



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB**

**INSTITUTO DE QUÍMICA - IQ**

**CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA**

**Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação de  
ibuprofeno em medicamentos**

**Aluna: Rosiane Ramos**

**Matricula: 180130480**

**Orientador: Prof. Dr. Carlos Martín Infante Córdoba**

**BRASÍLIA – DF**

**2023**



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

**Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação de  
ibuprofeno em medicamentos**

Trabalho de Conclusão de Curso II  
submetido ao curso de graduação em  
bacharelado em Química da Universidade  
de Brasília, como requisito parcial para  
obtenção do título de Bacharel em  
Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos M. Infante  
Córdova

**BRASÍLIA – DF**

**2023**

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha família, principalmente ao meu pai Olimpio, que sempre acreditou no meu potencial e abdicou de muito para que eu tivesse acesso à educação de qualidade, tornando possível eu chegar aqui hoje!

Muito obrigada!

---

## Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer à minha família que teve papel fundamental na construção do meu desenvolvimento profissional e pessoal diariamente, durante os vinte três anos de minha existência.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão ao meu orientador Dr. Carlos Martín Infante Córdova, por sua orientação valiosa, acolhimento, mentoria, apoio constante e as demais contribuições ao longo deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos de curso e laboratório que me acompanharam nesta jornada da graduação, principalmente ao meu amigo Paulo Hudson com quem compartilho os desafios acadêmicos desde o primeiro semestre.

Por fim, quero agradecer a banca avaliadora Professor Dr. Ricardo Bastos Cunha e Professor Dr. Mauro Vicentini Correia pela disponibilidade. Assim como, agradeço ao Instituto de Química, à UnB, por ter proporcionado durante estes cinco anos um aprendizado de qualidade, com professores marcantes e experiências inesquecíveis.

---

*“O ser humano é aquilo que a educação  
faz dele.”*

*- Immanuel Kant*

## Resumo

No presente trabalho foi desenvolvido e validado um método de determinação de ibuprofeno em medicamentos, por meio da titulação potenciométrica ácido-base, com diminuição da escala de trabalho para realizar uma micro-titulação. Ele apresenta benefícios como baixo custo, boa reprodutibilidade e, pode se tornar sustentável e em concordância com os princípios da Química Analítica Verde, considerando a redução de resíduos gerados e a diminuição de reagentes e solventes utilizados para cada análise, sendo estes com baixa toxicidade. O fármaco selecionado é um analgésico e anti-inflamatório não esteroide (AINE) utilizado para o tratamento de dor e febre, na forma de comprimidos ou suspensão oral. A escolha deste medicamento leva em consideração seu estendido uso, seu baixo custo, fácil aquisição e baixa toxicidade. Para a validação do método desenvolvido foram realizados testes básicos de parâmetros como linearidade, limite de detecção, precisão, exatidão, robustez e, a comparação com o método farmacopeico de titulação visual e o rótulo do medicamento. Na análise de medicamentos de 600 mg (em triplicata), o intervalo de confiança foi de  $601,7 \pm 14,9$  mg, desvio padrão de 6,0 e erro relativo de 0,28%. O teste t confirma que o valor do t calculado (0,49) é inferior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, não existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança entre o valor encontrado experimentalmente e o declarado no rótulo do medicamento. Para a triplicata realizada com o método farmacopeico (titulação visual), o intervalo de confiança foi de  $584,4 \pm 6,2$  mg, desvio padrão de 2,5 e erro relativo 2,67%. Aplicando o teste t, o valor do t calculado (10,80) é superior ao valor do t crítico (4,30), indicando que existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança. A titulação potenciométrica com volume reduzido mostrou-se interessante para a determinação de ibuprofeno em medicamentos, o volume de titulante até o ponto de equivalência foi baixo (aproximadamente 2 mL), e o tempo empregado na titulação foi relativamente pequeno (25 minutos). O método desenvolvido pode ser empregado no controle de qualidade dos medicamentos, sendo necessário, no entanto, incrementar e verificar diversos testes em concordância com o guia para validação de métodos analíticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

**Palavras-chave:** Validação, Método, Titulação Potenciométrica, Ibuprofeno, Química Verde, Química Analítica Verde, ANVISA.

---

## Abstract

In the present work, a method for determining ibuprofen in medicines was developed and validated, through potentiometric acid-base titration, with a reduction in the work scale to perform a micro-titration. It presents benefits such as low cost, good reproducibility and can become sustainable and in accordance with the principles of Green Analytical Chemistry, considering the reduction of waste generated, and the reduction of reagents and solvents used for each analysis, which have low toxicity. The selected drug is an analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used to treat pain and fever, in the form of tablets or oral suspension. The select of this drug takes into account its extensive use, low cost, easy acquisition and low toxicity. To validate the developed method, were done tests on basic parameters such as linearity, detection limit, precision, accuracy, robustness and comparison with the pharmacopeial method of visual titration and the drug label. In the analysis of 600 mg medications (in triplicate), the confidence interval was  $601.7 \pm 14.9$  mg, standard deviation of 6.0 and relative error of 0.28%. The t test confirms that the calculated t value (0.49) is lower than the critical t value (4.30), that is, there is no evidence of a significant difference at 95% confidence between the experimentally found value and the declared value on the medicine label. For the triplicate carried out with the pharmacopeial method (visual titration), the confidence interval was  $584.4 \pm 6.2$  mg, standard deviation of 2.5 and relative error 2.67%. Applying the t test, the calculated t value (10.80) is higher than the critical t value (4.30), indicating that there is evidence of a significant difference at 95% confidence. Potentiometric titration with reduced volume proved to be interesting for determining ibuprofen in medications, the volume of titrant up to the equivalence point was low (approximately 2 mL), and the time used for titration was relatively short (25 minutes). The developed method can be used in the quality control of medicines, however, it is necessary to increase and verify several tests in accordance with the guide for validating analytical methods from the National Health Surveillance Agency (ANVISA).

**Keywords:** Validation, Method, Potentiometric Titration, Ibuprofen, Green Chemistry, Green Analytical Chemistry, ANVISA.

---

**Lista de abreviatura e Siglas**

<b>AINE</b>	Anti-inflamatório não esteroide
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AOAC</b>	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
<b>CLAE</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência
<b>CG</b>	Cromatografia gasosa
<b>COX</b>	Ciclooxigenases
<b>CRQ</b>	Conselho Regional de Química
<b>EPA</b>	<i>Environmental Protection Agency</i>
<b>INMETRO</b>	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
<b>FB</b>	Farmacopeia Brasileira
<b>IFA</b>	Insumo Farmacêutico Ativo
<b>LD</b>	Limite de Detecção
<b>LQ</b>	Limite de Quantificação
<b>MAPA</b>	Ministério da Agricultura e Pecuária
<b>QAV</b>	Química Analítica Verde
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>UV</b>	Ultravioleta



## Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura molecular dos isômeros de ibuprofeno.....	14
Figura 2 - Compostos determinados pelos métodos de titulação.....	16
Figura 3 - Áreas de desenvolvimento da titulação.....	17
Figura 4 - Esquema de titulação potenciométrica .....	17
Figura 5 - Gráfico do potencial em função do volume do reagente. ....	18
Figura 6 – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume do titulante.....	18
Figura 7– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume do titulante. ....	19
Figura 8– Os 12 princípios da Química Verde, propostos por Anastas e Warner .....	20
Figura 9 – Mnemônico dos 12 princípios da Química Analítica Verde.....	20
Figura 10 – Procedimento realizado na titulação potenciométrica do ibuprofeno em laboratório.....	26
Figura 11– Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na primeira padronização do hidróxido de sódio. ....	30
Figura 12– Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na primeira padronização do hidróxido de sódio. ....	30
Figura 13– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na primeira padronização do hidróxido de sódio. ....	31
Figura 14– Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na segunda padronização do hidróxido de sódio. ....	31
Figura 15– Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na segunda padronização do hidróxido de sódio.....	32
Figura 16 - Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na segunda padronização do hidróxido de sódio.....	32
Figura 17 - Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, em triplicata.	33
Figura 18 - Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata.....	33
Figura 19 - Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata.....	34
Figura 20 – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, para diferentes porcentagens de etanol.....	35
Figura 21 – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, para diferentes porcentagens de etanol.....	35
Figura 22- Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, para diferentes porcentagens de etanol.....	36
Figura 23 – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante hidróxido de potássio, em triplicata .....	36
Figura 24 – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante hidróxido de potássio, em triplicata.....	37
Figura 25 – Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante hidróxido de potássio, em triplicata.....	37

---

Figura 26 – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante hidróxido de lítio, em triplicata.....	38
Figura 27 – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante hidróxido de lítio, em triplicata .....	38
Figura 28 – Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante hidróxido de lítio, em triplicata .....	39
Figura 29 – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, para diferentes massas de amostra .....	40
Figura 30 – Curva de calibração.....	41
Figura 31 – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, com medicamento de 300 mg, em triplicata.....	42
Figura 32 – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante com medicamento de 300 mg, em triplicata.....	43
Figura 33 – Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante com medicamento de 300 mg, em triplicata.....	43
Figura 34 – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, com medicamento de 400 mg, em triplicata.....	44
Figura 35 – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante com medicamento de 400 mg, em triplicata.....	44
Figura 36 – Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante com medicamento de 400 mg, em triplicata.....	45
Figura 37 – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, 75% etanol ..	46
Figura 38 – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, 75% etanol .....	46
Figura 39 – Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, 75% etanol .....	47
Figura 40 – Amostras da titulação visual após o ponto de equivalência.....	49

---

**Lista de Tabelas**

Tabela 1– Resultados da padronização da solução de hidróxido de sódio (em triplicata). .....	32
Tabela 2 - Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno (em triplicata). .....	34
Tabela 3 - Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno com hidróxido de potássio .....	37
Tabela 4 - Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno com hidróxido de lítio .....	39
Tabela 5 - Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno para diferentes massas .....	40
Tabela 6– Resultados do desvio padrão de resíduos. ....	41
Tabela 7 - Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno 300 mg.....	43
Tabela 8 – Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno 400 mg .....	45
Tabela 9 – Resultados do ensaio de recuperação .....	45
Tabela 10 – Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno 75% etanol (em triplicata) .....	47
Tabela 11 – Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno com NaOH 0,09870 mol/L (em triplicata) .....	48
Tabela 12– Resultados do desvio padrão combinado e teste t para diferença nas médias .....	48
Tabela 13 – Resultados da titulação visual de ibuprofeno, em triplicata .....	49
Tabela 14– Resultados do desvio padrão combinado e teste t para diferença nas médias (método farmacopeico) .....	50

---

**Sumário**

1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
2. <b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	14
2.1. Ibuprofeno .....	14
2.2. Regulamentação de medicamentos no Brasil .....	15
2.3. Titulação.....	15
2.4. Titulação Potenciométrica .....	17
2.5. Química Verde.....	19
2.6. Métodos Analíticos para determinação de ibuprofeno .....	21
2.7. Validação de Métodos Analíticos .....	22
3. <b>OBJETIVOS</b> .....	25
3.1. Gerais.....	25
3.2. Específicos.....	25
4. <b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	26
4.1. Materiais, reagentes, padrões e equipamentos.....	26
4.2. Procedimentos .....	26
4.2.1 Desenvolvimento do método.....	26
4.2.2 Validação do método.....	28
5. <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
5.1. Desenvolvimento do método.....	30
5.1.1 Preparo e padronização do titulante .....	30
5.1.2 Identificação do ponto de equivalência e avaliação da quantificação.....	33
5.1.3 Avaliação de solvente.....	35
5.1.4 Avaliação de titulante .....	36
5.2. Validação do método.....	39
5.2.1 Linearidade .....	39
5.2.2 Limites de detecção e quantificação.....	41
5.2.3 Exatidão.....	42
5.2.4 Precisão.....	46
5.2.5 Robustez .....	47
5.2.6 Comparação com método farmacopeico .....	49
6. <b>CONCLUSÕES</b> .....	51
7. <b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	52
8. <b>REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	53

## 1. INTRODUÇÃO

A produção de medicamentos é uma atividade complexa e altamente regulamentada, que envolve a utilização de insumos farmacêuticos de qualidade para garantir a eficácia e segurança dos produtos (BARATA-SILVA, C. ET. AL, 2017). A determinação de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) em medicamentos pode ser um processo dispendioso, devido aos equipamentos e reagentes necessários. Alternativas viáveis na avaliação dos insumos farmacêuticos na indústria farmacêutica podem se tornar atrativas se, além de segurança nos resultados, contribuírem para a redução de custos e aprimoramento dos processos produtivos.

Medicamentos para tratamento da dor, inflamação e febre são muito utilizados pela população, sendo o ibuprofeno um dos mais populares. Sua determinação na indústria farmacêutica é essencial para garantir sua qualidade e segurança para o consumo humano, garantindo conformidade com os padrões regulatórios estabelecidos e evitando contaminações prejudiciais. A Farmacopeia Brasileira (FB) (BRASIL, 2019) recomenda métodos de cromatografia e titulação visual, mas, na literatura, existem ainda outras possibilidades de análise para a quantificação deste fármaco. A titulação potenciométrica, por exemplo, é baseada na medida da diferença de potencial elétrico entre um eletrodo de referência e um eletrodo indicador, durante a adição de um titulante. É vantajosa por ser simples, de baixo custo, possuir uma boa precisão, sem necessidade de padrão analítico do composto analisado (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006). Por isso, é uma opção viável para o controle de qualidade de medicamentos, contribuindo com a padronização da produção e assegurando que os produtos estejam de acordo com as normas estabelecidas pela legislação sanitária brasileira (BRASIL, 2022).

A química verde (ANASTAS, P. T., 2018), busca primordialmente o uso de substâncias com baixa toxicidade, a redução do consumo de energia e a minimização da geração de resíduos perigosos, bem como o tratamento adequado dos resíduos gerados para mitigar os impactos na saúde humana e no meio ambiente. Pesquisadores sentiram a necessidade de adequar os doze princípios da química verde, propostos por Anastas e Warner, à realidade da Química Analítica, surgindo assim a Química Analítica Verde (QAV) (GALUSZKA A.; MIGASZEWSKI, Z; NAMIESNIK, J, 2013). Baseado nestas novas diretrizes para aplicação em laboratórios analíticos, ferramentas métricas (PENA-PEREIRA, F.; WOKNOWSKI, W.; TOBISZEWSKI, M, 2020) foram desenvolvidas a fim de mensurar, dentro de escalas, o quão verde um procedimento pode ser e auxiliar os analistas em suas escolhas.

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo desenvolver e validar a eficiência da

---

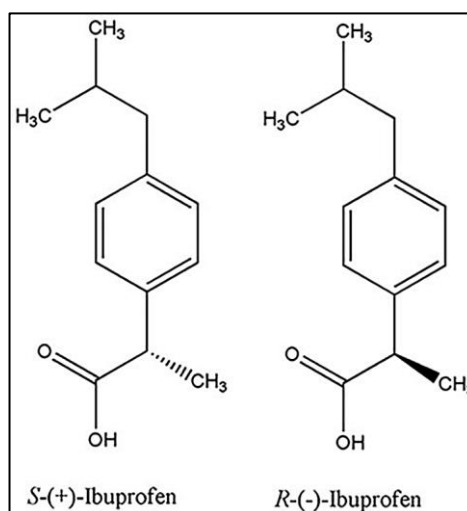
titulação potenciométrica ácido-base como um método analítico de baixo custo e confiável para a determinação de ibuprofeno, ao introduzir modificações nos protocolos tradicionais (BRASIL, 2019), diminuindo a escala experimental e procurando aplicar os princípios da Química Analítica Verde.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Ibuprofeno

Ácido (*RS*)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico, popularmente conhecido como ibuprofeno ( $C_{13}H_{18}O_2$ ), é um analgésico e anti-inflamatório não esteroide (AINE) bastante utilizado no mundo inteiro para o tratamento de dor e febre, na forma de comprimidos ou suspensão oral. É um sólido cristalino, branco, praticamente insolúvel em água (0,021mg/mL a 20 °C) e facilmente solúvel em álcool etílico, álcool metílico ou em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos (por se tratar de um ácido fraco, forma um sal solúvel neste meio). Ácido carboxílico derivado do ácido propanoico que possui um carbono assimétrico, podendo existir na forma de dois isômeros ópticos. O medicamento disponível comercialmente é sua mistura racêmica (BRASIL, 2019) (GONZALEZ-ROJANO, E. ET AL., 2020) (BAEK, SW. YEO, SD. 2022).

Este fármaco foi descoberto por uma equipe de pesquisadores da empresa *Boots Pharmaceuticals*, no Reino Unido, durante a década de 1960. Os cientistas responsáveis foram: o farmacêutico, Stewart Adams, o químico, John Nicholson e, o técnico, Colin Burrows. O objetivo da pesquisa era o de encontrar um medicamento analgésico e anti-inflamatório eficaz, com menos efeitos colaterais do que os disponíveis na época, como a aspirina por exemplo. Após anos de dedicação em testes laboratoriais de mais de seiscentos compostos diferentes, identificaram o ibuprofeno como um candidato promissor e adequado. A sua descoberta representou um avanço importante no tratamento de dores e inflamações, tornando-se um dos medicamentos mais amplamente utilizados em todo o mundo (HALFOR, G. M.; LORDKIPANIDZE, M.; WATSON, S. P., 2011).



**Figura 1** - Estrutura molecular dos isômeros de ibuprofeno (GONZALEZ-ROJANO, E. ET AL., 2020)

Diversos estudos (GEISLINGER, G. ET. AL., 1989) (EVANS, A. M., 2001) foram

realizados a fim de diferenciar as propriedades farmacológicas dos isômeros. Constatou-se que o S(+)-ibuprofeno é o isômero ativo que atua na inibição das enzimas denominadas de ciclooxigenases (COX) (HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A, 2006). Em contrapartida, o R(-) ibuprofeno não tem efeito anti-inflamatório, porém possui capacidade de sofrer inversão metabólica em S(+)-ibuprofeno numa taxa de aproximadamente 50-60%, devido à metabolização diferencial por enzimas hepáticas.

## 2.2. Regulamentação de medicamentos no Brasil

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável por garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado brasileiro, com o intuito de proteger a saúde da população. Este órgão possui um sistema de regulamentação (BRASIL, 2004) de todo o processo: produção, registro, controle, comercialização e uso, por meio de estudos clínicos e não clínicos, bem como o controle sanitário dos insumos farmacêuticos utilizados. Além disso, são avaliadas questões relacionadas à rotulagem, embalagem e informações para o uso correto do medicamento. A ANVISA também é responsável por fiscalizar e inspecionar as empresas farmacêuticas, garantindo o cumprimento das boas práticas de fabricação e a qualidade dos produtos. A agência monitora constantemente os medicamentos disponíveis no mercado, realizando análises laboratoriais e recebendo notificações de eventos adversos e queixas de pacientes.

A FB (BRASIL, 2019) apresenta um compilado de documentos de cunho farmacológico, que são publicados, revisados e atualizados pela ANVISA, sendo oficial em todo território nacional. Seu conteúdo apresenta as exigências mínimas de qualidade, autenticidade e pureza (propriedades físico-químicas e biológicas) de insumos farmacêuticos, de medicamentos e de outros produtos sujeitos à vigilância sanitária, sendo uma referência de material de pesquisa.

O Ministério da Saúde também desempenha um papel fundamental na regulamentação dos medicamentos, estabelecendo políticas públicas (SAÚDE, MINISTÉRIO DA., 2001) e programas de acesso aos medicamentos, como o Sistema Único de Saúde (SUS).

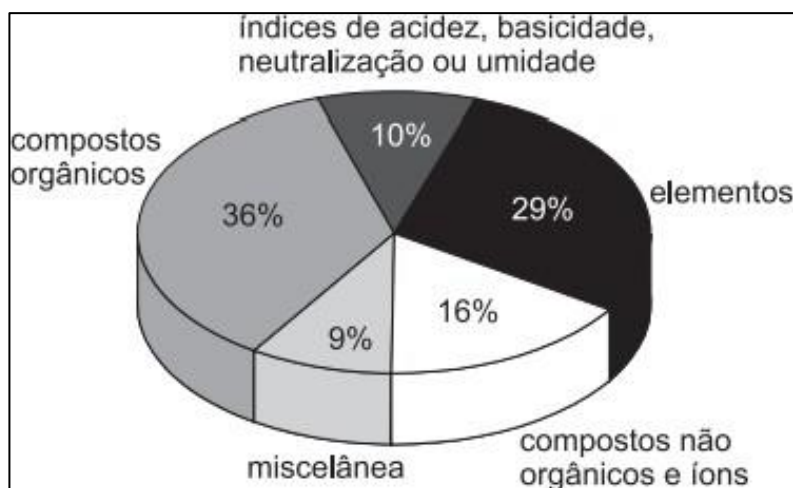
## 2.3. Titulação

A Química Analítica Quantitativa envolve técnicas que permitem determinar a concentração ou quantidade de um analito específico em uma amostra. Os clássicos métodos titulométricos são considerados um dos mais precisos para realizar esta medida. A titulação se baseia na interação do titulado com um reagente padronizado (ou titulante) em uma reação de



estequiometria conhecida. Durante o processo, a quantidade de titulante é variada até que a equivalência química seja alcançada. Isso pode ser indicado por meio da mudança de cor de um indicador químico ou pela alteração na resposta de um instrumento. Assim, é possível relacionar a quantidade, em número de mols, entre os reagentes. Existem quatro tipos de reações que podem ser determinadas por este método, são elas: ácido-base (ou neutralização), precipitação, complexação e oxirredução (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006).

A Associação de Químicos Analíticos Oficiais (*Association of Official Analytical Chemists*) (AOAC) é uma organização internacional que tem como principal função desenvolver e validar métodos de análise de alimentos, medicamentos e produtos agrícolas para uso em laboratórios, garantindo a precisão e a exatidão dos resultados obtidos. Um levantamento (TERRA, J.; ROSSI, A. V., 2005), realizado na décima sexta edição dos Métodos Oficiais de Análises da AOAC (AOAC INTERNATIONAL, 1999), mostrou que dos 2036 métodos apresentados, 336 envolviam a determinação por titulação, ou seja, 17% e foram utilizados para a quantificação de diversos compostos, conforme mostra a Figura a seguir.



**Figura 2** - Compostos determinados pelos métodos de titulação (TERRA, J.; ROSSI, A. V., 2005).

É possível perceber que a titulação é uma técnica que não se tornou obsoleta e apresenta versatilidade, possibilitando o desenvolvimento de diversas pesquisas. Titulações convencionais com o sistema bureta-observador foram perdendo seu destaque para a introdução de procedimentos mais modernos com tecnologias automatizadas, online, sistema micro, em fluxo e de acordo com os princípios da química verde (TAKEUCHI, M., 2021).

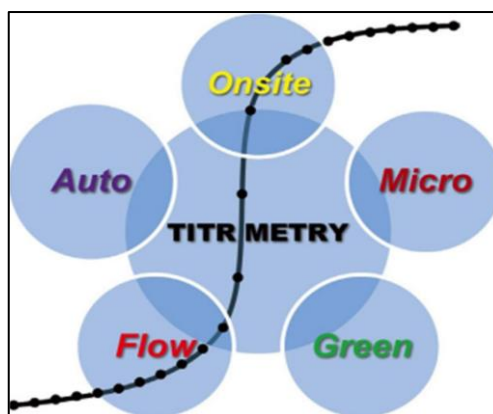


Figura 3 - Áreas de desenvolvimento da titulação (TAKEUCHI, M., 2021).

## 2.4. Titulação Potenciométrica

A titulação potenciométrica é uma titulação na qual a determinação do ponto final é feita com potenciometria, que consiste na medição do potencial elétrico entre um eletrodo indicador e um eletrodo de referência que acontece simultaneamente e continuamente à adição do volume de titulante ao analito. É um método mais confiável e amplo que a titulação visual, pois pode ser empregado em soluções coloridas ou turvas (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006). Porém, consome mais tempo, o que pode ser melhorado com a mecanização e/ou automação do processo (BORGES, E., MARTELLI, P. & REIS, B., 2000) (SOARES, FERNANDA S. C. ET AL., 2021). Pesquisas recentes revelam que este método analítico quantitativo continua sendo bastante utilizado para diversas finalidades, como a determinação de insumos farmacêuticos em medicamentos (SOUSA, A. G., CHAGAS, F. W. M., GOIS, L. C., SILVA, J. G., 2018) (DEOHATE, PRADIP P., 2019) (DEOHATE, PRADIP P. 2018), que é o foco deste trabalho. Na Figura 4 pode ser observada a disposição típica para a titulação potenciométrica ácido – base, com o eletrodo combinado de vidro.

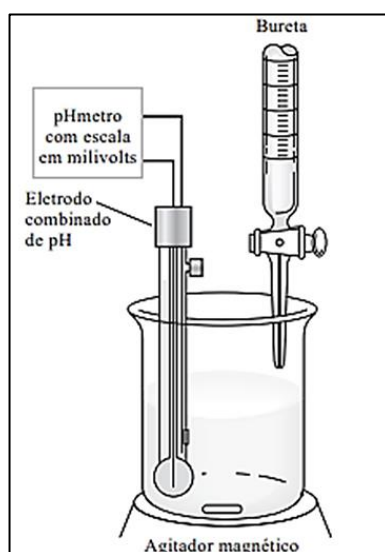
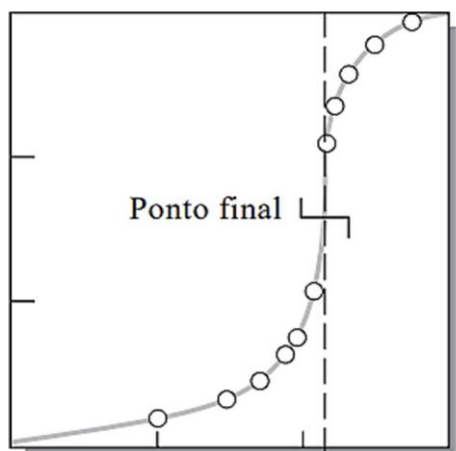


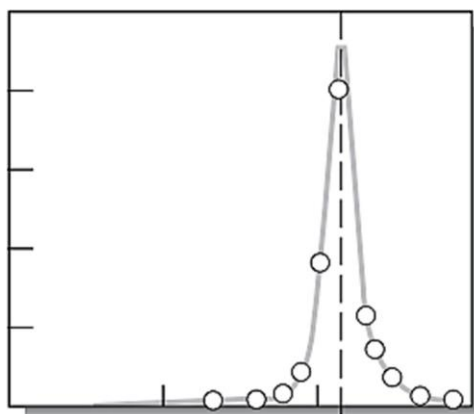
Figura 4 - Esquema de titulação potenciométrica (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006).

A quantificação do analito se dá por meio da identificação do ponto de equivalência (ou ponto final), que corresponde ao momento em que todo o analito foi consumido pela espécie titulante e a reação química está completa. Neste procedimento, o titulante é adicionado inicialmente em incrementos grandes e depois reduzido ao se aproximar do ponto final estimado, em que apresenta as maiores variações na resposta do potenciômetro (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006).

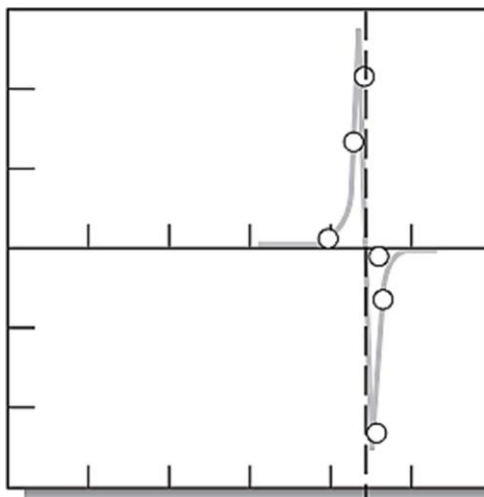
Para determinar o ponto final de uma titulação potenciométrica podem ser empregados diversos métodos. Os mais tradicionais, utilizam análises gráficas para estimar o ponto de equivalência:



**Figura 5** - Gráfico do potencial em função do volume do reagente. O ponto final é estimado como sendo o ponto na porção mais vertical da curva de titulação (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006).



**Figura 6** – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume do titulante. O ponto final é determinado pelo ponto de inflexão (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006).



**Figura 7**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume do titulante. A análise do ponto final se dá pelo ponto que corta o eixo x (zero em y) (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006).

Existem ainda propostas alternativas de análise, uma destas, o método de Gran (ANDRADE, J. C. DE., 2020) ou método da linearização das curvas, apesar de não ser tão conhecida, é bastante interessante por ser abrangente, prática e versátil. Isso porque não há a necessidade de se chegar no ponto final de fato, ou seja, a análise pode ser feita somente com pontos anteriores ao ponto de equivalência teórico (pode ser realizado o mesmo procedimento com os pontos após também). Ou seja, necessidade de menos pontos experimentais, tornando a titulação mais rápida. Além disso, ainda apresenta respostas com alta precisão para amostras muito diluídas ou para volumes pequenos de titulante ou titulado.

## 2.5. Química Verde

A origem da Química Verde (ANASTAS, P. T., 2018) remonta à década de 1990, quando os químicos Paul Anastas e John Warner, pesquisadores da Environmental Protection Agency (EPA) começaram a reconhecer os impactos ambientais negativos das práticas químicas convencionais. Diante disso, desenvolveram uma abordagem que tem como objetivo a criação de métodos e processos químicos mais sustentáveis, visando à redução do uso de substâncias tóxicas e da geração de resíduos.

Este ramo da Química busca reorientar todo o ciclo de vida dos produtos químicos, desde a concepção e síntese até o descarte, promovendo a utilização de processos mais limpos, tecnologias mais eficientes e a substituição de produtos químicos prejudiciais por alternativas mais seguras (GOMES R. L. ET AL., 2018). Para tal, foram desenvolvidos doze princípios da Química Verde (publicados pela primeira vez em 1998 no livro *Green Chemistry: Theory and Practice* (ANASTAS PT, WARNER JC., 1998), que são as diretrizes fundamentais para a promoção desta prática e que visam orientar cientistas, pesquisadores e

indústrias na concepção e desenvolvimento de produtos químicos e processos mais sustentáveis.



**Figura 8**– Os 12 princípios da Química Verde, propostos por Anastas e Warner (JÚNIOR, C.; JESUS, D.; JÚNIOR, G., 2022).

Diante deste contexto, a QAV (KOEL, M.; KALJURAND, M., 2006) surge para adequar os princípios da química verde tradicional à realidade encontrada na vivência dentro de um laboratório analítico, tendo em vista que apenas quatro destes (um, cinco, seis e oito) podem ser aplicados diretamente a esta perspectiva. As diretrizes foram, então, reformuladas e adaptadas por Agnieszka Gałuszka, que utilizou do recurso visual de um mneumônico (GALUSZKA A.; MIGASZEWSKI, Z; NAMIESNIK, J, 2013) para demonstrá-las.

<b>S</b>	– Select direct analytical technique
<b>I</b>	– Integrate analytical processes and operations
<b>G</b>	– Generate as little waste as possible and treat it properly
<b>N</b>	– Never waste energy
<b>I</b>	– Implement automation and miniaturization of methods
<b>F</b>	– Favor reagents obtained from renewable source
<b>I</b>	– Increase safety for operator
<b>C</b>	– Carry out <i>in-situ</i> measurements
<b>A</b>	– Avoid derivatization
<b>N</b>	– Note that the sample number and size should be minimal
<b>C</b>	– Choose multi-analyte or multi-parameter method
<b>E</b>	– Eliminate or replace toxic reagents

**Figura 9** – Mneumônico dos 12 princípios da Química Analítica Verde (GALUSZKA A.; MIGASZEWSKI, Z; NAMIESNIK, J, 2013).

Estes novos doze princípios são baseados nas seguintes estratégias: 1) utilização de técnicas analíticas diretas; 2) diminuição de amostragem, em tamanho e número; 3) realização de medidas *in situ*; 4) integração de processos analíticos; 5) seleção de métodos automatizados e miniaturizados; 6) evitar a derivatização; 7) evitar a geração de resíduos e, quando não for possível, fornecer um gerenciamento adequado, 8) dar preferência a métodos multiparâmetros ou multianalito; 9) minimização do uso de energia; 10) dar preferência a reagentes obtidos

de fonte renovável, 11) bem como a eliminação e substituição de reagentes tóxicos; 12) e, por fim, o aumento da segurança do analista.

Para a QAV, quando se trata do desenvolvimento de métodos instrumentais (ANASTAS, P. T., 1999) (GALUSZKA, A. ET AL., 2012) para determinação de analito em diferentes amostras, dentre as doze diretrizes apresentadas, quatro são tidas como os principais objetivos: eliminação ou redução do uso de substâncias tóxicas, minimização do consumo de energia, gestão adequada de resíduos e maior segurança ao operador (GALUSZKA A.; MIGASZEWSKI, Z; NAMIESNIK, J, 2013) Na área da titulação, a QAV tem sido aplicada para melhorar a eficiência do método e minimizar o impacto ambiental. Por exemplo, a substituição de reagentes tóxicos por alternativas mais seguras (KANNA, M. ET AL., 2019), o uso de solventes menos prejudiciais (SIMIYON, G.G., MAMMEN, A. E., 2022) e a redução da quantidade de resíduos gerados, realizando micro-titulações (PAENGNKORN P, CHANPAKA S, WATLA-IAD K, WONGWILAI W, GRUDPAN K., 2019) (SWEILEH, J. A., 2021) são algumas das estratégias adotadas, promovendo uma análise mais sustentável e ecologicamente responsável.

## 2.6. Métodos Analíticos para determinação de ibuprofeno

Segundo dados do *Web of Science*, nos últimos cinco anos, cerca de trezentas pesquisas foram realizadas sobre a determinação de ibuprofeno em medicamentos. Alguns dos métodos utilizados nestes trabalhos foram: cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (ALDEWACHI, H.; OMAR, T. A., 2022) (GONZÁLEZ, M.; BOR, M.; AMARO, R., 2019), cromatografia gasosa (ZAMBAKJIAN, C.; SAKUR, A. A., 2020) (KOVACS, E. D. ET AL., 2020) (CG), espectrofotometria (ALSAMARRAI, KHALAF F.; AMEEN, SUHAM TAWFEQ., 2022) (EL-MARAGHY, C. M.; LAMIE, N. T., 2019), titulação (SAMUELSEN, L. ET AL., 2020) (S. ALTURIQI, A., 2022) voltametria (SIRAJUDDIN ET AL., 2021) (STOYTCHIEVA, M. ET AL., 2022).

Para comprimidos de ibuprofeno, a sexta edição da FB (BRASIL, 2019) apresenta na seção “doseamento” os métodos de titulação visual e CLAE. De acordo com a mesma referência, cada comprimido de ibuprofeno deve conter, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada em seu rótulo. Ou seja, a faixa de variação para medicamentos de 600 mg é 540-660 mg; 400 mg é 360-440 mg; e, 300 mg é 270-330 mg.

O método oficial recomendado pela FB é a cromatografia líquida de alta eficiência, as especificações técnicas incluem a utilização de um cromatógrafo com detector ultravioleta (UV) a 264 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno,

empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ); e, vazão da fase móvel, mistura de ácido fosfórico, água e álcool metílico (3:247:750) de 1,2 mL/min. O preparo da amostra de ibuprofeno baseia-se na pesagem e pulverização de 20 comprimidos, seguido pela transferência de uma quantidade equivalente a 100 mg para um balão volumétrico de 100 mL, e adição de 70 mL da fase móvel. Após agitar por 30 minutos, completa-se o volume com a fase móvel, promovendo a homogeneização. Por fim, centrifuga-se uma porção da suspensão obtida e o líquido sobrenadante é usado para a análise. Já para a solução padrão, ocorre a dissolução, na fase móvel, da massa pesada com exatidão de modo a obter uma solução de 1 mg/mL. São injetadas separadamente, 20  $\mu\text{L}$  da solução padrão e da amostra, registrados os cromatogramas e medidas as áreas sob os picos (BRASIL, 2019).

O método alternativo de titulação visual para determinação de ibuprofeno em comprimidos é um processo mais simplificado que o do método anterior. O preparo da amostra consiste na pesagem e pulverização dos comprimidos, seguida pela agitação de 0,5 g de pó do medicamento com 20 mL de clorofórmio. Após isso, ocorre a filtração em funil de vidro sinterizado e lavagem do resíduo com 50 mL de álcool etílico (previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 mol/L, utilizando fenolftaleína como indicador). O procedimento experimental é o de titular a amostra com hidróxido de sódio 0,1 mol/L até viragem para a cor rosa (BRASIL, 2019).

Na determinação de ibuprofeno por titulação potenciométrica (EBESHI, B. U.; OSENI, K. E.; AHMADU, A. A.; OLUWADIYA, J. O., 2009), o procedimento se dá por meio da titulação com hidróxido de sódio 0,1 mol/L utilizando uma bureta de 25 mL. A massa do comprimido de ibuprofeno é dissolvida num béquer com 50 mL de etanol 96%. O titulante é adicionado em incrementos de 1 mL, que passa a ser 0,5 mL conforme o pontofinal se aproxima, evidenciado por uma queda acentuada no pH, anotando-se a mudança de pH observado à cada adição.

## 2.7 Validação de Métodos Analíticos

No Brasil, existem várias entidades e órgãos reguladores que estão envolvidos na supervisão e monitoramento da validação de métodos analíticos em diferentes indústrias, especialmente na área farmacêutica, de alimentos e química. A ANVISA (BRASIL, 2017) estabelece diretrizes e regulamentos que abrangem a validação de métodos analíticos para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos. O MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) (BRASIL, 2011) é o órgão responsável por regulamentar a validação de métodos analíticos relacionados à segurança alimentar, garantindo que os alimentos atendam aos padrões estabelecidos. O INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia)

(INMETRO, 2018) embora não seja exclusivamente responsável pela validação de métodos analíticos, desempenha um papel crucial na definição de normas e critérios de qualidade que podem ser relevantes para a validação de métodos em várias áreas.

A validação de métodos analíticos é um processo crítico em laboratórios e indústrias. Seu principal objetivo é o de assegurar que os resultados obtidos sejam confiáveis, consistentes e atendam aos requisitos de qualidade e conformidade regulatória. Para isso, se faz necessária a avaliação de diversos parâmetros, como linearidade, precisão, exatidão, limites de detecção e robustez (GIUDICE, G. H., 2016) (GAJRA, BALARAM & PATEL, MUNJAL & PATEL, DHAGASH, 2011) (BRASIL, 2003).

A linearidade é a capacidade de gerar resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de uma faixa específica. Para avaliá-la (BRASIL, 2017), são necessárias curvas de calibração que são construídas a partir de soluções padrão com concentrações conhecidas do analito. Através de métodos estatísticos, como a regressão linear, verifica-se se a relação entre concentração e resposta é linear na faixa de trabalho. Quanto mais perto o coeficiente de determinação  $R^2$  estiver de 1 (um), maior a linearidade.

A precisão de um método analítico refere-se à proximidade dos resultados obtidos em uma série de medições. Ela é avaliada (BRASIL, 2017), através de testes repetidos do mesmo procedimento em condições similares, onde a variação entre os resultados é analisada estatisticamente por meio de parâmetros como desvio padrão e coeficiente de variação, por exemplo. Uma alta precisão indica que os resultados são consistentes e próximos uns dos outros (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006).

Já a exatidão refere-se à proximidade entre o valor medido e o valor verdadeiro ou aceito como correto (SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, 2006). A avaliação da exatidão geralmente envolve a comparação dos resultados obtidos pelo método com um valor de referência conhecido ou com resultados de métodos reconhecidos como confiáveis. Uma forma de determinar a exatidão de um método é por meio do ensaio de recuperação (MESQUITA BRITO, N. ET AL., 2003), que denota a quantidade de analito recuperado, em relação à quantidade real presente na amostra. Neste caso, a exatidão é expressa como erro sistemático percentual, inerente ao processo, por meio da equação:

$$R = \frac{\text{valor obtido} - \text{valor real}}{\text{valor real}} \times 100\%$$

O limite de detecção (LD) em métodos analíticos é a menor concentração ou quantidade de um analito que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada, com uma alta probabilidade de que o sinal seja distinto do ruído de fundo. Já o limite de quantificação (LQ) é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada ou quantificada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2017).



Ambos os parâmetros podem ser obtidos por meio da curva de calibração da linearidade, quando seus valores de inclinação da curva (IC), também conhecida como coeficiente angular ou sensibilidade do método e de desvio padrão da resposta ( $\sigma$ ) são aplicados nas seguintes equações:

$$LD = \frac{3,3 \times \sigma}{IC}$$

$$LQ = \frac{10 \times \sigma}{IC}$$

De acordo com a RDC nº 166 de 2017, o desvio padrão da resposta ( $\sigma$ ) pode ser obtido de três diferentes maneiras:

**I** - a partir do desvio padrão do intercepto com o eixo Y de, no mínimo, três curvas de calibração construídas contendo concentrações do analito próximas ao suposto limite de detecção;

**II** - a partir do desvio padrão residual da linha de regressão;

**III** - a partir da estimativa de ruído proveniente da análise de um apropriado número de amostras do branco.

Por fim, a robustez refere-se à capacidade do método de permanecer estável e produzir resultados confiáveis mesmo diante de pequenas variações nas condições experimentais. Isso envolve a avaliação da influência de pequenas alterações na temperatura, pH, tempo de análise, concentração de reagentes. É avaliada através de experimentos nos quais esses parâmetros são deliberadamente variados dentro de margens específicas, observando-se se tais variações afetam significativamente os resultados analíticos (BRASIL, 2011).

Para validar um método analítico, é crucial seguir etapas bem definidas. Inicialmente, ocorre o desenvolvimento do método, onde são estabelecidas as técnicas, condições experimentais e procedimentos a serem validados. Em seguida, os testes de validação são executados, envolvendo a realização de experimentos para avaliar os parâmetros estabelecidos. Durante essa fase, são coletados dados rigorosamente analisados e documentados. Após a coleta dos dados, segue-se a etapa de análise e documentação dos resultados obtidos nos testes de validação. Esses resultados são resumidos e formalizados em um relatório de validação. Esse documento é essencial, pois apresenta de forma clara e concisa os resultados dos testes realizados, conclusões sobre a adequação do método e recomendações para seu uso futuro (BRASIL, 2012) (INMETRO, 2018).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Gerais**

O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento e validação de um método com boa exatidão e precisão, baixo custo, simples e aplicável em laboratórios de controle de qualidade, para quantificação de ibuprofeno em medicamentos por titulação potenciométrica. Em concordância com a Química Verde, é desejável que este seja um método de análise limpo com redução no consumo de amostra, reagentes e solventes.

#### **3.2. Específicos**

Realizar um levantamento bibliográfico dos métodos existentes para a análise de medicamentos contendo ibuprofeno.

Desenvolver um método analítico preciso e eficiente para quantificar a concentração de ibuprofeno em formulações farmacêuticas empregando titulação potenciométrica.

Adequar os processos experimentais para entrarem em concordância com a Química Analítica Verde, com foco na redução do volume de titulante utilizado.

Validar o método desenvolvido em concordância com critérios da vigilância sanitária.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. Materiais, reagentes, padrões e equipamentos

Foram utilizados diversas vidrarias e materiais de laboratório (almofariz, pistilo, vidro relógio, béquer, pêra, espátula, pipeta volumétrica, proveta graduada, erlenmeyer, entre outros), micropipeta de 1 mL, cubeta de vidro. Soluções titulantes de NaOH  $0,0897 \text{ mol L}^{-1}$ , KOH  $0,0753 \text{ mol L}^{-1}$  e LiOH  $0,0928 \text{ mol L}^{-1}$  (previamente preparadas e padronizadas com biftalato de potássio), comprimidos de ibuprofeno (600, 400 e 300 mg), álcool etílico desnaturalizado 40B (J.T.Baker). Todos os reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico. Foi utilizado um potenciômetro (Cole Parmer 05669-20), com cela condutométrica.



Figura 10 – Procedimento realizado na titulação potenciométrica do ibuprofeno em laboratório. Fonte: própria.

### 4.2. Procedimentos

#### 4.2.1 Desenvolvimento do método

Inicialmente, comprimidos de ibuprofeno (genérico), de diferentes concentrações foram adquiridos em uma farmácia local e uma solução de hidróxido de sódio  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  foi preparada e padronizada, em laboratório.

Então, de modo similar ao realizado no Trabalho de Conclusão de Curso I, foi definido o volume estimado de 2 mL de hidróxido para a realização da titulação potenciométrica de ibuprofeno. Com a concentração do titulante padronizado e com base na estequiometria entre o fármaco e o titulante (1:1), sua massa foi calculada da seguinte forma:

$$\text{Concentração (mol/L)} = \frac{\text{Quantidade de matéria (mol)}}{\text{Volume (L)}}$$

$$\text{Quantidade de matéria (mol)} = \frac{\text{Massa de ibuprofeno (g)}}{\text{Massa molar } \left(\frac{\text{g}}{\text{mol}}\right)}$$

$$\frac{\text{Massa de ibuprofeno (g)}}{\text{Massa molar ibuprofeno } \left(\frac{\text{g}}{\text{mol}}\right)} = \text{Concentração (mol/L)} \times \text{Volume (L)}$$

$$\frac{\text{Massa de ibuprofeno (g)}}{206,27 \text{ g/mol}} = 2,00 \times 10^{-3} \text{ L} \times 0,08971 \text{ mol/L}$$

$$\text{Massa de ibuprofeno} = \mathbf{0,0370 \text{ g}}$$

E, relacionando este valor com a massa do IFA indicada no rótulo do medicamento (600 mg de ibuprofeno por comprimido), é possível descobrir o valor da massa da amostra que deve ser pesada e utilizada na titulação potenciométrica. Considerando que a massa média de um comprimido é de 0,8786 g (valor utilizado em todo desenvolvimento do trabalho):

$$\text{Massa do comprimido (g)} - 600 \times 10^{-3} \text{ g de ibuprofeno}$$

$$\text{Massa da amostra (g)} - 0,0370 \text{ g de ibuprofeno}$$

$$0,8786 \text{ g} - 600 \times 10^{-3} \text{ g de ibuprofeno}$$

$$\text{Massa da amostra (g)} - 0,0370 \text{ g de ibuprofeno}$$

$$\text{Massa da amostra} = \mathbf{0,0542 \text{ g}}$$

Depois de pesada e pulverizada, a amostra da porção do comprimido foi dissolvida em 25mL de etanol. O procedimento experimental para a titulação potenciométrica ácido-base do ibuprofeno com NaOH, se deu da seguinte maneira: no béquer com a amostra, mergulhou-se o eletrodo completamente e, com o uso da micropipeta, foram adicionados volumes do titulante, num intervalo de 500  $\mu\text{L}$  (passando a 100  $\mu\text{L}$  perto do ponto de equivalência, estimado em 2 mL). E, para cada adição, foi registrado o sinal correspondente. Posteriormente com a construção da curva de titulação e análise dos dados obtidos, é possível identificar o volume de equivalência de cada replicata, e com isso, determinar a quantidade de ibuprofeno no comprimido, com os cálculos apresentados a seguir:

**I) Encontrar a massa de ibuprofeno presente na amostra:**

$$\frac{\text{Massa de ibuprofeno na amostra (g)}}{\text{Massa molar ibu } \left(\frac{\text{g}}{\text{mol}}\right)} = \text{Volume de equivalência (L)} \times \text{Concentração NaOH (mol/L)}$$

II) Com o resultado da equação I, descobrir qual a massa de ibuprofeno no comprimido inteiro.

Massa de ibuprofeno na amostra (g) – Massa da amostra (g)

**Massa de ibuprofeno no comprimido (g) – Massa do comprimido (g)**

Os gráficos foram desenvolvidos por meio do programa *Origin*, revelando os valores dos volumes de equivalência, e as operações matemáticas, como média, desvio padrão, erro relativo, intervalo de confiança e teste t, por meio do *Microsoft Excel*.

Posteriormente, foram realizados testes experimentais a fim de melhorar o método em função da escolha do solvente, bem como a avaliação do seu desempenho diante do uso de diferentes titulantes.

#### 4.2.2 Validação do método

Considerando o método desenvolvido, foram propostos os procedimentos para a validação selecionando para os testes os parâmetros: linearidade, limites de detecção e quantificação, exatidão, precisão e robustez.

##### **Linearidade**

Foi avaliada por meio da regressão linear da curva de calibração com diferentes valores de massa de ibuprofeno (18,5-185 mg) em função do respectivo volume de titulante (1-10 mL).

##### **Limites de Detecção e Quantificação**

Obtidos por meio das equações mencionadas na fundamentação teórica, que utilizam os valores do desvio padrão da resposta no numerador e da inclinação da linearização reta da curva de calibração no denominador. Para obter o LD, multiplica-se o resultado desta divisão por 3,3. Já para o LQ, seu valor é dez vezes o quociente mencionado anteriormente.

##### **Exatidão**

Foram realizadas novas titulações para diferentes concentrações de ibuprofeno (300 e 400 mg). Posteriormente, com a descoberta do valor da massa do IFA presente no medicamento, foi possível realizar o cálculo da recuperação.

##### **Precisão**

Uma análise feita em triplicata, em condições idênticas e num pequeno intervalo de tempo, foi submetida a teste estatístico de desvio padrão para avaliar a repetitividade.

##### **Robustez**

Foi realizada comparação entre triplicatas realizadas com concentrações diferentes de hidróxido de sódio e equipamentos diferentes.

---

**Comparação com método farmacopeico**

O método escolhido para comparação com o desenvolvido foi o de titulação visual, que consta na FB e está descrito no tópico 2.6 deste trabalho. Porém, em virtude da Química Analítica Verde, optou-se por fazer uma adaptação e descartar o uso de clorofórmio.

No preparo da amostra foi feita a pesagem de 0,5 g de ibuprofeno (sabendo que um comprimido de 0,8786 g possui 600 mg do IFA), dissolução em 50 mL de etanol e adição de quatro gotas de indicador fenolftaleína.

Tendo em vista a concentração de hidróxido de sódio de 0,08971 mol/L e utilizando a massa de ibuprofeno como sendo 0,5 g e com sua massa molar, foi possível calcular o volume teórico de equivalência que se deu perto de 27 mL.

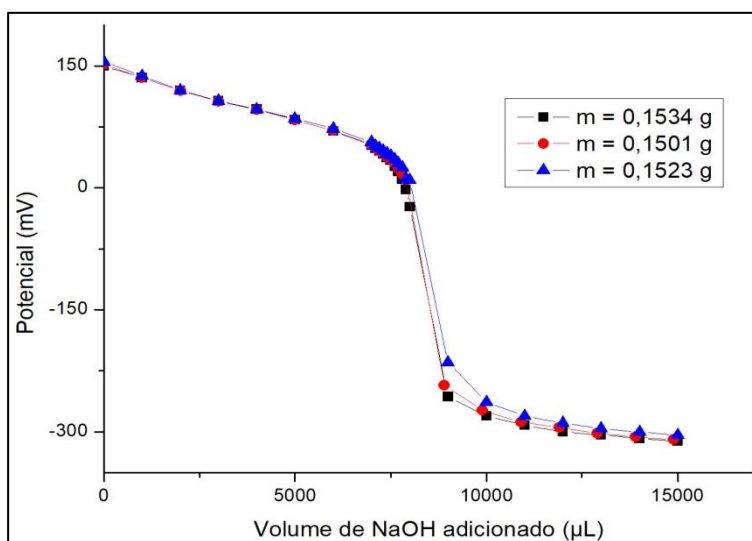
Com isso, foi abastecida uma bureta com 50 mL de NaOH e sucedeu-se à adição de gotas no erlenmeyer que continha a amostra até perceber a mudança de cor para rosa, indicando o ponto final da titulação. Então, anotou-se o volume obtido e repetiu-se o procedimento mais duas vezes.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

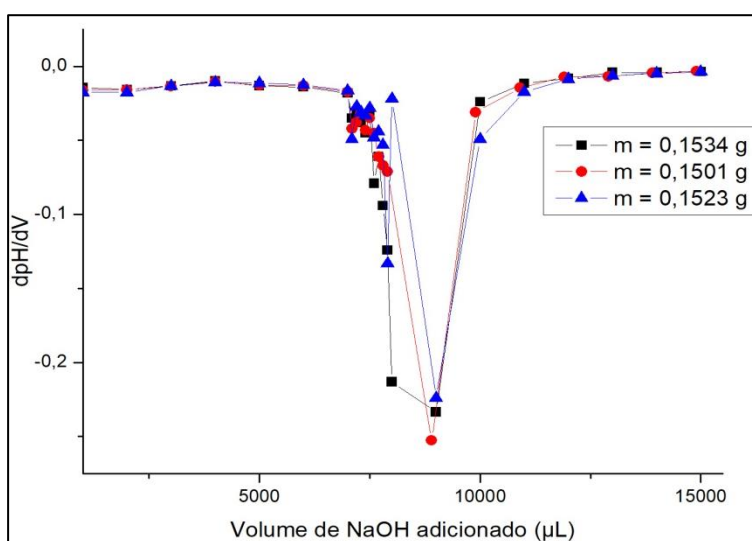
### 5.1. Desenvolvimento do método

#### 5.1.1 Preparo e padronização do titulante

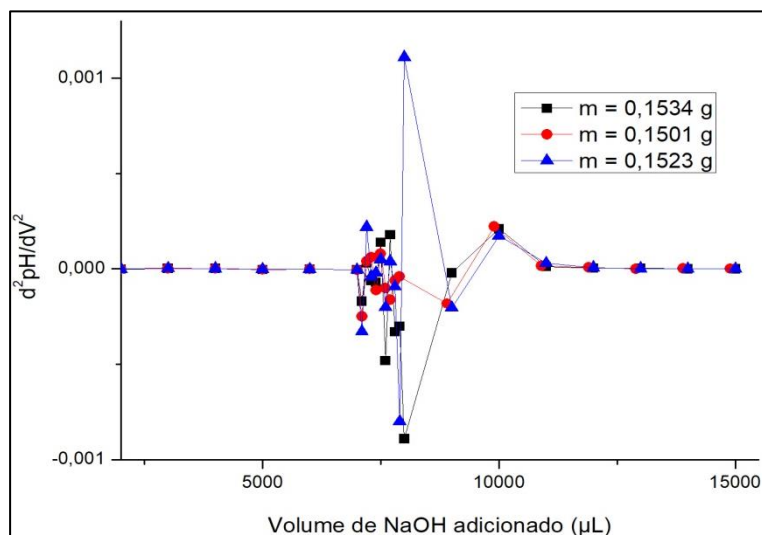
Em um balão de um litro foi preparada uma solução de hidróxido de sódio de concentração estimada de  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ . Posteriormente foi padronizada com biftalato de potássio  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$  (MM = 204,22 g/mol) por titulação potenciométrica, com volume de viragem estimado de  $7500 \mu\text{L}$  (7,5 mL) e uma massa média de 0,1532g solubilizada em 25 mL de água destilada. Com os resultados obtidos na triplicata foi possível construir os seguintes gráficos:



**Figura 11** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na primeira padronização do hidróxido de sódio. Fonte: própria, com uso do programa ORIGIN.

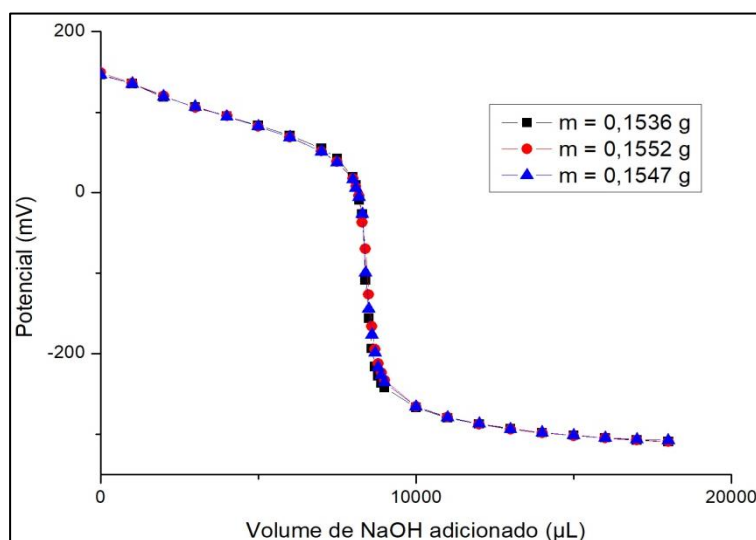


**Figura 12**– Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na primeira padronização do hidróxido de sódio. Fonte: própria, com uso do programa ORIGIN.



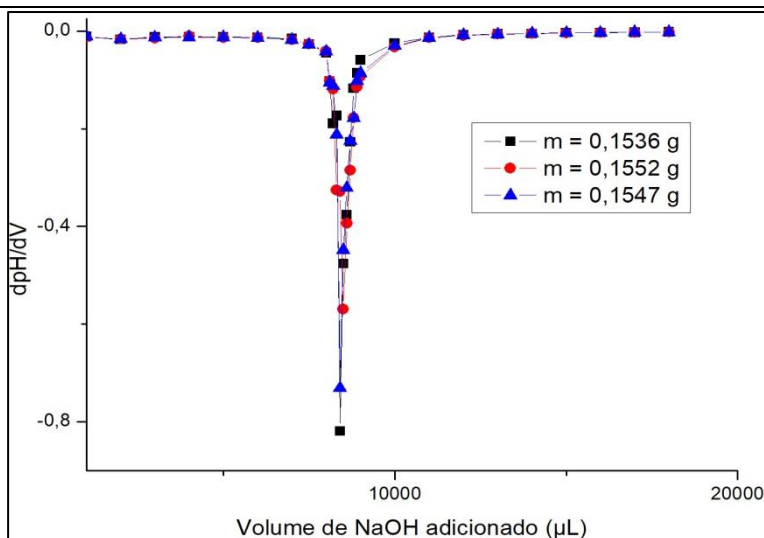
**Figura 13**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na primeira padronização do hidróxido de sódio. Fonte: própria, com uso do programa ORIGIN.

Para aumentar a exatidão da concentração, uma nova padronização foi realizada. Dessa vez, com incrementos menores próximos ao ponto de equivalência experimental da primeira padronização (9000  $\mu\text{L}$ ) e sob as mesmas condições experimentais.

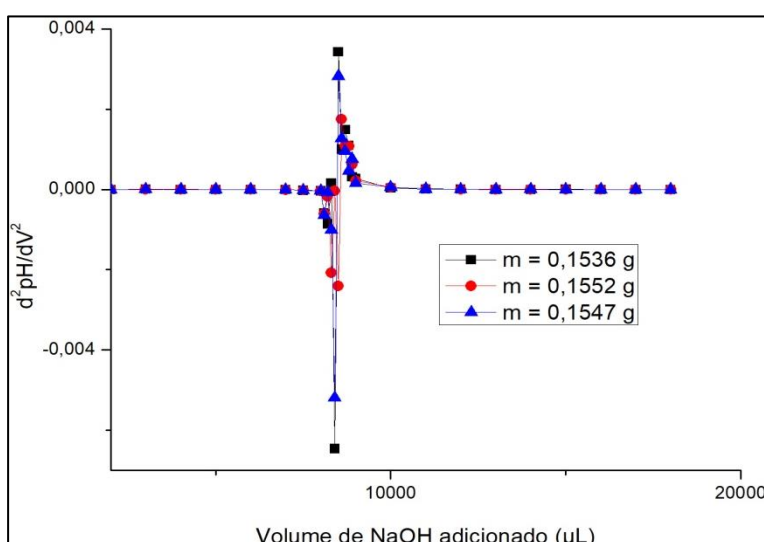


**Figura 14** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na segunda padronização do hidróxido de sódio. Fonte: própria, com uso do programa ORIGIN.





**Figura 15** – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na segunda padronização do hidróxido de sódio. Fonte: própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 16**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata, na segunda padronização do hidróxido de sódio. Fonte: própria, com uso do programa ORIGIN.

Em posse dos volumes de equivalência encontrados pela análise dos gráficos de primeira e segunda derivadas, foi calculada a concentração do titulante pela relação estequiometria 1:1 com o biftalato de potássio. Os valores estão dispostos na tabela a seguir:

**Tabela 1**– Resultados da padronização da solução de hidróxido de sódio (em triplicata).

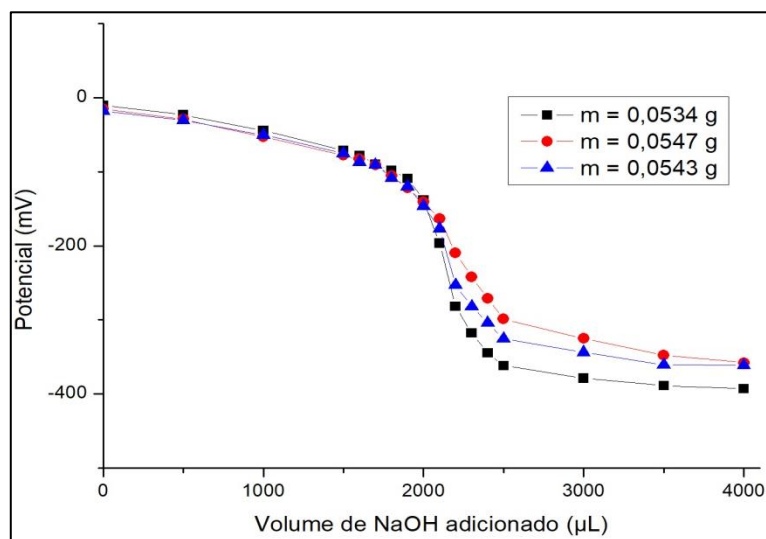
Replicata	Volume de equivalência (µL)	Massa de biftalato (g)	Concentração de NaOH (mol L <sup>-1</sup> )
A	8400	0,1536	0,0895
B	8500	0,1552	0,0894
C	8400	0,1547	0,0902

Assim, a concentração da solução de hidróxido de sódio (intervalo de confiança), foi  $0,08971 \pm 0,0004 \text{ mol L}^{-1}$ .

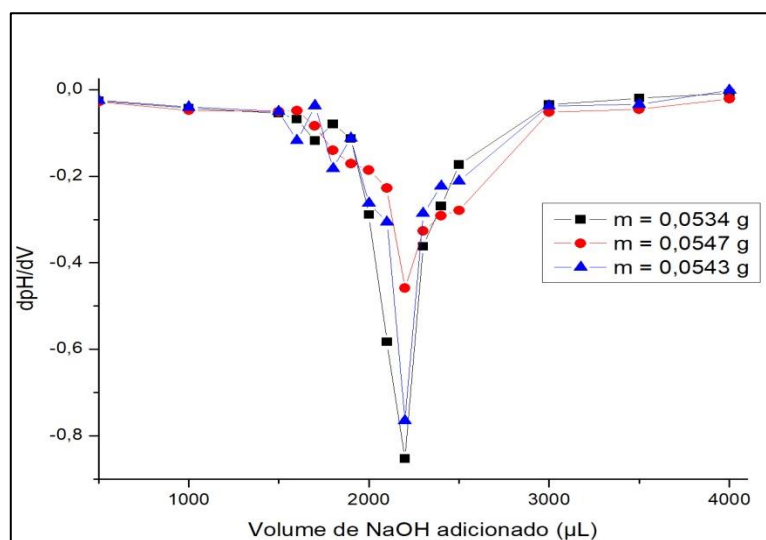
### 5.1.2 Identificação do ponto de equivalência e avaliação da quantificação

Inicialmente, foi realizado o procedimento de titulação potenciométrica sob condições experimentais semelhantes às do Trabalho de Conclusão de Curso I, a fim de confirmar se o método continuaria válido mesmo com o passar do tempo. O medicamento utilizado foi o Buprovil 600 mg, da farmacêutica *MULTILAB*.

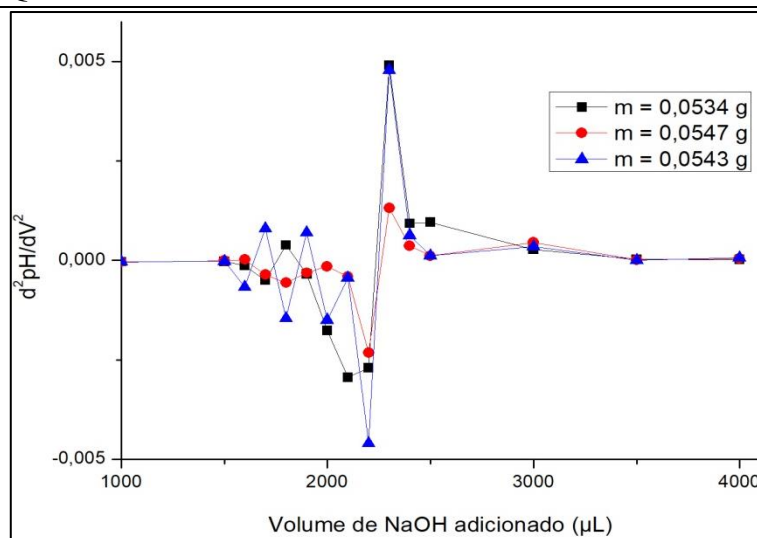
Portanto, foi estabelecido um volume de viragem estimado de 2000  $\mu\text{L}$  (2 mL), com incrementos de 500  $\mu\text{L}$ , que passaram a ser 100  $\mu\text{L}$  perto do ponto de equivalência calculado. A massa utilizada de amostra foi de 0,0542 g. Com os dados de potencial monitorados nesta titulação em triplicata se tornou possível construir os seguintes gráficos:



**Figura 17** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 18** – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 19**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

Após a análise dos gráficos, foi possível definir os respectivos volumes de equivalência. Então, cálculos indicados nos procedimentos foram realizados para determinar a quantidade de ibuprofeno no medicamento e os resultados obtidos estão apresentados na tabela abaixo.

**Tabela 2** – Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno (em triplicata).

Replicata	Volume de equivalência (µL)	Massa da amostra (g)	Massa de ibuprofeno na amostra (g)	Massa de ibuprofeno no comprimido (mg)
A	2200	0,0534	0,0407	669,8
B	2200	0,0547	0,0407	653,9
C	2200	0,0543	0,0407	658,7

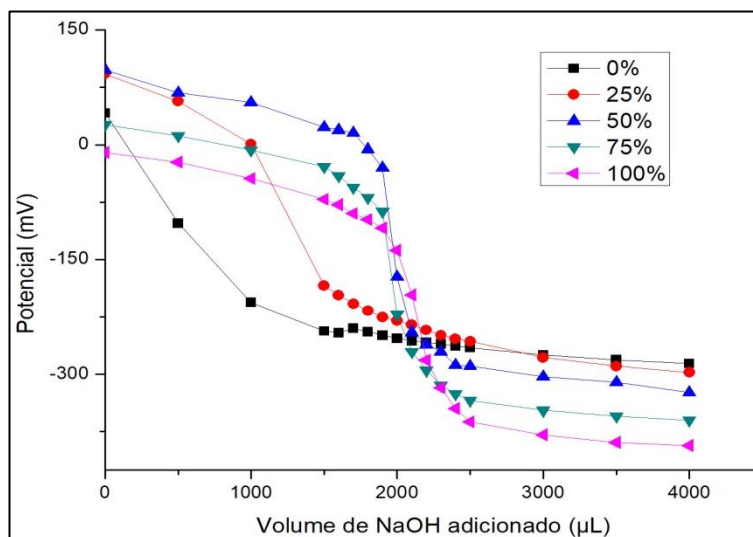
Para o experimento em triplicata, a massa média obtida (intervalo de confiança), foi de  $660,8 \pm 20,3$  mg, com erro relativo 9,20% e desvio padrão de 8,16.

Por meio do teste t, foi obtido um valor do t calculado (12,9) superior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança entre o valor encontrado experimentalmente e o que consta no rótulo do medicamento.

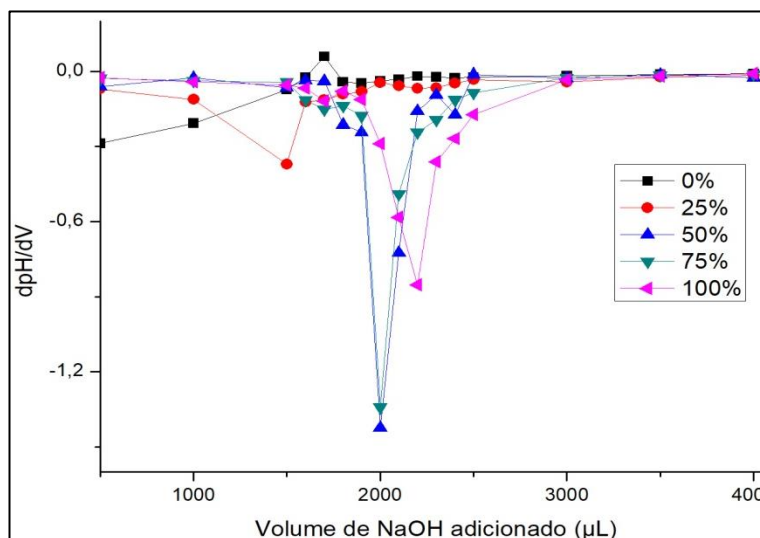
Embora tenha apresentado um alto valor de t experimental, fazendo a análise da média e seu intervalo de confiança avaliados na faixa estimada pela FB, de  $\pm 10\%$  da composição declarada (600 mg), percebe-se que o valor médio da massa de ibuprofeno no comprimido desta triplicata está dentro do determinado pela FB.

### 5.1.3 Avaliação de solvente

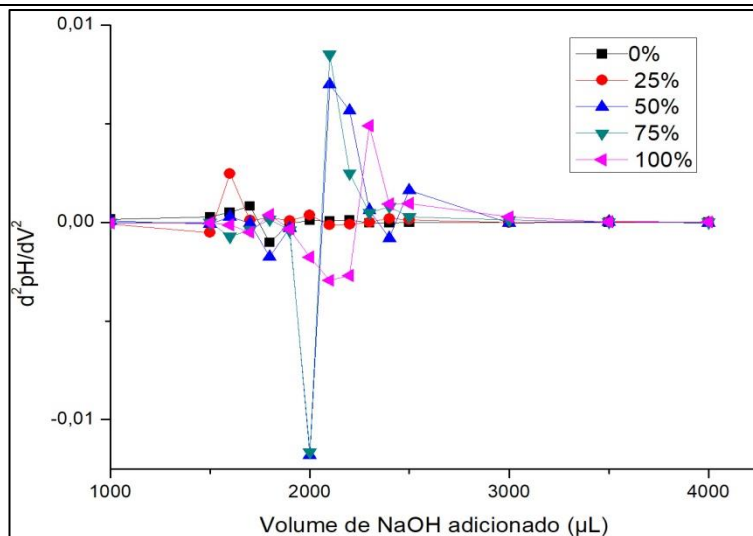
Foram realizados testes a fim de se descobrir qual a melhor proporção de mistura entre o etanol e a água destilada. Foram exploradas todas as possibilidades desde o uso de apenas água destilada como solvente até a condição já conhecida de 100% etanol. Os resultados podem ser vistos no gráfico a seguir (as porcentagens da legenda estão em função do etanol).



**Figura 20** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, para diferentes porcentagens de etanol. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 21**– Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, para diferentes porcentagens de etanol. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

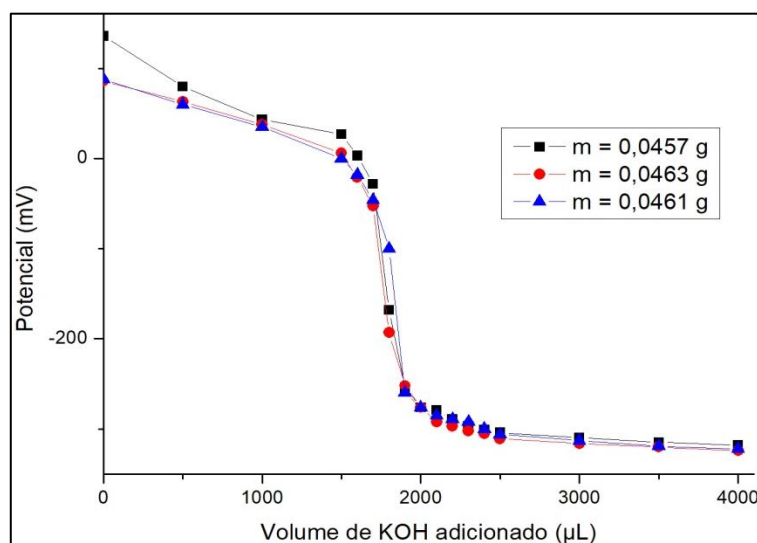


**Figura 22**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, para diferentes porcentagens de etanol. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

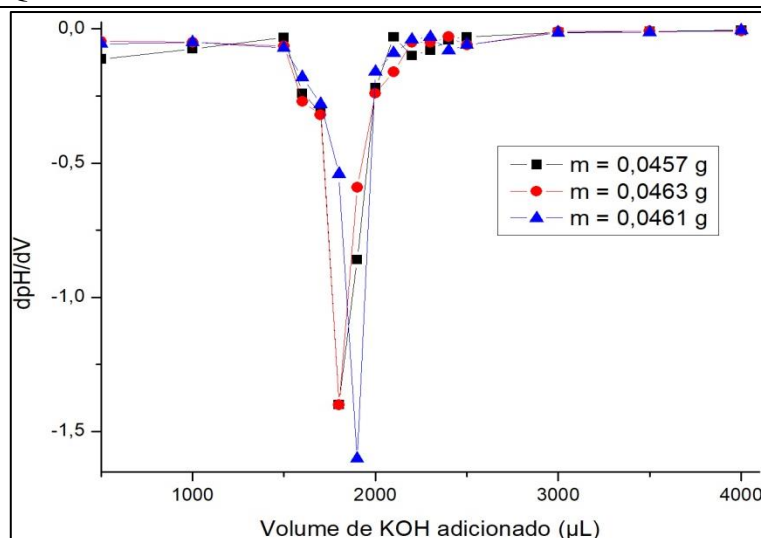
A porcentagem escolhida para dar continuidade ao trabalho foi a de 75% de etanol, tendo em vista que de todas foi a que apresentou a melhor resposta em virtude do tempo de estabilização.

#### 5.1.4 Avaliação de titulante

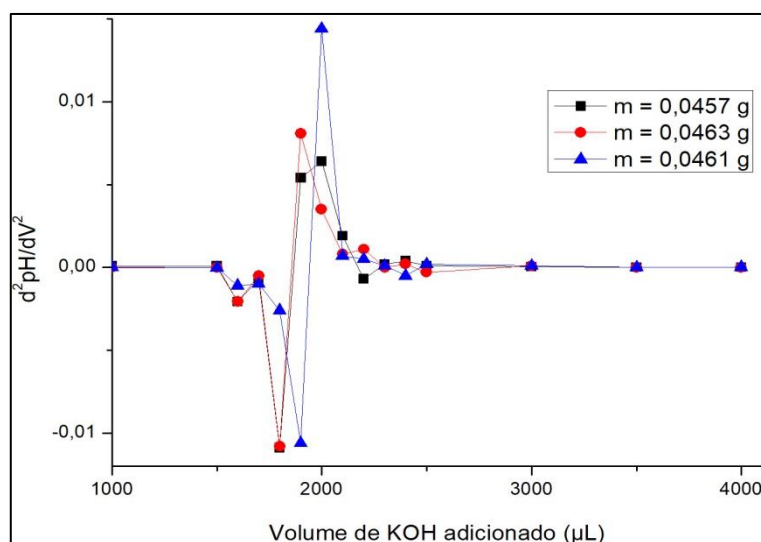
Nesta etapa, a titulação potenciométrica de ibuprofeno foi realizada com o uso de dois outros titulantes, que foram previamente preparados e padronizados de forma similar ao hidróxido de sódio,  $\text{LiOH } 0,09275 \text{ mol L}^{-1}$  e  $\text{KOH } 0,07528 \text{ mol L}^{-1}$ . Esta etapa foi realizada com a finalidade de avaliação da variação da resposta. O procedimento foi igual ao realizado com o uso de NaOH. Foram construídos gráficos para determinar o volume de equivalência e encontrar a massa do IFA na amostra. Para a solução de hidróxido de potássio:



**Figura 23** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante hidróxido de potássio, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 24**– Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante hidróxido de potássio, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 25**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante hidróxido de potássio, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

**Tabela 3**– Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno com hidróxido de potássio.

Replicata	Volume de equivalência (µL)	Massa da amostra (g)	Massa de ibuprofeno na amostra (g)	Massa de ibuprofeno no comprimido (mg)
A	1800	0,0457	0,0280	537,4
B	1800	0,0463	0,0280	530,4
C	1900	0,0461	0,0295	562,3

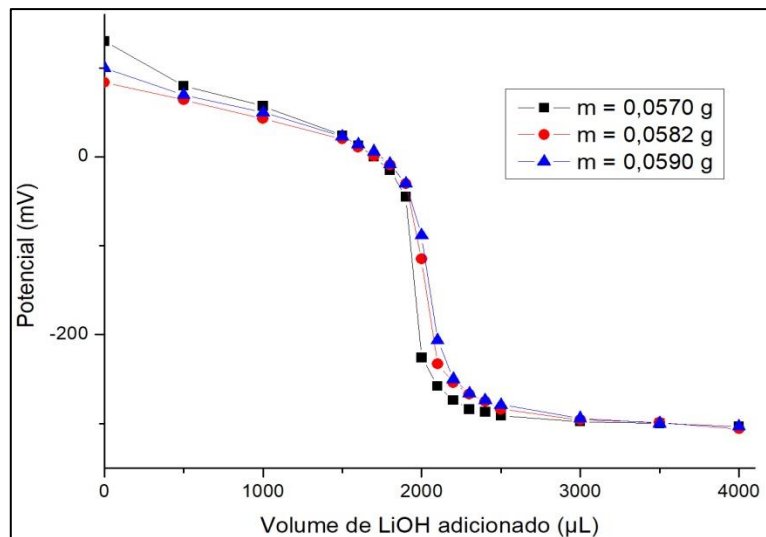
A massa média obtida (intervalo de confiança), foi de  $543,4 \pm 41,7$  mg, desvio padrão de 16,8 mg e erro relativo de 10,42%.

Por meio do teste t, foi confirmado que o valor do t calculado (5,84) é superior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança entre o valor encontrado experimentalmente e o que consta no rótulo do medicamento.

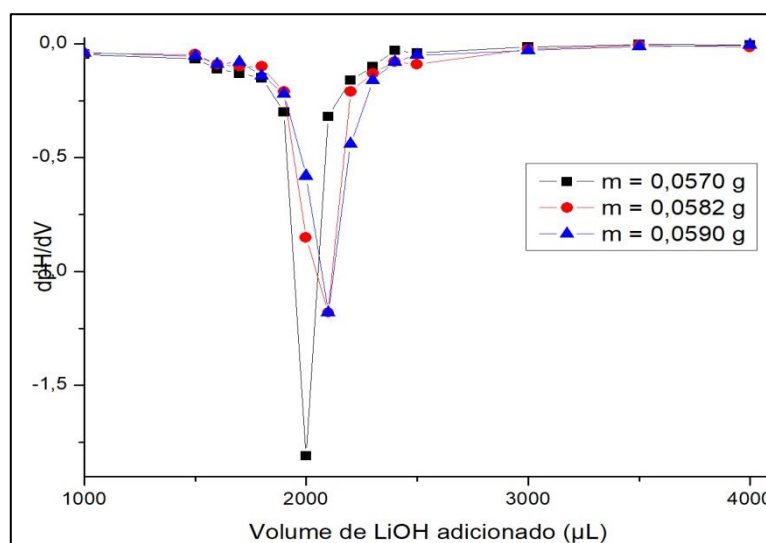
Embora tenha apresentado um alto valor de t experimental, fazendo a análise da média e

seu intervalo de confiança avaliados na faixa estimada pela FB, de  $\pm 10\%$  da composição declarada (600 mg), percebe-se que o valor médio da massa de ibuprofeno no comprimido desta triplicata está dentro do determinado pela FB.

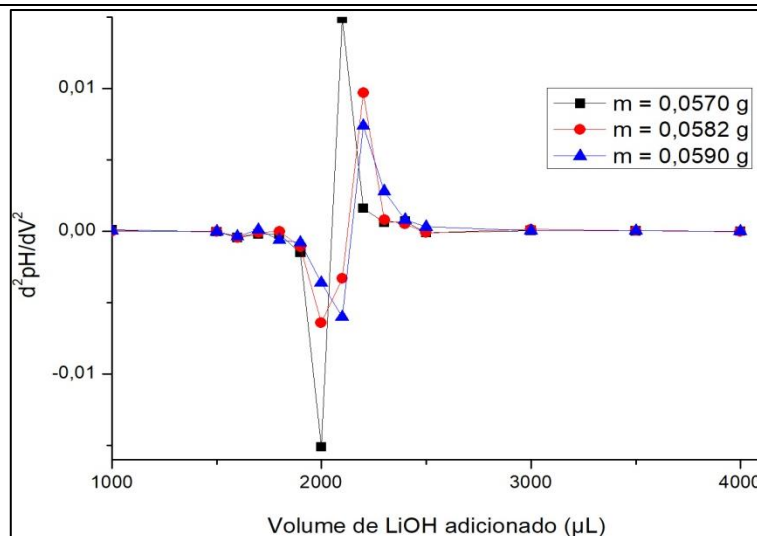
Agora para a solução de hidróxido de lítio:



**Figura 26** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante hidróxido de lítio, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 27** – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante hidróxido de lítio, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 28**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante hidróxido de lítio, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

**Tabela 4**– Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno com hidróxido de lítio.

Replicata	Volume de equivalência (µL)	Massa da amostra (g)	Massa de ibuprofeno na amostra (g)	Massa de ibuprofeno no comprimido (mg)
A	2000	0,0570	0,0383	589,8
B	2100	0,0582	0,0402	606,5
C	2100	0,0590	0,0402	598,3

A massa média obtida (intervalo de confiança), foi de  $598,2 \pm 20,6$  mg, desvio padrão de 8,30 mg e erro relativo de 0,30%.

Por meio do teste t, foi confirmado que o valor do t calculado (0,38) é inferior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, não existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança entre o valor encontrado experimentalmente e o que consta no rótulo do medicamento.

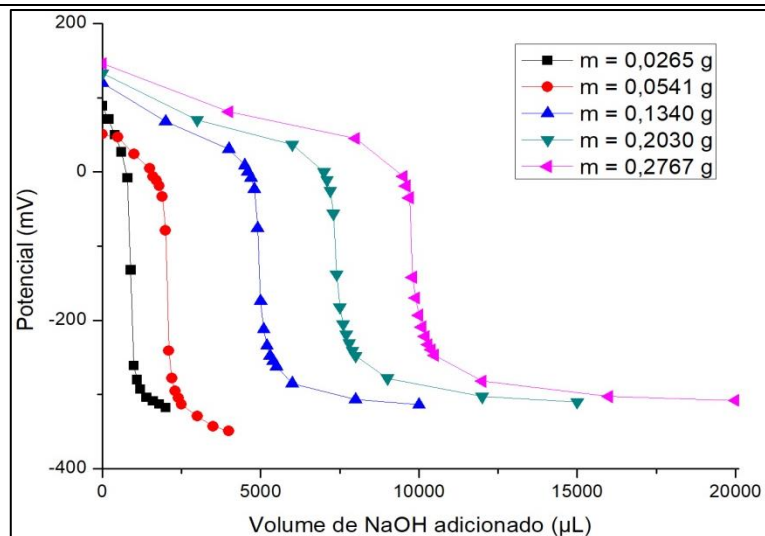
Ao realizar a análise da média e seu intervalo de confiança avaliados na faixa estimada pela FB, de  $\pm 10\%$  da composição declarada (600 mg), percebe-se que o valor médio da massa de ibuprofeno no comprimido desta triplicata está dentro do determinado pela FB.

## 5.2 Validação do método

### 5.2.1 Linearidade

Para verificar a linearidade do método foram realizadas titulações em triplicatas de ibuprofeno na faixa de 18,5 a 185 mg. Pela análise do gráfico de potencial em função do volume de hidróxido de sódio para diferentes massas de amostra, é possível notar uma tendência linear entre eles.





**Figura 29** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, para diferentes massas de amostra. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

Os resultados da análise individual de cada triplicata encontram-se na tabela abaixo.

**Tabela 5**– Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno para diferentes massas.

Massa de ibuprofeno na amostra (mg)	Volume (mL)	Volume médio (mL)	Desvio padrão (mL)
18,5	1,1	1,0	0,058
	1,0		
	1,0		
37,0	2,1	2,0	0,058
	2,0		
	2,0		
92,5	4,9	4,9	0,100
	5,0		
	4,8		
138,8	7,5	7,4	0,153
	7,4		
	7,2		
185,0	9,8	9,8	0,058
	9,7		
	9,7		

Com estes valores, foi possível criar um gráfico da massa de ibuprofeno na amostra em função do volume de titulante adicionado.

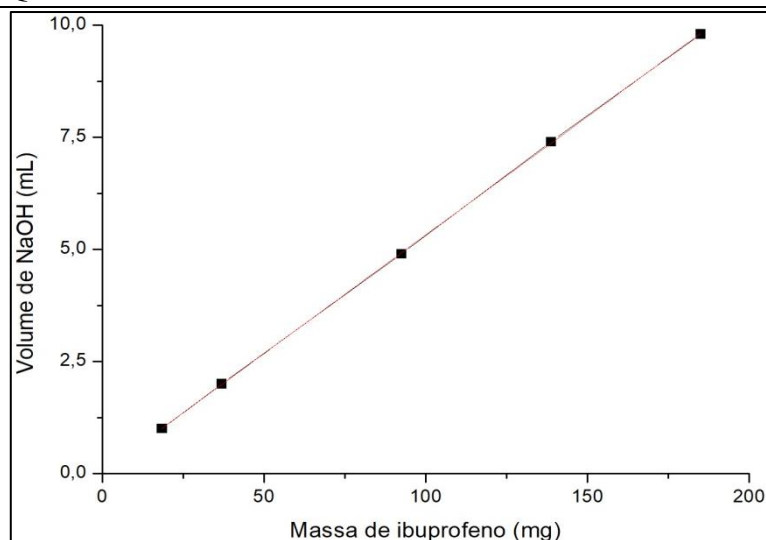


Figura 30 – Curva de calibração. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

Por meio da regressão linear, tem-se que a equação da reta da curva de calibração é  $Y = 0,05288x + 0,02984$  e seu valor de coeficiente de correlação  $R^2 = 0,99996$ . Podendo, assim, afirmar que este método é linear na faixa de 18,5 a 185 mg de ibuprofeno.

### 5.2.2 Limites de detecção e quantificação

O desvio padrão da resposta foi calculado por meio da equação do desvio padrão residual da linha de regressão:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - 2}}$$

Tabela 6 – Resultados do desvio padrão de resíduos.

n = 5	$X_i$	$Y_i$	$\hat{Y}_i = 0,05288 X_i + 0,02984$	$(Y_i - \hat{Y}_i)^2$
i = 1	18,5	1,0	1,00812	$6,59344 \times 10^{-5}$
i = 2	37,0	2,0	1,98640	0,00018496
i = 3	92,5	4,9	4,92124	0,000451138
i = 4	138,8	7,4	7,36958	0,000925133
i = 5	185,0	9,8	9,81264	0,00015977

$$\sigma = \sqrt{\frac{1,78693 \times 10^{-3}}{5 - 2}} = 0,0244058 \text{ mL}$$

A inclinação da curva de calibração é  $0,05288 \text{ mg mL}^{-1}$ . Assim, com os valores do desvio padrão e do coeficiente angular, foi possível descobrir os limites de detecção e quantificação:

$$LD = 3,3 \times \frac{0,0244058 \text{ mL}}{0,05288 \text{ mL mg}^{-1}} = 1,52 \text{ mg}$$

Este resultado é condizente com o observado na prática, visto que o experimento apresentou boas respostas para amostras que continham pequenas massas de ibuprofeno.

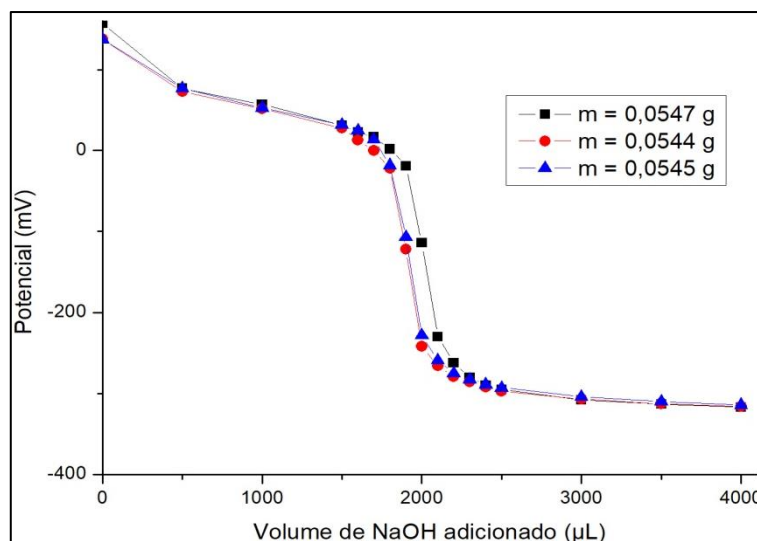
$$LQ = 10 \times \frac{0,0244058 \text{ mL}}{0,05288 \text{ mL} \cdot \text{mg}^{-1}} = 4,62 \text{ mg}$$

Este valor também é concordante com o observado na prática, indicando que a linearidade poderia ser observada a partir de uma massa de ibuprofeno inferior a 18,5 mg, quatro vezes maior que o LQ.

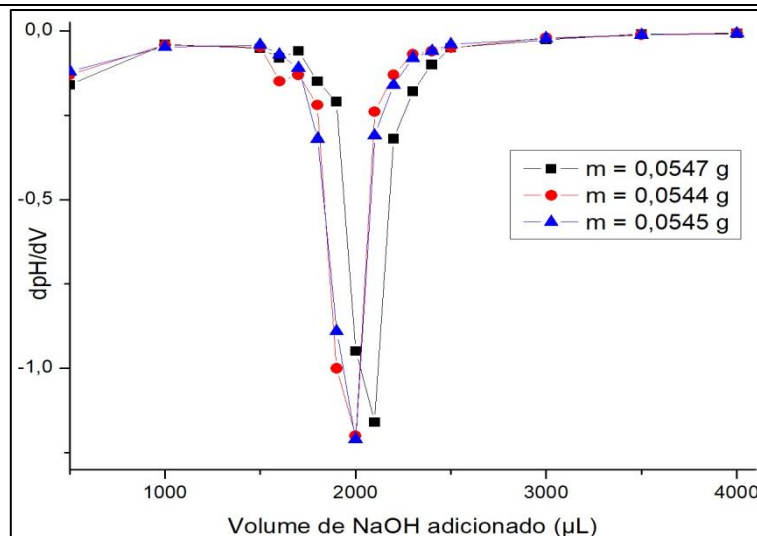
### 5.2.3 Exatidão

Foi realizado o mesmo procedimento do medicamento de 600 mg de ibuprofeno para os comprimidos de concentrações 300 e 400 mg, a fim de avaliar a exatidão do método desenvolvido. Também foram construídos os gráficos de potencial, primeira e segunda derivadas em função do volume adicionado para descobrir os volumes de equivalência correspondentes e realizar os demais cálculos para encontrar a massa do IFA nestes novos medicamentos.

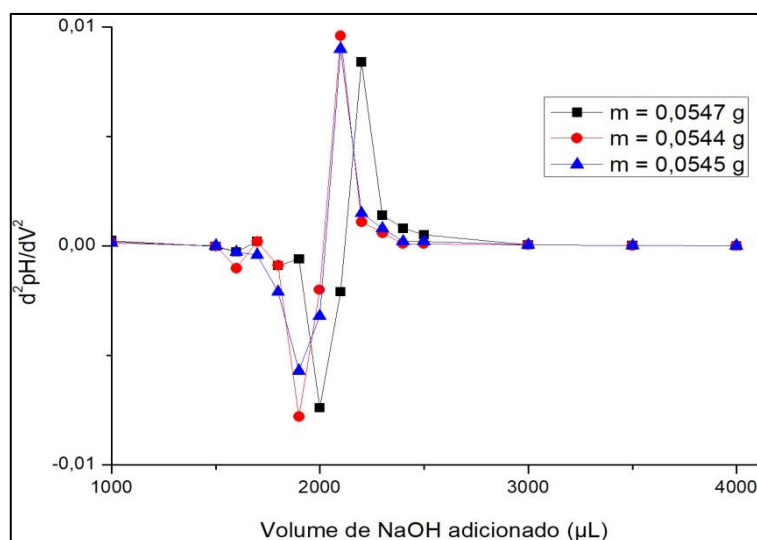
Para o medicamento Ibupril 300 mg, da farmacêutica TEUTO, estes foram os resultados:



**Figura 31** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, com medicamento de 300 mg, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 32**– Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante com medicamento de 300 mg, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 33**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante com medicamento de 300 mg, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

**Tabela 7**– Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno 300 mg.

Replicata	Volume de equivalência (µL)	Massa da amostra (g)	Massa de ibuprofeno na amostra (g)	Massa de ibuprofeno no comprimido (mg)
A	2100	0,0547	0,0389	317,0
B	2000	0,0544	0,0370	303,6
C	2000	0,0545	0,0370	303,0

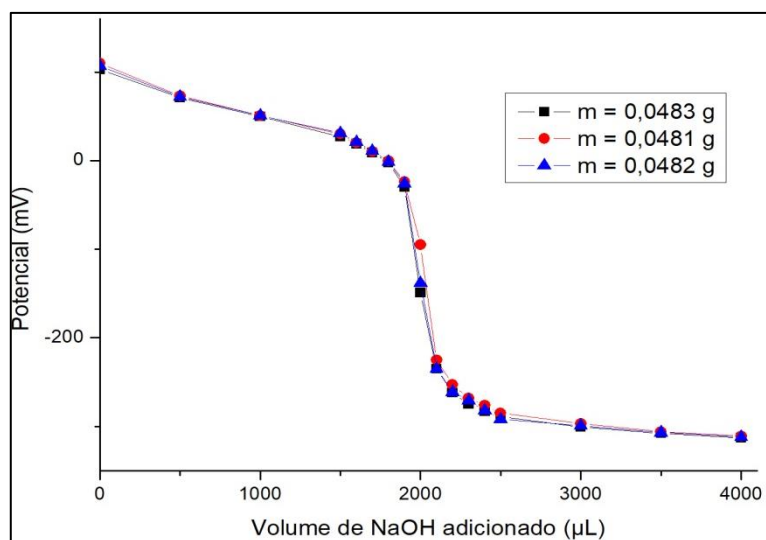
A massa média obtida (intervalo de confiança), foi de  $307,9 \pm 19,7$  mg, desvio padrão de 7,92 e erro relativo de 2,6%.

Por meio do teste t, foi confirmado que o valor do t calculado (1,73) é inferior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, não existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança entre o valor encontrado experimentalmente e o que consta no rótulo do medicamento.

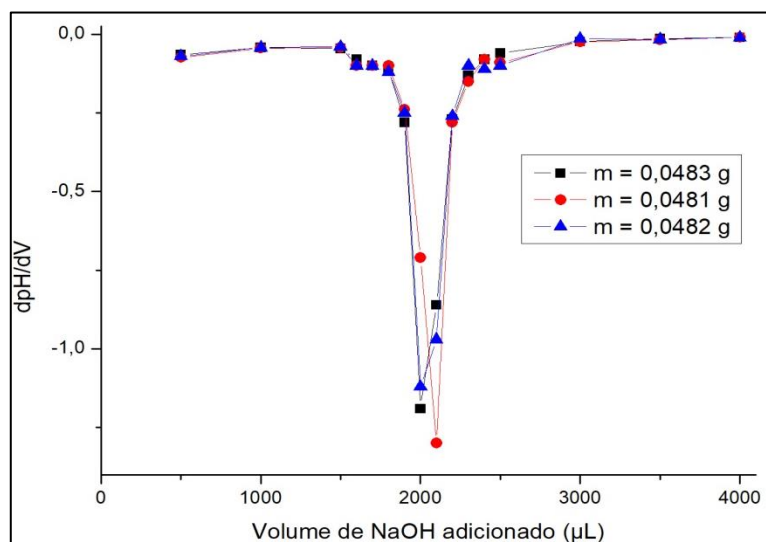
Ao realizar a análise da média e seu intervalo de confiança avaliados na faixa estimada

pela FB, de  $\pm 10\%$  da composição declarada (300 mg), percebe-se que o valor médio da massa de ibuprofeno no comprimido desta triplicata está dentro do determinado pela FB.

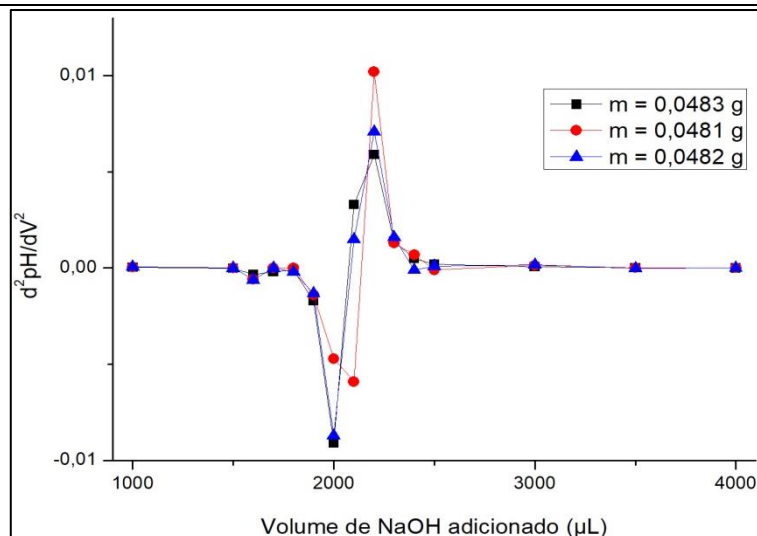
E para o medicamento Ibuprofeno 400 mg, da farmacêutica Neo Química:



**Figura 34** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, com medicamento de 400 mg, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 35** – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante com medicamento de 400 mg, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 36**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante com medicamento de 400 mg, em triplicata. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

**Tabela 8**– Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno 400 mg.

Replicata	Volume de equivalência (µL)	Massa da amostra (g)	Massa de ibuprofeno na amostra (g)	Massa de ibuprofeno no comprimido (mg)
A	2000	0,0483	0,0370	405,5
B	2100	0,0481	0,0389	427,5
C	2000	0,0482	0,0370	406,3

A massa média obtida (intervalo de confiança), foi de  $413,1 \pm 31,0$  mg, desvio padrão de 12,5 e erro relativo de 3,17%.

No teste t, o valor do t calculado (1,82) é inferior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, não existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança entre o valor encontrado experimentalmente e o que consta no rótulo do medicamento. Ao realizar a análise da média e intervalo de confiança avaliados na faixa estimada pela FB ( $\pm 10\%$  da composição declarada, 400 mg), percebe-se que o valor médio da massa de ibuprofeno no comprimido pode ser aceito pela FB.

Para avaliar a exatidão do método, foi realizado o ensaio de recuperação e os resultados estão disponíveis na tabela abaixo:

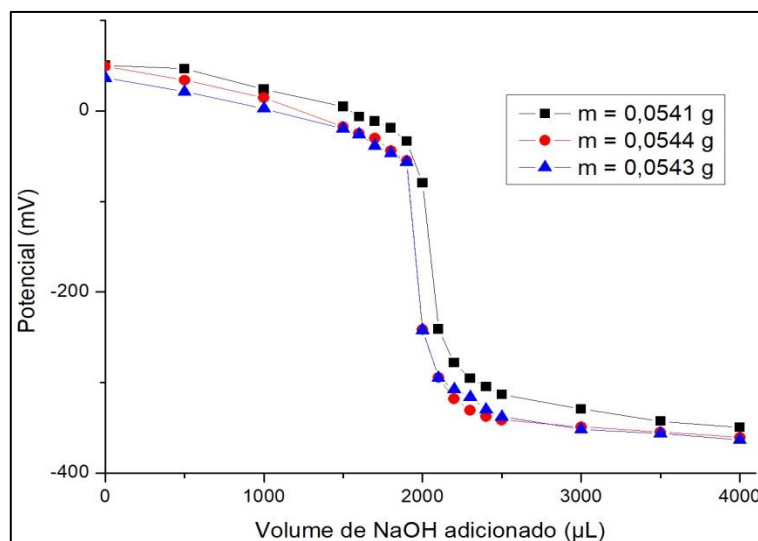
**Tabela 9**– Resultados do ensaio de recuperação.

Massa de ibuprofeno (mg)	Volume (mL)	Massa encontrada (mg)	Recuperação (%)	Desvio padrão (mg)
300	2,1	317,0	94,33	
300	2,0	303,6	98,80	2,64
300	2,0	303,0	99,00	
400	2,0	405,5	98,63	
400	2,1	427,5	93,13	3,12
400	2,0	406,3	98,43	

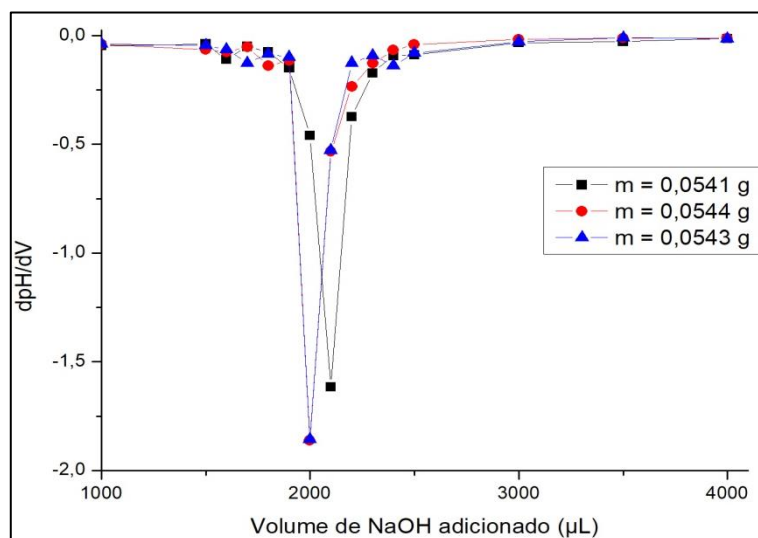
Com o percentual médio de 97,38% e 96,73% recuperado para 300 e 400 mg respectivamente, o método apresenta uma boa exatidão.

#### 5.2.4 Precisão

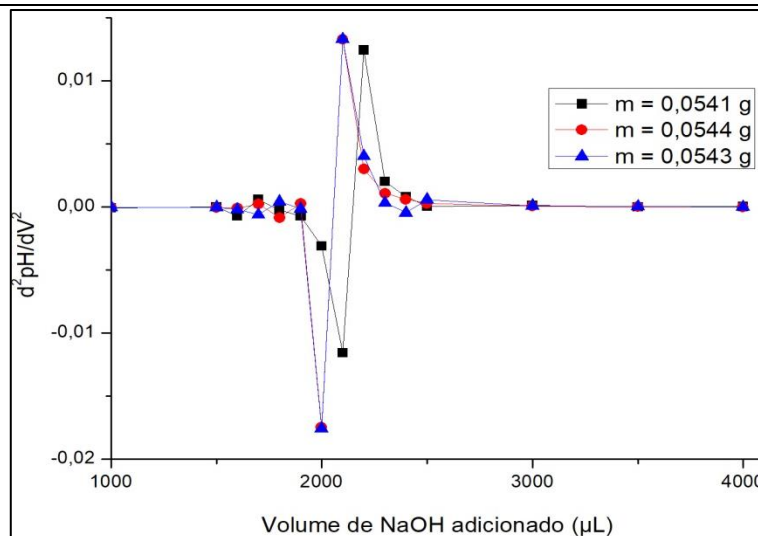
Foi realizada uma triplicata sob a nova condição experimental de solvente de 75% de etanol num volume total de 16 mL (12 mL de etanol e 4 mL de água). Ou seja, reduzindo o volume de etanol por mais da metade em comparação aos estudos iniciais.



**Figura 37** – Curva de titulação do potencial em função do volume de titulante, 75% etanol. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 38** – Gráfico da primeira derivada do potencial em função do volume de titulante, 75% etanol. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.



**Figura 39**– Gráfico da segunda derivada do potencial em função do volume de titulante, 75% etanol. Fonte: Própria, com uso do programa ORIGIN.

**Tabela 10**– Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno 75% etanol (em triplicata).

Replicata	Volume de equivalência (µL)	Massa da amostra (g)	Massa de ibuprofeno na amostra (g)	Massa de ibuprofeno no comprimido (mg)
A	2100	0,0561	0,0389	608,6
B	2000	0,0544	0,0370	597,7
C	2000	0,0543	0,0370	598,8

A massa média obtida (intervalo de confiança), foi de  $601,7 \pm 14,9$  mg, desvio padrão de 6,0 e erro relativo de 0,28%.

Adicionalmente por meio do teste t, foi confirmado que o valor do t calculado (0,49) é inferior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, não existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança entre o valor encontrado experimentalmente e o que consta no rótulo do medicamento.

Ao realizar a análise da média e seu intervalo de confiança avaliados na faixa estimada pela FB, de  $\pm 10\%$  da composição declarada (600 mg), percebe-se que o valor médio da massa de ibuprofeno no comprimido desta triplicata está dentro do determinado pela FB.

Assim, diferentemente do encontrado para o primeiro teste realizado neste trabalho, a hipótese nula foi aceita após mudanças nas condições experimentais do solvente utilizado na prática. E também apresentou valores menores para o desvio padrão bem como para o erro relativo. Ou seja, o método teve um bom resultado para o teste de precisão.

### 5.2.5 Robustez

Para este parâmetro foi realizada triplicata utilizando uma concentração de  $0,09870 \text{ mol.L}^{-1}$  diferente de hidróxido de sódio da utilizada no restante do trabalho.



**Tabela 11**– Resultados da titulação potenciométrica de ibuprofeno com NaOH 0,09870 mol/L (em triplicata).

Massa de ibuprofeno (mg)	Volume (mL)	Massa encontrada (mg)	Desvio padrão (mg)
600	2,1	626,9	
600	2,3	678,0	32,9
600	2,3	688,3	

A massa média obtida (intervalo de confiança), foi  $664,4 \pm 81,7$  mg e erro relativo 9,69%.

Por meio do teste t, foi confirmado que o valor do t calculado (3,39) é inferior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, não existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança.

Ao realizar a análise da média e seu intervalo de confiança avaliados na faixa estimada pela FB, de  $\pm 10\%$  da composição declarada (600 mg), percebe-se que o valor médio da massa de ibuprofeno no comprimido desta triplicata pode estar dentro do determinado pela FB.

Calculando o t para comparação das médias, para diferentes concentrações de titulante, com  $N_1+N_2-2$  graus de liberdade:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{\text{comb}} \sqrt{\frac{N_1 + N_2}{N_1 \times N_2}}} \text{ e } s_{\text{comb}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_1} (X_i - \bar{X}_1)^2 + \sum_{j=1}^{N_2} (X_j - \bar{X}_2)^2}{N_1 + N_2 - 2}}$$

**Tabela 12**– Resultados do desvio padrão combinado e teste t para diferença nas médias.

NaOH 0,09870 mol L <sup>-1</sup>			
N <sub>1</sub> = 3	X <sub>i</sub>	$\bar{X}_1$	(X <sub>i</sub> - $\bar{X}_1$ ) <sup>2</sup>
i = 1	626,9		1406,25
i = 2	678,0	664,4	184,96
i = 3	688,3		571,21
NaOH 0,08971 mol L <sup>-1</sup>			
N <sub>2</sub> = 3	X <sub>j</sub>	$\bar{X}_2$	(X <sub>j</sub> - $\bar{X}_2$ ) <sup>2</sup>
j = 1	608,6		47,61
j = 2	597,7	601,7	16,00
j = 3	598,8		8,41

$$s_{\text{comb}} = \sqrt{\frac{1406,25 + 184,96 + 571,21 + 47,61 + 16,00 + 8,41}{3 + 3 - 2}} = 23,63 \text{ mg}$$

$$t_{\text{calc}} = \frac{664,4 - 601,7}{23,63 \sqrt{\frac{3+3}{3 \times 3}}} = 3,25$$

$$t_{\text{crít}} (3+3-2 \text{ graus de liberdade, } 95\%) = 2,78$$

Portanto, por meio do teste t, para diferença nas médias, o valor do t calculado (3,25) é superior ao valor do t crítico (2,78), ou seja, existe evidência de diferença significativa a 95% de

confiança entre as médias. Dessa forma, não é possível afirmar que o método desenvolvido é robusto para mudança de concentração do titulante na faixa de concentração estudada.

### 5.2.6 Comparação com método farmacopeico

O método escolhido para realizar a comparação com o desenvolvido neste trabalho foi o da titulação visual, adaptada, e utilizando uma massa de amostra contendo cerca de 500 mg de ibuprofeno. Os resultados estão disponíveis na tabela abaixo.

**Tabela 13**– Resultados da titulação visual de ibuprofeno, em triplicata.

Replicata	Volume de viragem (mL)	Massa da amostra (g)	Massa de ibuprofeno na amostra (mg)	Massa de ibuprofeno no comprimido (mg)
A	26,3	0,7332	486,7	583,2
B	26,5	0,7336	490,4	587,3
C	26,5	0,7393	490,4	582,8

A massa média (intervalo de confiança), foi  $584,4 \pm 6,2$ , desvio padrão de 2,5 e erro relativo de 2,67% (considerando comprimido inteiro de 600 mg de ibuprofeno).

Por meio do teste t, foi confirmado que o valor do t calculado (10,80) é superior ao valor do t crítico (4,30), ou seja, existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança.

Ao realizar a análise da média e seu intervalo de confiança avaliados na faixa estimada pela FB, de  $\pm 10\%$  da composição declarada (600 mg), percebe-se que o valor médio da massa de ibuprofeno no comprimido desta triplicata podem estar dentro do determinado pela FB.

Ou seja, se comparado ao método da FB, o método desenvolvido neste trabalho possui um maior desvio padrão e menor erro relativo. E, além disso, o teste t possui hipótese nula aceita, diferentemente do observado para a titulação visual.



**Figura 40**– Amostras da titulação visual após o ponto de equivalência. Fonte: própria.

Calculando o t para comparação das médias, para diferentes concentrações de titulante, com  $N_1+N_2-2$  graus de liberdade:

**Tabela 14**– Resultados do desvio padrão combinado e teste t para diferença nas médias (método farmacopeico).

<b>Titulação visual</b>			
$N_1 = 3$	$X_i$	$\bar{X}_1$	$(X_i - \bar{X}_1)^2$
i = 1	583,2	587,7	20,85
i = 2	587,3		0,22
i = 3	592,8		25,33
<b>Titulação potenciométrica</b>			
$N_2 = 3$	$X_j$	$\bar{X}_2$	$(X_j - \bar{X}_2)^2$
j = 1	608,6	601,7	47,61
j = 2	597,7		16,00
j = 3	598,8		8,41

$$s_{\text{comb}} = \sqrt{\frac{20,85 + 0,22 + 25,33 + 47,61 + 16,00 + 8,41}{3 + 3 - 2}} = 5,44 \text{ mg}$$

$$t_{\text{calc}} = \frac{587,7 - 601,7}{5,44 \sqrt{\frac{3+3}{3 \times 3}}} = - 3,15$$

$$t_{\text{crít}} (3+3-2 \text{ graus de liberdade, } 95\%) = 2,78$$

Portanto, por meio do teste t, para diferença nas médias, o valor do - t calculado (3,15) é superior ao valor do t crítico (2,78), ou seja, existe evidência de diferença significativa a 95% de confiança entre as médias.

## 6. CONCLUSÕES

Foi desenvolvido um método para a determinação de ibuprofeno em medicamentos, empregando a titulação potenciométrica.

Este método passou por uma validação básica e foram encontrados resultados satisfatórios para a linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, exatidão e precisão. O parâmetro da robustez necessita de mais testes.

O método desenvolvido é simples, especialmente no preparo de amostra que consiste na pulverização e dissolução de uma pequena quantidade de amostra em uma também pequena quantidade de etanol, este que foi reduzido por mais da metade e em nada prejudicou os resultados da titulação, em concordância com os princípios da Química Analítica Verde.

É econômico quando comparado à cromatografia líquida de alta eficiência que está presente na FB. É rápido, a titulação completa dura cerca de 25 minutos, considerando um minuto de estabilização entre um ponto e outro (sendo o triplo perto do ponto de viragem).

O método desenvolvido se mostrou muito eficaz para a quantificação de ibuprofeno, apresentando, no entanto, com valores discordantes aos obtidos com o método da farmacopeia, algo que precisa ser avaliado criticamente.

Também se mostrou um método seguro, ao utilizar solventes de baixa ou pouca toxicidade e solução de hidróxido com concentração inferior a  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , ambos em baixas quantidades.

O método proposto é interessante candidato para ser utilizado em análises de rotina em laboratórios de controle de qualidade. Sendo necessários ensaios adicionais para ajustes de parâmetros estudados, bem como a avaliação de novos parâmetros, tornando assim o método mais completo.

---

**7. PERSPECTIVAS FUTURAS**

O trabalho desenvolvido apresenta valores de quantificação dentro da faixa determinada pela FB, necessita de complementação de ensaios a fim de incrementar sua validação, realizando novos testes para introdução de novos parâmetros, como a robustez, com novas análises em dias diferentes, com mudança de equipamento/analista, bem com, e repetir o teste para diferentes concentrações de titulantes.

A comparação de métodos para a determinação de ibuprofeno feita utilizando o método de titulação visual, precisa ser repetida, e também seria importante a comparação com a cromatografia líquida de alta eficiência, tendo em vista que é amplamente utilizada pela indústria farmacêutica.

A difusão do trabalho realizado é importante tanto para a academia como para a possível aplicação em laboratórios de controle de qualidade, portanto escrever e publicar um artigo científico, e apresentar o trabalho em congressos ou reuniões científicas são prioridades de nossas aspirações.

**8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS**

- [1] ALDEWACHI, H.; OMAR, T. A. **Development of HPLC Method for Simultaneous Determination of Ibuprofen and Chlorpheniramine Maleate.** *Scientia Pharmaceutica*, v. 90, n. 3, p. 53, 30 ago. 2022.
- [2] ALSAMARRAI, KHALAF F.; AMEEN, SUHAM TAWFEQ. **Simultaneous Ratio Derivative Spectrophotometric Determination of Paracetamol, Caffeine and Ibuprofen in Their Ternary Form.** *Baghdad Science Journal*, 2022.
- [3] ANASTAS PT, WARNER JC.. **Green Chemistry: Theory and Practice.** Oxford University Press, New York, 1998.
- [4] ANASTAS, P. T. **Advanced Green Chemistry Volume 3 Part 1: Greener Organic Reactions and Processes. 1: Origins and Early History of Green Chemistry.** World Scientific, p. 1-17, 2018.
- [5] ANASTAS, P. T. **Green Chemistry and the Role of Analytical Methodology Development.** *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v. 29, n. 3, p. 167–175, set. 1999.
- [6] ANDRADE, J. C. DE. **Química analítica básica: uso do Gran Plot em volumetriaácido- base.** *Revista Chemkeys*, v. 2, p. e020003, 17 set. 2020.
- [7] AOAC INTERNATIONAL; **Official Methods of Analysis of AOAC International, 16ª ed., AOAC International:** Gaithersburg, 1999.
- [8] BAEK, SW., YEO, SD. **Solubility and crystallization of ibuprofen in the presence of solvents and antisolvents.** *Korean J. Chem. Eng.* 39, 1549–1556 (2022).
- [9] BARATA-SILVA, C. ET AL. **Desafios ao controle da qualidade de medicamentos noBrasil.** *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 25, p. 362–370, 28 set. 2017.
- [10] BORGES, E., MARTELLI, P. & REIS, B. **Automatic Stepwise Potentiometric Titration in a Monosegmented Flow System.** *Mikrochim Acta* 135, 179–184 (2000).
- [11] BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira6ª edição – Volume II – Monografias Insumos Farmacêuticos e Especialidades**,2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmacuticos-e-especialidades-com-capa.pdf>.
- [12] BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Resolução – RDC nº 705 de 14 de junho de 2022.** Altera a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, que aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.
- [13] BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017.**
- [14] BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003.** Determina a publicação do “Guia para validação de métodos.
- [15] BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012.** Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.

- [16] BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil**, 2004. Disponível em:
- [17] BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Guia de validação e controle de qualidade analítica: fármacos em produtos para alimentação e medicamentos veterinários** / Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. – Brasília: Mapa/ACS, 2011.
- [18] DEOHATE, PRADIP P. **Analysis of drug ofloxacin in bulk and single component pharmaceutical tablets by non-aqueous potentiometric titration method**. J. Indian Chem. Soc., Vol. 95, May 2018, p. 559-562, 2018.
- [19] DEOHATE, PRADIP P.. **Non-aqueous potentiometric determination of drugs mefenamic acid and paracetamolmefenamic acid in single and double component pharmaceuticals**. J. Indian Chem. Soc., Vol. 96, p. 311-315, 2019.
- [20] EBESHI, B.U.; OSENI, K.E.; AHMADU, A.A.; OLUWADIYA, J.O. **Comparative utilization of visual, potentiometric titrations and UV spectrophotometric methods in the determination of ibuprofen**. African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 3(9). pp. 426-431, set. 2009.
- [21] EL-MARAGHY, C. M.; LAMIE, N. T. **Three smart spectrophotometric methods for resolution of severely overlapped binary mixture of Ibuprofen and Paracetamol in pharmaceutical dosage form**. BMC Chemistry, v. 13, n. 1, 6 ago. 2019.
- [22] EVANS, A. M. **Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen**. Clinical Rheumatology, v. 20, n. S1, p. 9–14, nov. 2001.
- [23] GAJRA, BALARAM & PATEL, MUNJAL & PATEL, DHAGASH. (2011). **Validation of Analytical Procedures: Methodology ICH-Q2B**. International Journal of Pharmaceutical Innovations-2249-1031. 1. 45-50.
- [24] GAŁUSZKA, A. ET AL. **Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures**. TrAC Trends in Analytical Chemistry, v. 37, p. 61–72, jul. 2012.
- [25] GAŁUSZKA, A.; MIGASZEWSKI, Z.; NAMIEŚNIK, J. **The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices**. TrAC Trends in Analytical Chemistry, v. 50, p. 78–84, out. 2013.
- [26] GEISSLINGER, G. ET AL. **Pharmacological differences between R(-)-and S(+)-ibuprofen**. Agents and Actions, v. 27, n. 3-4, p. 455–457, jun. 1989.
- [27] GIUDICE, G. H. **Parâmetros de uma validação analítica: uma revisão bibliográfica**. Acta de ciências e saúde, v. 1, n. 1, p. 1–5, 2016.
- [28] GOMES, R. L. ET AL. **Desenvolvimento da química verde no cenário industrial brasileiro**. Revista Fitos, Edição especial, 80-89. Rio de Janeiro, 2018.
- [29] GONZÁLEZ, M.; BOR, M.; AMARO, R. **Desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación simultánea de ibuprofeno y tiocolchicósido en comprimidos**. Afinidad: Revista de química teórica y aplicada, v. 76, n. 586, p. 132–140, 2019.
- [30] GONZÁLEZ-ROJANO, E. ET AL. **Chiral bioanalytical methods in bioequivalence studies of intravenous vs. oral formulations of ibuprofen**. Chirality, v. 32, n. 9, p. 1169–1177, 1 set. 2020.
- [31] HALFORD, G. M.; LORDKIPANIDZÉ, M.; WATSON, S. P. **50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams**. Platelets, v. 23,

- n. 6, p. 415–422, 18 nov. 2011.
- [32] HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. **Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2**. *Jornal de Pediatria*, v. 82, n. 5, p. S206–S212, nov. 2006.
- [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/manual\\_politica\\_medicamentos.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/manual_politica_medicamentos.pdf)
- [33] INMETRO. INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA (2018). **DOQ-CGCRE-008: Orientação sobre validação de métodos analíticos**. Revisão 09 – jun/2020.
- [34] JÚNIOR, C.; JESUS, D.; JÚNIOR, G. **Química Verde E A Tabela Periódica De Anastas E Zimmerman: Tradução E Alinhamentos Com O Desenvolvimento Sustentável**. *Química Nova*, 2022.
- [35] KANNA, M. ET AL. **Towards Green Titration: Batchwise Titration with Reusable Solid Sorbed Indicators**. *Analytical Sciences*, v. 35, n. 3, p. 347–350, 10 mar. 2019.
- [36] KOEL, M.; KALJURAND, M. **Application of the principles of green chemistry in analytical chemistry**. *Pure and Applied Chemistry*, v. 78, n. 11, p. 1993–2002, 1 jan. 2006.
- [37] KOVACS, E. D. ET AL. **Determination of the Uptake of Ibuprofen, Ketoprofen, and Diclofenac by Tomatoes, Radishes, and Lettuce by Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC–MS)**. v. 54, n. 1-2, p. 314–330, 22 jun. 2020.
- [38] MESQUITA BRITO, N. ET AL. **Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão**. *Pesticidas: r. Ecotoxicol. E meio ambiente*, Curitiba, v. 13, p. 129-146, 2003.
- [39] PAENGNKORN P, CHANPAKA S, WATLA-IAD K, WONGWILAI W, GRUDPAN K. **Towards Green Titration: Downscaling the Sequential Injection Analysis Lab-at-valve Titration System with the Stepwise Addition of a Titrant**. *Anal Sci* 35(2):219-221, 2019.
- [40] PENA-PEREIRA, F.; WOJNOWSKI, W.; TOBISZEWSKI, M. **AGREE—Analytical GREENness Metric Approach and Software**. *Analytical Chemistry*, v. 92, n. 14, p. 10076–10082, 15 jun. 2020.
- [41] S. ALTURIQI, A. **Potentiometric Determination of Stability Constants of Binary and Ternary Complexes of L-Tryptophan and Anti- Inflammatory Drugs with Zn(II)**. *International Journal of Electrochemical Science*, ArticleID: 220535, maio 2022.
- [42] SAMUELSEN, L. ET AL. **Determination of acidity constants for weak acids and bases by isothermal titration calorimetry**. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 184, p. 113206, maio 2020.
- [43] SAÚDE, MINISTÉRIO DA. **Política Nacional de Medicamentos**, 2001. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf).
- [44] SIMIYON, G.G., MAMMEN, A.E. **A Green Approach for Complexometric Titration\***. *Reson* 27, 681–686 (2022).
- [45] SIRAJUDDIN ET AL. **Highly Sensitive Voltammetric Determination of Acrylamide Based on Ibuprofen Capped Mercury Nanoparticles**. *Sensors*, v. 21, n. 21, p. 7302, 1 jan. 2021.
- [46] SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH. **Fundamentos de Química Analítica**,



- Tradução da 8ª Edição norte-americana.** Editora Thomson, São Paulo-SP, 2006.
- [47] SOARES, FERNANDA S. C. ET AL. Titulador Automático Em Fluxo-Batelada Utilizando Um Hardware De Código Fonte Aberto Arduino. *Química Nova*, 44(3), 341–347, mar. 2021.
- [48] SOUSA, A. G., CHAGAS, F. W. M., GOIS, L. C., SILVA, J. G. **Determinação Condutométrica e Potenciométrica de Ácido Acetilsalicílico em Aspirina: Uma Sugestão de Prática para a Análise Instrumental.** *Rev. Virtual Quim.*, 10 (3), 502- 517, 2018.
- [49] STOYTICHEVA, M. ET AL. **A Zirconia-Nanoparticles-Modified Carbon Paste Electrode for Voltammetric Determination of Ibuprofen.** v. 7, n. 48, 20 dez. 2022.
- [50] SWEILEH\*, J. A. **GREEN CHEMISTRY: A Simple Manual Apparatus for Potentiometric and Conductometric Micro-Titration of Small Samples for the Educational Laboratory.** *Jordan Journal of Chemistry (JJC)*, v. 16, n. 1, p. 13–20, 4 mar. 2021.
- [51] TAKEUCHI, M. **Titrimetry.** *Analytical Sciences*, v. 37, n. 2, p. 227–227, 10 fev. 2021.
- [52] TERRA, J.; ROSSI, A. V. **Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais.** *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 166–171, fev. 2005.
- [53] ZAMBAKJIAN, C.; SAKUR, A. A. **A new gas chromatographic method development and validation for the simultaneous determination of ibuprofen and caffeine in bulk and pharmaceutical dosage form.** *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 6, n. 1, dez. 2020.