íon H^+ até o menor sinal. Com a estabilização da concentração dos íons H^+ na região do tampão e a formação do sal leva ao aumento da condutância de forma linear. No caso da titulação ser realizada com uma base fraca, o formato até o ponto de equivalência seria similar, mas após o ponto de equivalência o incremento do sinal seria muito menos acentuado. Um exemplo de curva de titulação ácido fraco e base forte pode ser observada na figura 4.

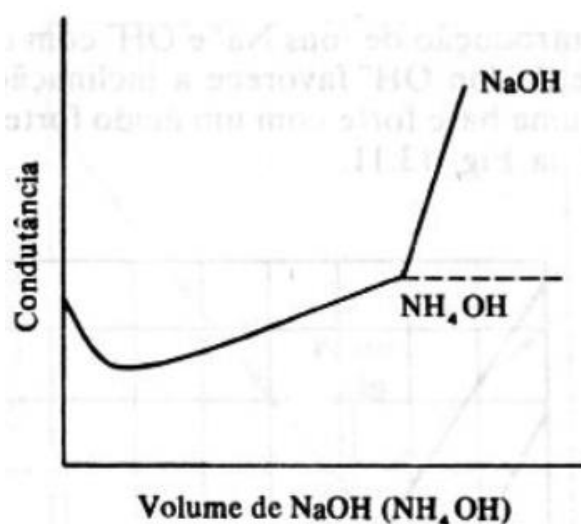


Figura 4 – Perfil da curva de titulação de ácido fraco com base forte e base fraca. (OHLWEILER, 1981)

2.4. Métodos espectrofotométricos

Técnicas que utilizam radiação eletromagnética para medir as interações de espécies químicas com a luz são chamadas de espectrofotometria (HARRIS, 2017), sendo amplamente empregadas na química analítica, tendo diferentes classificações dependendo da região do espectro envolvida na medida. As regiões espectrais que têm sido empregadas incluem as regiões dos raios γ , dos raios X, do ultravioleta (UV), do visível, do infravermelho (IV), do micro-ondas e de radiofrequência (RF) (SKOOG, 2015). A espectroscopia molecular baseada na absorção ou emissão da radiação ultravioleta, visível e infravermelha é amplamente empregada para a identificação e quantificação de muitas espécies inorgânicas, orgânicas e bioquímicas, fazendo com que seja uma ferramenta essencial para a indústria farmacêutica. Especialmente a espectrofotometria de absorção molecular no UV visível é muito importante sendo também usada no monitoramento de titulações e no estudo da composição de íons complexos (SKOOG, 2015), sendo que cumpre com vários requisitos necessários para as análises de rotina, como rapidez, baixo custo e resultados concisos (GOES et al., 2019). A figura 5 apresenta uma esquema geral do funcionamento de um espectrofotômetro.

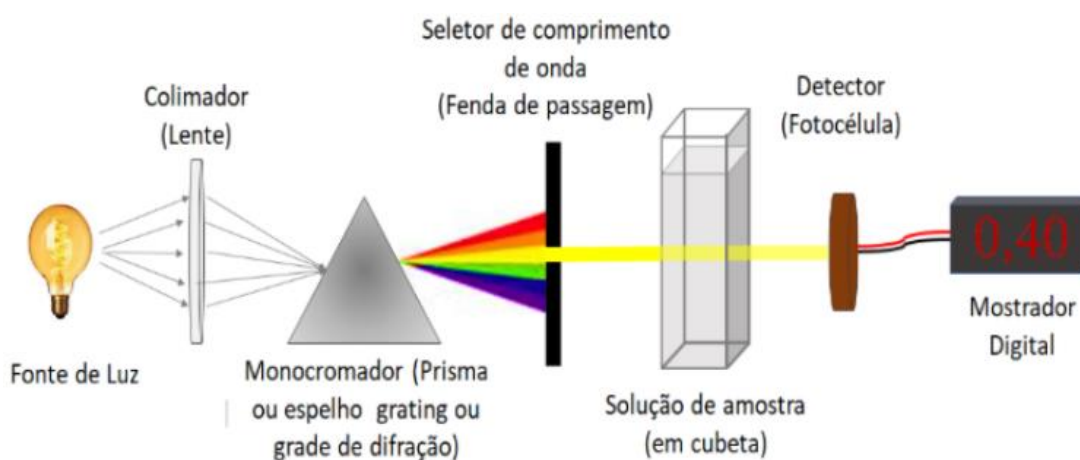


Figura 5 - Esquema de funcionamento interno de um espectrofotômetro (LANA ROSA et al., 2019)

2.5. Análise por injeção em fluxo

A necessidade de incrementar a frequência analítica impulsionou o desenvolvimento de sistemas mecanizados, permitindo a realização reprodutiva de diversas análises, implementando a mecanização e automação. Considerando a figura 6, operativamente a FIA é baseado na injeção de uma amostra líquida em uma solução transportadora que vai em direção a um detector que registra continuamente a absorbância, potencial do eletrodo ou outro parâmetro físico, que muda constantemente devido à passagem do material da amostra através

da célula de fluxo (RUZICKA; HANSEN, 1997).

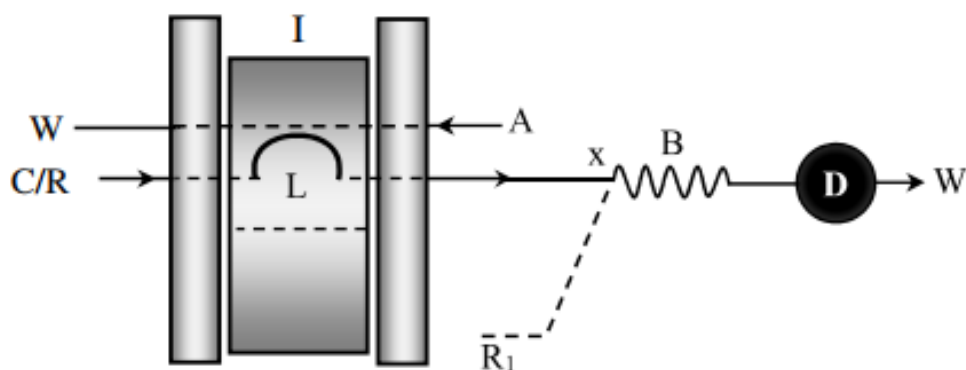


Figura 6 – Esquema de um sistema FIA genérico (linha única ou com adição de reagente por confluência). I = injetor proporcional (posição de injeção); B = bobina de reação; L = alça de amostragem; C/R = Solução transportadora ou Reagente; A = Amostra; R1 = reagente 1 (para sistema em confluência); D = Detector; W = descarte; X = ponto de confluência. Desenvolvido pelos autores.

As vantagens da injeção em fluxo sobre processos em batelada, no qual amostras individuais são analisadas separadamente, incluem incremento da frequência analítica, automação da manipulação da amostra, baixo custo, além da possibilidade da mecanização e/ou automação do processo. A injeção em fluxo é uma ferramenta básica em muitas análises de solos e águas em laboratórios que manipulam muitas amostras (HARRIS, 2017).

A simples mudança na taxa de transporte dos reagentes pode ser utilizada no estudo da cinética de uma reação, como também melhorar a eficiência de diferentes etapas em procedimentos analíticos ou realizar sínteses químicas com rendimentos mais favoráveis (TROJANOWICZ, 2020).

Para o AAS é possível observar na literatura científica diversos métodos de detecção que utilizam a injeção em fluxo para a análise deste insumo como: espectrofotometria UV-Vis (DOMÍNGUEZ VIDAL et al., 2002), detecção por amperometria (GARRIDO; LIMA; MATOS, 2000) e pontenciometria (WESOŁY et al., 2016).

2.6. Ácido Acetilsalicílico (AAS)

O AAS (ácido 2-acetiloxibenzóico) ($C_9H_8O_4$) mais comumente conhecido como Aspirina® (figura 6), é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide utilizado no alívio de dores de cabeça, inflamações e febre, que possui também propriedades antirreumáticas e anticoagulantes (GOES et al., 2019).

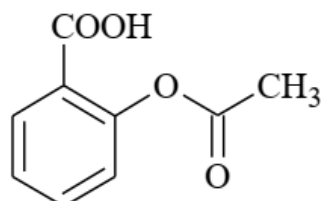


Figura 7 - Estrutura molecular do ácido acetilsalicílico ($C_9H_8O_4$), adaptada da Farmacopeia Brasileira (2022).

O AAS surgiu como um substituto para o ácido salicílico, pois este se consumido com frequência pode causar grave irritação no estômago e até sangramento gástrico (KOWALSKI, 2019). A sua primeira síntese foi realizada pelo químico alemão Felix Hoffmann em 1897 no qual sua abordagem se baseou na reação do ácido acetilsalicílico com anidrido de ácido acético (KOWALSKI, 2019) como pode ser observado na reação seguinte:

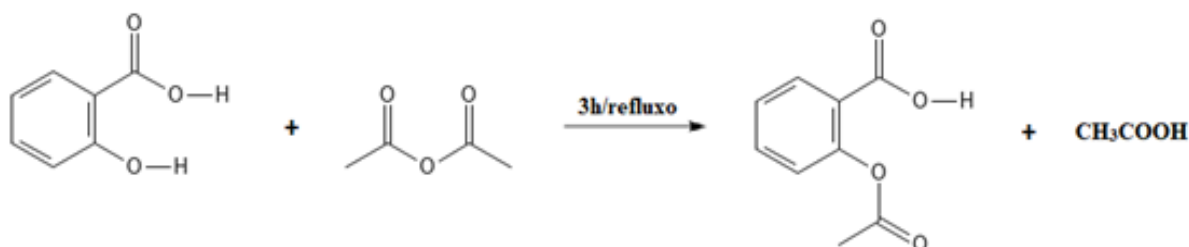


Figura 8 – Reação de sínteses do ácido acetilsalicílico por Felix Hoffman (KOWALSKI, 2011).

O AAS age inibindo as enzimas ciclooxigenases (COX 1 e 2), diminuindo assim, a produção de prostaglandinas, que são importantes mediadores endógenos de diversos processos fisiológicos (GOES et al., 2019). O AAS também é utilizado em distúrbios cardiovasculares, diabetes e até no tratamento e prevenção de câncer (KWOK; LOKE, 2010).

Na farmacopeia brasileira (ANVISA, 2022) o método de análise para o AAS é a titulação de retorno ou retrotitulação que consiste em adicionar um excesso, exatamente conhecido, da solução padrão ao analito e depois determinar a parte desse excesso que não reagiu com uma outra solução padrão (SKOOG, 2015). Primeiramente deve-se pesar e pulverizar cerca de 20 comprimidos do medicamento e transferir o equivalente a 0,5 gramas

para um Erlenmeyer de 250 mL onde é adicionado 30 mL de hidróxido de sódio $0,5 \text{ mol L}^{-1}$. A solução é fervida cuidadosamente por 10 min e em seguida é titulado o excesso do hidróxido de sódio com ácido clorídrico $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, o vermelho de fenol é utilizado como indicador. A instrumentalização do método pode permitir obter dados mais objetivos na quantificação do AAS, evitando o erro do operador na observação da mudança de cor do indicador.

Na farmacopeia europeia (COUNCIL OF EUROPE, 2017) o método utilizado também é uma titulação retorno com indicador, contudo não há doseamento específico para comprimidos. Em um frasco que contenha uma rolha de vidro é dissolvido 1 grama do medicamento em etanol (96%) e depois é adicionado 50 mL de hidróxido de sódio $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$. A solução é deixada para descansar por 1 hora e depois o excesso de base é titulado com ácido clorídrico $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ e a fenolftaleína é o indicador. Para a farmacopeia americana (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2020) o método se utiliza de CLAE onde é utilizado um cromatógrafo com detector espectrofotométrico a 280 nm, coluna cromatográfica de 0,30 m e 4 mm de diâmetro interno, empacotada L1, com temperatura ambiente constante; fluxo da fase móvel de 2 mL/min (ácido trifluoroacético R, 2-propanol R, hexano R (0,1;15;85 V/V/V)), método completo no anexo.

2.7. Pesquisa Bibliográfica

Utilizando a base de dados *Web of Science* (®Clarivate), foi realizada uma pesquisa bibliográfica, encontrando-se na literatura 69910 artigos ao procurar pelo termo *aspirin*, e para o termo *acid acetylsalicylic* foram encontrados 10712 artigos. Procurando focar a pesquisa foi introduzido o termo *determination*, os resultados gerais são apresentados na figura 9 e 10.

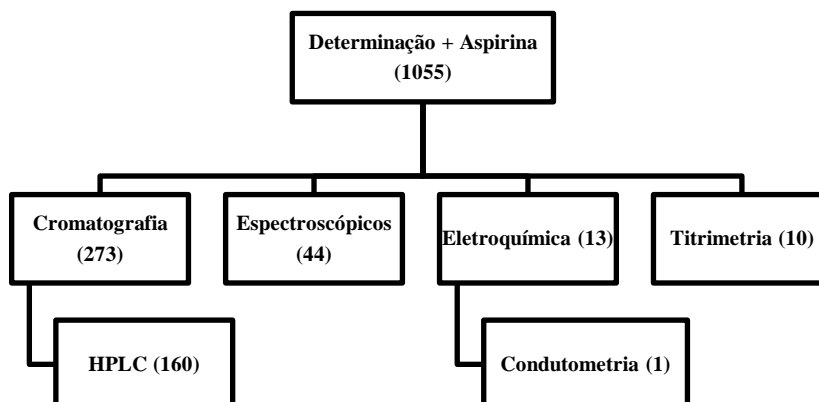


Figura 9 - Distribuição dos artigos encontrados com termo *aspirin and determination*

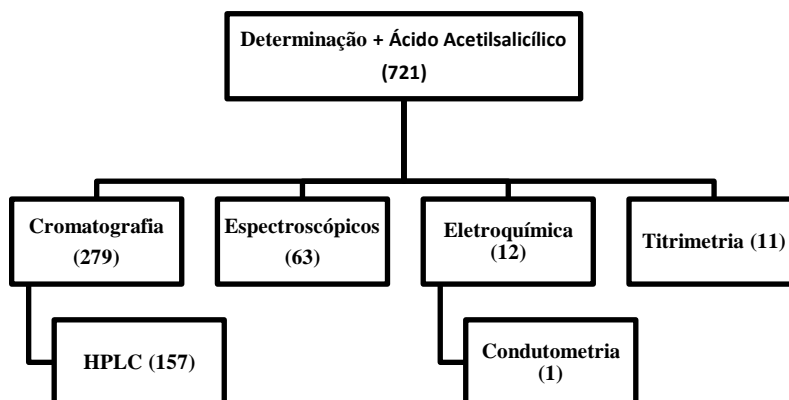


Figura 10 - Distribuição dos artigos encontrados com termo *acid acetylsalicylic and determination*

Destas pesquisa pode se concluir que os métodos mais empregados para a determinação de aspirina e ácido acetilsalicílico em medicamentos estão baseados em cromatografia líquida de alta eficiência com 273 e 279 artigos respectivamente, seguidos por métodos espectroscópicos com 44 e 63 artigos respectivamente e eletroquímica com 13 e 12 artigos respectivamente, sendo que apenas 1 deles emprega condutometria.

A pesquisa bibliográfica foi feita novamente, restringindo para os últimos 5 anos, procurando ter um panorama da produção científica nesse período, mesmo que ela tenha diminuído em função da pandemia do COVID-19. Os dados são apresentados nas figura 11 e 12.

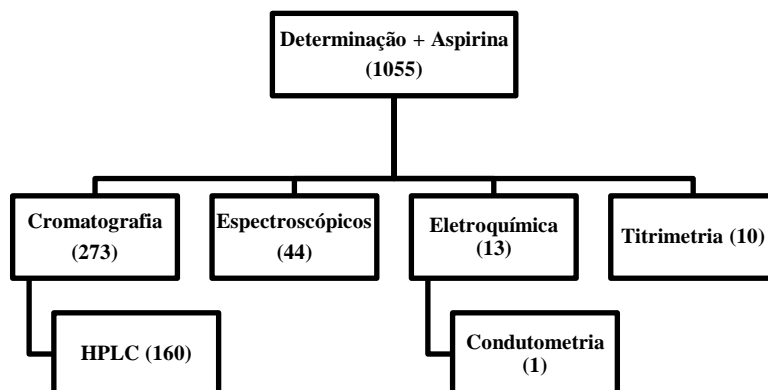


Figura 11 - Distribuição dos artigos encontrados com termo *aspirin* and *determination* nos últimos 5 anos.

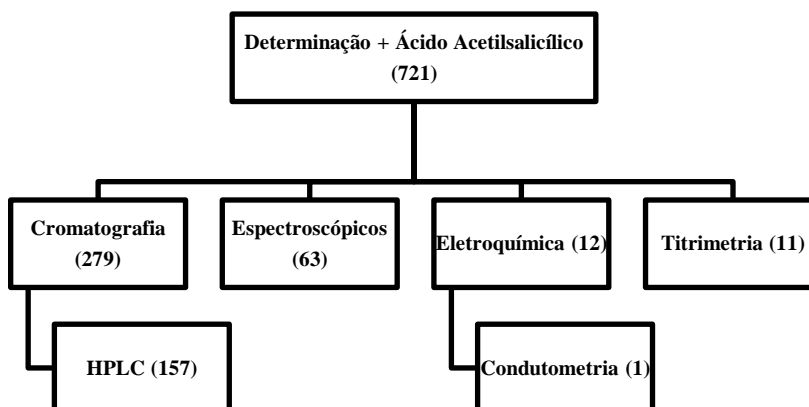


Figura 12 - Distribuição dos artigos encontrados com termo *acid acetylsalicylic* and *determination*

A nova pesquisa refinada para os últimos cinco anos retornou um total de 14405 artigos para o termo *aspirin*, e para o termo *acid acetylsalicylic* totalizaram 1955, considerando *aspirin* e *determination* 165 artigos, e considerando *acid acetylsalicylic* e *determination* foram obtidos 142 artigos. A cromatografia líquida de alta eficiência continua sendo o método mais empregado com 36 e 34 artigos respectivamente, tendo como o principal método de detecção a UV e UV/Vis.

Em um artigo empregando cromatografia com coluna C18 e detecção UV-Vis, se fez a determinação simultânea de ASS e Omeprazol, com fase móvel, e o método se mostrou eficaz na determinação das duas substâncias (KAMAL; MARIE; HAMMAD, 2020).

Um dos artigos utiliza extração sortiva em barra de agitação (SBSE) feita a partir de fibra oca e óxido de ferro, o tornando seletivo e sensível na extração dos analitos, ligado a um cromatógrafo de gás com detector de massas para determinar uma série de substâncias,

incluso o AAS, na urina (MOHAMMADI et al., 2021).

Para os métodos espectroscópicos sem separação, há um artigo utilizando espectrofotometria, onde no qual utilizaram dois métodos diferentes, o primeiro implementa a degradação do AAS com o hidróxido de sódio variando a concentração e pH das soluções, enquanto no segundo método o medicamento era dissolvido em etanol (DACIĆ et al., 2020).

Nos métodos eletroanalíticos, em um dos artigos a determinação simultânea de vitamina C e AAS por voltametria cíclica é realizada por meio de um eletrodo de carbono vítreo modificado com base em dupla camada de hidróxido de ZnAl (ZnAl LDH) combinado com um filme polimérico de vermelho de metila (PMR) (ABO-BAKR; ABD-ELSABOUR; ABOU-KRISHA, 2021).

Já para a titulação condutométrica há somente um artigo onde ela é realizada simultaneamente com a titulação potenciométrica (SOUSA et al., 2018). É uma abordagem bem simples e a validação não foi realizada, mas ainda pode ajudar no entendimento das curvas de titulação.

Procurando um método para a derivatização da amostra, visto que o ácido acetilsalicílico não absorve muito bem na faixa da luz visível, encontramos a clássica reação de Trinder (TRINDER, 1954), aplicada em determinações de AAS (Silva et. Al, 2015), onde um complexo colorido é formado a partir da reação do ácido salicílico com o ferro, sendo este sim capaz de absorver na região do visível.

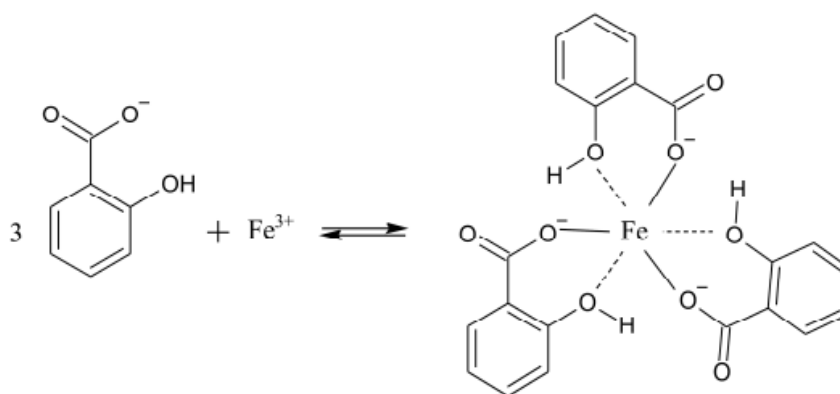


Figura 13 - Equação química da reação de complexação do Fe^{3+} com o ânion salicilato (OLIVEIRA; RESENDE FILHO; ANDRADE, 2011)

A determinação do AAS e seu metabolito AS é realizada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa, aplicada para a análise de amostras de plasma (TSERKOVNAYA; FLISYUK; SHABROV, 2022), embora a técnica seja extremamente útil na determinação em baixas concentrações, possibilitando adicionalmente identificar espécies similares, o custo da aplicação da técnica é elevado.

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais

Desenvolver e avaliar métodos para a determinação de ácido acetilsalicílico em medicamentos, procurando obter boa exatidão e precisão, baixo custo, simplicidade, para ser aplicável em laboratórios de controle de qualidade, e em concordância com a química verde.

3.2. Específicos

Revisar farmacopeias e literatura científica, selecionando métodos relevantes para avaliações preliminares, selecionando candidatos para o desenvolvimento de métodos.

Realizar a avaliação dos métodos selecionados.

Desenvolver métodos para a determinação de ácido acetilsalicílico em medicamentos, empregando a Titrimetria, instrumentalizada por condutometria.

Analisar amostras reais e comparar com o método da farmacopeia brasileira.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais, reagentes, padrões, equipamentos e amostras

Para a realização do trabalho foi necessário a utilização de vidrarias de laboratório (béquer, bureta, entre outros), agitador magnético (C-MAG HS7, IKA), condutivímetro (CG2000, GEHAKA), para dissolução dos comprimidos foi utilizado uma Cuba de Ultrassom (Cuba Ultrassônica, Cristófoli) e um espectrofotômetro de absorção molecular multicanal UV/VIS (Diode Array 8453, Agilent).

Todos os reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico. Os titulantes como ácido clorídrico ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) ou hidróxido de sódio ($0,1$ e $0,5 \text{ mol L}^{-1}$), foram padronizados antes do uso. Padrões dos fármacos (insumos farmacêuticos), selecionados para o desenvolvimento do método como o AAS forma adquiridos em empresas autorizadas ou solicitados a laboratórios parceiros.

Comprimidos do AAS foram adquiridos em farmácias locais, e por doação, sendo armazenados de forma correta até seu análise.

4.2. Procedimentos

4.2.1. Determinação espectrofotométrica de AAS

Para solução de padrão de AAS foi pesado 400 mg em um Erlenmeyer de 125 mL e em seguida foi adicionado 10 mL de NaOH 1 mol.L^{-1} e foi fervido cuidadosamente por 10 min. Após resfriamento da solução, ela foi transferida para um balão de 250 mL e diluído em água. O desenvolvimento da reação (TRINDER, 1954) (Silva et. Al, 2015), foi adicionado volume constante de 2 mL de Fe^{3+} a partir de uma solução de FeCl_3 $0,30 \text{ mol L}^{-1}$ em H_2SO_3 $0,6 \text{ mol L}^{-1}$ em balões de 10 mL variando a concentração de AAS padrão (0; 0,2; 0,4; 0,5; 0,6; 0,8; $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$), e completando com água. Em seguida foram obtidos os espectros para a construção da curva analítica. Para o preparo das amostras foram pesados e macerados cerca de 10 comprimidos e em seguida a massa equivalente foi posta em um Erlenmeyer de 125 mL, o restante do procedimento é igual ao preparo do padrão.

4.2.2. Titulação condutométrica de retorno

Tendo como base a titulação de retorno da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2022) ao invés de utilizar um indicador colorimétrico empregou-se a condutometria para a detecção do ponto final. Pesou-se, pulverizou-se e homogeneizou-se 20 comprimidos de Aspirina® (500 mg). Transferiu-se quantidade do pó equivalente à massa média dos comprimidos para um Erlenmeyer de 125 mL e adicionou-se 30 mL da solução de NaOH 0,5000 mol L⁻¹ (previamente padronizada com HK(C₈H₄O₄)). A solução contendo AAS e NaOH foi fervida cuidadosamente por 10 minutos para a total neutralização do AAS, o excesso de NaOH foi titulado com a solução de HCl 0,500 mol L⁻¹ (previamente padronizada com NaOH padronizado), adicionando alíquotas de 0,50 mL do titulante. Em todos os experimentos, os dados referentes a condutividade da solução foram corrigidos por meio da equação seguinte:

$$C_{corr} = \frac{C_{med}(V_i - V_t)}{V_i}$$

Onde: C_{corr} = condutividade corrigida; C_{med} = condutividade medida; V_i = volume inicial da solução; V_t = volume adicionado de titulante.

Por meio dos gráficos de condutividade vs volume de solução de NaOH determinou-se o volume do ponto final e, em seguida, o teor de AAS em Aspirina®. O procedimento foi realizado em triplicata.

4.2.3. Titulação condutométrica

Baseados na farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2022), vinte comprimidos de Aspirina® (500 mg ou 100 mg) foram pesados individualmente, pulverizados e homogeneizados. Em seguida a massa equivalente à massa média dos comprimidos, foi pesada e dissolvida em 10 mL de álcool etílico, com o auxílio de ultrassom, então a solução contendo a amostra foi transferida sem filtrar para um béquer de 150 mL. A célula condutométrica foi introduzida no Becker e a titulação com solução padrão de NaOH (0,100 mol L⁻¹) foi realizada com incrementos de 0,50 mL do titulante. Visualizando os gráficos de condutividade vs volume de solução de NaOH determinou-se o fim da titulação, após elevado incremento da condutividade pela adição do titulante em excesso. O procedimento foi realizado em triplicata e a correção da diluição que afeta condutividade da solução ao adicionar o titulante foi corrigido por meio da equação:

$$C_{corr} = \frac{C_{med}(V_i - V_t)}{V_i}$$

Onde: C_{corr} = condutividade corrigida; C_{med} = condutividade medida; V_i = volume inicial da solução; V_t = volume adicionado de titulante.

Em seguida nos gráficos de condutividade *vs* volume de solução de NaOH determinou-se o volume do ponto final empregando os segmentos de reta anterior e posterior ao ponto de equivalência, e continuando os cálculos o teor de AAS em Aspirina®.

5. RESULTADOS E DISCUSÃO

5.1. Resultados preliminares

5.1.1. Determinação espectrofotometria

Após realizada a mistura dos reagentes a formação do complexo acontece rapidamente, as soluções avolumadas em balões de 10 mL são apresentadas na figura 14



Figura 14 - Soluções para a curva analítica

Pode ser observado que as soluções apresentaram uma coloração roxa de intensidade crescente em função da concentração.

Espectros das soluções foram obtidos e os resultados são apresentados na figura 15.

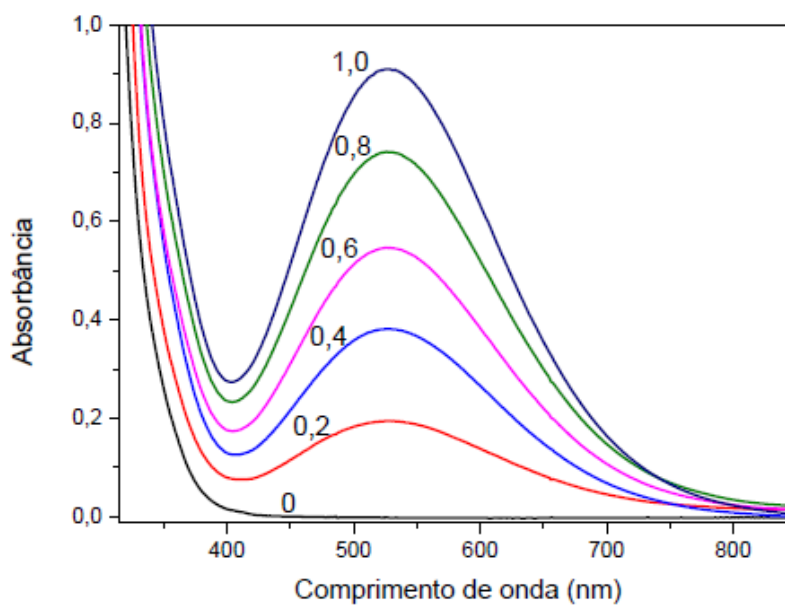


Figura 15 - Espectros de absorção molecular dos padrões analíticos de 0; 0,2; 0,4; 0,5; 0,6; 0,8 e 1,0 mmol L⁻¹ de AAS em uma cubeta de 1 cm.

Observando os espectros é possível definir um máximo com detecção em 530nm, a resposta linear foi observada para o composto formado entre AS, obtido após derivatização, e ferro nas condições descritas. A curva analítica é apresentada na figura 16.

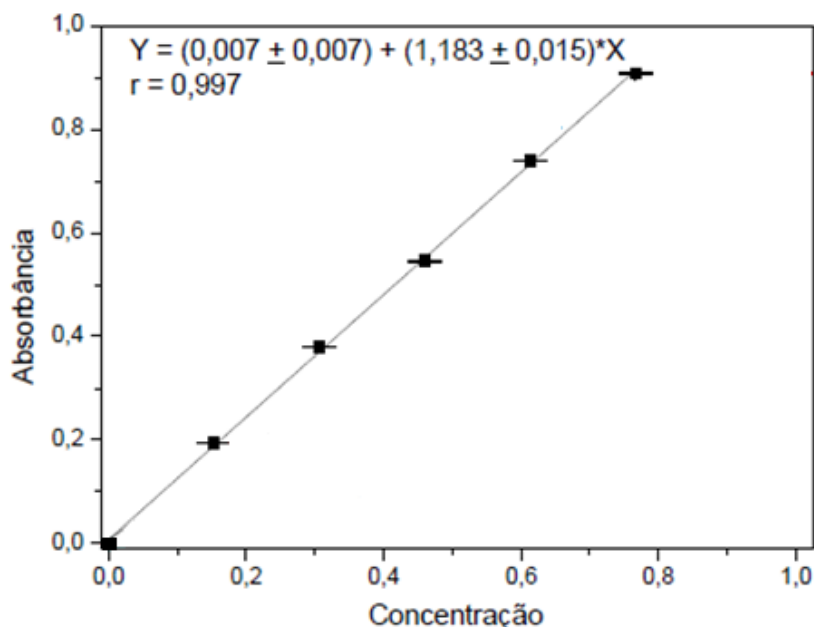


Figura 16 - Curva analítica para o ácido salicílico

Com detecção em 530nm a resposta linear foi observada para AAS na faixa de 0,2 a 1,0 mM, descrita pela equação:

$$y = (0,008) + (0,907) x, r = 0,997, \text{ para ácido acetilsalicílico}$$

Limites de detecção ($LOD = 3s/m$; $s =$ desvio do coeficiente linear da curva, $m =$ inclinação da curva) foi estimado em $0,017$ ($\sim 3,1 \text{ mgL}^{-1}$) para AAS. Frequência analítica foi estimada em 30 amostras por hora, consumo de 5 mL do NaOH (1M) e 2 mL de Fe^{3+} a partir de uma solução de $FeCl_3$ $0,30 \text{ mol L}^{-1}$ em H_2SO_3 $0,6 \text{ mol L}^{-1}$ em balões de 10 mL

O método em estudo apresenta em geral interessantes características analíticas, além de baixo custo e produção de mínimas quantidades de resíduos. Considerando que a etapa de derivação é rápida a implementação de um sistema de análise em fluxo é interessante.

5.1.2. Titulação de retorno

Considerando o método da Farmacopeia Brasileira (BRASILEIRA, 2019), que utiliza indicador colorimétrico, procuramos a instrumentalização da detecção do ponto final empregando condutometria. Foi realizada a detecção do ponto de equivalência simultaneamente com o indicador para comparação. Nos primeiros experimentos foi avaliada a necessidade da correção da diluição, os resultados podem ser observados na figura 17.

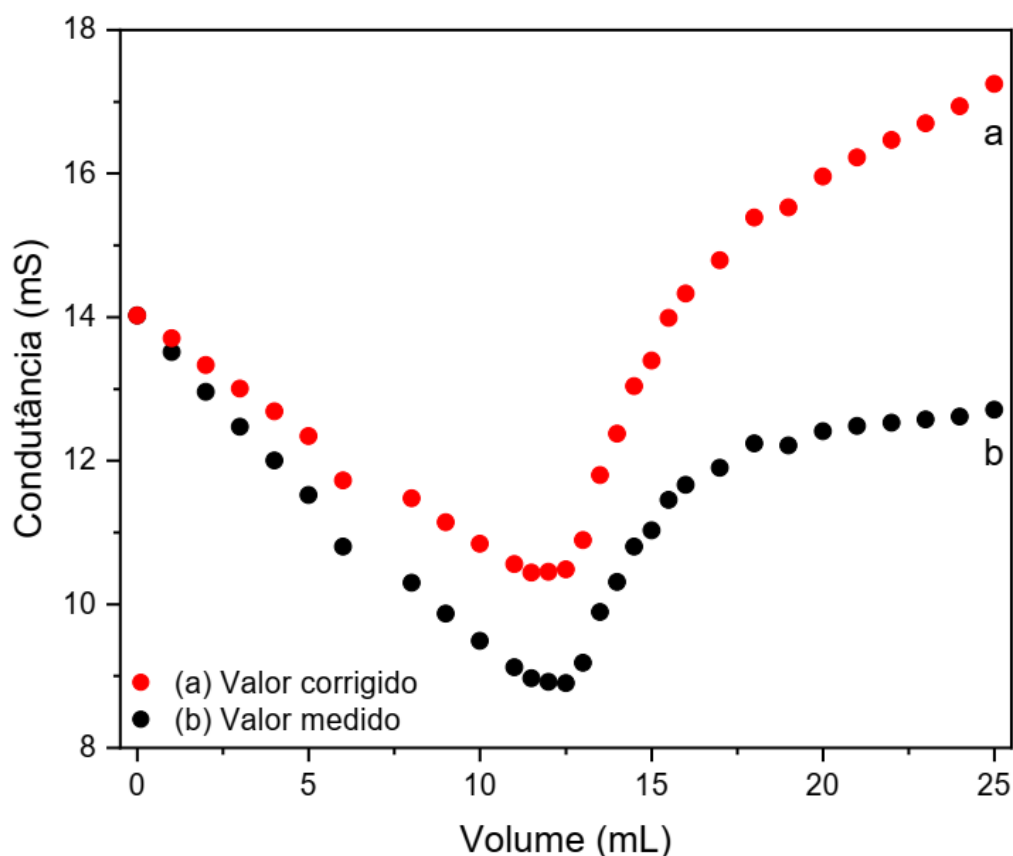


Figura 17 - Curva de titulação condutométrica de retorno: a) valor corrigido; b) valor medido

Com a correção da diluição é notável uma grande diferença ao comparar com a curva inicialmente medida, por tanto sempre será aplicada a correção da diluição.

Para a identificação do ponto de equivalência na titulação condutométrica procuramos nas curvas que obtivemos segmentos suficientemente lineares antes e após o PE (Figura 17).

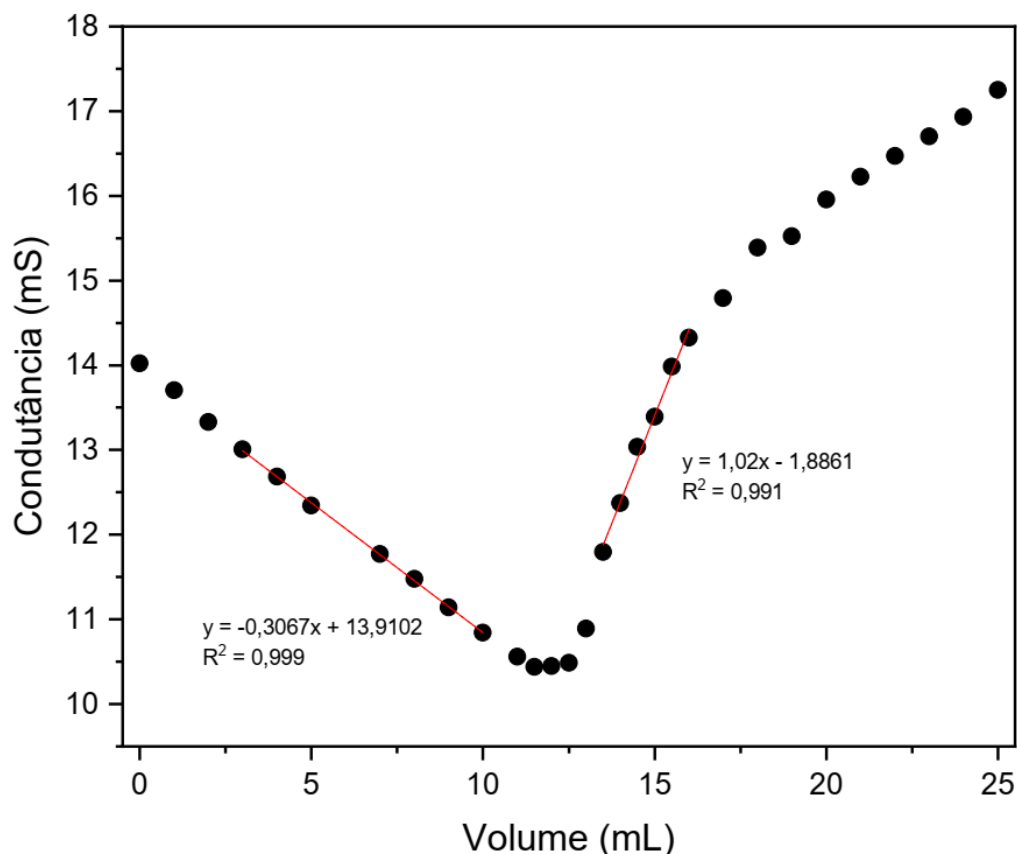


Figura 18 - Cálculo do ponto de equivalência na curva com valor corrigido.

O volume do ponto de equivalência (PE) pode ser obtido a partir da interpolação das retas ajustadas desses segmentos representados na figura 18

Igualando as equações das retas obtidas podemos estimar o volume de titulante utilizado até o PE:

$$-0,3067x + 13,9102 = 1,02x - 1,8861$$

$$x = 11,9065 \text{ mL}$$

Com esse volume, e considerando que a proporção molar é de 1:1 entre titulante (HCl) e titulado (NaOH), é possível calcular o número de mols de NaOH que foi colocado em excesso, logo encontramos o número de mols:

$$x = 0,5101 \text{ mol L}^{-1} \times 11,9065 \times 10^{-3} \text{ L}$$

$$x = 6,1 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

Esse é o valor referente ao número de mols de excesso de NaOH, sabendo que foram adicionados 30 ml de NaOH $0,4807 \text{ mol L}^{-1}$ o número total de mols adicionado seria de 0,0144 mol. Subtraindo do número de mol total adicionado, o número de mol em excesso (que obtivemos na titulação de retorno), temos a real valor de NaOH que reagiu com o AAS:

$$0,0144 \text{ mol} - 0,0061 \text{ mol}$$

$$x = 0,0083 \text{ mol}$$

Sabendo que a proporção molar entre o AAS e o NaOH é de 1:3, o valor que encontramos é 3 vezes o valor do número de mols de AAS, fazendo as devidas correções e usando a massa molar do medicamento ($180,158 \text{ g mol}^{-1}$) encontramos a massa em gramas de AAS em um comprimido:

$$x = 180,158 \text{ g mol}^{-1} \times 0,0028 \text{ mol}$$

$$x = 0,5011 \text{ g} = 501,1 \text{ mg}$$

Valor próximo ao declarado no rótulo do comprimido (500mg). A realização do procedimento em triplicata possibilitou a obtenção de diversos resultados que após tratamento dos dados são representados na tabela 2:

Tabela 2- Resultados obtidos para a titulação condutométrica de AAS em triplicata comparados com rótulo do medicamento

Triplicata	Eq. da reta e R^2 (antes P.E.)	Eq. da reta e R^2 (depois P.E.)	Massa (g)	Erro relativo (%)
A	$y = -0,3067x + 13,9012; 0,99$	$y = 1,02x - 1,8861; 0,99$	0,5011	0,22
B	$y = -0,3631x + 14,49; 0,99$	$y = 0,3245x - 8,128; 0,99$	0,5815	16,30
C	$y = -0,2737x + 13,8404; 0,99$	$y = 0,7094x - 5,1967; 0,99$	0,5997	12,46
Média	-	-	0,1119	12,15
Desvio P.	-	-	0,0428	-
Desvio P.(%)	-	-	9,35	-
I.C (95%)	-	-	$0,5608 \pm 0,0485$	-

A média das massas encontradas no experimento (0,5608 g) valor próximo ao declarado no rótulo do medicamento (0,5000 g), apresentando um erro relativo em 12,15%.

Foi testada outra amostra da mesma marca, mas com uma formulação diferente (de ação rápida), que segundo o fabricante, apresenta acelerada dissolução (VOELKER; HAMMER, 2012) e absorção no organismo (COOPER; VOELKER, 2012), observando-se o comportamento apresentado pela figura 19.

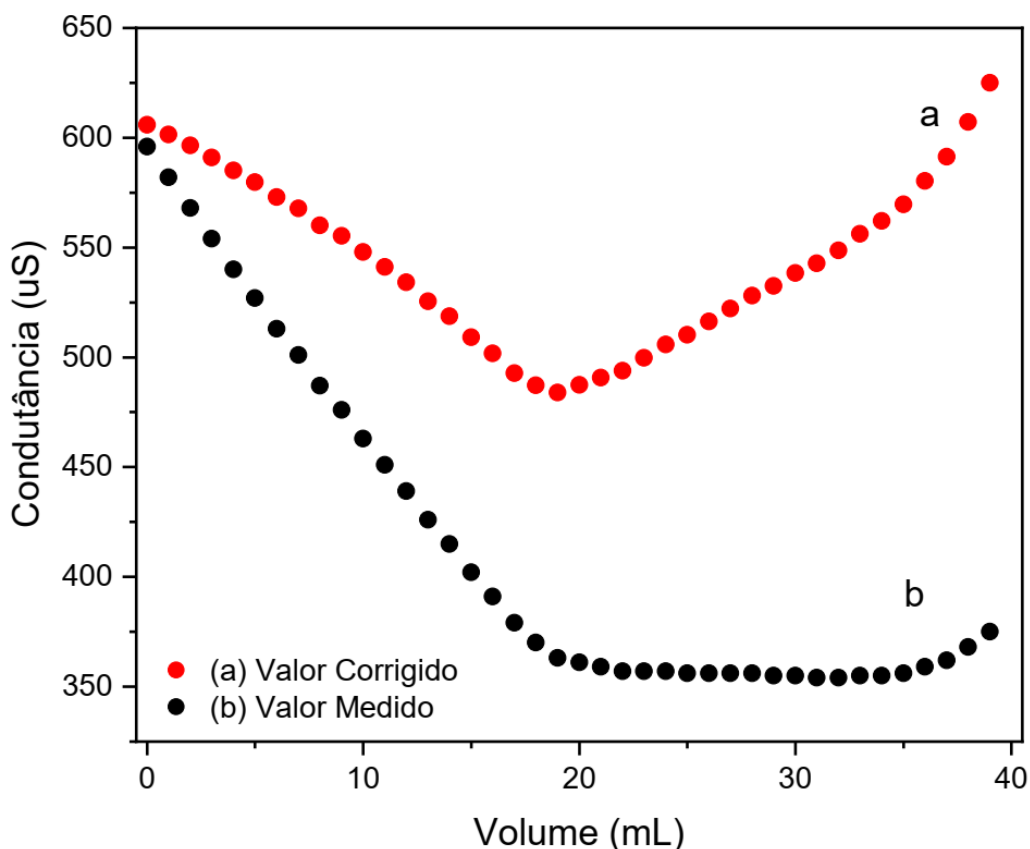


Figura 19 - Curva de titulação condutométrica de retorno utilizando comprimido diferente: a) valor corrigido; b) valor medido

O resultado dessa análise pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados obtidos para a titulação condutométrica de AAS em triplicata comparados com rótulo do medicamento

Amostra	Titulação Retorno Condutométrica (mg)	Desvio (mg)	Erro Relativo (%)	Intervalo de confiança
Aspirina (micro ativa)	300,5	1,79	39,91	0,0179

Neste caso ao realizar os cálculos para obtenção da massa de AAS nos comprimidos, foi observado quase 40% a menos que no primeiro tipo de medicamento testado, isso pode ocorrer pelos excipientes adicionais (carbonato de sódio) que procuram a dissolução rápida do comprimido, que reagem com o hidróxido diminuindo a quantidade de base em excesso obtida na titulação de retorno gerando um erro importante.

5.1.3. Titulação condutométrica na literatura

Ao procurar artigos acerca de titulação condutométrica do AAS, encontramos um (SOUSA et al., 2018) que foi utilizado para um estudo inicial, onde é utilizado NaOH 0,5 mol.L⁻¹ como titulante e nenhum tratamento especial para as amostras. Um exemplo das curvas obtidas é apresentado na figura 20.

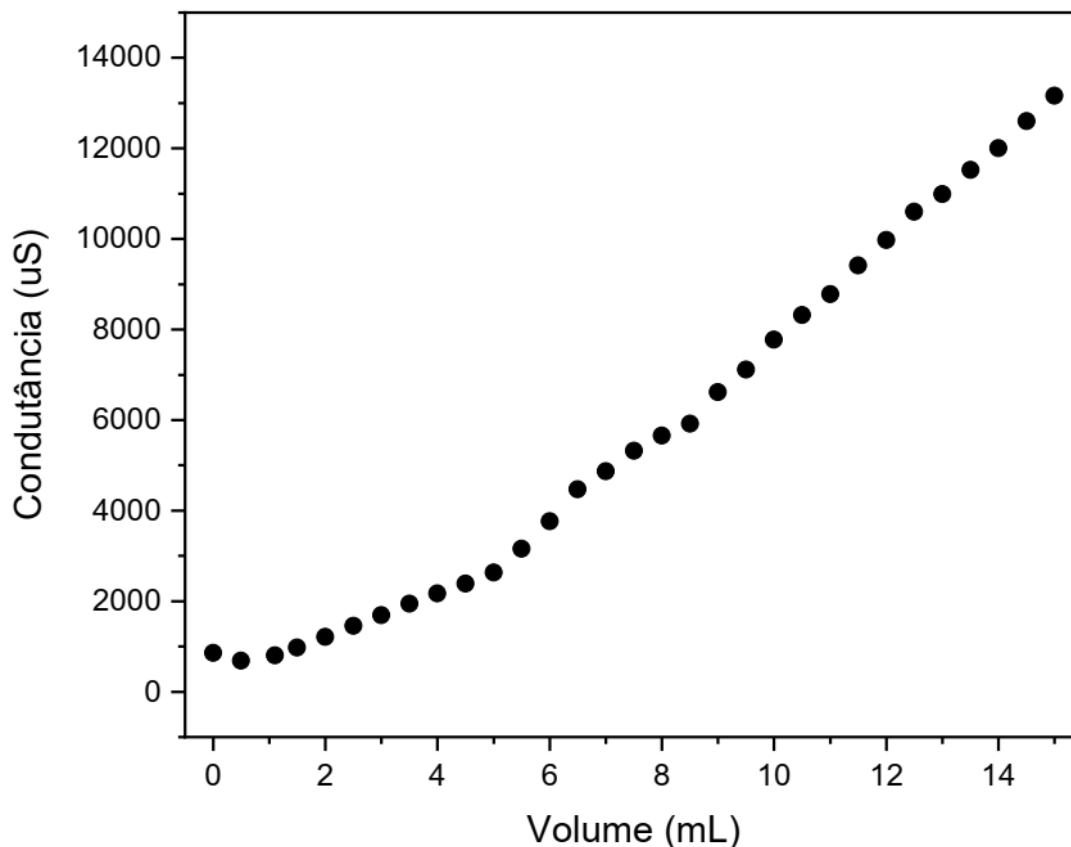


Figura 20 - Curva de titulação condutométrica utilizando método da literatura

Observamos que após o PE o sinal apresentava excessiva variação e demorava muito para sua estabilização. Aguardamos cerca de 30 min nas primeiras análises, mas como não isso ocorria, optamos pela troca de condutivímetro, porém o problema persistiu. O segundo condutivímetro possuía uma função sonora que era ativada quando a condutividade da solução se estabilizasse e com isso construímos a curva acima, com o primeiro valor apresentado após o sinal do equipamento. Esse problema pode ser devido à alta concentração das soluções elevando muito o valor de condutividade assim causando interferências na análise.

5.2. Desenvolvimento do método

5.2.1. Identificação do ponto de equivalência e avaliação da quantificação

Um ponto de equivalência fácil de se identificar é de extrema importância para a titulação condutometrica, pois a partir dele podemos analisar se há a possibilidade de quantificação, tendo isso em mente procuramos curvas com segmentos lineares suficientes para que pudéssemos fazer a determinação adequada do ponto de equivalência (PE) nas curvas obtidas. Os efeitos de diluição também foram considerados para a devida correção, podendo ser observados na figura 21.

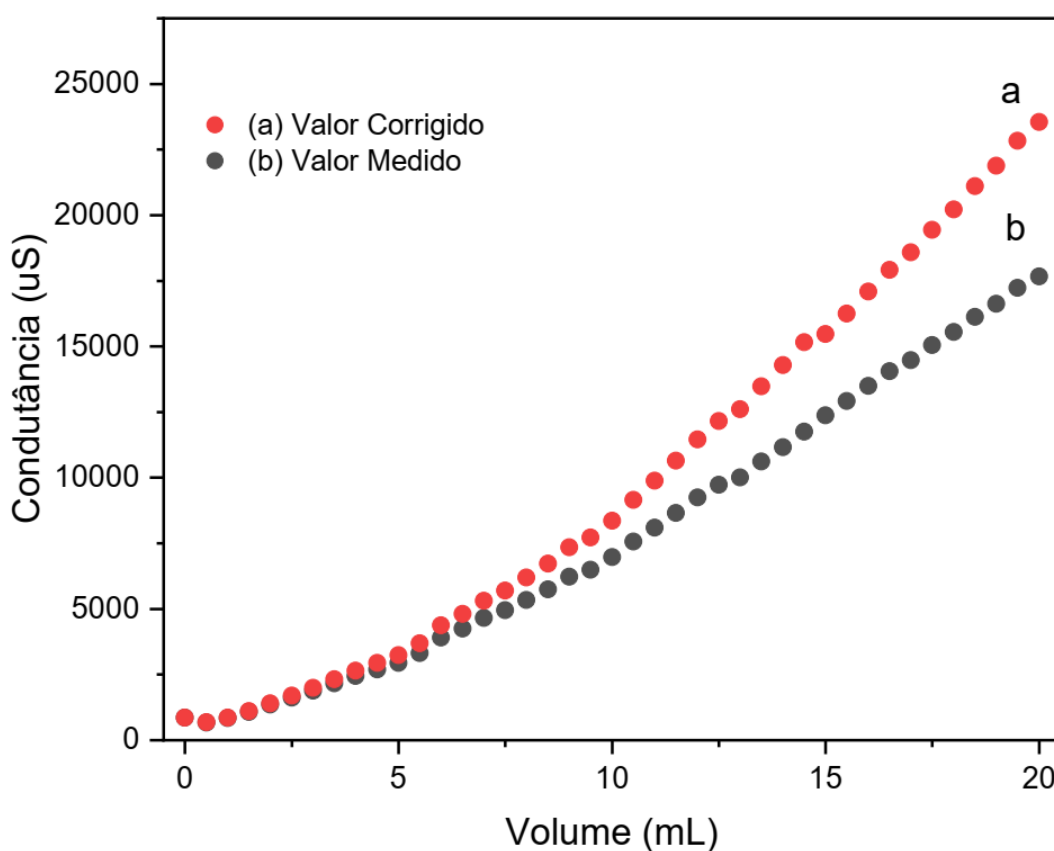


Figura 21 - Curvas de titulação condutometrica, condutividade vs volume de titulante. Massa equivalente a um comprimido de ácido acetilsalicílico em 50 mL de água, titulante NaOH 0,5 mol L⁻¹. a) Curva com valor corrigido b) Curva com valor medido.

Os segmentos lineares nessas condições são difíceis de serem visualizados, mas com a correção da curva ele perde um pouco o seu caráter linear e adquire um mais curvilíneo. Os testes que são realizados a seguir buscam uma melhor condição para as curvas e assim uma melhor identificação do PE.

5.2.2. Escolha do titulante

A fim de identificar o melhor titulante para o AAS utilizou-se três diferentes bases com mesma concentração, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio, como apresentado na figura 22.

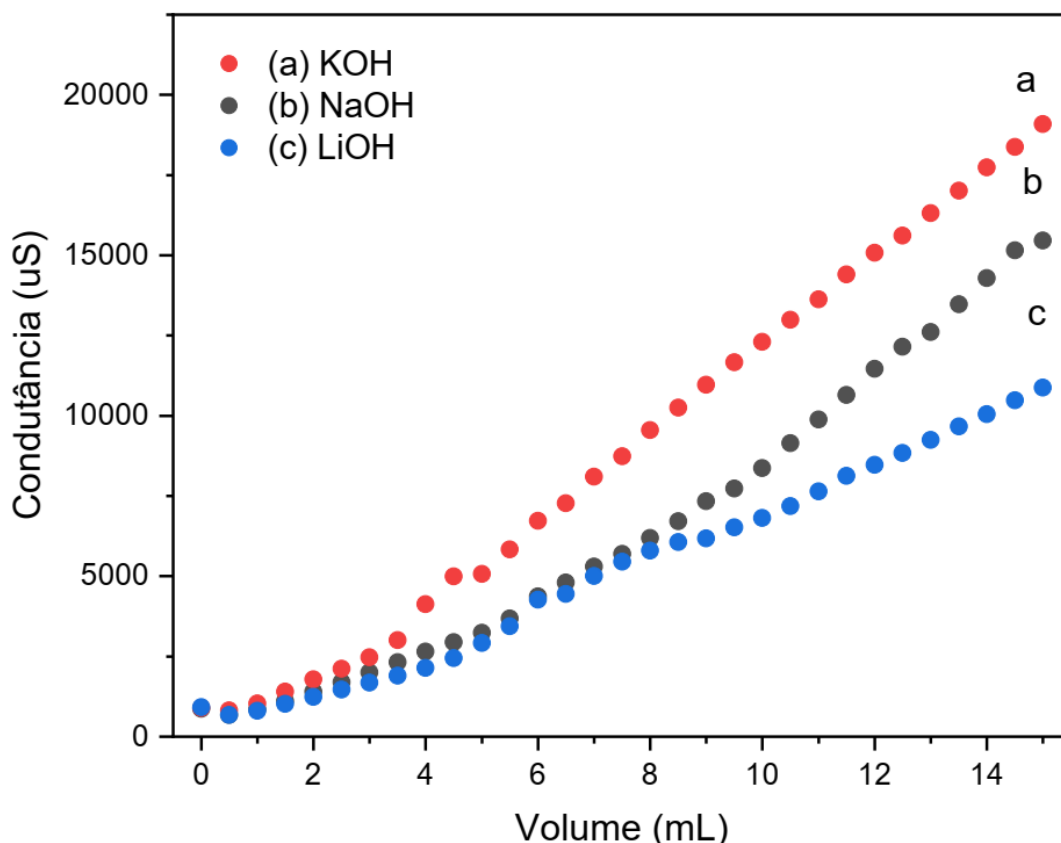


Figura 22 - Curvas de titulação condutométrica com diferentes titulantes. AAS 500 mg. a) KOH = 0,5 mol L⁻¹; b) NaOH = 0,5 mol L⁻¹; c) LiOH = 0,5 mol L⁻¹.

A curva de hidróxido de potássio, apesar de uma maior condutividade, em toda sua extensão é praticamente retilínea dificultando a identificação do PE. As curvas referentes ao hidróxido de sódio e de lítio apresentaram formatos semelhantes, porém a de lítio tem uma linearidade menor, com uma variação de sinal instável. O hidróxido de sódio foi o escolhido devido ao comportamento de sua curva e a sua recorrente utilização em experimentos semelhantes, como a titulação da farmacopeia brasileira (ANVISA, 2022) e em artigos ((SOUSA et al., 2018).

5.2.3. Escolha da concentração do titulante

A procura da melhor concentração para as análises foram preparadas três diferentes soluções do titulante NaOH em níveis de concentração diferente, obtendo curvas para cada uma delas. Os resultados são apresentados na figura 23.

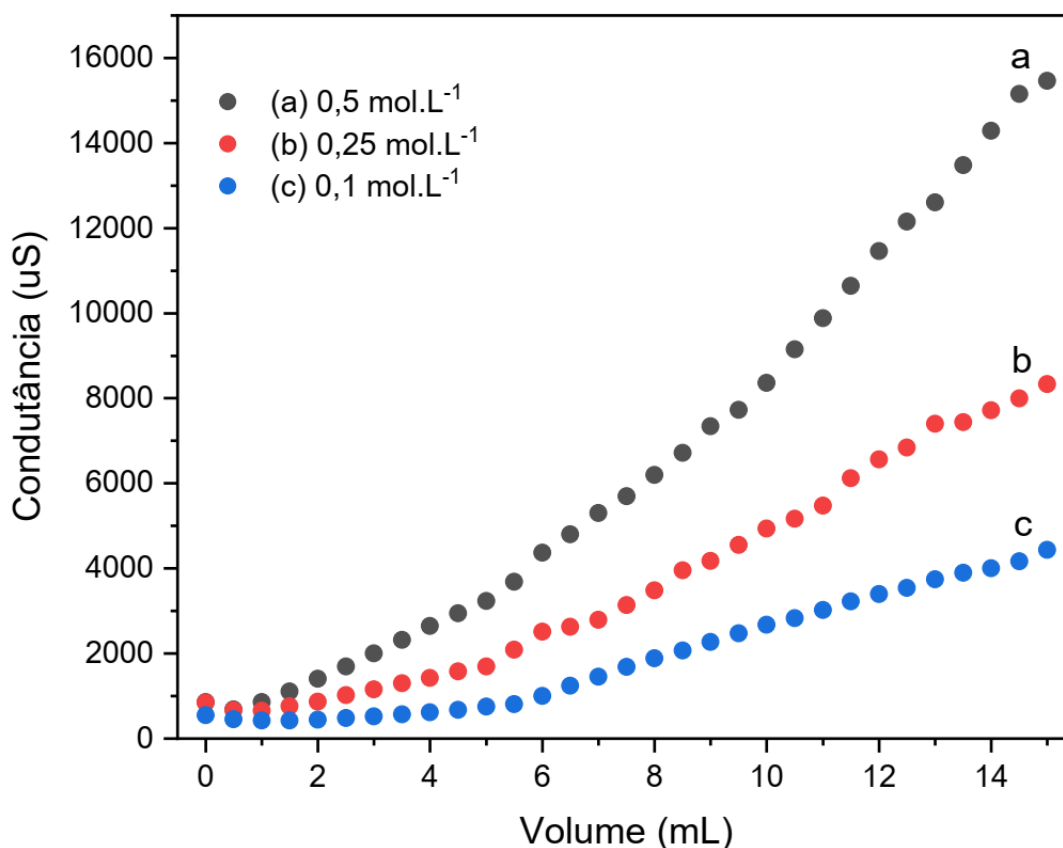


Figura 23 - Curvas de titulação condutométrica para diferentes concentrações de titulante. AAS 500mg. a) NaOH = 0,5 mol L⁻¹; b) NaOH = 0,25 mol L⁻¹ e c) NaOH = 0,1 mol L⁻¹.

É possível observar na figura 23 que à medida que a concentração do titulante diminui, foi possível observar melhor faixas lineares antes e após o ponto de equivalência, concordantes com uma melhor observação do PE. As curvas de titulações a) e b) fora a dificuldade de estabelecer onde começam e terminam seus segmentos lineares, seus sinais de condutividade começam a variar muito a medida em que mais titulante é adicionado, essas flutuações podem ser observadas ao longo das curvas. Com curva de titulação c é muito claro o PE e ainda possui uma baixa concentração de 0,1 mol.L⁻¹ fazendo com que gastemos menos reagentes em nossas análises, por conta destes fatores essa foi a curva selecionada.

5.2.4. Avaliação do solvente

O AAS possui uma baixa solubilidade em água, mas é solúvel em etanol (PubChem). Para verificar qual seria a melhor composição do solvente foram obtidas 4 curvas diferentes, variando a quantidade de água e álcool, podendo ser observado na figura 24.

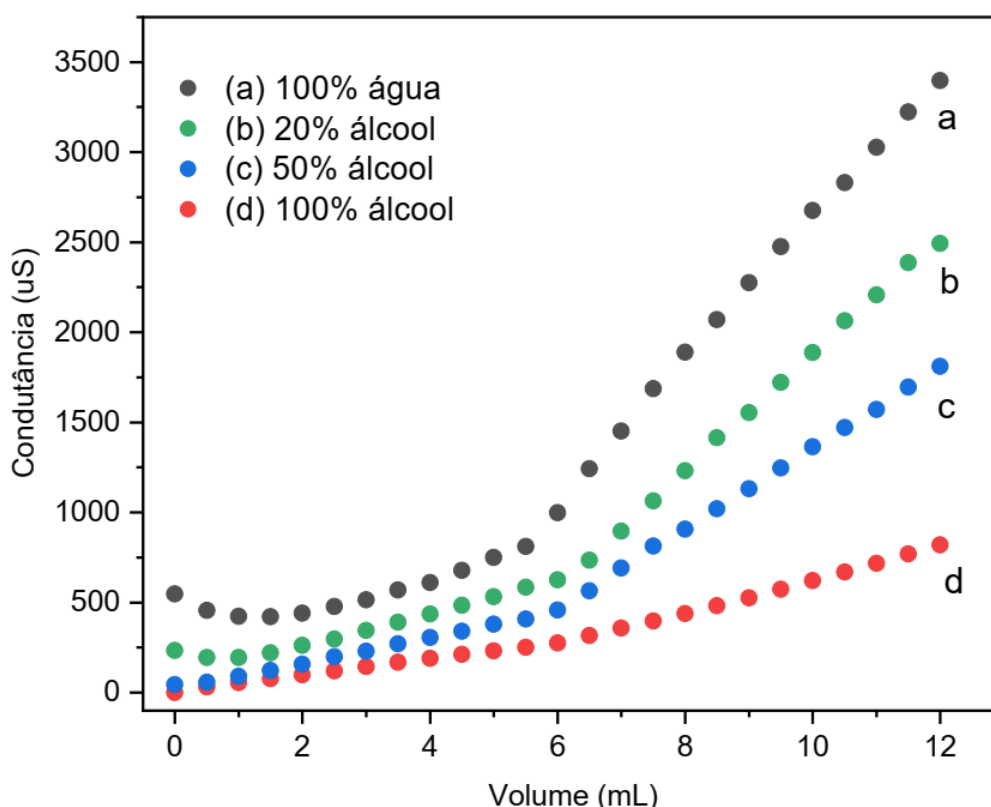


Figura 24 - Curvas de titulação condutométrica para diferentes composições de solventes. AAS 500mg. a) 100% de água; b) 80% de água e 20% etanol; c) 50% de água e etanol e d) 100% etanol.

Segundo o volume de água vai diminuindo a região curvada antes do PE correspondente ao tampão formado pelo AAS e seu sal vai diminuindo, em contrapartida com o aumento do volume de álcool a condutividade da solução vai diminuindo. A curva escolhida foi a b) pois está apresentando o menor erro relativo do volume do PE e conseqüentemente permitiu a melhor determinação da massa no medicamento.

5.2.5. Cálculos de concentração

O volume do PE pode ser obtido a partir da interpolação das retas ajustadas dos segmentos representados na figura 25

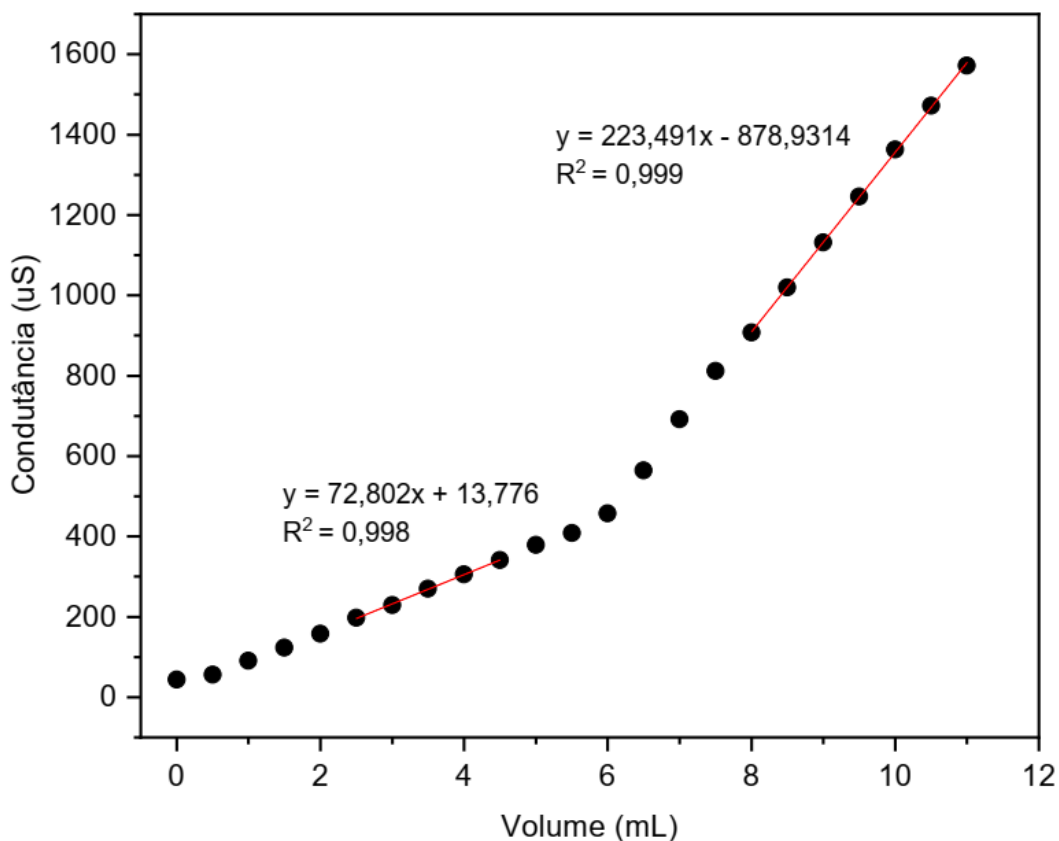


Figura 25 - Reta para localizar o PE. AAS 500mg diluído em 50% água/álcool com NaOH 0,1 mol L⁻¹.

A realização do procedimento em triplicata possibilitou a obtenção de diversos resultados que após tratamento dos dados são representados na tabela 4:

Tabela 4- Resultados obtidos para a titulação condutométrica de AAS em triplicata comparados com rótulo do medicamento

Triplicata	Eq. da reta e R ² (antes P.E.)	Eq. da reta e R ² (depois P.E.)	Massa (g)	Erro relativo (%)
A	y = 72,802x + 13,776; 0,99	y = 140,95x - 878,931 ; 0,99	0,1094	9,37
B	y = 72,626x + 11,971; 0,99	y = 140,95x - 899,768 ; 0,99	0,1140	13,99
C	y = 73,446x + 9,046; 0,99	y = 228,505x - 942,55 ; 0,99	0,1125	12,46
Média	-	-	0,1119	11,94
Desvio P.	-	-	0,00192	-
Desvio P.(%)	-	-	11,94	-
I.C (95%)	-	-	0,1119±0,0022	-

O valor de massa obtido é próximo ao declarado no rótulo do comprimido (100 mg). Sendo o desvio extremamente baixo, o intervalo de confiança ao 95% de confiança é bom, mas o erro relativo ainda é elevado.

5.3. Análise de amostras e comparação com métodos farmacopeicos

O método escolhido para a comparação foi o da farmacopeia brasileira, mas também fizemos testes com outro método proposto na literatura (SOUSA et al., 2018). Pode ser considerado que os métodos por titulação condutométrica estão alinhados com a química verde por conta do baixo uso de solventes (pouco tóxicos), e a pequena quantidade de resíduos gerados.

Os resultados obtidos para os medicamentos, são apresentados na tabela 4.

Tabela 5 – Resultados obtidos para os outros métodos e amostra diferente.

Amostra	Titulação de retorno Farmacopeia (Indicador) (mg)	Desvio (mg)	Erro Relativo (%)	Intervalo de confiança
Aspirina	371,1	7,0	25,77	0,0007
Amostra	Titulação condutométrica (Literatura) (mg)	Desvio (mg)	Erro Relativo (%)	Intervalo de confiança
Aspirina	474,3	2,57	5,132	0,029

Como pode ser observado na tabela 4, os valores obtidos são menores que o apresentado no rótulo (500 mg), a titulação de retorno com indicador teve um valor de massa maior que a titulação com detecção condutométrica da literatura (SOUSA et al., 2018).

A comparação entre titulações de retorno que empregam indicador ou detecção condutométrica foi realizada e os resultados são apresentados na tabela 5:

Tabela 6 - Comparação entre titulação colorimétrica e condutométrica da farmacopeia feitos em triplicata.

Amostra	Titulação de retorno Farmacopeia (indicador) (mg)	Desvio (mg)	Titulação Retorno (Condutométrica) (mg)	Desvio (mg)	t (experimental)
Aspirina	371,1	7,0	560,8	48,5	6,195

O valor de t experimental foi maior que o tabelado $t(95\%) = 2,776$, por tanto existe uma evidência de diferença significativa ao 95% de confiança, decorrente da grande diferença entre os valores obtidos.

6. Conclusões

Foram avaliados diversos métodos para a determinação de AAS, a espectrofotometria de absorção molecular apresenta significantes características analíticas, o desenvolvimento mais abrangente do método não foi realizado em consideração do tempo disponível para o desenvolvimento deste trabalho de conclusão do curso.

O desenvolvimento do método para a determinação de ácido acetilsalicílico em medicamentos empregando a titulação condutométrica de retorno foi avaliado e resultou bastante eficiente, mas a etapa de hidrolises alcalina inicial provoca que o método seja mais demorado, sendo este motivo que levou a não realizar uma avaliação maior.

O método desenvolvido empregando titulação condutométrica é simples, especialmente no preparo de amostra que implica unicamente triturar e pulverizar o comprimido do medicamento, adicionar água e álcool e titular, emprega materiais comuns de um laboratório de química analítica, é econômico quando comparado a cromatografia líquida de alta eficiência, entre outros apresentados na revisão da literatura. O método desenvolvido para a quantificação do ácido acetilsalicílico em medicamentos é interessante candidato para ser utilizado em análises de rotina em laboratórios de controle de qualidade, embora ensaios adicionais sejam necessários especialmente a validação do método.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ABO-BAKR, A. M.; ABD-ELSABOUR, M.; ABOU-KRISHA, M. M. An Efficient Novel Electrochemical Sensor for Simultaneous Determination of Vitamin C and Aspirin Based on a PMR/Zn-Al LDH/GCE. **Electroanalysis**, v. 33, n. 12, p. 2476–2489, 27 dez. 2021.
- 2) ANASTAS, P. T. Green Chemistry and the role of analytical methodology development. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 167–175, 1999.
- 3) ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Revised ed. USA: Oxford University Press, 2000.
- 4) ANDRADE, J. C. DE. Química Analítica Básica: Volumetria de Neutralização - conceitos e curvas de titulação. **Revista Chemkeys**, v. 2, p. 1–14, 2020.
- 5) ANVISA, A. N. D. V. S. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed. Brasília: Brasil, 2022. v. I e II
- 6) BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E I. E. D. DE A. F. E I. E. **Relação Nacional de Medicamentos**. 1ª ; versã ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- 7) BRASILEIRA, F. Farmacopea Brasileña, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária. v. I, 2019.
- 8) COOPER, S. A.; VOELKER, M. Evaluation of onset of pain relief from micronized aspirin in a dental pain model. **Inflammopharmacology**, v. 20, n. 4, p. 233–242, 2012.
- 9) COUNCIL OF EUROPE. **EUROPEAN PHARMACOPOEIA**. 9ª ed. Strasbourg: COUNCIL OF EUROPE, 2017.
- 10) DACIĆ, M. et al. Uv-vis determination of acetylsalicylic acid in aspirin tablets using different solvents and conditions. **IFMBE Proceedings**, v. 73, p. 563–567, 2020.
- 11) DOMÍNGUEZ VIDAL, A. et al. UV spectrophotometric flow-through multiparameter sensor for the simultaneous determination of acetaminophen, acetylsalicylic acid, and caffeine. **Analytical Letters**, v. 35, n. 15, p. 2433–2447, 2002.
- 12) EDUARDO FONSECA SILVA , RIDVAN NUNES FERNANDES, PAULO ROBERTO BARROS GOMES, HELSON SOUZA DE LIMA, W. S. DE L. REAÇÃO DE TRINDER NA DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM FÁRMACOS. **Revista de Química Industrial**, v. 5, p. 82–85, 2015.
- 13) GARRIDO, J. M. P. J. G.; IMA, J. L. F. C. L.; ATOS, C. D. M. FLOW INJECTION

- DETERMINATION OF ACETYLSALICYLIC ACID IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS WITH AN AMPEROMETRIC DETECTOR Acetylsalicylic acid (ASA), commonly known as aspirin, was introduced in medicine in 1899 and is still one of the most commonly used analg. v. 65, p. 954–962, 2000.
- 14) GOES, E. J. A. et al. Validation of a spectrophotometric method for quantification of acetylsalicylic acid in pharmaceutical formulations: A proposal of experimental activity for instrumental analysis. **Química Nova**, v. 42, n. 1, p. 99–104, 2019.
- 15) GOIS, DE L. C.; DE BORBA, W. G.; DA SILVA, J. G. Conductometric determination of hydrochlorides in tablet formulations as proposal of experimental activity. **Revista Virtual de Química**, v. 11, n. 3, p. 958–969, 2019.
- 16) GOMES, R. N. et al. Desenvolvimento da química verde no cenário industrial brasileiro. **Revista Fitos**, v. 12, n. E, p. 80, 2018.
- 17) HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 9^a ed. Rio de Janeiro: LTC, 2017.
- 18) JOHANSSON, A. The development of the titration methods. Some historical annotations. **Analytica Chimica Acta**, v. 206, n. C, p. 97–109, 1988.
- 19) KAMAL, A. H.; MARIE, A. A.; HAMMAD, S. F. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of omeprazole and aspirin in the presence of salicylic acid as degradation product. **Microchemical Journal**, v. 152, n. August 2019, p. 104350, 2020.
- 20) KOWALSKI, K. Insight into the Biological Activity of Organometallic Acetylsalicylic Acid (Aspirin) Derivatives. **ChemPlusChem**, v. 84, n. 4, p. 403–415, 2019.
- 21) KWOK, C. S.; LOKE, Y. K. Critical overview on the benefits and harms of aspirin. **Pharmaceuticals**, v. 3, n. 5, p. 1491–1506, 2010.
- 22) LANA ROSA, C. et al. Construção De Espectrofotômetro Visível Para Fins Didáticos Construction of Visible Spectrophotometer for Didactic Studies. **Journal of Exact Sciences-JES**, v. 21, n. 1, p. 20–25, 2019.
- 23) LENARDÃO, E. J. et al. “Green chemistry” - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003.
- 24) LENOIR, D.; SCHRAMM, K. W.; LALAH, J. O. Green Chemistry: Some important forerunners and current issues. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 18, n. September, p. 100313, 2020.
- 25) MOHAMMADI, P. et al. Hollow fiber coated Fe₃O₄@Maleamic acid-functionalized

- graphene oxide as a sorbent for stir bar sorptive extraction of ibuprofen, aspirin, and venlafaxine in human urine samples before determining by gas chromatography–mass spectrometry. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 18, n. 9, p. 2249–2259, 25 set. 2021.
- 26) MONTEIRO, M. D. S.; DOS SANTOS JÚNIOR, J. C.; SUSSUCHI, E. M. Electrochemistry: Modified electrodes and their potentialities. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 5, p. 1145–1160, 2020.
- 27) NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Summary for CID 2244, Aspirin**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspirin>>. Acesso em: 17 set. 2022.
- 28) NOCE, A. M. Green chemistry and the grand challenges of sustainability. **Physical Sciences Reviews**, v. 3, n. 12, p. 1–8, 2019.
- 29) OHLWEILER, O. A. **Fundamentos de Análise Instrumental**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Livros Tecnicos e Científicos, 1981.
- 30) OLIVEIRA, C. A. F. DE; RESENDE FILHO, J. B. M. DE; ANDRADE, L. R. DE. Identificação de Ácido Salicílico em Produtos Dermatológicos Utilizando-se Materiais Convencionais Carlos. In: **Química Nova na Escola**. [s.l: s.n.]. v. 33p. 125–128.
- 31) RUZICKA, J.; HANSEN, E. H. **Flow injection analysis**. 2ª ed. New York: Wiley, 1997. v. 16
- 32) SKOOG, DOUGLAS A.; WEST, DONALD M.; HOLLER, F. J. . **Fundamentos de Química Analítica: Tradução da 9ª edição norte-americana**. 2ª ed. São Paulo: Cengage Learning Brasil, 2015.
- 33) SOUSA, A. G. et al. Conductometric and potentiometric determination of acetylsalicylic acid in aspirin®: A suggestion for an experimental activity for the instrumental analysis. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 3, p. 502–517, 2018.
- 34) TERRA, J.; ROSSI, A. V. Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 166–171, 2005.
- 35) TRINDER, P. Rapid determination of salicylate in biological fluids. **The Biochemical journal**, v. 57, n. 2, p. 301–303, 1954.
- 36) TROJANOWICZ, M. Flow chemistry in contemporary chemical sciences: A real variety of its applications. **Molecules**, v. 25, n. 6, 2020.
- 37) TSERKOVNAYA, K. M.; FLISYUK, E. V.; SHABROV, V. N. Development and Validation of an HPLC-MS/MS Analytical Method for Quantitative Determination of Acetylsalicylic Acid and its Metabolite Salicylic Acid in Human Blood Plasma.

- Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 55, n. 12, p. 1401–1406, 2022.
- 38) UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The United States pharmacopeia and The National formulary (USP 43 - NF 38)**. 43. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2020.
- 39) VOELKER, M.; HAMMER, M. Dissolution and pharmacokinetics of a novel micronized aspirin formulation. **Inflammopharmacology**, v. 20, n. 4, p. 225–231, 2012.
- 40) VOGEL, A. I. **Análise Química Quantitativa**. 6^a ed. São Paulo: Grupo GEN, 2017.
- 41) WESOŁY, M. et al. Quantitative Analysis of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) Using a Potentiometric Electronic Tongue in a SIA Flow System. **Electroanalysis**, v. 28, n. 3, p. 626–632, 2016.

8. Anexo

392 Aspirin / Official Monographs

USP 43

USP Monographs

quantity of salicylic acid in chloroform to obtain a Standard solution containing 150 µg of salicylic acid per mL. Pipet 5 mL of this solution into a 50-mL volumetric flask containing 10 mL of methanol, 0.1 mL of hydrochloric acid, and 10 mL of a 1 in 10 solution of glacial acetic acid in ether. Add chloroform to volume, and mix. Concomitantly determine the absorbances of both solutions in 1-cm cells at the wavelength of maximum absorbance at about 306 nm, using as the blank a solvent mixture of the same composition as that of the Standard solution: the absorbance of the solution from the Suppositories does not exceed that of the Standard solution (3.0%).

Assay— [NOTE—In this assay, use chloroform that recently was saturated with water.]

Chromatographic column—Uniformly pack a chromatographic tube, as described in the test for *Limit of free salicylic acid for Procedure*, with a mixture of about 3 g of chromatographic siliceous earth and 2 mL of sodium bicarbonate solution (1 in 12) prepared on the day of use.

Standard preparation—Transfer about 50 mg of USP Aspirin RS, accurately weighed, to a 50-mL volumetric flask, add 0.5 mL of glacial acetic acid, and add chloroform to volume. Transfer 5.0 mL of this solution to a 100-mL volumetric flask, add a 1 in 100 solution of glacial acetic acid in chloroform to volume, and mix.

Assay preparation—Tare a small dish and glass rod, place in the dish not fewer than 5 Suppositories, heat gently on a steam bath until melted, then stir, cool while stirring, and weigh. Transfer an accurately weighed portion of the mass, equivalent to about 50 mg of aspirin, to a 50-mL volumetric flask containing 1 mL of a 1 in 50 solution of hydrochloric acid in methanol, add 40 mL of chloroform, mix, and add chloroform to volume.

Procedure—Pipet 5 mL of the Assay preparation into the column, wash with 5 mL and then with 25 mL of chloroform, and discard the washings. Without delay, elute into a 100-mL volumetric flask with about 10 mL of a 1 in 10 solution of glacial acetic acid in chloroform, and then with about 85 mL of a 1 in 100 solution of glacial acetic acid in chloroform, dilute with the latter solvent to volume, and mix. Without delay, concomitantly determine the absorbances of the eluted Assay preparation and the Standard preparation in 1-cm cells at the wavelength of maximum absorbance at about 280 nm, with a suitable spectrophotometer, using chloroform as the blank. Calculate the quantity, in mg, of aspirin (C₉H₈O₄) in the portion of Suppositories taken by the formula:

$$C(A_u/A_s)$$

in which C is the concentration, in µg per mL, of USP Aspirin RS in the Standard preparation; and A_u and A_s are the absorbances of the Assay preparation and the Standard preparation, respectively.

Aspirin Tablets

DEFINITION

Aspirin Tablets contain NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of aspirin (C₉H₈O₄). Tablets of larger than 81-mg size contain no sweeteners or other flavors.

[NOTE—Tablets that are enteric-coated meet the requirements for *Aspirin Delayed-Release Tablets*.]

IDENTIFICATION

- **A.** The retention time of the aspirin peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the Assay.

Change to read:

- **B. *SPECTROSCOPIC IDENTIFICATION TESTS** (197), *Infrared Spectroscopy*: 197K₄ (CN 1-May-2020)

Sample: Shake a quantity of finely powdered Tablets, equivalent to about 500 mg of aspirin, with 10 mL of alcohol for several min. Centrifuge the mixture. Pour off the clear supernatant, and evaporate it to dryness. Dry the residue under vacuum at 60° for 1 h.

Acceptance criteria: Meet the requirements

ASSAY

• **PROCEDURE**

Mobile phase: 2 g/L of sodium 1-heptanesulfonate in a mixture of acetonitrile and water (13:85). Adjust with glacial acetic acid to a pH of 3.4.

Diluent: Acetonitrile and formic acid (99:1)

Standard solution: 0.5 mg/mL of USP Aspirin RS in Diluent

Sample stock solution: Nominally 5 mg/mL of aspirin prepared as follows. Transfer a quantity, equivalent to about 100 mg of aspirin from NLT 20 finely powdered Tablets, to a suitable container. Add 20.0 mL of Diluent and 10 glass beads. Shake vigorously for about 10 min, and centrifuge.

Sample solution: Nominally 0.5 mg/mL of aspirin in Diluent from Sample stock solution

Chromatographic system
(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 280 nm

Column: 4.0-mm × 30-cm; packing L1

Flow rate: 2 mL/min

Injection volume: 10 µL

System suitability

Sample: Standard solution

Suitability requirements

Tailing factor: NMT 2.0

Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: Standard solution and Sample solution

Calculate the percentage of the labeled amount of aspirin (C₉H₈O₄) in the portion of Tablets taken:

$$\text{Result} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = peak response of aspirin from the Sample solution

r_s = peak response of aspirin from the Standard solution

C_s = concentration of USP Aspirin RS in the Standard solution (mg/mL)

C_u = nominal concentration of aspirin in the Sample solution (mg/mL)

Acceptance criteria: 90.0%–110.0%

PERFORMANCE TESTS

- **DISSOLUTION** (711)

Medium: 0.05 M acetate buffer, prepared by mixing 2.99 g of sodium acetate trihydrate and 1.66 mL of glacial acetic acid with water to obtain a total of 1000 mL of solution with a pH of 4.50 ± 0.05; 500 mL

Apparatus 1: 50 rpm

Time: 30 min

Standard solution: A known concentration of USP Aspirin RS in Medium. Prepare the Standard solution at the time of use. [NOTE—A quantity of alcohol not to exceed 1% of the total volume of the Standard solution may be used to dissolve the Reference Standard prior to dilution with Medium.]