



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA– UnB
INSTITUTO DE QUÍMICA– IQ
CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA
Trabalho de conclusão de curso II

**Desenvolvimento de métodos analíticos para determinação de cetoprofeno
em medicamentos**

Aluna: Gabriela Neves Fernandes 18/0101188

Orientador: Prof. Dr. Carlos M. Infante Córdova

BRASÍLIA – DF

2023



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

**Desenvolvimento de métodos analíticos para determinação de
cetoprofeno em medicamentos**

Trabalho de conclusão de curso submetido ao curso de graduação em Química da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharelado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos M.
Infante Córdova

BRASÍLIA – DF

2023

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, em reconhecimento ao amor incondicional e aos sacrifícios que fizeram para possibilitar minha trajetória acadêmica até essa etapa. Também dedico essa obra à minha irmã, cuja presença constante e compartilhamento dos meus sonhos foram um suporte mesmo à distância. Espero poder retribuir todo carinho recebido ao longo dessa jornada!

Agradecimentos

Gostaria de expressar, em primeiro lugar, minha profunda gratidão a Deus pelo dom da vida e por ser o meu sustento diário. Reconheço que Sua presença constante foram fundamentais em minha jornada acadêmica, ensinando-me a cultivar o amor por Ele nas situações cotidianas e me capacitando a compartilhar os conhecimentos adquiridos para o benefício daqueles ao meu redor.

À minha família por acreditar em mim e apoiar tanto o meu desenvolvimento profissional, como meu desenvolvimento pessoal. Seus estímulos foram essenciais para a minha perseverança.

Ao meu professor orientador Dr. Carlos Martín Infante Córdova pela sua orientação sábia ao longo dos últimos meses em que trabalhamos juntos. Sua expertise e valiosas sugestões desempenharam um papel fundamental na formação deste trabalho. Além disso, sua paciência e compreensão permitiram um ambiente de trabalho leve e produtivo. Sou grata por sua dedicação em minha jornada acadêmica.

Aos meus colegas de curso, com os quais compartilhamos inúmeros momentos ao longo da graduação, mesmo que o cenário da pandemia nos tenha afastado fisicamente por um período. Também sou grata aos colegas de laboratório, cuja assistência e colaboração foram inestimáveis, tanto na troca de conhecimentos quanto no compartilhamento de experiências de vida. Além disso, desejo destacar meu agradecimento aos meus amigos de longa data, cuja presença constante e apoio incansável são verdadeiramente reconfortantes.

Por fim, agradeço a banca avaliadora, composta pela Professora Dra. Mônica Valero e pelo Professor Dr. Tarcísio Silva Almeida, pela generosidade em disponibilizar seu tempo para avaliar e contribuir com este trabalho. Também gostaria de estender minha gratidão à Universidade de Brasília e ao Instituto de Química por proporcionarem um ambiente propício ao estudo e aprendizado ao longo destes anos. Sou grata por todas as oportunidades e recursos que me foram oferecidos.

“Ninguém é suficientemente perfeito que não possa aprender com o outro e ninguém é totalmente destituído de valores que não possa ensinar algo.”

- *São Francisco de Assis*

Resumo

O presente trabalho descreve o desenvolvimento de métodos analíticos para a determinação de cetoprofeno em medicamentos, utilizando a titulação condutométrica, bem como a sua validação. O método desenvolvido nesse trabalho envolveu o preparo da amostra, que consiste na trituração do medicamento, pesagem de 0,2000 g do pó obtido e sua dissolução em água, seguida da titulação com uma solução padronizada de hidróxido de sódio. O titulante utilizado foi o NaOH, na concentração de 0,0170 mol L⁻¹, e a água foi escolhida como solvente, em conformidade com os princípios da química verde, eliminando o uso de álcool etílico, que é recomendado no método da Farmacopeia Brasileira. Aplicando o método para comprimidos de 100 mg de Cetoprofeno, foi obtido valor médio de 100,215 mg, com erro relativo de 0,21% e desvio padrão de 0,4437 mg. As análises em triplicata não mostraram evidências de diferença significativa com 95% de confiança em comparação ao método de referência da Farmacopeia Brasileira. A validação do método demonstrou que ele apresenta linearidade na faixa de 15 mg a 130 mg de Cetoprofeno e mostrando-se robusto quando houve troca de condutivímetro e bureta. A precisão foi confirmada por meio da repetibilidade, ao realizar as medidas em dias diferentes e em laboratório diferente do usual. Além disso, o método foi adequado para um sistema miniaturizado, atingindo um ponto de equivalência de 1 mL, o que permitiu o uso de menor massa de medicamento e menor quantidade de titulante, obtendo-se massa média de 97,298 mg de Cetoprofeno, com desvio padrão 1,049 mg e erro relativo de 2,70%.

Palavras-chave: Titulação condutométrica, Cetoprofeno, análise de medicamentos, química verde, validação.

Abstract

The present work describes the development of analytical methods for the determination of ketoprofen in medications using conductometric titration, as well as its validation. The method developed in this work involved sample preparation, which consists of crushing the medication, weighing 0.2000 g of the obtained powder, and dissolving it in water, followed by titration with a standardized solution of sodium hydroxide (NaOH). The titrant used was NaOH, with a concentration of 0.0170 mol L⁻¹, and water was chosen as the solvent in accordance with the principles of green chemistry, eliminating the use of ethanol, which is recommended in the Brazilian Pharmacopoeia method. Applying the method to 100 mg ketoprofen tablets, an average value of 100.215 mg was obtained, with a relative error of 0.21% and a standard deviation of 0.4437 mg. Triplicate analyses showed no evidence of significant differences with 95% confidence compared to the reference method of the Brazilian Pharmacopoeia. Method validation demonstrated its linearity in the range of 15 mg to 130 mg of ketoprofen, and it proved to be robust when there was a change of conductivity meter and burette. Precision was confirmed through repeatability by conducting measurements on different days and in a different laboratory than usual. Furthermore, the method was suitable for a miniaturized system, reaching an equivalence point at 1 mL, which allowed the use of a smaller amount of medication and titrant. The average mass of ketoprofen obtained was 97.298 mg, with a standard deviation of 1.049 mg and a relative error of 2.70%.

Keywords: Conductometric titration, Ketoprofen, drug analysis, green chemistry, validation.

Lista de abreviatura e Siglas

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
FB	Farmacopeia Brasileira
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
PE	Ponto de equivalência
PF	Ponto final
UV	Ultravioleta

Lista de Figuras

Figura 1 - Tipos de curvas de titulações condutométricas.	26
Figura 2 - Estrutura química do cetoprofeno.	27
Figura 3 - Reação de neutralização do cetoprofeno e hidróxido de sódio.	28
Figura 4 - Configuração para a titulação condutométrica. a) condutivímetro, b) célula de condutividade, c) suporte universal e garra, d) Becker com a solução de amostra, e) placa de agitação magnética, f) bureta. Figura criada no ACD/ChemSketch Freeware.	35
Figura 5 – Curvas condutométricas obtidas com titulante NaOH 0,0170 mol L ⁻¹ , 200 mg de cetoprofeno dissolvidos em uma mistura de água: etanol (50:50). a) condutividade corrigida por diluição, b) condutividade medida.	39
Figura 6 - Curva de titulação utilizando diferentes solventes. a) água 100%; b) água:etanol 50:50; c) etanol 100%.	40
Figura 7 – Amostra de cetoprofeno ao utilizar água como solvente.	41
Figura 8 - Curva de titulação com diferentes titulantes. a) KOH = 0,0172 mol L ⁻¹ ; b) NaOH = 0,0170 mol L ⁻¹ ; c) LiOH = 0,0173 mol L ⁻¹ . Solvente: 100% água, massa medicamento: 0,2000 g.	42
Figura 9 - Curvas de titulação para diferentes concentrações de titulante de NaOH. a) 0,1010 mol L ⁻¹ ; b) 0,0713 mol L ⁻¹ ; c) 0,0515 mol L ⁻¹ ; d) 0,0304 mol L ⁻¹ ; e) 0,0170 mol L ⁻¹ . Solvente: 100% água.	43
Figura 10 – a) curva condutométrica. b) Retas traçadas para localizar o ponto de equivalência da titulação. Cetoprofeno 100 mg titulado com NaOH 0,0170 mol L ⁻¹ . Solvente: 100% água, massa de medicamento: 0,2000 g.	44
Figura 11 - estudo da linearidade do método.	46
Figura 12 – seis curvas de titulação condutométrica realizadas de acordo com o método.	48
Figura 13 – soluções contendo cetoprofeno e o indicador vermelho de fenol. a) antes do início da titulação; b) no ponto de equivalência; c) após o ponto de equivalência.	52
Figura 14 – Curva de titulação em triplicata com a titulação miniaturizada.	53
Figura 15 – Curva de titulação condutométrica miniaturizada. a) curva condutométrica; b) retas traçadas para localizar o ponto de equivalência. Cetoprofeno 100 mg titulado com NaOH 0,065 mol L ⁻¹ . Solvente: 100% água, massa de medicamento: 0,0500 g.	54

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Aplicações selecionadas de diversas titrimetrias para determinar insumos farmacêuticos e formulações.	24
Tabela 2 – Métodos analíticos selecionados para determinação de cetoprofeno.	28
Tabela 3 - Valores da titulação para verificar a linearidade.....	46
Tabela 4 – Valores de titulação para o estudo da exatidão.....	47
Tabela 5 – Resultados obtidos para a repetibilidade do método.	48
Tabela 6 – Valores da precisão intermediária do método.	49
Tabela 7– Valores da reprodutibilidade do método.....	50
Tabela 8– Robustez do método utilizando uma bureta diferente.	50
Tabela 9- Robustez do método utilizando um condutivímetro diferente.....	51
Tabela 10 - Comparação dos métodos entre titulação condumétrica e colorimétrica.....	51
Tabela 11 – Resultados da titulação condutométrica miniaturizada.	54

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1.	Titrimetria (Clássica e Instrumental)	242
2.2.	Condutometria (direta e titulação condutométrica)	24
2.3.	Cetoprofeno	27
2.4.	Química Verde	29
2.5.	Validação de métodos analíticos	31
2.5.1.	Linearidade	31
2.5.2.	Limite de detecção (LD)	32
2.5.3.	Exatidão	32
2.5.4.	Precisão	32
2.5.5.	Robustez	33
3.	OBJETIVOS	34
3.1.	Gerais	34
3.2.	Específicos	34
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1.	Materiais, Reagentes, padrões e equipamentos	365
4.2.	Preparo da amostra	36
4.3.	Procedimento geral para o desenvolvimento do método	36
4.4.	Titulação Miniaturizada	37
4.5.	Validação	37
4.5.1.	Linearidade	37
4.5.2.	Limite de Detecção	38
4.5.3.	Exatidão	38
4.5.4.	Precisão	38
4.5.5.	Robustez	38
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1.	Desenvolvimento do método	39
5.1.1.	Identificação do ponto de equivalência e avaliação da quantificação	39
5.1.2.	Avaliação do Solvente	40
5.1.3.	Escolha do titulante	41
5.1.4.	Escolha da concentração do titulante	42
5.1.5.	Cálculo da concentração	44
5.2.	Validação do método	45
5.2.1.	Linearidade	47
5.2.2.	Limite de detecção	47
5.2.3.	Exatidão	47

5.2.4. Precisão	48
5.2.5. Robustez	50
5.3. Comparação de métodos	51
5.4. Titulação miniaturizada	53
6. CONCLUSÃO	55
7. PERSPETIVAS FUTURAS	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS	57

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica possui crescimento acelerado no cenário atual, tornando-se setor que demanda o controle de qualidade dos seus produtos em conformidade com a legislação vigente, desde a obtenção da matéria prima até a produção final. Nesse sentido, é fundamental que a indústria garanta a estabilidade de seus medicamentos, ou seja, que eles mantenham suas características químicas, físicas, biológicas e biofarmacêuticas especificadas ao longo de todo o período de validade.¹ Uma avaliação inadequada desses aspectos pode ter um impacto negativo na saúde dos consumidores, uma vez que a perda de estabilidade do medicamento está associada à perda de seu efeito terapêutico.²

Além da farmacopeia Brasileira³, na literatura, são descritos diversos métodos analíticos para a análise de medicamentos, incluindo técnicas como a espectroscopia de absorção molecular⁴, métodos ópticos⁵, voltametria⁶, quimioluminescência⁷ e, principalmente, técnicas cromatográficas, como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)⁸. Essas técnicas, no geral, apresentam bons resultados, devido a sua alta sensibilidade e seu desenvolvimento contínuo, permitindo sua evolução com o tempo. Porém elas também apresentam algumas desvantagens, como longo tempo de análise, alto custo, necessidade de pré-tratamento da amostra (usualmente processo complexo), e exigência de pessoal altamente especializado.

Por outro lado, os métodos clássicos de análise, como os titrimétricos (volumétricos), são particularmente interessantes quando se utiliza detecção condutométrica, que é um método eletroquímico baseados na medição da condutância ou condutividade elétrica dos íons em uma solução. Esse método é considerado primário para a determinação analítica, possuindo fundamentos bem estabelecidos e reconhecidos.

O cetoprofeno pertence à família dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e exibe propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas.⁹ Quimicamente, trata-se de um derivado do ácido aril carboxílico e pertence ao grupo dos ácidos propiônicos.

Pesquisas recentes indicam que o uso do Cetoprofeno está sendo investigado para além de suas aplicações conhecidas. Estudos revelam seu potencial como agente antialérgico, no tratamento de doença hepática gordurosa não alcoólica, linfedema humano, convulsões, bem como seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos¹⁰. Essas descobertas sugerem que no futuro o cetoprofeno pode ter um espectro mais amplo de indicações do que as atualmente conhecidas.

Existem diversos métodos analíticos disponíveis para a determinação de Cetoprofeno em medicamentos. Na literatura, são apresentados vários desses métodos incluindo a potenciometria com eletrodos íon-seletivos¹¹, cromatografia^{12, 13},

espectrofotometria no ultravioleta (UV)^{14, 15}, colorimetria¹⁶, eletroquímica¹⁷, polarografia¹⁸, quimiluminescência¹⁹ e eletroforese capilar²⁰, entre outros. Apenas um trabalho foi encontrado na literatura relatando a utilização da condutometria²¹, porém este é antigo e não apresenta procedimento com boas condições de execução.

Dessas técnicas, as mais comumente utilizadas são as baseadas em HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) e a espectroscopia UV, que geralmente possuem maior sensibilidade e menor limite de detecção em comparação com os métodos citados anteriormente ($0,669 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $0,78 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente).²²

A Farmacopéia Brasileira (FB)³ especifica o uso de titulação com indicador vermelho de fenol para a determinação do ponto final do Cetoprofeno, mencionado que a potenciometria também pode ser uma alternativa. A Farmacopeia Europeia²³ recomenda a titulação potenciométrica, enquanto a Farmacopeia dos Estados Unidos²⁴ recomenda a titulação com indicador.

Diversas abordagens podem ser encontradas na literatura²⁵ uma delas procura adaptar as titulações, reduzindo a escala geral do sistema, o que permite minimizar a quantidade de reagentes e o tamanho da amostra analisada, com o benefício adicional de gerar menos resíduos. A utilização da micropipeta para a adição do titulante permite a introdução de volumes pequenos e precisos, obtendo resultados mais rápidos, aumentando a frequência analítica e oferecendo um método reprodutível em qualquer laboratório, sem a necessidade de gastos desnecessários.

O presente trabalho concentrou-se no desenvolvimento de um método de titulação condutométrica como uma alternativa para a determinação de Cetoprofeno em formulações farmacêuticas utilizando uma reação com ácido fraco (medicamento) com uma base forte (titulante padronizado). Espera-se que tal método se apresente eficiente, preciso, com baixo consumo de reagentes, em conformidade com os princípios da Química Verde e utilizando instrumentação simples e de fácil acesso.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Titrimetria (Clássica e Instrumental)

A Química Analítica é uma área da química que pesquisa o desenvolvimento de técnicas, métodos, instrumentos e estratégias e os aplica para a identificação e determinação da composição e estrutura da matéria.²⁶ Dentre as várias técnicas que a compreendem, elas são divididas em clássicas e instrumentais, que podem envolver maior ou menor níveis de complexidade de operação para a detecção.

A titrimetria se refere a um dos métodos analíticos clássicos utilizados para a determinação da concentração de uma determinada espécie contida em uma amostra e é baseado na medição da quantidade de reagente (titulante) necessário para reagir estequiometricamente com uma certa quantidade de analito. Nesse método, é de suma importância ter um meio de identificar o ponto estequiométrico, podendo ser por indicadores (detecção visuais), ou por meios instrumentais.²⁷ A titrimetria é um termo geral que engloba a titulação volumétrica e a titulação gravimétrica, que é uma técnica diferente usada para determinar a quantidade de analito com base na medição da massa do produto de reação.

A gravimetria consiste na separação e determinação da massa do analito, ou de algum composto quimicamente a ele relacionado, e a volumetria refere-se à medição de volume de reagente necessário para reagir totalmente com o analito. Já os métodos instrumentais são baseados em medidas de propriedades físicas do analito (ópticas, elétricas, térmicas, entre outras) e utilizam instrumentos de maior complexidade comparados com os utilizados pela gravimetria e pela volumetria.²⁸

Os métodos volumétricos (titrimétricos) são classificados em quatro grupos com base no tipo de reação envolvida. São a titulação ácido-base, onde o titulante ácido ou básico reage com o analito que é uma base ou um ácido; titulação complexométrica, onde há formação de um composto de coordenação entre um metal e um ligante; titulação redox, onde o titulante é um agente oxidante ou redutor envolvendo uma reação de oxirredução; e titulação por precipitação nos quais os reagentes formam um precipitado. Apesar de suas particularidades e processos diferentes, todas contribuem em comum para a determinação da concentração de uma espécie contida em uma amostra.²⁹

Na titrimetria (clássica ou instrumental), é necessário conhecimento acerca dos processos químicos envolvidos para poder determinar corretamente o ponto final, seja visual ou instrumentalmente. No primeiro caso deve-se conhecer bem os indicadores utilizados, saber sua composição e de que forma ele se comportará no meio reagente; no segundo caso, deve-se dominar as técnicas requeridas para cada equipamento, além de

realizar calibrações e preparos de amostras sempre que necessário. Em ambos os casos as técnicas volumétricas envolvem habilidades operacionais que exigem treinamento e cuidados, tais como o preparo e padronização de soluções, leituras corretas de volume, realização de diluição e transferência quantitativa de amostras.³⁰

Os métodos clássicos possuem suas limitações, mas quando são utilizados de forma correta, podem apresentar elevada precisão e exatidão e atingir resultados semelhantes aos métodos instrumentais, sem a necessidade de equipamentos caros e sofisticados.³¹ Porém, o avanço da tecnologia, especialmente eletrônica e informática deu aos métodos instrumentais maiores destaques nos laboratórios de pesquisa e controle de qualidade, deixando as técnicas clássicas em um ritmo menos intenso.²⁸

Tanto os métodos clássicos quanto os instrumentais têm seu lugar na análise química e são escolhidos com base nas necessidades específicas da análise, na precisão desejada, na sensibilidade, na disponibilidade de recursos e em outros fatores. Os métodos instrumentais são geralmente preferidos nos laboratórios quando alta precisão, automação e sensibilidade são necessárias, enquanto os métodos clássicos ainda são relevantes em situações onde a simplicidade e o custo são considerações importantes.

A volumetria é considerada uma técnica básica de análises e por isso ainda assim é usada em vários setores. Atualmente, vinícolas comerciais deixam de adquirir equipamentos caros e que necessitam de pessoal especializado para utilizar a titulação como uma técnica comum para regular o teor de dióxido de enxofre e controlar o crescimento microbiano em vinhos.³²

O monitoramento da acidez de biodiesel também é feito empregando a titulação, sendo calculado o quanto de base é necessário aplicar em uma amostra vegetal. Esse controle é importante, pois a alteração do valor de acidez durante o período de estocagem do produto indica a presença de água, o que promove a hidrólise do biodiesel e resulta em ácidos graxos livres.³³

A titrimetria é reconhecida como um método de referência para controle de qualidade nas farmacopeias, o que justifica sua extensa aplicação até os dias atuais. Diversas aplicações dessa técnica para a determinação de diferentes insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Aplicações selecionadas de diversas titrimetrias para determinar insumos farmacêuticos e formulações.³⁴

Titulação	IFA / formulação	Referência
Titulação ácido-base aquosa	Ibuprofeno, naproxeno	35
Titulação de óxido-redução	Captopril, paracetamol, ácido ascórbico	36,37
Titulação complexométrica	Óxido de Zinco	38
Titulação de precipitação/argentométrica	Ranitidina	39
Titulação ácido-base não aquosa	Sildenafil	40
Titulação Karl Fischer	Determinação de água em formulações farmacêuticas	41
Análise Gravimétrica	Determinação de bismuto em subsalicilato de bismuto	42

Autor: TALEUZZAMAN, M (2017), adaptado.

Em 1997, a AOAC (“*Association of Official Analytical Chemists*”), uma organização internacional especializada em validar e aprovar métodos químicos para a análise de alimentos, medicamentos e produtos agrícolas, realizou um levantamento abrangente de dados, na *16ª Edição dos Métodos Oficiais de Análises da AOAC*, para indicar qual a aplicabilidade da volumetria nessa época. Essa edição possui um conjunto de 2036 métodos, dos quais 336 utilizavam a titulação volumétrica para a quantificação do analito, o que representa 17% do total.²⁸

2.2. Condutometria (direta e titulação condutométrica)

Os métodos eletroanalíticos se baseiam nas medidas das propriedades elétricas da solução do analito⁴³, dentre esses métodos estão: a eletrogravimetria, coulometria, condutometria, potenciometria, polarografia, amperometria e voltametria.⁴⁴

A condutometria é uma técnica analítica que se fundamenta na medida da condutividade de uma solução iônica, que varia de acordo com a presença e a mobilidade dos ânions e cátions presentes no meio. Diferentemente da titulação potenciométrica, a condutometria não requer análises na região do ponto estequiométrico. Essa técnica é classificada como não-interfacial, pois as reações ocorrem dentro da solução, não na superfície do eletrodo. Essa característica confere à condutometria uma vantagem em relação à titulação potenciométrica.⁴⁵

Determina-se a condutância de uma solução pela medida da resistência entre dois eletrodos em uma célula com geometria bem definida. Ao aplicar um potencial em uma solução, os íons são acelerados em direção ao eletrodo de carga oposta com velocidade

de migração que obedece a Lei de Ohm, com corrente i diretamente proporcional à força eletromotriz E e inversamente proporcional à resistência R do meio:

$$i = E / R \quad (\text{Ampere, A})$$

Existe uma relação entre a resistência da célula e suas dimensões. Para um condutor uniforme sua resistência R é diretamente proporcional do seu comprimento l (cm) e à resistência específica do material ρ (Ω cm) e inversamente proporcional à área da seção transversal A (cm²).

$$R = \rho (l/A) \quad (\text{ohm, } \Omega)$$

Sendo assim, a condutância de um material é dada pelo inverso da resistência em unidades de siemens (S). A equação abaixo ilustra essa relação:

$$L = 1/R = A/(\rho l) \quad (\text{siemens, S})$$

Dessa relação surge a grandeza k (inverso da resistência específica ρ) que é a condutância específica, ou condutividade, sendo expressa em Siemens por centímetro (S cm⁻¹). Ela é definida em função da resistividade e pode ser obtida ao calibrar a célula condutométrica.⁴⁶

$$k = 1 / \rho \quad (\text{S cm}^{-1})$$

$$L = k (A/l) \quad (\text{siemens, S})$$

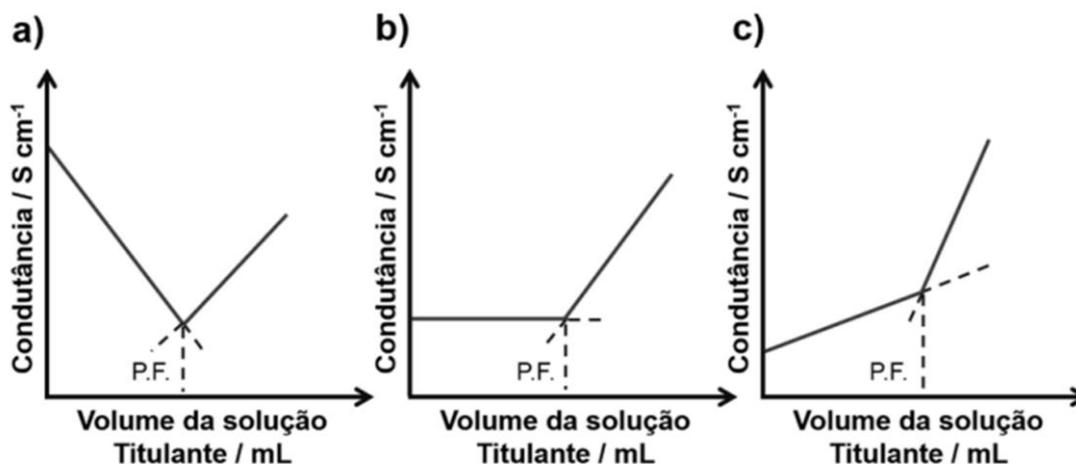
Quanto maior a condutividade elétrica de uma solução maior é a capacidade dessa em conduzir corrente elétrica. Sendo assim, está relacionada diretamente com a concentração da solução de um eletrólito. Para eletrólitos fortes há um grande aumento da condutividade com o aumento da concentração e para eletrólitos fracos k aumenta gradualmente com o aumento da concentração.

A condutometria pode ser dividida em dois tipos: condutometria direta e titulação condutométrica. A condutometria direta estabelece uma relação entre a condutividade com a concentração do eletrólito. No entanto, sua aplicação na análise quantitativa é limitada devido à falta de especificidade na medição da condutância. Essa técnica é mais adequada para analisar misturas binárias compostas por água e um eletrólito, bem como para determinar a concentração total de misturas de eletrólitos com concentrações aproximadamente uniformes. A titulação condutométrica registra as variações na condutância decorrente das mudanças na concentração das espécies iônicas no curso da titulação. A partir desses registros pode-se gerar uma curva, onde a descontinuidade nela contida assinala o ponto final da reação.

As curvas características da titulação condutométrica possuem formatos devido a diferença da condutância iônica das espécies. O primeiro ramo da curva indica o consumo

da solução à medida que as espécies iônicas do titulante são adicionadas. A variação da condutância é maior quando há uma diferença significativa nas condutividades individuais das espécies. A segunda parte da curva representa o excesso do titulante, quando todo titulado já foi consumido, o que resulta em um aumento da condutância⁴⁶. Durante a titulação condutométrica, podem ocorrer três situações distintas, como ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Tipos de curvas de titulações condutométricas.⁴⁷



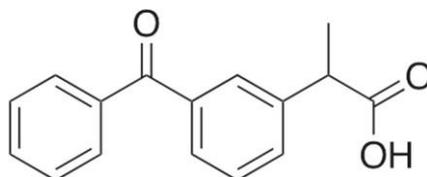
Em a) a condutância decresce até o P.F. quando os íons da amostra apresentar maior mobilidade que os íons do titulante. Em b) a mobilidade dos íons do titulante e do titulado são praticamente iguais, deixando a condutância constante. E em c) há o aumento da condutância quando os íons da mostra possuem menor mobilidade que os íons do titulante.⁴⁷

A instrumentação simples e de baixo custo permite que a condutometria seja empregada nas análises de rotina de diversos laboratórios, inclusive os que realizam a determinação de fármacos, uma vez que a titrimetria é considerada um método oficial pela Farmacopéia Brasileira para a quantificação de diversos IFAs.⁴⁸ Alguns exemplos do emprego de titulações condutométricas realizadas nos últimos anos podem ser encontrados na literatura, que empregaram a titulação condutométrica para a determinação de metilsulfato de tiemônio, cloridrato de alizaprida, maleato de trimebutina usando rosa de bengala e ácido fosfotungstico.⁴⁹ Em outro estudo foi desenvolvido um método condutométrico para a determinação de dropropizina e cloridrato de tizanidina em seu estado puro e em formulações farmacêuticas, obtendo sucesso em seus resultados quantitativos.⁵⁰

2.3. Cetoprofeno

O cetoprofeno (ácido 3-benzoil- α -metilbenzenoacético), mostrado na figura 2, foi sintetizado em 1967 e introduzido ao mercado em 1973 na França e no Reino Unido.⁵¹

Figura 2 - Estrutura química do cetoprofeno.



É um ácido fraco, que apresenta um átomo de carbono quiral na cadeia lateral do ácido propiônico⁵², sua estrutura resulta de dois enantiômeros, R e S. Estudos demonstram que o S-cetoprofeno produz efeitos analgésicos eficazes e é o maior responsável pelo efeito anti-inflamatório. Atualmente, o cetoprofeno é comercializado como uma mistura racêmica de R e S enantiômeros.⁵³

Seu mecanismo de ação se dá por meio do bloqueio da enzima ciclooxygenase (COX) de forma não seletiva. O medicamento inibe a COX 1, responsável pela síntese de prostaglandinas com funções fisiológicas, e a COX 2 responsável pela síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias no local da inflamação.⁵⁴

O cetoprofeno é um dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) que apresentam maior eficácia, pois além de inibir a prostaglandina, também ativa o mecanismo serotoninérgico, liberando serotonina.⁵⁵ Sendo assim, hoje já é comprovado superioridade em relação a outros AINES para o tratamento também de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e Parkinson.⁵⁶

O cetoprofeno vem sendo usado no tratamento de osteoartrite, artrite reumatoide, cólicas menstruais, espondilite anquilosante e para mais uma série de doenças inflamatórias agudas e crônicas. Para um medicamento como esse, de tão amplo uso e de fácil acesso no mercado, devem ser desenvolvidos métodos simples de baixo custo e livre de interferências para a sua determinação, para que assim se mantenha sua qualidade. Com isso pode-se gerar também metodologias capazes de colaborar com os órgãos de fiscalização responsáveis pela inspeção desse medicamento.

Através de uma revisão da literatura foi verificado que existem diferentes técnicas para determinação de cetoprofeno em comprimidos, capsula, ampola injetável, gel e plasma humano, sendo que HPLC é o predominante. Na tabela 2 são apresentados os métodos analíticos utilizados.

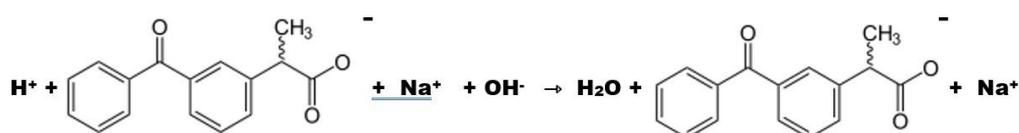
Tabela 2 – Métodos analíticos selecionados para determinação de cetoprofeno.

Método	Forma da amostra	Referência
Espectrofotometria	Comprimidos, cápsula e gel	57
CLAE	Gel, sangue, urina, plasma humano, cápsula	58
RP-CLAE	Plasma humano	59
CLAE e injeção em fluxo	Gel, injetável	60
Espectrofotometria UV-Vis	Comprimido, cápsula	61
Espectrofotometria cinética	Comprimido, capsula, injetável, suspensão, supositório	62
Injeção em fluxo	Capsula, urina	63
Cromatografia eletrocínica	Gel	64
Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas (CLAE-EM)	Microdiálise dérmica humana	65
Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS)	Plasma humano	66
Cromatografia em fase gasosa com detector por ionização de chama (GC-FID)	Soro humano	67
Cromatografia líquida com fonte de ionização à pressão atmosférica (LC-APCI/MS)	Comprimido, cápsula	68

Fonte: adaptado do autor JAMUR, J, et al.²¹

No método condutométrico, todos os íons presentes contribuirão para a condutividade elétrica da solução. Antes do ponto de equivalência, acontece a substituição gradual do próton H^+ do fármaco pelo cátion do titulante enquanto a quantidade de cetoprofeno desprotonado permanece inalterada. Após o ponto de equivalência o excesso do titulante provoca o aumento da condutância.⁴⁶

Figura 3- Reação de neutralização do cetoprofeno e hidróxido de sódio.



Nesta titulação ocorre uma reação de neutralização, ácido (Cetoprofeno) e base (NaOH) reagem e formam água e sal. Nas curvas de titulação espera-se que primeiramente predomine o efeito do decréscimo da concentração de H^+ , tendo uma queda na condutividade até um valor mínimo. Com a neutralização de H^+ o sinal resulta estabilizado e a formação do sal leva a uma elevação linear da condutância, sendo que o posterior excesso de NaOH gera um intenso incremento de sinal.

2.4. Química Verde

A Química Verde tem recebido uma atenção significativa nos últimos anos, tanto na mídia nacional quanto internacional, além de despertar interesse entre autoridades e líderes governamentais preocupados com questões relacionadas à degradação e preservação do meio ambiente. Essa abordagem surge em 1991, quando a Agência de Proteção Ambiental norte-americana EPA (*“Environmental Protection Agency”*) lançou um programa intitulado *“Rotas Sintéticas Alternativas para Prevenção de Poluição”*, no qual foram financiados projetos de pesquisa voltados para a prevenção da poluição em processos sintéticos.⁶⁹

Ao longo dos anos outras iniciativas colocaram a química verde como uma necessidade para os desenvolvimentos tecnológicos sustentáveis. Em 1993 grupos acadêmicos envolvidos com química e ambiente se reuniram na Itália estabelecendo o consórcio Universitário Química para o Ambiente (INCA), a partir daí anualmente jovens químicos de diversos países se reúnem e discutem tal pauta. Em 1995 instituiu um programa de premiação *“The Presidential Green Chemistry Challenge”* onde anualmente são premiados trabalhos que reduzam a produção de resíduos na indústria e que possam vir a ser implementados nas mesmas.⁶⁹

Dentre os diversos conceitos encontrados para a Química Verde, a *United States Environmental Protection Agency* (US EPA) a define como *“o design de produtos químicos e processos que reduzem ou eliminam o uso ou geração de substâncias perigosas. Químicas verde se aplica ao longo do ciclo de vida de um produto químico, incluindo a sua concepção, fabricação, utilização e descarte”*⁷⁰. Ela é fundamentada em doze princípios e visa ser estabelecida em todos os projetos científicos e indústrias químicas que pretendam preservar o meio ambiente.

- 2.4.1. Prevenção
- 2.4.2. Economia de átomos
- 2.4.3. Síntese de produtos menos perigosos

-
- 2.4.4. Desenvolvimento de compostos seguros
 - 2.4.5. Solventes e auxiliares mais seguros
 - 2.4.6. Busca pela eficiência de energia
 - 2.4.7. Uso de fontes renováveis de matéria-prima
 - 2.4.8. Evitar a formação de derivados
 - 2.4.9. Catálise
 - 2.4.10. Desenvolvimento de compostos degradáveis
 - 2.4.11. Análise em tempo real para a prevenção da poluição
 - 2.4.12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes

Adotar princípios de desenvolvimento sustentável é uma estratégia interessante para empresas e laboratórios, tanto para a melhoria da qualidade de vida e do ambiente natural, como para o aumento da competitividade da indústria. Ao monitorar efetivamente e conseguir realizar o controle de despejos no ar, água e sólidos provenientes de processos industriais, as empresas se sobressairiam em relação aos seus concorrentes e seus competidores seriam pressionados a realizarem as mesmas medidas futuramente. A adoção antecipada coloca empresas em posições confortáveis no mercado, dado que a sustentabilidade será sempre um componente importante no desenvolvimento.⁷¹

Em 2011 foi feito um levantamento entre 20 empresas que utilizam substâncias químicas em seus processos mostrando quais suas medidas de prevenção e redução da utilização de produtos tóxicos. As empresas selecionadas são dos Estados Unidos e da Europa e foram recomendadas com base em agências reguladoras e organizações não governamentais focadas na proteção da saúde humana e ambiental em produtos químicos contaminantes. Nos resultados obtidos, foi identificado que 18 empresas desenvolveram listas de substâncias restritas para seus fornecedores, que deveriam assinar um acordo declarando que cumpririam essas restrições. Além disso, 12 companhias realizaram testes e auditorias, muitas vezes terceirizando laboratórios para verificar a presença de determinados produtos químicos nas amostras fornecidas pelos seus fornecedores. Outras 6 companhias exigiam que seus fornecedores tivessem total transparência em relação aos materiais utilizados, declarando quais substâncias químicas estavam presentes em seus produtos. Além disso 17 companhias identificavam e definiam os produtos considerados de maior risco, buscando substituí-los por outros de menor risco. Um total de 14 companhias colaboravam juntamente com seus fornecedores para encontrar substitutos seguros para produtos químicos de alto risco. Outras 6 companhias avaliavam se os

fornecedores adotavam medidas adequadas em relação ao uso de produtos químicos, a fim de tomar decisões sobre futuros contratos. Também foi observado que 13 companhias desenvolveram um banco de dados contendo informações sobre todos os produtos químicos utilizados em seus produtos. Por fim, 8 companhias avaliavam o risco associado aos produtos químicos críticos utilizados em suas operações.⁷²

2.5. Validação de métodos analíticos

Dentre as várias definições que a compreendem, pode-se dizer que a validação de métodos analíticos é “o processo que estabelece, por estudos laboratoriais, que as características de desempenho do método atendem aos requisitos para as aplicações analíticas pretendidas”.⁷³ Sendo assim, ela certifica que os métodos que os laboratórios utilizam geram dados confiáveis e adequados para a sua aplicação a partir de uma exaustiva compilação de parâmetros pré-estabelecidos. Ao avaliar esses parâmetros, pode-se garantir que o método analítico utilizado é confiável, preciso e adequado para as aplicações pretendidas, fornecendo resultados confiáveis e de alta qualidade. Os parâmetros escolhidos para este trabalho são discutidos a seguir e compreendem a linearidade, limite de detecção, exatidão, precisão e robustez.

2.5.1. Linearidade

É a capacidade do método em fornecer respostas que dependem das concentrações do analito na amostra, exibindo uma relação linear dentro de um intervalo especificado. Para a validação desse parâmetro deve-se realizar no mínimo cinco análises com concentrações diferentes da substância de referência e em triplicata, no mínimo. Os cálculos são feitos a partir dos valores das concentrações reais e das respostas analíticas individuais.⁷⁴ Com os dados obtidos é construída uma reta relacionando no eixo **x** as concentrações utilizadas e em **y** os seus respectivos valores medidos. Para uma técnica instrumental que utiliza curva de calibração a linearidade é descrita pela equação da reta:

$$y = a + bx$$

Onde: **y** é a resposta medida, **x** é a concentração, **a** é a interseção com o eixo **y** e **b** é a inclinação da curva analítica.

O valor do coeficiente de correlação (**R**) indica o ajuste do pontos experimentais com a curva, verificando se existe uma relação linear entre as variáveis. Pela ANVISA⁷⁵ esse valor deve ser acima de 0,99, no caso do INMETRO⁷⁶ ou 0,90.

2.5.2. Limite de detecção (LD)

É a menor quantidade de analito presente na amostra que o método pode perceber em condições experimentais estabelecidas. É estimado por meio de soluções conhecidas e os resultados analisados de diferentes formas, como por método visual: adiciona-se concentrações conhecidas da substância à matriz até conseguir diferenciar ruído e sinal analítico pela visualização da menor concentração; método relação sinal-ruído: utilizado quando a linha base (quando há ausência do analito) encontra leves desvios, apresentando ruídos, faz-se a comparação dos sinais da amostra de baixas concentrações conhecidas e um branco, encontrando a mínima concentração que se consegue detectar; e método baseado em parâmetros da curva analítica: feita a partir da construção de curva analítica utilizando a matriz com o analito na concentração próxima ao limite de detecção.⁷⁷ É representado pela equação:

$$LD = 3,3 \times \frac{s}{S}$$

Onde: s é a estimativa do desvio padrão da resposta e S é a inclinação ou coeficiente angular da curva analítica.

2.5.3. Exatidão

Qualidade do método em obter respostas analíticas próximas a um valor determinado (valor teórico também chamado de valor verdadeiro), é obtida avaliando os valores dos resultados da amostra e comparando com o valor de referência. Para comprovar que o método é exato deve ser feito no mínimo nove determinações, em três concentrações: baixa, média e alta, em triplicata cada uma e o preparo da amostra feito de forma independente.⁷⁵ O cálculo para a recuperação (R) é feito utilizando a seguinte equação:

$$R(\%) = \frac{(m_1 - m_2)}{m_1} \times 100$$

Onde: m_1 corresponde a massa teórica do analito; m_2 corresponde a massa real do analito na amostra.

2.5.4. Precisão

Capacidade do método de fornecer respostas analíticas próximas entre si ao realizar ensaios independentes repetidos com as mesmas amostras ou amostras semelhantes.⁷⁴ Os ensaios são divididos em três, são a repetibilidade, precisão intermediária e a reprodutibilidade.

Repetibilidade

Para avaliar a precisão segundo a repetibilidade, se considera medições sucessivas que foram realizadas em um mesmo laboratório, em um curto intervalo de tempo, utilizando os mesmos equipamentos e pelo mesmo analista em uma única corrida analítica.⁷⁸ Quanto maior o número de amostras, melhor será o resultado. O INMETRO aconselha no mínimo seis replicatas por nível de concentração para a verificação.⁷⁹

Precisão intermediária

Na precisão intermediária se avalia a consistência dos resultados obtidos em um único laboratório ao longo do tempo, realizando análises em dias diferentes. Essa abordagem permite verificar como o método lida com as variações intrínsecas do laboratório e se os resultados são consistentes ao longo do tempo.⁸⁰

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade é avaliada ao analisar as mesmas amostras em laboratórios diferentes, levando em consideração as variações nos equipamentos utilizados. A comparação dos resultados obtidos em diferentes laboratórios indica o quão reprodutível é o método, ou seja, se ele é capaz de fornecer resultados consistentes independente do laboratório em que é realizado.⁸⁰

2.5.5. Robustez

A robustez indica a capacidade do método de resistir a variações propositalmente nas condições analíticas usuais, mantendo sua confiabilidade. Quanto maior a robustez maior a confiança na precisão do método.⁷⁶ Para avaliar a robustez na titulação, você pode realizar experimentos controlados, variando deliberadamente algumas condições-chave enquanto mantém outras constantes, como por exemplo, utilizar diferentes buretas para realizar a análise⁸¹, modificar a velocidade de agitação, dos incrementos de titulante ou as quantidades de solvente para diluição⁷⁸. Assim, avalia-se todas essas condições de análise e verifica-se se produz efeitos positivos ou negativos sobre os resultados.

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais

O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de métodos analíticos com alta precisão, baixo custo e de acordo com os princípios da Química Verde para a determinação do fármaco Cetoprofeno em medicamentos, empregando a titulação condutométrica.

3.2. Específicos

Avaliar métodos analíticos para a determinação do Cetoprofeno em medicamentos.

Desenvolver métodos analíticos para a determinação do Cetoprofeno em medicamentos.

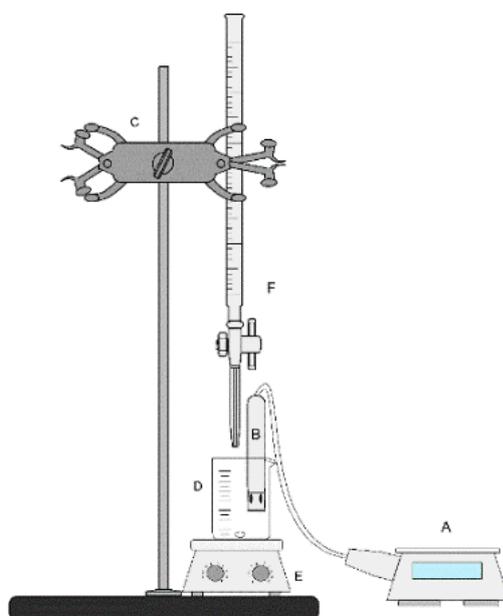
Realizar a validação dos métodos desenvolvidos para a aplicação do controle de qualidade de medicamentos, de referência, similares ou genéricos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais, reagentes, padrões e equipamentos

O sistema de titulação condutométrica utilizado nos experimentos é apresentado na figura 4. Ele consiste em um condutivímetro (30107-03-BI, ION) com uma célula de condutividade de 2 eletrodos (constante 0,1), um agitador magnético e uma bureta (25 mL) suspensa por meio de um suporte e garra. No mesmo sistema é utilizado uma placa de agitação magnética para auxiliar na homogeneização da solução durante a titulação. Demais matérias típicas da rotina de laboratório foram utilizados para a realização do trabalho, como béquer, proveta, balão volumétrico, micropipeta, almofariz e pistilo, balança analítica, entre outros.

Figura 4- Configuração para a titulação condutométrica. a) condutivímetro, b) célula de condutividade, c) suporte universal e garra, d) Becker com a solução de amostra, e) placa de agitação magnética, f) bureta. Figura criada no ACD/ChemSketch Freeware.



Todas as soluções utilizadas foram preparadas a partir de reagentes de grau analítico e com água destilada preparada diariamente no laboratório. As soluções dos titulantes trabalhados (NaOH, KOH e LiOH) foram preparadas pela dissolução do sólido em água e padronizados por meio da titulação condutométrica, utilizando biftalato de potássio como padrão primário.

O procedimento para preparar a solução de NaOH com concentração de 1 mol/L foi feita em algumas etapas. Inicialmente foram pesados 20 g de NaOH sólido em um bécker e foi dissolvido em água destilada. A solução resultante foi transferida quantitativamente para um balão volumétrico de 500 mL, tomando o cuidado de lavar

completamente o bécker para garantir a transferência completa. O volume no balão foi completado até a marca do menisco com água destilada e o recipiente foi fechado e suavemente agitado para a homogeneização da solução.

Após o preparo da solução de NaOH, procedemos com a sua padronização. Para isso, foram pesados 1 g de biftalato de potássio em um bécker, adicionados 50 mL de água destilada e agitada a solução até a dissolução completa. A padronização ocorreu por meio de uma titulação condutométrica, onde o NaOH foi usado como titulante e a solução de biftalato de potássio atuou como titulado. O titulante foi adicionado em incrementos de 0,5 mL e a descontinuidade na curva gerada indicou o ponto de equivalência. A partir de cálculos matemáticos baseados no volume de titulante utilizado, foi determinado o valor da concentração real da solução de NaOH.

Tendo esse valor, foi feita diluições da solução para alcançar as concentrações desejadas, calculando previamente o volume necessário para tomar da solução concentrada. Por exemplo, para preparar a solução de NaOH 0,0017 mol/L, foi pipetado, com o auxílio de uma pipeta volumétrica cerca de 8,5 mL da solução de 1 mol/L para um balão de 500 mL e completado o volume até o menisco com água destilada.

4.2. Preparo da amostra

Inicialmente foram pesados individualmente 20 comprimidos de 100 mg de cetoprofeno, que tiveram sua massa média calculada e, em seguida, foram triturados. Para cada análise de cetoprofeno foram pesados cerca de 0,2000 g de medicamento em um Becker e adicionados 50 mL de água destilada. Essa solução foi colocada sob agitação com o uso de um agitador magnético até que boa parte do sólido fosse dissolvido. O solvente utilizado foi apenas a água destilada, eliminando o uso de álcool etílico. Comprimidos dos medicamentos contendo 100 mg cetoprofeno foram adquiridos nas farmácias locais e usados no desenvolvimento do método e validação, assim como as cápsulas contendo 50 mg de cetoprofeno, ambos genéricos do laboratório Medley. Esses valores foram alcançados através de otimizações feitas durante a pesquisa.

4.3. Procedimento geral para o desenvolvimento do método

Após o preparo da amostra a titulação foi realizada diretamente no sistema condutométrico apresentado na figura 4, usando como titulante a solução NaOH 0,0170 mol L⁻¹. O titulante foi adicionado em intervalos de 1 mL e a condutividade correspondente foi registrada a cada adição. Da mesma forma do preparo da amostra, este valor de concentração foi escolhido através de testes prévios durante a pesquisa.

Em toda a titulação condutométrica é aplicada a correção da condutividade causada pela diluição através 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 de solução; V_t = volume adicionado de titulante.

Os dados foram registrados em uma planilha do Excel e, adicionalmente, foi empregado o software Origin para gerar os gráficos e realização dos cálculos. Os dados da seção linear antes e depois do ponto de equivalência foram ajustados para uma reta e as equações obtidas foram comparadas para se obter o volume do ponto de equivalência, que é definido pela interseção destas curvas, com este valor foram realizados os cálculos de concentração do fármaco. Para a comparação do método foi realizada a titulação colorimétrica, procedimento indicado na farmacopeia Americana.

No desenvolvimento do método, inicialmente foi feito um estudo para identificar o ponto de equivalência e avaliar a precisão da quantificação. Em seguida, foi avaliado o solvente e o hidróxido usado como titulante, bem como a sua concentração. Durante estes testes, o objetivo era encontrar as melhores condições, levando em consideração fatores como tempo, custo, sustentabilidade e a nitidez das curvas obtidas para a análise dos resultados. Esses parâmetros foram testados individualmente, e as condições otimizadas foram selecionadas para serem usadas nos ensaios posteriores.

4.4. Titulação Miniaturizada

O procedimento foi realizado de maneira similar a titulação com a bureta convencional, mas empregando uma micropipeta para os incrementos do titulante e adequando as quantidades para diminuir a escala do experimento em geral. A amostra foi preparada pesando 0,0500 g do medicamento e dissolvendo-o em 20 mL de água destilada. A titulação foi realizada adicionando incrementos em intervalos de 100 μ L do titulante NaOH 0,065 mol L⁻¹.

4.5. Validação

Com o método desenvolvido foi realizada a validação selecionando a linearidade, limite de detecção, exatidão, precisão e robustez para os testes.

4.5.1. Linearidade

Foram preparadas as soluções do medicamento em 5 concentrações diferentes, 25,

50, 100, 150 e 200% da massa utilizada no método (0,2000 g), que correspondem de 15 mg a 130 mg de Cetoprofeno. Em seguida foi realizada a titulação em triplicata para cada concentração escolhida. A linearidade foi analisada calculando o coeficiente de determinação (R^2) da curva obtida pelo gráfico tamanho da amostra (eixo x) versus o volume de titulante consumido (eixo y).

4.5.2. Limite de Detecção

Foi determinado pela análise da curva de linearidade, onde sucessivas medições foram realizadas de valores decrescentes de concentração do analito, até não ser possível detectar respostas com confiança.

4.5.3. Exatidão

Foram realizadas as titulações em triplicata do medicamento com duas diferentes massas de cetoprofeno vendidos comercialmente, 100 mg (comprimido) e 50 mg (cápsula), ambos da mesma marca. A exatidão foi avaliada comparando os valores obtidos com os valores de referência do rótulo de cada medicamento.

4.5.4. Precisão

A precisão do método foi avaliada por meio da repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade. Na repetibilidade, o procedimento foi repetido seis vezes no mesmo laboratório, sob condições semelhantes. A precisão intermediária foi avaliada por meio de triplicatas realizadas em dois dias diferentes, observando a variação dos resultados ao longo do tempo. A reprodutibilidade foi avaliada executando o mesmo procedimento em um laboratório diferente, utilizando equipamentos diferentes dos normalmente utilizados, como o mesmo analista. A precisão foi determinada utilizando o desvio padrão, que mede a dispersão dos resultados em relação à média, e o desvio padrão relativo, que expressa a precisão como porcentagem da média.

4.5.5. Robustez

A titulação foi realizada seguindo o método descrito, mas com algumas variações propositalmente nos parâmetros de execução. Para avaliar o impacto dessas variações, o procedimento foi repetido três vezes. Em um dos testes foi utilizado um condutivímetro diferente do habitual, enquanto no outro teste, foi variada a bureta utilizada na titulação.

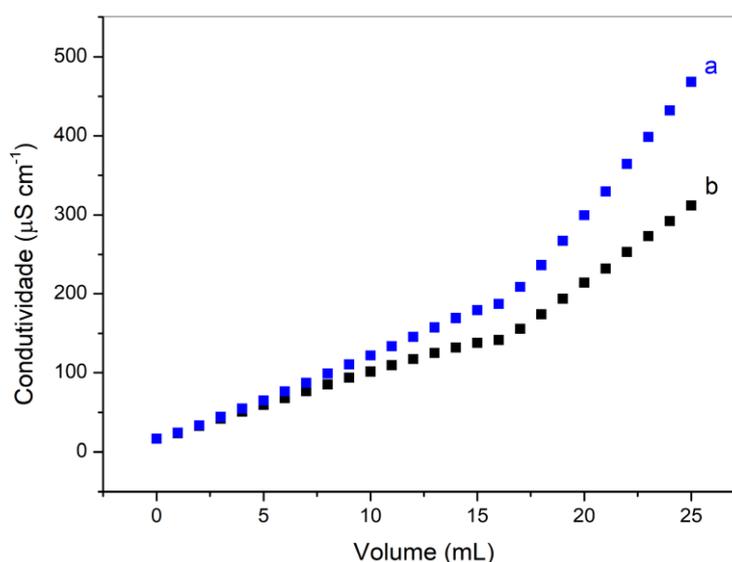
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Desenvolvimento do método

5.1.1. Identificação do ponto de equivalência e avaliação da quantificação

Saber identificar o ponto estequiométrico de uma titulação é de suma importância para se quantificar a substância estudada. Na figura 5 é exibida a curva de titulação condutométrica obtida ao utilizar a massa e solventes recomendados pela Farmacopeia Brasileira para a determinação do Cetoprofeno⁸². Porém, nesse caso, diferentemente do método recomendado com indicador, a condutometria foi empregada para identificar o ponto de equivalência.

Figura 5 – Curvas condutométricas obtidas com titulante NaOH 0,0170 mol L⁻¹, 200 mg de cetoprofeno dissolvidos em uma mistura de água: etanol (50:50). a) condutividade corrigida por diluição, b) condutividade medida.



Na Figura 5 são apresentadas duas curvas, uma com o sinal medido (a), e outra (b), que leva em conta a diluição do medicamento gerada pelo titulante. O formato dessa segunda curva é mais inclinado após o ponto de equivalência, demonstrando ser a mais apropriada para as análises. Na primeira parte da curva analítica obtida observa-se que a titulação começa com uma condutância relativamente baixa, uma vez que a solução possui uma moderada concentração de íons H⁺. A inclinação da primeira parte da curva depende da força do ácido, isto é, é positiva apenas para ácidos muito fracos, como é o caso do medicamento estudado. Os ácidos fracos são pouco dissociados e existem em solução fundamentalmente na sua forma neutra protonada. A condutância aumenta à medida que ocorre a reação de neutralização, que é acompanhada pelo progressivo

aumento das concentrações dos íons Na^+ (provenientes do titulante) e do fármaco desprotonado, formando o sal. Sendo assim, temos um leve aumento da condutância a medida que mais titulante é adicionado, até o ponto de equivalência ser atingido e ocorrer a inflexão da curva. Após esse ponto um pequeno excesso do titulante gera um acentuado aumento da condutividade, efeito relacionado com os íons Na^+ e OH^- que são gradualmente adicionados.

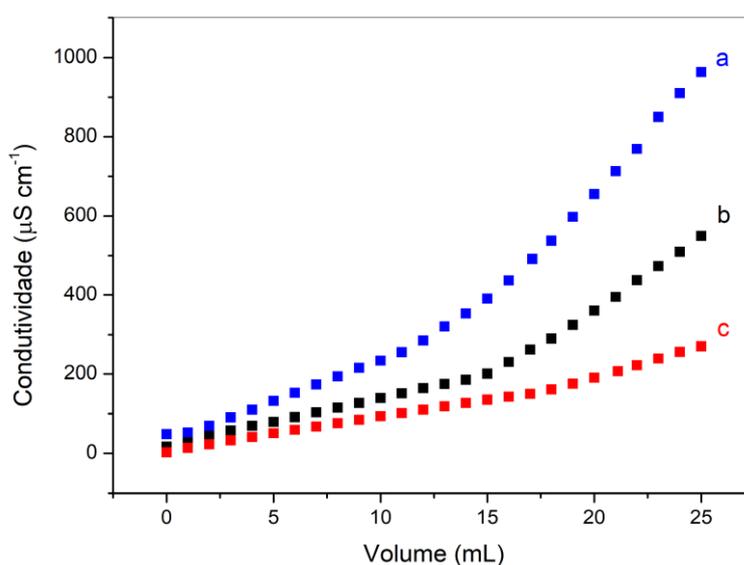
A partir da curva corrigida pela diluição são traçadas duas retas, uma que representa a variação da condutância desde o início da titulação até a descontinuidade da curva e a outra que dá a variação após este ponto. A interseção dos dois segmentos lineares fornece o ponto de equivalência.

Considerando que uma melhor resolução da curva para se fazer a identificação do ponto de equivalência no gráfico é de suma importância para a quantificação do medicamento, fez-se necessário realizar ajustes dessas condições iniciais para que a uma maior precisão seja alcançada.

5.1.2. Avaliação do Solvente

Procurando avaliar a solubilidade do Cetoprofeno e verificar sua resposta na condutividade, foram testadas três condições de solvente. As curvas desse teste são apresentadas na Figura 6.

Figura 6 - Curva de titulação utilizando diferentes solventes. a) água 100%; b) água:etanol 50:50; c) etanol 100%.



É possível observar que, à medida que a proporção de etanol aumenta, tanto a condutividade como a inclinação da curva diminuem após o ponto de equivalência. Essa configuração dificulta a identificação desse ponto, tornando-o menos evidente.

O cetoprofeno possui solubilidade em etanol, mas é praticamente insolúvel em água. Na figura 7 é ilustrada a solução resultante ao utilizar apenas água para dissolver o medicamento. É perceptível que a solução não se encontra homogênea, com partículas sólidas do medicamento ainda presentes. No entanto, o processo de titulação continua normalmente. À medida que adicionamos o titulante, ocorre a reação com as partículas sólidas, que são tituladas. Isso é confirmado pelos resultados obtidos, que demonstram uma maior precisão em relação ao valor de referência quando utilizamos somente água como solvente. Essa abordagem elimina a necessidade de utilizar o solvente orgânico, o etanol, alinhando-se com os princípios da química verde

Figura 7 – Amostra de cetoprofeno ao utilizar água como solvente.



Fonte: os autores.

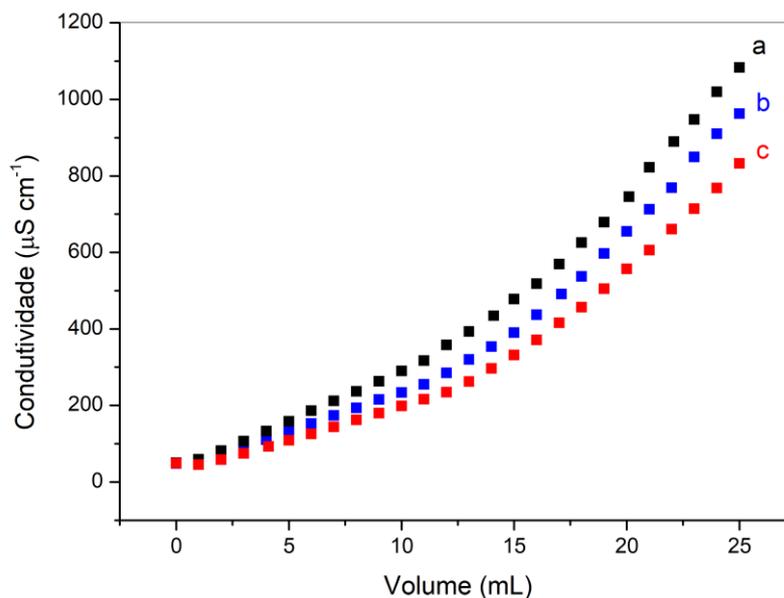
A alteração observada nas curvas de avaliação do solvente influencia na localização do ponto de equivalência. Em consequência disso, nas análises seguintes, optou-se por utilizar apenas água para análise do medicamento.

5.1.3. Escolha do titulante

Para observar qual o melhor titulante para a análise do Cetoprofeno, foram realizados testes utilizando três bases fortes diferentes. Essas bases foram devidamente padronizadas e utilizadas em concentrações aproximadamente iguais. Os resultados são apresentados na Figura 8. Esse teste visa identificar qual titulante proporciona a titulação

mais eficiente para o Cetoprofeno, considerando sua reatividade e características químicas específicas.

Figura 8 - Curva de titulação com diferentes titulantes. a) KOH = 0,0172 mol L⁻¹; b) NaOH = 0,0170 mol L⁻¹; c) LiOH = 0,0173 mol L⁻¹. Solvente: 100% água, massa medicamento: 0,2000 g.



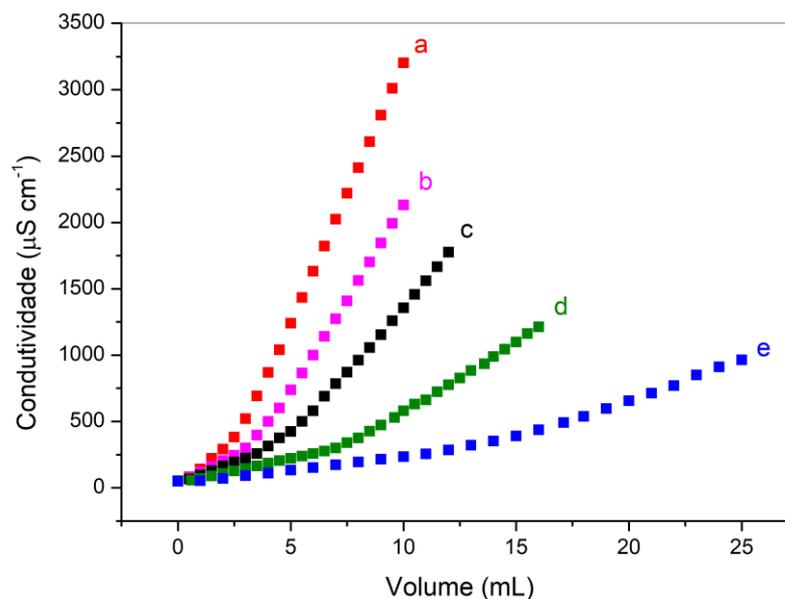
Analisando a Figura 8, é possível observar as tendências apresentadas por cada cátion, que exibem diferenças sutis entre si. O K^+ é o íon de maior raio atômico e de menor mobilidade, o que justifica uma inclinação mais pronunciada da curva após o ponto de equivalência. Por outro lado, o Li^+ , sendo o menor cátion apresentando maior mobilidade, demonstra um discreto aumento da condutância após o PE.

No entanto, como não houve uma variação muito expressiva entre os titulantes testados, decidiu-se continuar utilizando o NaOH nas análises seguintes. Essa escolha foi baseada em sua facilidade de acesso no laboratório e também por ser o titulante recomendado pela Farmacopeia Brasileira.

5.1.4. Escolha da concentração do titulante

A concentração do titulante influencia diretamente nas curvas titulométricas, uma vez que a partir de sua adição o medicamento reagirá, refletindo na condutividade da solução. Com o intuito de observar esse fenômeno, foram preparadas e padronizadas cinco soluções do titulante NaOH com concentrações sequencialmente mais diluídas. Os resultados obtidos são ilustrados na Figura 9.

Figura 9 - Curvas de titulação para diferentes concentrações de titulante de NaOH. a) 0,1010 mol L⁻¹; b) 0,0713 mol L⁻¹; c) 0,0515 mol L⁻¹; d) 0,0304 mol L⁻¹; e) 0,0170 mol L⁻¹. Solvente: 100% água.



Antes de atingir o ponto de equivalência, as curvas apresentam comportamento semelhante, uma vez que dependem apenas da força do ácido, que é o medicamento em análise. As mudanças significativas ocorrem após o PE, uma vez que a força da base utilizada foi variada por meio de diferentes concentrações.

Observa-se que, em concentrações mais altas do titulante, o volume consumido é pequeno, o que resulta em perda de repetibilidade dos resultados. Isso ocorre porque, com altas concentrações, uma pequena quantidade de titulante é necessária para atingir o PE. Por outro lado, quando o titulante é mais diluído, menos íons são adicionados à solução. Assim, o ponto de equivalência ocorre após a adição de um volume maior de titulante, tornando sua identificação na curva de titulação mais perceptível.

Para as curvas de titulação com concentrações de 0,1010 mol L⁻¹ e 0,0713 mol L⁻¹ é difícil visualizar o ponto de equivalência, que ocorre entre 2,5 e 3 mL. Até esse volume, são obtidos apenas alguns poucos pontos, insuficientes para formar uma reta confiável.

No entanto, nas curvas mais diluídas, o PE se torna mais evidente e a reta resultante é mais confiável para a quantificação. A concentração de 0,0170 mol L⁻¹ foi escolhida devido à apresentação da melhor curva, com quantidade suficiente de pontos.

Ao observar a Figura 9, pode-se julgar que a curva apresenta ser muito inclinada para realizar análises matemáticas. No entanto, ao examiná-la separadamente, é possível identificar claramente as acentuações necessárias para obter as duas retas exigidas para os cálculos. Além disso, com essa concentração, o volume de equivalência ocorre

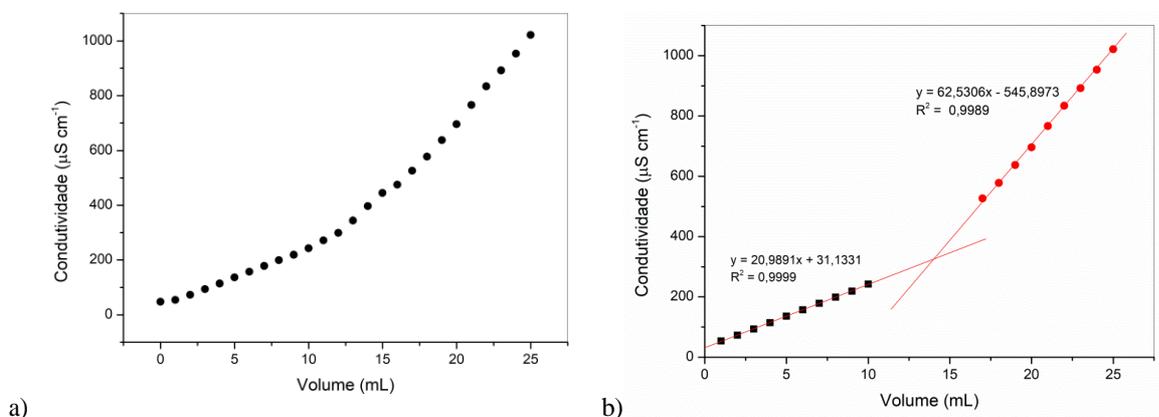
aproximadamente em 14 mL, o que significa que a curva é distribuída de forma quase uniforme ao longo da bureta de 25 mL.

Essa escolha da concentração permitirá uma análise mais precisa e confiável do ponto de equivalência, garantindo uma quantificação adequada do medicamento durante o processo de titulação.

5.1.5. Cálculo da concentração

O ponto de equivalência é determinado pela interseção de duas retas, uma do início da titulação até o PE e outra deste ponto até o final da titulação. Para uma análise mais precisa, são feitos ajustes que envolvem a eliminação de alguns valores próximos ao PE, onde ocorrerem muitas flutuações do sinal. Isso é feito para que o coeficiente de determinação (R^2) se aproxime de um valor próximo a 1, indicando um ajuste adequado aos dados experimentais. A Figura 10 ilustra um exemplo de como as retas são traçadas e, em seguida, como são realizados os cálculos para determinar a concentração.

Figura 10– a) curva condutométrica. b) Retas traçadas para localizar o ponto de equivalência da titulação. Cetoprofeno 100 mg titulado com NaOH 0,0170 mol L⁻¹. Solvente: 100% água, massa de medicamento: 0,2000 g.



Igualando os valores de y é encontrado o valor de x, que é o volume de titulante consumido.

$$20,989x + 31,133 = 62,531x - 545,9$$

$$X = 13,89 \text{ mL}$$

A partir desse valor estima-se a massa de cetoprofeno na quantidade do medicamento analisada (0,2000 g) utilizando a seguinte relação:

$$\text{Massa} = \text{volume equivalência (L)} \times [\text{NaOH}] \left(\frac{\text{mol}}{\text{L}} \right) \times \text{Massa Molar cetoprofeno} \left(\frac{\text{g}}{\text{mol}} \right)$$

$$\text{Massa} = (13,89 \times 10^{-3} \text{ L}) * (0,017 \text{ mol L}^{-1}) * (254,28 \text{ g mol}^{-1})$$

$$\text{Massa} = 0,0604 \text{ g} = 60,4 \text{ mg}$$

O valor obtido representa a quantidade do fármaco presente em 0,2000 g de comprimido, uma massa específica otimizada para realização do método. No entanto, é importante observar que um comprimido típico de cetoprofeno possui uma massa média de 0,3242 g, o que significa que o valor calculado acima ainda não pode ser diretamente comparado com as informações presentes no rótulo do medicamento. Para obter a quantidade exata do fármaco presente em um comprimido individual, podemos utilizar a seguinte relação:

$$\begin{array}{l} \text{massa pesada} \text{ --- } \text{massa de fármaco encontrada} \\ \text{massa de 1 comprimido} \text{ --- } x \text{ (massa do fármaco no comprimido)} \end{array}$$

Substituindo os valores:

$$0,2000 \text{ g} \text{ --- } 0,0604 \text{ g}$$

$$0,3242 \text{ g} \text{ --- } x$$

$$x = 97,91 \text{ mg/comprimido}$$

Essa relação possibilita a análise do medicamento utilizando quantidades reduzidas em comparação à massa total de um comprimido, com o intuito de evitar o desperdício de recursos. Isso é viável ao considerar que o ingrediente ativo está distribuído uniformemente dentro do comprimido.

O valor calculado para um comprimido contendo 100 mg de Cetoprofeno foi de 97,91 mg/comprimido, o que indica uma proximidade considerável em relação às informações do rótulo do medicamento. O erro relativo, calculando em relação à quantidade esperada, foi de 2,09%.

5.2. Validação do método

5.2.1. Linearidade

Para verificar a linearidade do método proposto, foram realizadas titulações em triplicata utilizando massas de medicamento que variaram aproximadamente de cerca de 15 a 130 mg de Cetoprofeno. Essa faixa abrange de 25% a 200 % da massa utilizada no método. Os resultados encontram-se na Tabela 3.

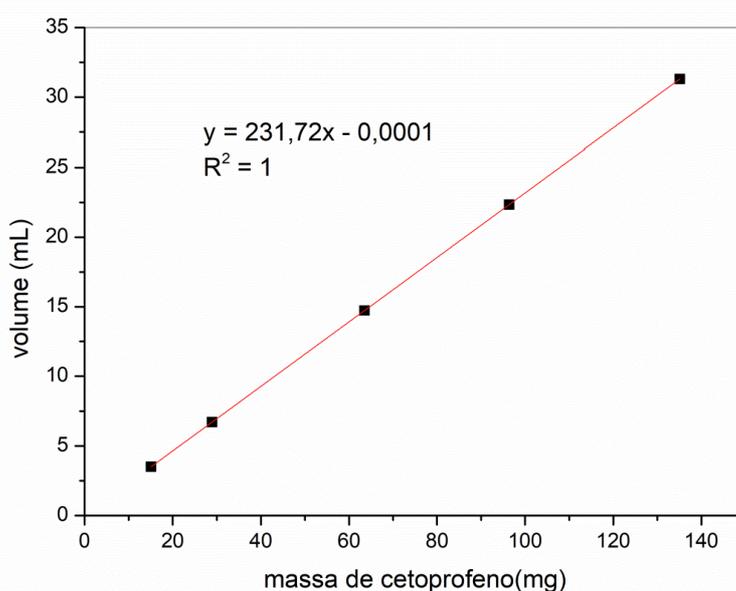
Tabela 3 - valores da titulação para verificar a linearidade.

% de massa*	Massa pesada (g)	Massa de cetoprofeno (mg)	Média (mg)	Ponto de equivalência (mL)	Média (mL)	Desvio Padrão (mL)	Ensaio (%)
25	0,0505	15,308	15,113	3,547	3,502	0,069	97,99
	0,0505	14,767		3,422			94,53
	0,0506	15,263		3,537			97,51
50	0,1002	29,975	28,957	6,946	6,710	0,217	96,71
	0,1000	28,133		6,519			90,95
	0,1003	28,764		6,665			92,71
100	0,2007	61,765	63,530	14,312	14,721	0,428	99,48
	0,2024	63,378		14,686			101,22
	0,2004	65,448		15,166			105,57
150	0,3004	99,925	96,401	23,155	22,338	0,994	107,53
	0,3009	91,627		21,232			98,43
	0,3006	97,652		22,628			105,01
200	0,4002	132,602	135,104	30,726	31,307	0,509	107,11
	0,4022	136,696		31,675			109,87
	0,4044	136,015		31,520			108,73

*porcentagem em relação a massa utilizada no método (0,2000 g).

Com os valores obtidos foi plotado o gráfico de linearidade, considerando a média das concentrações encontradas com a respectiva média dos pontos de equivalência.

Figura 11 - estudo da linearidade do método.



Na Figura 11 é possível observar um aumento linear no consumo de titulante à medida que o massa da amostra aumenta. O coeficiente de correlação obtido foi de $R^2 = 1$, o que indica uma alta correlação entre os valores dentro dessa faixa de trabalho, possibilitando afirmar que o método é linear na faixa de 15 a 130 mg de Cetoprofeno.

5.2.2. Limite de detecção

O limite de detecção foi calculado pela equação abaixo com base na inclinação da curva de linearidade e a média dos desvios de volume de equivalência.

$$\text{LoD} = 3,3 \times \frac{0,443 \text{ mL}}{231,72 \text{ mL mg}^{-1}} = 0,0063 \text{ mg}$$

O resultado reflete a tendência esperada, para pequenas quantidades de amostra, maior a dificuldade para a sua detecção. Porém, como a curva de linearidade não apresentou pontos indesejadas ou fora do padrão esperado, não é possível afirmar com certeza que o valor do limite de detecção calculado seja o mais correto. Para isso é necessário realizar estudos adicionais utilizando concentrações ainda menores de cetoprofeno e observar o comportamento da curva nessa faixa. Isso permitiria uma análise mais abrangente e precisa da capacidade do método em detectar e quantificar concentrações extremamente baixas do analito.

Cabe destacar que o método proposto é indicado para a determinação de cetoprofeno dentro do limite de detecção, não só pela capacidade do equipamento responder a quantidade do analito, mas levando em conta todos os procedimentos realizados.

5.2.3. Exatidão

A avaliação da exatidão do método foi conduzida utilizando comprimidos da mesma marca de cetoprofeno, comercializados em dosagens de 50 mg e 100 mg. Os resultados referentes ao ponto de equivalência e às massas encontradas para cada triplicata de amostra estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – valores de titulação para o estudo da exatidão.

Massa (mg)	Ponto de Equivalência (mL)	Massa encontrada (mg)	Média (mg)	Desvio padrão (mg)
50	7,617	52,203	50,745	1,442
	7,196	49,319		
	7,755	50,714		
100	13,892	98,601	99,760	1,519
	14,039	99,198		
	14,304	101,479		

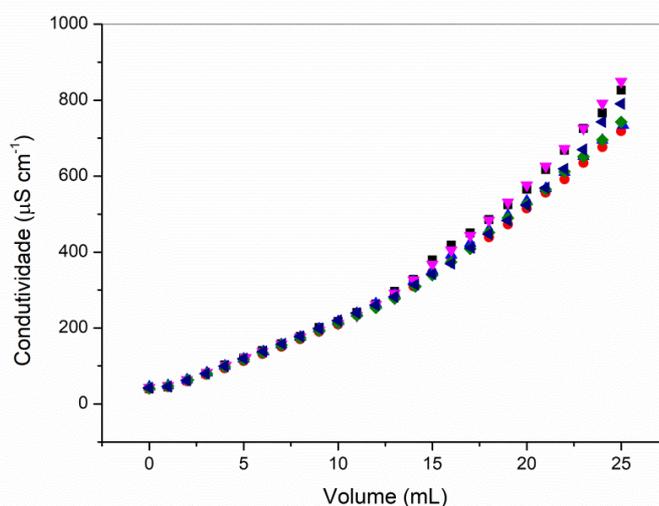
Com a recuperação de 101,49% e 99,76% para as dosagens de 50 mg e 100 mg, respectivamente, o método apresenta uma boa exatidão.

5.2.4. Precisão

Repetibilidade

Foram realizadas seis titulações seguidas da amostra contendo cetoprofeno, utilizando sempre o mesmo procedimento. A Figura 12 exibe as curvas obtidas.

Figura 12 – seis curvas de titulação condutométrica realizadas de acordo com o método.



Pela observação das curvas pode-se notar boa repetibilidade do método, uma vez que elas apresentam uma sobreposição significativa em grande parte da sua extensão.

Os resultados individuais de cada análise e o tratamento dos dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Resultados obtidos para a repetibilidade do método.

Replica	Ponto de Equivalência (mL)	Massa (mg)	Erro relativo (%)
1	14,426	101,730	1,729
2	13,985	98,868	1,132
3	14,097	99,213	0,787
4	13,819	97,594	2,406
5	14,971	105,733	5,733
6	14,600	102,548	2,548
Média	14,316	100,947	2,389
Desvio Padrão	-	2,988	-
Coefficiente de Variação	-	2,960	-

Para esse estudo foi obtida a massa média de 100,947 mg de Cetoprofeno, com intervalo de confiança (95%) de $100,947 \pm 2,391$ mg/comprimido. Esse intervalo de confiança indica que a massa média está estimada dentro dessa faixa com 95% de confiança.

Além disso, foi calculado o desvio padrão da amostra, que foi de 2,988 mg e 2,96% de coeficiente de variação, o que indica que a dispersão dos dados em relação à média é relativamente baixa, corroborando a boa precisão do método.

Precisão intermediária

Os valores obtidos para triplicatas realizadas em dois dias distintos são apresentados nas tabelas 6, juntamente com os testes estatísticos correspondentes. Para a análise comparativa desses dados, utilizou-se o teste t combinado, que é aplicado quando se deseja comparar duas medidas relacionadas ou dependentes entre si.

Tabela 6 – valores da precisão intermediária do método.

	Volume médio (mL)	Concentração média (mg)	Desvio padrão (mg)	Coefficiente de Variação (%)	Erro relativo (%)	Teste t combinado
1º dia	14,147	99,207	1,771	1,785	0,793	1,388
2º dia	14,857	102,095	3,137	3,072	2,095	

Com base nos resultados obtidos, percebe-se uma concordância dos valores medidos em diferentes dias, o que resulta em um valor de t igual a 1,388 com um nível de confiança de 95%. Ao considerar um valor de t crítico igual a 2,776, verifica-se que $t_{\text{calc}} < t_{\text{crit}}$, indicando que o método possui precisão intermediária.

Reprodutibilidade

Foi analisada ao se reproduzir o método empregando materiais ou equipamentos distintos dos usualmente utilizados, mais especificamente a bureta e o condutivímetro. Os resultados obtidos nessas condições são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7– valores da reprodutibilidade do método.

	Volume médio (mL)	Concentração média (mg)	Desvio padrão (mg)	Coefficiente de Variação (%)	Erro relativo (%)	Teste t combinado
Equipamento usual	14,245	99,053	0,581	0,586	0,947	6,165
Equipamentos diferentes	14,354	101,340	0,275	0,271	1,340	

É observada pouca variação entre os resultados, com um pequeno aumento da concentração quando se utiliza equipamentos não habituais. Porém o teste t combinado a 95% de confiança indica que há diferença entre os resultados, levando em conta o desvio padrão de cada uma, uma vez que $t_{\text{calc}} (6,165) > t_{\text{crít}} (2,776)$.

5.2.5. Robustez

Os parâmetros variados para a avaliação da robustez foram a bureta e o condutivímetro. Os dados correspondentes são apresentados nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8– robustez do método utilizando uma bureta diferente.

	Volume médio (mL)	Concentração média (mg)	Desvio padrão (mg)	Coefficiente de Variação (%)	Erro relativo (%)	Teste t combinado
Bureta diferente	14,688	102,462	1,346	1,314	2,462	0,704
Bureta usual	14,550	100,987	3,367	3,334	0,987	

Pelos dados observa-se que a titulação com uma bureta diferente apresenta um desvio padrão menor do que a titulação com uma bureta usual, mas resulta em concentrações ligeiramente maiores do que o esperado. Ao aplicar o teste t combinado a 95% de confiança para comparar a dispersão entre os dados, verifica-se que não há diferença significativa entre eles, uma vez que o valor de t calculado (0,704) é menor que o valor de t crítico (2,776). Isso indica que não há evidência estatística suficiente para afirmar que as duas buretas diferem significativamente em termos de dispersão dos resultados.

Tabela 9- robustez do método utilizando um condutivímetro diferente.

	Volume médio (mL)	Concentração média (mg)	Desvio padrão (mg)	Coefficiente de Variação (%)	Erro relativo (%)	Teste t combinado
Condutivímetro diferente	13,881	97,913	5,311	5,424	2,087	0,633
Condutivímetro usual	14,169	99,936	1,562	1,563	0,064	

Da mesma maneira, ao utilizar um condutivímetro diferente, observamos que os dados obtidos são ligeiramente menores em comparação com o uso do condutivímetro usual. Sendo assim, não há evidência estatística de diferença significativa entre os dados, uma vez que o valor calculado de t (t_{calc}) é menor que o valor crítico de t ($t_{\text{crít}}$), sendo t_{calc} (0,633) < $t_{\text{crít}}$ (2,776). Esses testes indicam que, mesmo em outro laboratório, com equipamentos semelhantes ao utilizados neste estudo, é possível reproduzir o método e obter resultados comparáveis aos obtidos neste trabalho. Isso ressalta a robustez e a transferibilidade do método analítico para outros contextos e reforça a confiabilidades dos resultados obtidos ao realizar toda a validação.

5.3. Comparação de métodos

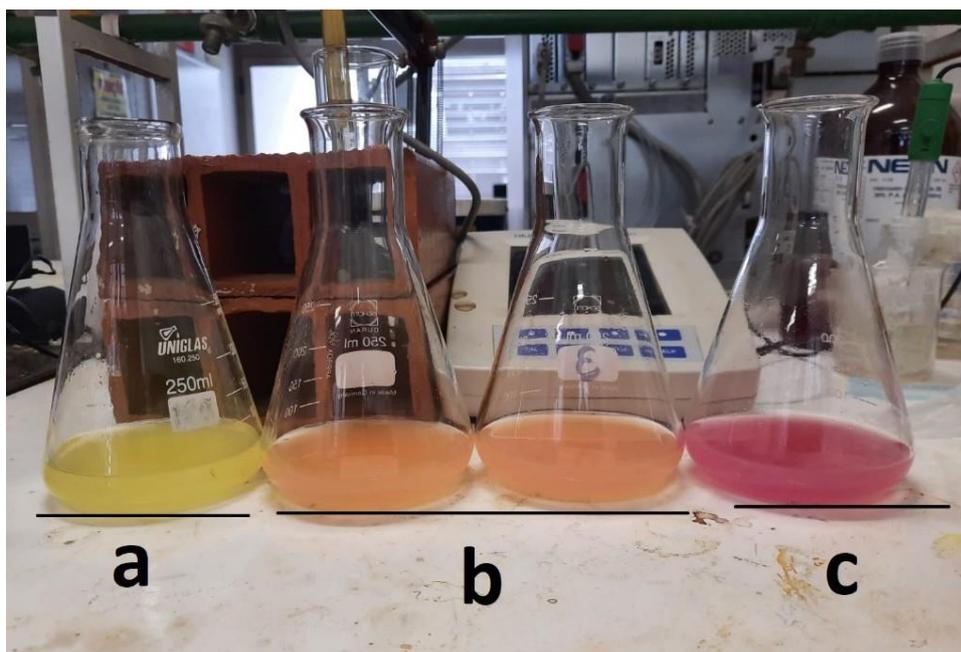
Para a comparação, utilizamos o método recomendado pela Farmacopeia Brasileira, o qual envolve a titulação colorimétrica do Cetoprofeno com o indicador vermelho de fenol para identificar o ponto final. Além disso, utilizamos a mesma massa de cetoprofeno (0,2000 g) que empregamos em nosso próprio método. O titulante utilizado foi NaOH 0,1 mol L⁻¹. A comparação dos dois métodos é apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Comparação dos métodos entre titulação condumétrica e colorimétrica.

Cetoprofeno (mg/comprimido)		
	Detecção condutométrica	Indicador
Intervalo de confiança	100,215 ± 1,1023	101,789 ± 2,3421
Erro relativo (%)	0,21	1,79
Desvio padrão	0,4437	0,9428
Coefficiente de Variação (%)	0,4427	0,9262
PE médio (mL)	14,404	2,55
Teste t combinado	2,617	
Valor de t tabelado	2,776	

O indicador vermelho de fenol é utilizado para observar o ponto final da titulação. Suacor apresenta uma transição gradual do amarelo ao vermelho na faixa de pH entre 6,6 e 8. Acima de 8,1 a solução adquire uma coloração rosa intensa. Na Figura 13 são mostradas as diferentes colorações da solução nas etapas da titulação.

Figura 13 – soluções contendo cetoprofeno e o indicador vermelho de fenol. a) antes do início da titulação; b) no ponto de equivalência; c) após o ponto de equivalência.



Fonte: os autores.

Em (a) temos a solução antes do início da titulação, com uma cor inicial. Em (b), temos a solução no ponto de viragem, onde ocorre a mudança de cor, indicando que o ponto de equivalência foi atingido. Por fim, em (c) temos a solução após a adição do titulante em excesso, evidenciado pela coloração resultante.

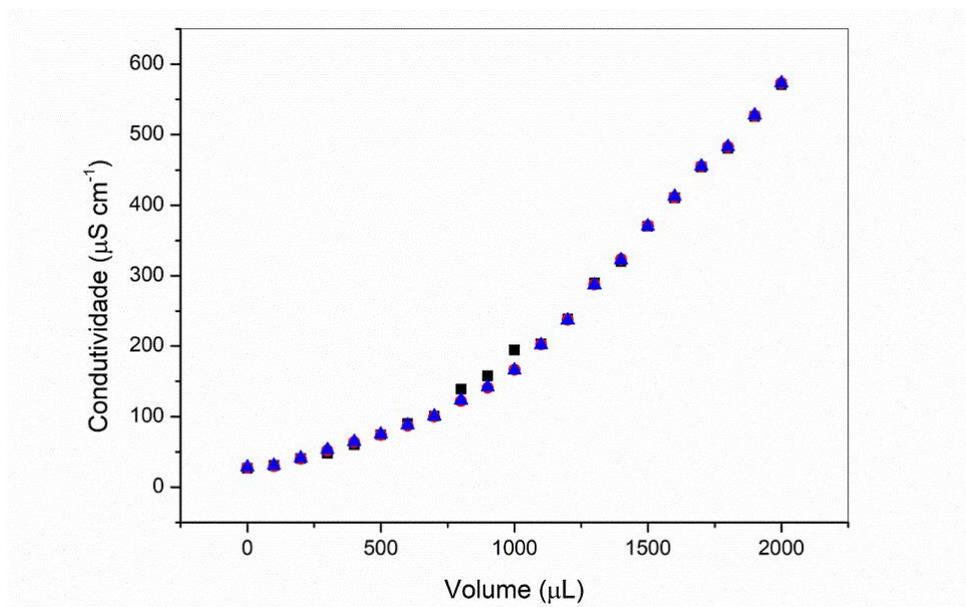
Na titulação colorimétrica, observou-se um desvio de maior valor (0,9428), possivelmente devido à subjetividade inerente a uma titulação com indicador, que depende da percepção do analista para identificar o ponto final. No entanto, apesar disso, há concordância nos resultados obtidos por ambos os métodos, resultando em um valor t igual a 2,617 com um nível de confiança de 95%, quando considerado um valor crítico de 2,776. Essa análise permite confirmar que os resultados obtidos pelo nosso método são comparáveis com aqueles obtidos pelo método recomendado pela FB.

5.4. Titulação miniaturizada

Nesse estudo foi investigado o comportamento da titulação condutométrica do Cetoprofeno ao utilizar a menor quantidade possível de reagentes e amostra. Para isso, aproximadamente 50 mg de medicamento foram pesados e dissolvidos em 20 mL de água. A titulação foi realizada com uma solução de NaOH $0,065 \text{ mol L}^{-1}$, uma concentração pré-calculada para que o ponto de equivalência ocorresse próximo a 1 mL de titulante adicionado.

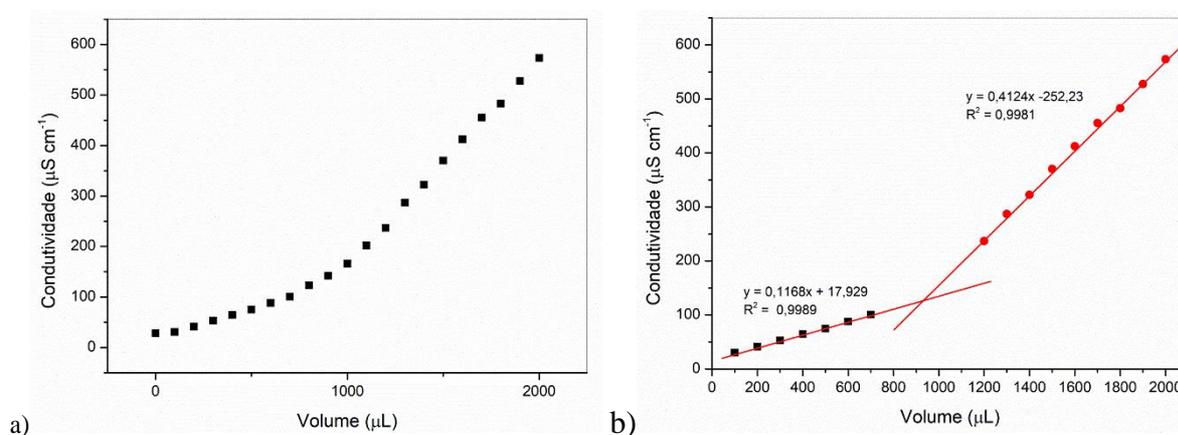
Devido a necessidade de adicionar volumes tão pequenos para obter pontos para a curva, optou-se por utilizar uma micropipeta em vez de uma bureta convencional. A micropipeta permite uma dosagem precisa de pequenas quantidades de solução, garantindo maior exatidão nas adições do titulante durante a titulação. A Figura 14 ilustra uma triplicata ao aplicar esse procedimento, onde os resultados são precisos entre si, havendo superposições das curvas medidas.

Figura 14 – Curva de titulação em triplicata com a titulação miniaturizada



Na Figura 15 é apresentada uma dessas curvas separadamente, onde foram selecionados os melhores pontos para o cálculo da concentração. Em seguida as retas foram traçadas para representar a relação entre a quantidade de titulante adicionado e a concentração do analito. O cálculo da concentração foi realizado de forma análoga ao método descrito anteriormente.

Figura 15– Curva de titulação condutométrica miniaturizada. a) curva condutométrica; b) retas traçadas para localizar o ponto de equivalência. Cetoprofeno 100 mg titulado com NaOH 0,065 mol L⁻¹. Solvente: 100% água, massa de medicamento: 0,0500 g.



Ao igualar as retas o resultado do ponto de equivalência foi determinado como sendo 914 µL (equivalente a 0,914 mL). Com base nesse ponto, foi calculada a concentração e ajustada para a massa pesada, resultando em 97,087 mg. Na Tabela 11 são apresentados os dados referentes à triplicata e seus respectivos dados estatísticos.

Tabela 11 – Resultados da titulação condutométrica miniaturizada.

	Massa (mg)	Volume de equivalência (mL)
1	98,436	0,927
2	96,370	0,907
3	97,087	0,914
Média (mg)	97,298	0,916
Desvio Padrão (mg)	1,049	-
Erro Relativo (%)	2,702	-
Coefficiente de Variação (%)	1,078	-

Os resultados obtidos foram considerados satisfatórios, indicando que é possível utilizar quantidades menores de reagentes e reduzir o tempo necessário para a determinação condutométrica de Cetoprofeno. Essa constatação é relevante, pois a utilização de menores quantidades de reagentes resulta em economia de recursos e redução do impacto ambiental. Além disso, o menor tempo necessário para a análise, cerca de 1/3 menor, torna o método mais eficiente e produtivo.

6. CONCLUSÃO

O método desenvolvido resultou preciso, de baixo custo e concordante com os princípios da química verde, permitindo a determinação de cetoprofeno em medicamentos empregando a titulação condutométrica, a validação foi realizada de acordo com o protocolo da ANVISA.

Apesar do Cetoprofeno apresentar baixa solubilidade em água, os resultados obtidos com esse solvente se mostraram satisfatórios, contribuíram para este resultado a pequena quantidade de fármaco utilizado e a reação acontecer mesmo com o fármaco ainda em estado sólido.

A linearidade do método foi estabelecida na faixa de 15 mg a 130 mg de Cetoprofeno, apresentando boa exatidão para 50 mg e 100 mg. A precisão foi constatada ao realizar as análises em dias diferentes e em laboratórios diferentes. Por fim, o método se mostrou robusto ao avaliar o método utilizando buretas diferentes e condutivímetro diferentes do utilizado usualmente.

O método proposto foi comparado com o método proposto pela Farmacopeia Brasileira para o doseamento do cetoprofeno, o qual utiliza o indicador vermelho de fenol, não apresentando diferenças significativas.

7. PERSPETIVAS FUTURAS

Na avaliação da linearidade a realização de análises com concentrações menores e maiores à faixa testada poderiam fornecer importante informação, como as massas de fármaco para as quais o método não responde adequadamente, e permitir obter com maior precisão o limite de detecção, pelo que ensaios posteriores podem ser realizados para esclarecimento dessas informações.

Embora a validação foi realizada de forma abrangente, testes adicionais para avaliação da robustez, como com diferentes operadores, e em diferentes temperaturas, podem ser importantes para a aplicação do método, mas por falta de tempo não foram realizados, e devem ser feitos posteriormente à apresentação deste trabalho.

Os testes realizados miniaturizando a titulação e usando a micropipeta mostraram a viabilidade dessa abordagem, mas por falta de tempo o desenvolvimento do método nessas condições deve ser avaliado criticamente e realizado no futuro.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

- 1 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº45, 09/08/2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos Brasília.
 - 2 BAJAJ, S.; SINGLA, D.; SAKHUJA, N.; Stability Testing of Pharmaceutical Products. **J. Appl. Pharm. Sci.**, p. 129-138, 2012.
 - 3 ANVISA. Farmacopeia Brasileira. 6.ed. Brasília: Brasil, 2019. V. 1 e 2.
 - 4 NYLAND, V. et al. Avaliação do potencial reuso de cartuchos na análise de cefalexina por meio da spe. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 13, n. 4, 2022.
 - 5 EVTIFEEVA, O. A. et al. Evaluation of metrological characteristics for quantitative spectrophotometric determination of prednisolone by an optical absorbancemethod. **Pharmaceutical chemistry journal**, v. 49, n. 12, p. 847–853, 2016.
 - 6 MUNDACA-URIBE, R. et al. Development and characterization of a sensor based on carbon nanofibers: Application to acetazolamide determination in pharmaceuticals and biological fluids. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 64, n. 1, p. 4382–4385, 2019.
 - 7 WASEEM, A.; YAQOOB, M.; NABI, A. Analytical applications of flow injection chemiluminescence for the determination of pharmaceuticals—A review. **Current pharmaceutical analysis**, v. 9, n. 4, p. 363–395, 2013.
 - 8 CHAWLA, G.; KR. CHAUDHARY, K. A review of HPLC technique covering its pharmaceutical, environmental, forensic, clinical and other applications. **International journal of pharmaceutical chemistry and analysis**, v.6, n. 2, p. 27–39, 2019.
 - 9 **Consulta Remédios**. Cetoprofeno: Bula Original (Anvisa) Organizada e Revisada. Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/cetoprofeno/bula>>. Acesso em: 12 jan. 2023.
 - 10 KUCZYNSKA, J.; NIERADKO-IWANICKA, B. New uses of ketoprofen – a review of studies from 2015 to 2021. **Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences**, v. 35, n. 1, p. 16–20, 2022.
 - 11 KORMOSH, Z. et al. Potentiometric sensor for ketoprofen determination. **Pharmaceutical chemistry journal**, v. 55, n. 12, p. 1412–1415, 2022.
 - 12 MANNUCCI, C. et al. High performance liquid chromatography simultaneous quantitation of ketoprofen and parabens in a commercial GEL formulation. **Journal of liquid chromatography**, v. 15, n. 2, p. 327–335, 1992.
-

-
- 13 MEHMOOD, T. et al. HPLC method validation for the estimation of lignocaine HCl, Ketoprofen and hydrocortisone: Greenness analysis using AGREE score. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 1, p. 440, 2022.
 - 14 EL-SADEK, M. et al. Spectrophotometric determination of ketoprofen in pharmaceutical preparations by means of charge transfer complex formation. **Talanta**, v. 40, n. 4, p. 585–588, 1993.
 - 15 HASSAN, AA.; SHANTIER, SW.; GAD-KARIEM, EA. Method and validation of UV-visible spectrophotometric method for estimation of ketoprofen in capsule and tablet dosage. **Indo American Journal of Pharmaceutical Research**, v. 9, n. 1, p. 1865-70, 2019.
 - 16 ABDEL-HAY, M. H. et al. Colorimetric determination of seven nonsteroidal antiinflammatory drugs using 2-nitrophenylhydrazine hydrochloride. **Analytical letters**, v. 23, n. 2, p. 281–294, 1990.
 - 17 ȚUCHIU, B.-M.; STEFAN-VAN STADEN, R.-I.; VAN STADEN, J. K. F. Recent trends in ibuprofen and ketoprofen electrochemical quantification - A review. **Critical reviews in analytical chemistry**, p. 1–12, 2022.
 - 18 EMARA, K. M.; ALI, A. M.; MAALI, N. A. The polarographic behaviour of ketoprofen and assay of its capsules using spectrophotometric and voltammetric methods. **Talanta**, v. 41, n. 5, p. 639–645, 1994.
 - 19 ZHUANG, Y.; SONG, H. Sensitive determination of ketoprofen using flow injection with chemiluminescence detection. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 44, n. 3, p. 824–828, 2007
 - 20 FRIEDBERG, M.; SHIHABI, Z. K. Ketoprofen analysis in serum by capillary electrophoresis. **Journal of chromatography**, v. 695, n. 1, p. 193–198, 1997.
 - 21 NOBILE, L.; RAGGI, M. A. Conductimetric determination of ketoprofen in pharmaceutical formulations. **Bollettino chimico farmaceutico**, v. 131, n. 9, p. 344–346, 1992.
 - 22 JAMUR, J.; ABBAS, S.; ABBAS, Z.; Analytical Methods for Determination of Ketoprofen Drug: A review. **Ibn Al-Haitham Journal for Pure and Applied Sciences.**; July, 2022.
 - 23 **Pharmeuropa: European Pharmacopoeia**, 9th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2018.
 - 24 **UNITED States Pharmacopoeia-National Formulary**. 35ª edição. volume 2. Rockville, 2012. página 3424.
 - 25 TAKEUCHI, M. Titrimetry. **Analytical Sciences**, v. 37, n. 2, p. 227–227, 10 fev. 2021.
-

-
- 26 CAMMANN, K. Analytical Chemistry - today's definition and interpretation. **Fresenius' Journal of Analytical Chemistry**, v. 343, n. 11, p. 812–813, 1992.
 - 27 KING, B. Review of the potential of titrimetry as a primary method. **Metrologia**, v. 34, n. 1, p. 77–82, 1997.
 - 28 TERRA, J; ROSSI, A. V. **Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais**. Química Nova, vol. 28, n. 1, p. 166-171, 2005.
 - 29 HARVEY D. Titrimetric Methods of Analysis, IN: **Modern Analytical Chemistry**, McGraw-Hill, p.274, 2000.
 - 30 ANDRADE, J. C. DE. Química analítica básica: Volumetria de neutralização - conceitos e curvas de titulação. **Revista Chemkeys**, v. 2, 2020.
 - 31 PASSOS, Elisangela de Andrade. Métodos instrumentais de análise. São Cristóvão: Universidade Federal de Sergipe, CESAD, 2011.
 - 32 DEPALMA, A. **Titration in wine analysis**. Disponível em: <<https://www.labmanager.com/product-focus/titration-in-wine-analysis-1373>>. Acesso em: 15 jan. 2023.
 - 33 LÔBO, I. P.; FERREIRA, S. L. C.; CRUZ, R. S. DA. Biodiesel: parâmetros de qualidade e métodos analíticos. **Química nova**, v. 32, n. 6, p. 1596–1608, 2009.
 - 34 TALEUZZAMAN, M. First step analysis in quality control -volumetric analysis. **Global journal of pharmacy & pharmaceutical sciences**, v. 1, n. 3, 2017.
 - 35 AKTAŞ, H., A.; ERTOKUŞ, P., Güzide. Potentiometric determination of ibuprofen, indomethacin and naproxen using an artificial neural network calibration. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 73, n. 1, p. 87–95, 2008.
 - 36 CHANDRU, H.; SHARADA, A. C. Simple and rapid methods for the analysis of captopril in dosage forms. **E-Journal of Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 216–221, 2007.
 - 37 MUSZALSKA, I. et al. Redox methods validation of paracetamol and ascorbic acid in pharmaceutical preparations. **Acta poloniae pharmaceutica**, v. 57, n. 1, p. 27–32, 2000.
 - 38 ZHAO, H. et al. Complexometric titration for the determination of zno in pharmaceutical preparations: Application of quantitative chemical analysis in practice. **University Chemistry**, v. 37, n. 12, p. 2111067–2111060, 2022.
 - 39 BASAVAIHAH, K.; SOMASHEKAR, B. C. Argentimetric assay of ranitidine in bulk drug and in dosage forms. **Eclética Química Journal**, v. 32, n. 1, p. 19–26, 2007.
 - 40 SILVA, T. D.; TOLEDO, C. R.; VIANNA-SOARES, C. D. Development and validation of alternative methods by non-aqueous acid-base titration and derivative
-

-
- ultraviolet spectrophotometry for quantification of sildenafil in raw material and tablets. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 1, 2017.
- 41 SCHOEFFSKI, K.; HOFFMANN, H. **Karl Fischer titration: Determination of water content in pharmaceuticals**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., , 25 jun. 2010. (Nota técnica).
 - 42 DAVIS, E. et al. Gravimetric analysis of bismuth in bismuth subsalicylate tablets: A versatile quantitative experiment for undergraduate laboratories. **Journal of chemical education**, v. 92, n. 1, p. 163–166, 2015.
 - 43 GONÇALVES, D. et al. Voltametria de Pulso Diferencial (VPD) em estado sólido demanchas de Cromatografia de Camada Delgada (CCD): um novo método de análise para fitoativos antioxidantes. **Química nova**, v. 34, n. 2, p. 330–334, 2011.
 - 44 LUBERT, K.-H.; KALCHER, K. History of electroanalytical methods. **Electroanalysis**, v. 22, n. 17–18, p. 1937–1946, 2010.
 - 45 DOUGLAS S. MONTEIRO, M.; DOS SANTOS JÚNIOR, J. C.; MIDORI SUSSUCHI, E. Electrochemistry: Modified electrodes and their potentialities. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 5, p. 1145–1160, 2020.
 - 46 OHLWEILER, O. A.: Fundamentos de Análise Instrumental. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora, 1981, cap. 13.
 - 47 SOUSA, A. G; DAS CHAGAS, F. W. M; GOIS, L. C; DA SILVA, J. G. **Determinação condutométrica e potenciométrica de ácido acetilsalicílico em Aspirina: uma sugestão de prática para a análise instrumental**. Ver. Virtual Quim, v. 10, n. 3, p. 502-517, 2018.
 - 48 ALVES, E. J.; ROEDER, J. S.; DA SILVA, J. G. Determinação condutométrica de cloridrato de tetraciclina em formulações farmacêuticas. **Química nova**, 2017.
 - 49 AYAD, M.; EL-BALKINY, M.; HOSNY, M.; METIAS, U. Conductometric Determination of Tiemonium Methylsulfate, Alizapride Hydrochloride, Trimebutine Maleate using Rose Bengal, Ammonium Reineckate and Phosphotungstic Acid. **Indian Journal of Advances in Chemical Science**, v. 4, n. 2, p. 149-159, 2016.
 - 50 ELWY, H.; et al. Conductometric Determination of Dropropizine and Tizanidine Hydrochloride in their Pharmaceutical Formulations. **Analytical & Bioanalytical Electrochemistry**, v. 07, n. 01, p. 105-117, 2015.
 - 51 KANTOR, T. G. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. **Pharmacotherapy**, v. 6, n. 3, p. 93-103, 1986.
 - 52 BELLÓ, C.; et al. O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**. v. 36, v. 1, p. 123-129, 2015.
-

-
- 53 LEVOIN, N. et al. Elucidation of the mechanism of inhibition of cyclooxygenases by acyl-coenzyme A and acylglucuronic conjugates of ketoprofen. **Biochemical pharmacology**, v. 68, n. 10, p. 1957–1969, 2004.
- 54 KUCZYŃSKA, J.; NIERADKO-IWANICKA, B. Future prospects of ketoprofen in improving the safety of the gastric mucosa. **Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]**, v. 139, n. 111608, p. 111608, 2021.
- 55 SEHAJPAL, S.; PRASAD, D. N.; SINGH, R. K. Novel ketoprofen-antioxidants mutual codrugs as safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Synthesis, kinetic and pharmacological evaluation. **Archiv der Pharmazie**, v. 352, n. 7, p. e1800339, 2019.
- 56 MIZUSHIMA, T. Molecular mechanism for various pharmacological activities of NSAIDS. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 3, n. 5, p. 1614–1636, 2010.
- 57 KORMOSH, Z.; HUNKA, I.; BASEL, Y. Spectrophotometric determination of ketoprofen and its application in pharmaceutical analysis. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**. v. 66, n., p. 3-9, 2009.
- 58 DVOŘÁK, J.; HÁJKOVÁ, R.; MATYSOVÁ, L.; NOVÁKOVÁ, L.; KOUPPARIS, MA.; SOLICH, P. Simultaneous HPLC determination of ketoprofen and its degradation products in the presence of preservatives in pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 36, n. 3, p. 625-629, 2004.
- 59 ZAFAR, F.; SHOAI B, MH.; NAZ, A.; YOUSUF, RI.; ALI, H. Determination of Ketoprofen in Human Plasma by RP-HPLC. **American Journal of Analytical Chemistry**. v. 04, n. 05, p. 252-257, 2013.
- 60 BASAN, H.; EDA, S.; OZL, C.; ERTAS, N, G G. Quantitative determination of ketoprofen in gels and ampules by using flow-injection UV spectrophotometry and HPLC. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 39, p. 606-611, 2005.
- 61 HASSAN, AA.; SHANTIER, SW.; GAD-KARIEM, EA. Method and validation of UV-visible spectrophotometric method for estimation of ketoprofen in capsule and tablet dosage. **Indo American Journal of Pharmaceutical Research**. v. 9, n. 01, p. 1865-1870, 2019.
- 62 EID, M.; TALAAT, W. KINETIC. Spectrophotometric Method For The Determination of Ketoprofen in Pharmaceuticals and Biological Fluids. **Structure**. v. 2, n. 4, p. 405-412, 2006.
- 63 ZHUANG, Y; SONG, H. Sensitive determination of ketoprofen using flow injection with chemiluminescence detection. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 44, 2007.
- 64 ŠAFRA, J.; POSPÍŠILOVÁ, M. Separation and determination of ketoprofen, methylparaben and propylparaben in pharmaceutical preparation by micellar electrokinetic chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 48, n. 02, p. 452-455, 2008.
-

-
- 65 TETTEY-AMLALO RNO, KANFER I. Rapid UPLC-MS/MS method for the determination of ketoprofen in human dermal microdialysis samples. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 50, n.04, p. 580-586, 2009.
- 66 EICHHOLD TH, BAILEY RE, TANGUAY SL, STEVEN HH. Determination of (R)- and (S)- ketoprofen in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry following automated solid-phase extraction in the 96-well format. **Journal of Mass Spectrometry**. v. 35, n. 04, p. 504-511, 2000.
- 67 HLOŽEK T, BURSOVÁ M, ČABALA R. Fast ibuprofen, ketoprofen and naproxen simultaneous determination in human serum for clinical toxicology by GC-FID. **Clinical Biochemistry**. v 47, n 15, p. 109-111, 2014.
- 68 ABDEL-HAMID ME, NOVOTNY L, HAMZA H. Determination of diclofenac sodium, flufenamic acid, indomethacin and ketoprofen by LC-APCI-MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 24, n.4, p. 587-594, 2001.
- 69 LENARDÃO EJ, FREITAG RA, DABDOUB MJ, BATISTA ACF, SILVEIRA CC. **Quim. Nova** v. 26, p. 123-129, 2003
- 70 US EPA, O. Basics of green chemistry. 2013. Disponível em: epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry.
- 71 SOUZA, P. G. CONCEITOS E ADOÇÃO DE QUÍMICA VERDE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental**, v. 8, n. 1, p. 248, 2019a.
- 72 SCRUGGS, C. E.; ORTOLANO, L. Creating safer consumer products: the information challenges companies face. **Environmental science & policy**, v. 14, n. 6, p. 605–614, 2011.
- 73 USP 29- NF24. The United States Pharmacopeial Convention. Food and Drug Administration, p. 3050, 2006.
- 74 ANVISA, RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017. Disponível em < http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401 >
- 75 ANVISA, protocolo de validação, site: RESOLUÇÃO RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017 - Imprensa Nacional (in.gov.br).
- 76 INMETRO. Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos. DOQ-CGCRE-008, 2003.
- 77 RIBANI, M; BOTTOLI, C. B. G; COLLINS, C. H; JARDIM, I. C. S. F; MELO, L. F. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Quim. Nova**, vol. 27, n. 5, p. 771 – 780, 2004.
-

- 78 METTLER TOLEDO Titration Application Note, 2021.
- 79 INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA (INMETRO). Orientação sobre validação de métodos analíticos. DOQ-CGCRE-008, revisão 6, 2017
- 80 METROHM. Recommendations for titration methods validation, 2021.
- 81 ABDALGADER, R. A; MOHAMED, R. S; MOHAMED, H. A; GAILY, M. M SULIMAN, M. A; IBRAHIM, M. M. Development & Validation of compleximetric titration method for analysis of atorvastatin calcium in raw material and tablet dosage from. **American Journal of Research Communication**, vol. 4, n. 11, 2016.
- 82 ANVISA. Farmacopeia Brasileira. 6.ed. Brasília: Brasil, 2019. V. 1 e 2.
-