



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB

INSTITUTO DE QUÍMICA – IQ

CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA

Trabalho de conclusão de curso II

Titulação condutométrica na determinação de captopril em medicamentos

Aluno: Paulo Hudson Vital de Oliveira Costa

Matricula: 18/0107941

Orientador: Prof. Dr. Carlos Martín Infante Córdova

BRASÍLIA – DF

2023



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA– UnB

INSTITUTO DE QUÍMICA– IQ

CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA

Titulação condutométrica na determinação de captopril em medicamentos

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Martín Infante
Córdova

BRASÍLIA – DF

2023

Dedicatória

Dedico este trabalho a Deus e à minha amada família por seu amor incondicional, apoio contínuo e por serem sempre minha base sólida. Nada disso seria possível sem você.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus, cuja sabedoria e força me guiaram em todos os momentos desta jornada acadêmica.

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão ao meu orientador, Professor Carlos Infante, pelos seus valiosos conselhos, paciência e dedicação ao longo do processo. Agradeço também aos demais professores do Departamento de Química da Universidade de Brasília (UnB) pelo conhecimento e ensino, que contribuíram significativamente para o meu desenvolvimento acadêmico, suas experiências e domínio no campo da Química foram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão aos meus amigos de curso, em especial a Rosiane, por sua amizade e incentivo, que foram essenciais para me manter motivado durante todo o processo. Agradeço por compartilhar conhecimentos, trocar ideias e proporcionar momentos de descontração que tornaram essa jornada acadêmica ainda mais significativa e memorável.

Por fim, não posso deixar de mencionar a importância do apoio incondicional da minha família que sempre esteve ao meu lado, me incentivando e motivando em todas as etapas da minha jornada acadêmica.

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para o sucesso deste trabalho.

*“A educação é a arma mais poderosa que
você pode usar para mudar o mundo.”*

- Nelson Mandela

Resumo

Este estudo concentra-se na aplicação da titulação condutométrica para o desenvolvimento de métodos analíticos destinados à determinação do captopril em medicamentos, uma substância crucial na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares e hipertensivas. A escolha do captopril baseou-se em sua ampla utilização pela população e no custo acessível associado. Diferenciando-se dos métodos convencionais das farmacopeias Brasileira, Europeia e Americana, notoriamente dependentes de solventes e reagentes tóxicos, além de exigirem padrões analíticos de alta pureza, reagentes onerosos e equipamentos dispendiosos, nossa abordagem visa à adoção de princípios de química verde. Este paradigma propõe métodos analíticos sustentáveis, reduzindo o uso de reagentes e optando por substâncias menos tóxicas, com o intuito de minimizar a geração de resíduos.

O método desenvolvido é concebido como uma alternativa viável para o controle de qualidade na indústria farmacêutica, oferecendo robustez, simplicidade, reprodutibilidade e, adicionalmente, custos acessíveis para implantação e análises rotineiras. Foram realizados estudos para o método desenvolvido mostraram o titulante Sulfato de cobre apresentou melhor resultado em concentração igual a $0,0394 \text{ mol L}^{-1}$. O processo de preparação da amostra, que se resume à trituração do medicamento e à dissolução do pó obtido em água, simplifica significativamente o procedimento.

A avaliação do ponto de equivalência, realizada por meio de curvas ajustadas antes e após esse ponto, elimina a ambiguidade na determinação do ponto final, característica comum em titulações com indicador colorido. Os estudos de validação, alinhados às recomendações de diversas organizações, foram conduzidos com êxito, com as titulações em triplicata para 25 mg de captopril resultando em um desvio padrão de 0,611 mg e desvio padrão relativo de 2,403%. Este método revelou-se linear na faixa de 10 a 100 mg, demonstrando robustez diante de variações experimentais. O presente trabalho representa uma contribuição significativa para o desenvolvimento de métodos analíticos sustentáveis, oferecendo resultados promissores e apontando para avanços no controle de qualidade em processos farmacêuticos.

Palavra-chave: Titulação condutométrica, Captopril, Química Verde.

Abstract

This study focuses on the application of conductometric titration for the development of analytical methods aimed at determining captopril in medications, a crucial substance in the prevention and treatment of cardiovascular and hypertensive diseases. The choice of captopril was based on its widespread use by the population and the associated affordability. Diverging from conventional methods in the Brazilian, European, and American pharmacopeias, which are notably dependent on toxic solvents and reagents, requiring high-purity analytical standards, expensive reagents, and equipment, our approach aims to adopt green chemistry principles. This paradigm advocates for sustainable analytical methods, reducing the use of reagents and opting for less toxic substances, with the goal of minimizing waste generation.

The developed method is conceived as a viable alternative for quality control in the pharmaceutical industry, offering robustness, simplicity, reproducibility, and additionally, cost-effectiveness for implementation and routine analyses. Studies conducted for the developed method revealed that copper sulfate as the titrant showed the best results at a concentration of $0.0394 \text{ mol L}^{-1}$. The sample preparation process, involving the grinding of the medication and dissolving the obtained powder in water, significantly simplifies the procedure.

The evaluation of the equivalence point, performed through adjusted curves before and after this point, eliminates the ambiguity in determining the endpoint, a common characteristic in titrations with color indicators. Validation studies, aligned with recommendations from various organizations, were successfully conducted, with triplicate titrations for 25 mg of captopril resulting in a standard deviation of 0.611 mg and a relative standard deviation of 2.403%. This method proved to be linear in the range of 10 to 100 mg, demonstrating robustness in the face of experimental variations. This work represents a significant contribution to the development of sustainable analytical methods, offering promising results and pointing towards advancements in quality control in pharmaceutical processes.

Keywords: Conductometric titration, Captopril, Green Chemistry.

Lista de abreviatura e Siglas

CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
ECA	Enzima conversora de angiotensina

Lista de Figuras

Figura 1- Célula condutométrica com dois eletrodos de platina em forma de discos postos paralelamente	14
Figura 2- Sistema utilizado na titulação condutométrica: a) agitador magnético; b) condutivímetro; c) célula de condutividade; d) bureta; e) béquer	15
Figura 3- Exemplo de curva de titulação condutométrica com ponto final apontado.....	15
Figura 4- Esquema de uma titulação; A) Bureta com solução padrão e B) Erlenmeyer com solução problema e indicador.....	16
Figura 5- Estrutura molecular do captopril (C ₉ H ₁₅ NO ₃ S).....	17
Figura 6- Sistema utilizado na titulação condutométrica utilizando uma micropipeta.....	25
Figura 7- Curva de titulação condutométrica: A - corrigida pela diluição; B - medida.....	28
Figura 8 - Cálculo do ponto de equivalência na curva corrigida de titulação condutométrica.....	28
Figura 9- Reação envolvida na titulação condutométrica do captopril com sulfato de cobre(II).....	29
Figura 10- Curva de titulação condutométrica com valores corrigidos em triplicata.....	29
Figura 11- Curva de titulação condutométrica variando a concentração do titulante.....	30
Figura 12- Estudo de Linearidade do método (volume de titulante vs massa de amostra)	32
Figura 13- Curva de titulação condutométrica com valores de condutância corrigidos em triplicata.....	33

Lista de Tabelas

Tabela 1- Fármacos mais utilizados para o tratamento da hipertensão. PNAUM, Brasil, 2014..	18
Tabela 2 - Resultados obtidos para a titulação de captopril em triplicata.....	30
Tabela 3- Resultados estatísticos encontrados.....	30
Tabela 4- Resultados obtidos para a titulação de captopril variando a concentração do titulante.	31
Tabela 5- Tabela com valores das titulações para verificar linearidade.....	31
Tabela 6- Tabela de titulação para a exatidão.....	32
Tabela 7- Resultados obtidos para titulação do captopril em triplicata	33
Tabela 8- Titulação realizada por um analista diferente.....	34
Tabela 9- Comparação entre os métodos.....	34

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1.	Química Verde	13
2.2.	Condutometria	14
2.3.	Titrimetria.....	16
2.4.	Captopril.....	17
2.4.1.	Métodos Analíticos	18
2.5.	Miniaturização de sistemas analíticos.....	19
2.6.	Validação de Métodos analíticos.....	20
3.	OBJETIVOS.....	24
3.1.	Gerais	24
3.2.	Específicos.....	24
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1.	Materiais, reagentes, padrões e equipamentos.....	25
4.2.	Procedimentos.....	25
4.2.1.	Titulação condutométrica	25
4.2.2.	Validação de métodos.....	26
5.	RESULTADOS PRELIMINARES E DISCUSSÃO	28
5.1.	Titulação condutométrica	28
5.1.1.	Escolha da concentração do titulante	30
5.2.	Validação de método	31
5.2.1.	Linearidade	31
5.2.3.	Exatidão.....	32
5.2.4.	Precisão	33
5.2.5.	Robustez	34
5.3.	Análise de amostras e comparação com métodos farmacopeicos	34
6.	CONCLUSÕES	35
7.	PERSPECTIVAS FUTURAS	36
8.	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS	37

1. INTRODUÇÃO

O controle de qualidade de fármacos ^[1] é essencial para garantir a sua eficácia e o sucesso dos tratamentos, visto que ele assegura que os medicamentos contenham a quantidade correta do princípio ativo necessário para alcançar os efeitos terapêuticos desejados. A supervisão da qualidade de medicamentos desempenha um papel crucial na proteção da saúde pública ^[2], garantindo sua conformidade com os padrões de qualidade estabelecidos pelas autoridades reguladoras.

Ao examinarmos os métodos oficiais descritos na Farmacopeia Brasileira ^[3] para a análise do medicamentos, constatou-se a existência de diversas abordagens, sendo as mais comumente usadas a espectrofotometria UV/Vis e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). No entanto, é importante ressaltar que estes métodos possuem desvantagens pontuais, como no caso da CLAE o uso de solventes potencialmente tóxicos como o metanol ou acetonitrila e o alto custo do equipamento e consumíveis (fases moveis e estacionarias com elevado grau de pureza) ^[4, 5], bem como a necessidade de empregar padrões, reagentes e solventes de elevado grau de pureza e a difícil determinação de analitos em baixas concentrações quando se trata da espectrofotometria ^[4, 6]. Ademais, em termos dos princípios da Química Verde ^[7], essas desvantagens são consideradas contrárias aos ideais de redução do uso de solventes tóxicos, minimização de resíduos e economia de recursos. Nesse contexto, é importante explorar alternativas mais verdes, como o uso de solventes menos tóxicos, técnicas analíticas alternativas e o desenvolvimento de métodos analíticos mais sustentáveis ^[7].

A Química Verde ^[7] é uma abordagem científica, tecnológica e econômica que tem como objetivo transformar a indústria química em um setor mais sustentável e ecologicamente responsável. Embasada nos princípios do desenvolvimento sustentável, a Química Verde busca promover a utilização de processos químicos que reduzam ou eliminem o uso de substâncias tóxicas, minimizem a geração de resíduos e consumam menos recursos naturais. Essa abordagem visa otimizar a eficiência dos processos químicos por meio da síntese eficiente, seleção de reagentes e solventes mais seguros, minimização de etapas e aproveitamento de subprodutos. A implementação dos princípios da Química Verde requer uma abordagem integrada, que envolve o desenvolvimento de novas tecnologias e a reformulação de processos existentes ^[8]. A pesquisa científica desempenha um papel fundamental nesse contexto, fornecendo conhecimentos e soluções inovadoras para alcançar os objetivos da Química Verde.

A condutometria, apesar de apresentar uma seletividade limitada, destaca-se como uma técnica analítica vantajosa dentro dos princípios da Química Verde. Essa abordagem oferece um consumo menor de energia, utiliza uma quantidade reduzida de reagentes, possibilita análises mais rápidas e requer instrumentação simplificada ^[9]. Ao ser aplicada nos moldes da

Química Verde ^[7, 9], a condutometria proporciona resultados com a precisão e confiabilidade adequadas, promovendo eficiência energética e minimizando o uso de substâncias prejudiciais ao meio ambiente. Essas características fazem da condutometria uma opção atrativa para análises químicas mais sustentáveis, contribuindo para a redução do impacto ambiental e a preservação dos recursos naturais.

O presente trabalho propõe desenvolver métodos de análise simples e eficientes baseados em titulação condutométrica para a determinação de captopril em medicamentos ^[10]. A escolha desse fármaco se deu em função de diversos fatores, como a elevada demanda existente, facilidade de acesso, baixo custo e a ampla variedade comercial.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Química Verde

Conforme definido pela Agência de Proteção Ambiental ^[11], a química verde refere-se ao desenvolvimento de produtos e processos químicos que visam minimizar ou eliminar a produção de substâncias perigosas. Sua origem remonta ao *Pollution Prevention Act* de 1990, marco em que os Estados Unidos estabeleceram, pela primeira vez em uma lei federal, diretrizes específicas voltadas à prevenção da poluição ^[12]. O livro de Anastas e Warner ^[7] desempenhou um papel significativo na disseminação e reconhecimento da importância da química verde como uma abordagem essencial para a indústria química, estabelecendo os 12 princípios fundamentais da química verde. Esses princípios incluem a prevenção de resíduos, a economia de átomos, o uso de rotas sintéticas mais seguras, o projeto para degradação, a preferência por matérias-primas renováveis, a minimização de riscos, a eficiência energética, o uso de catalisadores seletivos, a utilização de solventes seguros, o projeto de produtos mais seguros, a análise em tempo real para prevenção da poluição e a educação e conscientização sobre os princípios da química verde. Essas diretrizes visam reduzir os impactos negativos no meio ambiente e na saúde humana, promovendo o desenvolvimento de produtos e processos químicos mais sustentáveis, seguros e eficientes ^[7].

Nesse contexto, a comunidade científica desempenha um papel de suma importância na promoção, avanço e implementação da química verde. Através de pesquisas científicas, são desenvolvidos novos métodos, processos e tecnologias que visam minimizar os impactos negativos no meio ambiente e promover a sustentabilidade. Além disso, por meio de atividades de pesquisa, difusão do conhecimento, educação e influência nas políticas públicas, a sociedade científica impulsiona de maneira significativa o desenvolvimento de soluções sustentáveis e a transição para uma indústria química mais ecologicamente consciente e responsável.

2.2. Condutometria

A condutometria é uma técnica usada para medir a condutividade elétrica de soluções iônicas. A condução da eletricidade ocorre pela migração de íons positivos e negativos quando um campo eletrostático é aplicado. A condutividade de uma solução iônica depende das propriedades dos íons, como tamanho, carga e mobilidade bem como de sua concentração no solvente ^[13].

A condutometria mede a capacidade de uma solução conduzir corrente elétrica. A medição dessa propriedade é realizada utilizando um condutivímetro, que consiste em uma célula condutométrica contendo dois eletrodos, que são lâminas ou discos de platina dispostas verticalmente a fim de evitar deposição sobre elas (Figura 1), imersos na solução em análise e conectados a um circuito elétrico. Através da aplicação de uma corrente elétrica na solução, é possível mensurar a diferença de potencial entre os eletrodos, possibilitando a obtenção de dados precisos sobre a condutância da solução em estudo.

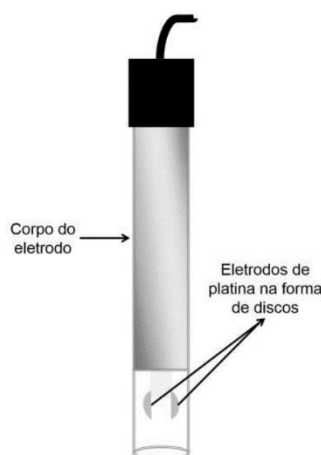


Figura 1- Célula condutométrica com dois eletrodos de platina postos paralelamente ^[13].

A condutometria pode ser classificada em duas técnicas analíticas distintas: condutometria direta e titulação condutométrica. A titulação condutométrica, técnica utilizada neste trabalho, é uma abordagem analítica que combina os princípios da titulação e da condutometria. Durante o processo de titulação, o titulante é adicionado gradualmente à solução analítica, enquanto a condutância elétrica da solução é monitorada por meio do condutivímetro (Figura 2). A medida que a titulação progride, ocorrem reações químicas entre o titulante e o analito, resultando em mudanças na condutividade elétrica da solução. Essas variações na condutância elétrica durante a titulação condutométrica são atribuídas às alterações na concentração de íons presentes na solução, que são diretamente influenciadas pela estequiometria da reação química em curso ^[9, 13].

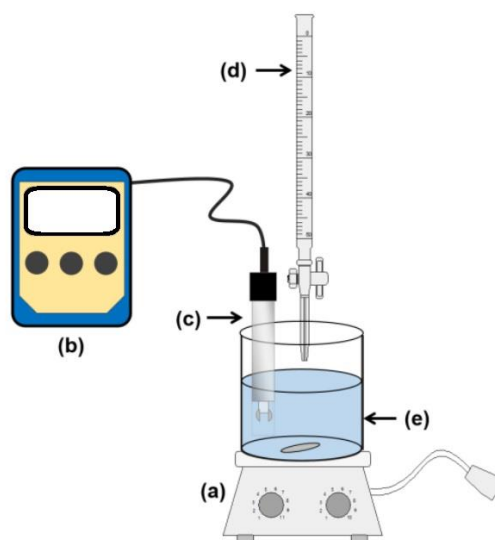


Figura 2- Sistema utilizado na titulação condutométrica: a) agitador magnético; b) condutivímetro; c) célula de condutividade; d) bureta; e) béquer ^[13].

Na titulação condutométrica, a determinação da concentração do analito ocorre após a identificação do ponto final da titulação por meio da curva de condutividade (Figura 3), essas curvas apresentam, de maneira geral, dois ramos distintos: o ramo de reação, que abrange a variação da condutância desde o início da titulação até o ponto final, e o ramo do reagente, que corresponde à variação ocorrida após o ponto final. O ponto de interseção entre esses dois ramos indica o ponto final da titulação ^[9, 14]. A partir desse ponto, é possível realizar o cálculo preciso da concentração do analito presente na solução em análise.

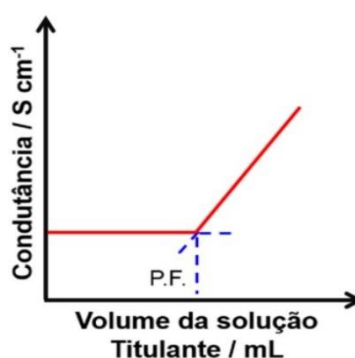


Figura 3- Exemplo de curva de titulação condutométrica com ponto final apontado ^[14].

A titulação condutométrica é uma técnica analítica de alta eficiência, caracterizada por sua velocidade e precisão, além de destacar por exigir uma instrumentação simples e de custo acessível. Por isso, na literatura, são encontrados diversos exemplos do uso das titulações condutométricas para quantificar diferentes medicamentos, como por exemplo a losartana ^[15], tetraciclina ^[16], propranolol ^[17] e metformina ^[18].

2.3. Titrimetria

Os métodos volumétricos ^[19] são procedimentos analíticos quantitativos que se baseiam na determinação da concentração de um analito em uma amostra, por meio de uma reação com um reagente de concentração conhecida. Durante essa reação, são adicionadas quantidades discretas de uma solução padrão, e a medida precisa dessas quantidades é realizada (Figura 4). Em termos gerais, o objetivo dos métodos volumétricos é determinar a concentração de uma espécie de interesse em uma amostra, utilizando o volume (ou massa) exato de uma solução com concentração conhecida, chamada solução padrão, que reage quantitativamente com a amostra em solução ^[4, 19].

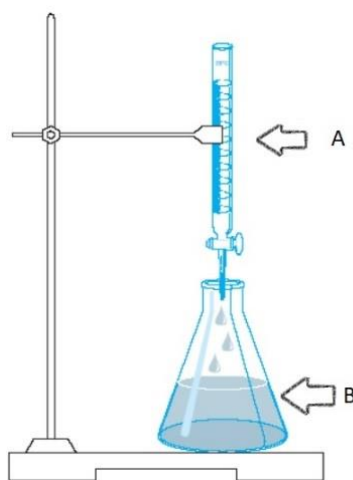


Figura 4- Esquema de uma titulação; A) Bureta com solução padrão e B) Erlenmeyer com solução problema e indicador ^[20].

Os métodos analíticos podem ser classificados em clássicos e instrumentais ^[4]. Os clássicos, por sua vez, podem ser divididos em duas categorias principais: gravimétricos e volumétricos. Os métodos gravimétricos envolvem a determinação da massa do analito ou de um composto relacionado a ele, enquanto os métodos volumétricos estão relacionados à medida do volume de solução junto com a quantidade de reagente necessária para reagir completamente com o analito presente ^[4, 21]. Por outro lado, os métodos instrumentais são caracterizados pela medição de propriedades físicas do analito. Isso inclui a condutividade, a razão massa/carga, a absorção e emissão de luz, a fluorescência e o potencial de eletrodo. Em comparação com os métodos clássicos, os métodos instrumentais são geralmente mais rápidos, porém podem apresentar menor precisão ^[4, 21].

2.4. Captopril

A descoberta do captopril (Figura5) na década de 1960 marcou um avanço terapêutico significativo, sendo o pioneiro entre os fármacos anti-hipertensivos conhecidos como inibidores da enzima conversora de angiotensina. Essa descoberta foi viabilizada pelos estudos sobre os efeitos do veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*), realizados pelo grupo liderado por Maurício Oscar Rocha e Silva, seguidos por seu discípulo Sérgio Henrique Ferreira, empreendidos nos laboratórios de farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, localizada em Ribeirão Preto, SP. Esses pesquisadores demonstraram, cada um em sua respectiva época, que os efeitos hipotensores drásticos observados no veneno da serpente eram atribuíveis a peptídeos específicos, posteriormente identificados, que culminaram na criação do captopril [22].

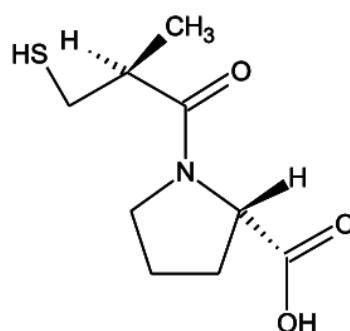


Figura 5- Estrutura molecular do captopril (C₉H₁₅NO₃S)

A angiotensina II, uma substância vasoconstritora, desempenha um papel crucial no estreitamento dos vasos sanguíneos, resultando no aumento da resistência periférica e, conseqüentemente, na elevação da pressão arterial. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), por sua vez, atuam inibindo a ação dessa enzima, o que resulta na redução da formação de angiotensina II. Essa diminuição da angiotensina II promove a vasodilatação e, conseqüentemente, a diminuição da resistência vascular periférica [23, 24]. Além disso, os inibidores da ECA também exercem um efeito inibitório sobre a degradação da bradicinina [25], uma substância vasodilatadora e protetora do endotélio vascular. Esse efeito de inibição contribui para a redução da pressão arterial, uma vez que a bradicinina desencadeia a vasodilatação dos vasos sanguíneos [25, 26].

Dessa forma, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) exercem um papel crucial no controle da pressão arterial, ao reduzirem a resistência vascular periférica e promoverem a vasodilatação. Além disso, eles possuem efeitos protetores sobre o coração e os vasos sanguíneos, melhorando a função cardíaca e prevenindo a progressão de doenças cardiovasculares, visto que esses medicamentos reduzem a carga de trabalho do coração, facilitando o bombeamento eficiente do sangue pelo organismo [26,27]. Esses efeitos combinados

têm um impacto significativo na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, proporcionando benefícios clínicos importantes.

Estudos realizados nos últimos dez anos revelaram que o captopril desempenha um papel proeminente no tratamento da pressão arterial elevada, sendo um dos medicamentos mais amplamente utilizados nessa indicação. Dados científicos e levantamentos epidemiológicos [28], têm consistentemente destacado a relevância terapêutica do captopril, classificando-o como o terceiro fármaco mais utilizado nesse contexto [29].

A Tabela 1 permite comparar os dados relacionados a utilização do captopril com outros medicamentos anti-hipertensivos. Na tabela, a porcentagem (%) representa a proporção de uso em relação ao total de medicamentos consumidos

Fármaco	%
Hidroclorotiazida	23,9
Losartana	20,1
Captopril	11,2
Enalapril	10,5
Atenolol	9,0
Anlodipino	6,0
Propranolol	4,1
Furosemida	2,4
Nifedipino	1,8
Clortalidona	1,8
Outros fármacos para tratamento da hipertensão	9,3

Tabela 1. Fármacos mais utilizados para o tratamento da hipertensão [29].

2.4.1. Métodos Analíticos

Existem diversas metodologias analíticas descritas na literatura para a quantificação precisa do captopril em formulações farmacêuticas, incluindo a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) [30], espectrofotometria [31], colorimetria [32], voltametria [33]. No entanto, essas técnicas possuem desvantagens a serem consideradas na escolha do método adequado para determinação de captopril. A CLAE, por exemplo, requer equipamentos sofisticados e consumíveis caros [5]. A espectrofotometria, por sua vez, possui limitações em termos de seletividade e sensibilidade, dificultando a determinação de analitos em baixas concentrações [6]. A colorimetria [34], embora seja acessível e simples, pode ser afetada por fatores externos como estabilidade das cores. A voltametria possui limitações ao variar a viscosidade do meio, além de apresentar complexidades com simulação numérica [35].

Outro método oficial para a determinação de captopril, descrito na Farmacopeia Americana ^[36], consiste na titulação iodimétrica do captopril, utilizando amido como indicador. Essa abordagem se baseia na mudança de cor da solução, devido à formação do complexo triodeto-amido. No entanto, é importante destacar algumas limitações associadas à titulação iodimétrica. Um dos desafios está relacionado à determinação precisa do ponto de equivalência, uma vez que a observação visual da mudança de cor pode ser subjetiva, resultando em interpretações variáveis. Adicionalmente, é necessário o uso de um corante, usualmente o amido, o que pode introduzir interferências e complexidades adicionais ao processo. Além disso, vale mencionar que a degradação do iodo ao longo do tempo também pode representar uma desvantagem, exigindo cuidados especiais para garantir a estabilidade da solução e a precisão da análise. ^[37].

Existem na literatura alguns métodos condutométricos para a determinação de captopril ^[38,39]. No contexto deste estudo, entretanto, houve interesse em estabelecer um método analítico mais acessível utilizando materiais comumente encontrados em laboratórios de controle de qualidade. Além disso, também é importante validar o método de acordo com os parâmetros recomendados pelo órgão de controle, visando a aplicação de métodos analíticos ambientalmente sustentáveis com ênfase na redução do consumo de amostras, reagentes e solventes. Esses métodos são consistentes com os princípios da química verde, que defende a redução do impacto ambiental das atividades químicas.

2.5. Miniaturização de sistemas analíticos.

A partir da década de 60, a miniaturização de dispositivos eletrônicos causou uma verdadeira revolução na eletrônica e na informática. O progresso da tecnologia moderna tem sido impulsionado pelo rápido desenvolvimento de sistemas miniaturizados em diversas áreas de pesquisa. Assim como os microchips eletrônicos revolucionaram o campo da eletrônica, os microchips analíticos têm desempenhado um papel transformador na química analítica ^[40].

Inicialmente, a miniaturização tinha como objetivo principal melhorar o desempenho analítico, em vez de apenas reduzir o tamanho dos dispositivos. No entanto, ao migrar para a escala micro, outras vantagens significativas foram alcançadas, incluindo a redução do volume de reagentes e amostras para a faixa de picolitros (pL) a nanolitros (nL), além de baixo custo de fabricação, e análise mais rápida ^[40]. Essas vantagens têm impulsionado a adoção generalizada desses sistemas, contribuindo para avanços científicos, aplicações práticas e promovendo a sustentabilidade através da redução de recursos consumidos e da geração de resíduos químicos ^[41].

2.6. Validação de Métodos analíticos

Validar um processo, equipamento ou metodologia é legítimo, por meio de documentação, todo o envolvimento no processo de produção e controle de qualidade, desde as condições ambientais até os insumos e matérias-primas utilizados ^[42]. Conforme estabelecido pela ANVISA ^[43], a validação de métodos analíticos é um processo que envolve estudos experimentais e testes analíticos para garantir que o método implementado atenda às exigências analíticas. Esse processo tem como objetivo assegurar a confiabilidade dos resultados obtidos e verificar a adequação do método à sua finalidade específica. A validação é documentada por meio de registros que comprovam a eficácia do método, seguindo critérios objetivos estabelecidos.

A validação de métodos analíticos envolve a avaliação de diversas características, como exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, intervalo de aceitação e conformidade do sistema, visto que essas características desempenham um papel fundamental na qualidade dos dados analíticos ^[44].

No entanto, é importante ressaltar que a validação de um método analítico não implica em sua aplicação irrestrita para diferentes medicamentos com o mesmo princípio ativo. Para cada caso específico, são necessários resultados experimentais claros que garantam a funcionalidade do método, juntamente com um tratamento analítico adequado, avaliação estatística dos resultados e definição dos critérios de aceitação ^[42].

Dentre os parâmetros de validação de métodos existentes, os selecionados para nosso trabalho são: linearidade, exatidão, precisão e robustez, que serão discutidos em maior profundidade.

2.6.1 Linearidade

A linearidade refere-se à capacidade do método analítico em gerar uma resposta proporcional à concentração do analito, dentro de uma faixa de concentrações ^[4].

Para técnicas instrumentais que empregam curvas de calibração, a linearidade é representada pela equação da reta, a qual é aplicável quando as medidas estão associadas a massa ou concentração ^[45]. A expressão matemática que descreve essa relação é dada por:

$$y = ax + b$$

Onde (y) representa a variável dependente, (a) é a inclinação da curva analítica, (x) é a variável independente, e (b) corresponde à interseção com o eixo (y) quando (x) é igual a zero.

Embora uma reta possa ser definida por meio de dois pontos, para uma análise de linearidade adequada, é necessário determiná-la a partir de, no mínimo, cinco pontos, excluindo

o ponto zero na curva devido aos possíveis erros associados. A qualidade da curva obtida, no caso da reta, é avaliada através do coeficiente de correlação, o qual verifica a presença de uma relação linear entre as variáveis x_i e y_i :

$$r = \frac{\sum_i [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\{[\sum_i (x_i - \bar{x})^2][\sum_i (y_i - \bar{y})^2]\}^{\frac{1}{2}}}$$

Quanto mais próximo de 1,0 esse coeficiente, menor a incerteza e a dispersão do conjunto de dados ^[45]. Diversas instituições consultadas apresentam recomendações específicas para o coeficiente de correlação desejável, com valores como 0,99 Anvisa ^[46] e 0,90 Inmetro ^[47].

2.6.2 Limite de detecção e quantificação

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. A determinação do LD ^[47], é realizada por meio de experimentos que envolvem a análise de amostras com concentrações cada vez menores do analito, identificando o ponto onde o sinal do analito se destaca claramente do ruído de fundo do método. Este parâmetro pode ser deduzido pela seguinte equação:

$$LD = (3 \times s \text{ (desvio padrão da resposta)})/S(\text{coef. angular da calibração})$$

O limite de quantificação (LQ) em métodos analíticos é a menor concentração ou quantidade de um analito que pode ser quantificada.

Este parâmetro pode ser deduzido pela seguinte equação:

$$LQ = (10 \times s \text{ (desvio padrão da resposta)})/S(\text{coef. angular da calibração})$$

2.6.3 Exatidão

A exatidão refere-se à proximidade entre o valor medido e o valor verdadeiro ou aceito como referência. Em outras palavras, a exatidão revela o quão próximo o resultado analítico está do valor teórico ou real da amostra em análise.

Diversas abordagens podem ser empregadas para determinar a exatidão de um método analítico, sendo uma delas a comparação dos resultados obtidos com valores de referência conhecidos ^[45]. Em processos de validação, amostras certificadas ou padrões analíticos são

frequentemente utilizados para essa comparação, permitindo a quantificação do desvio entre a medida analítica e o valor real.

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

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

2.6.4 Precisão

É um elemento essencial na avaliação da qualidade de métodos analíticos, visto que abrange a consistência e a reprodutibilidade das medições realizadas. Fundamentalmente, a precisão delinea a capacidade intrínseca do método em gerar resultados próximos entre si quando submetido a repetidos ensaios sob condições similares ^[4].

Os ensaios de validação referentes a precisão podem ser agrupados em três categorias distintas. A repetibilidade, conduzida sob condições idênticas e em um curto intervalo de tempo, avalia a consistência dos resultados quando o experimento é replicado nas mesmas condições. A reprodutibilidade, por sua vez, estende essa avaliação ao colaborar com outro laboratório ou utilizando equipamentos diferentes, garantindo a robustez e a transferibilidade do método analítico. Finalmente, a precisão intermediária compreende ensaios realizados em dias distintos ou por operadores diferentes, fornecendo uma visão abrangente da estabilidade e confiabilidade do método ao longo do tempo e sob diferentes manipulações experimentais ^[48].

2.6.5 Robustez

A avaliação da robustez de um método analítico visa mensurar a estabilidade do método diante de pequenas variações em seus parâmetros operacionais. Um método é considerado robusto quando variações mínimas em suas condições não interferem significativamente nos resultados da análise. Essa característica é fundamental para a confiança na precisão do método, como destacado pelo ^[47]. A robustez de um método está associada ao nível de controle do mesmo. Quanto maior a robustez, maior a confiança na precisão dos resultados obtidos.

Diversas estratégias são propostas para avaliar a robustez do método. Uma abordagem sugere, por exemplo, o uso de duas buretas diferentes durante a análise. Isso contribui para avaliar como pequenas variações instrumentais podem impactar os resultados.

Outra estratégia envolve a variação das condições normais dos testes, como mudanças no laboratório de análise, diferentes analistas ou lotes de reagente ^[49]. Essas variações simulam condições práticas e verificam a capacidade do método de manter a consistência nos resultados.

Adicionalmente, o teste de Youden–Steiner é uma ferramenta útil quando a avaliação da influência de diferentes variáveis simultaneamente é necessária ^[50]. Essa abordagem mais abrangente permite uma análise conjunta dos efeitos de múltiplos fatores na robustez do método."

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais

O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de um método analítico para determinação quantitativa de captopril em medicamentos, genéricos, similares ou de referência, empregando titulação condutométrica, explorando a formação de complexos entre captopril e sulfato de cobre em solução aquosa, procurando ser concordante com os princípios da química verde.

3.2. Específicos

Realizar a otimização do método de titulação condutométrica de captopril em amostras de medicamentos, definindo condições experimentais ideais, como escolha do solvente e concentração dos reagentes.

Realizar a validação do método empregando os critérios da ANVISA e complementando com parâmetros da área analítica.

Comparar o método por titulação condutométrica desenvolvido com métodos analíticos recomendados para a determinação de captopril em medicamentos.

Avaliar a viabilidade econômica e ambiental do uso da titulação condutométrica em relação aos métodos convencionais, levando em consideração a redução no consumo de amostras, reagentes e solventes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais, reagentes, padrões e equipamentos

Para a realização deste trabalho, foram empregadas vidrarias de laboratório (béquer, bureta, entre outros), devidamente calibradas, um agitador e um condutivímetro (modelo HI4521 da marca HANNA).

Todos os reagentes e solventes utilizados neste estudo foram de grau analítico. O titulante a ser utilizado, Sulfato de Cobre II pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), foi previamente padronizado.

Os comprimidos contendo captopril utilizados neste experimento, provenientes dos laboratórios CIMED e GEOLAB, foram adquiridos em uma farmácia local e devidamente armazenados até o momento de sua utilização.

4.2. Procedimentos

4.2.1. Titulação condutométrica

Para os primeiros testes, foram selecionados quatro comprimidos de captopril, cada um contendo 25 mg do fármaco. Para a análise, foi utilizada a massa equivalente a um comprimido, obtendo-se a média aritmética dos quatro comprimidos. Essa massa foi dissolvida em 10 mL de água deionizada.

As titulações condutométricas foram conduzidas empregando uma solução de CuSO_4 [0,0384 mol], cuja concentração foi previamente calculada, com o propósito de reagir integralmente com o captopril, utilizando aproximadamente 1,5 mL. A solução de amostra (10 mL) foi colocada em um béquer, e o eletrodo foi imerso completamente nessa solução. A adição do titulante foi feita por meio de uma micropipeta, com incrementos de 0,2 mL a cada adição, sendo registrado o sinal correspondente em cada ponto de adição (Figura 6).

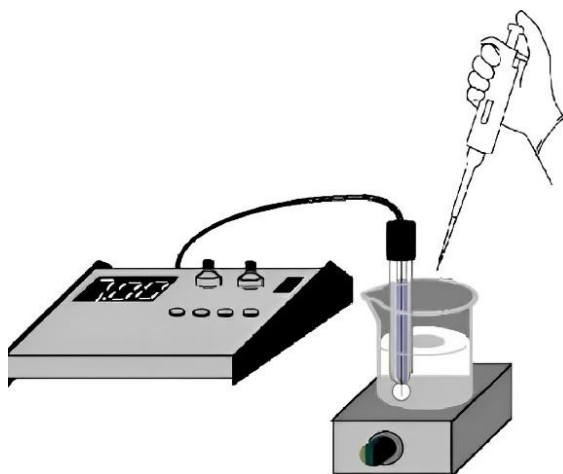


Figura 6- Sistema utilizado na titulação condutométrica utilizando uma micropipeta. Imagem adaptada ^[51, 52].

Os dados brutos de condutividade da solução foram corrigidos utilizando a seguinte equação:

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

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

Os gráficos foram feitos em excel utilizado também para os cálculos.

4.2.2. Validação de métodos

Validação do método

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

Linearidade:

Seguindo as diretrizes oficiais do INMETRO ^[47], realizamos a análise da regressão linear e correlação entre a resposta e a concentração, adaptando nosso enfoque para volume de titulante em relação à concentração de captopril. Para este propósito, preparamos soluções contendo captopril em nove concentrações diferentes, variando de 10 mg até 100 mg, e conduzimos as respectivas titulações em triplicata. A análise de regressão linear foi aplicada entre volume de titulante versus concentração de fármaco.

Limite de detecção:

Serão calculados a partir dos dados obtidos para a linearidade do método, seguindo as seguintes expressões:

$$LD = (3 \times s \text{ (desvio padrão da resposta)})/S(\text{coef. angular da calibração})$$

$$LQ = (10 \times s \text{ (desvio padrão da resposta)})/S(\text{coef. angular da calibração})$$

Exatidão:

A avaliação da precisão foi conduzida por meio de ensaios de recuperação, utilizando as concentrações comerciais disponíveis de captopril, a 25 mg e 50 mg. As titulações foram repetidas em triplicata para cada concentração, totalizando a preparação de seis soluções utilizando o medicamento.

Precisão:

Foi conduzida em conformidade com as diretrizes oficiais do INMETRO ^[47]. Amostras contendo aproximadamente 25 mg do fármaco foram tituladas, sendo a repetitividade realizada em triplicata. No caso da precisão intermediária, as titulações foram executadas em triplicata, mantendo a mesma concentração, porém em dias distintos. Em ambos os casos, a precisão foi determinada através da análise do desvio padrão e do desvio padrão relativo.

Robustez:

Foi avaliada seguindo as recomendações oficiais do INMETRO ^[47], a titulação é realizada como descrita no item 4.2.1, entretanto é realizada por outra pessoa. Outra titulação é realizada, mas a variável diferente é o analista.

Análise de amostras e comparação com métodos farmacopéicos

Amostras de medicamentos foram analisadas pelo método desenvolvido e utilizando iodometria, método descrito nas farmacopeias Brasileira e Americana ^[3, 36].

A técnica iodométrica para a determinação de captopril utiliza uma solução acidificada de iodeto de potássio como titulante, onde o amido atua como indicador. Inicialmente, a solução de iodeto de potássio é preparada e padronizada utilizando uma solução padrão de tiosulfato de sódio.

Em seguida, a solução contendo captopril é preparada, e a titulação é realizada com a solução de iodeto de potássio. Durante a titulação, ocorre uma reação redox entre o iodeto e o captopril, formando captopril dissulfeto. O ponto de equivalência é indicado pela formação de um complexo azul entre o iodo liberado e o amido, que atua como indicador visual.

Os cálculos são então efetuados com base no volume da solução de iodeto de potássio utilizado para atingir o ponto de equivalência.

5. RESULTADOS PRELIMINARES E DISCUSSÃO

5.1. Titulação condutométrica

Durante os testes preliminares, procurou-se obter curvas com segmentos suficientemente lineares, o que possibilitaria uma determinação precisa do ponto de equivalência da titulação. Os dados foram obtidos por meio da titulação condutométrica e, posteriormente, foi feita a correção de diluição. Esses dados foram então representados graficamente representando a condutividade versus a volume do titulante (figura 7).

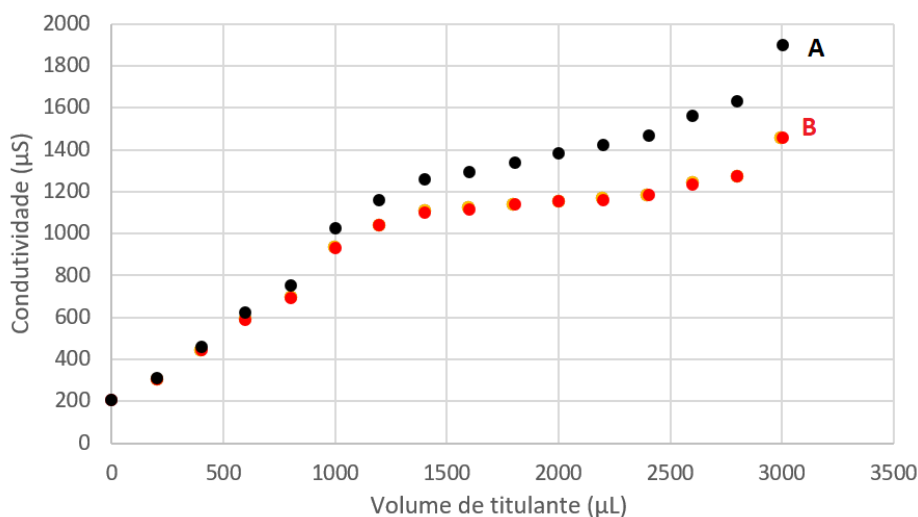


Figura 7- Curva de titulação condutométrica: A - corrigida pela diluição; B – medida.

É perceptível a presença de dois segmentos de reta, um antes e um após o ponto de equivalência, identificado pela inflexão da curva. O volume do ponto de equivalência foi calculado por meio da intersecção das retas ajustadas desses segmentos (fig. 8).

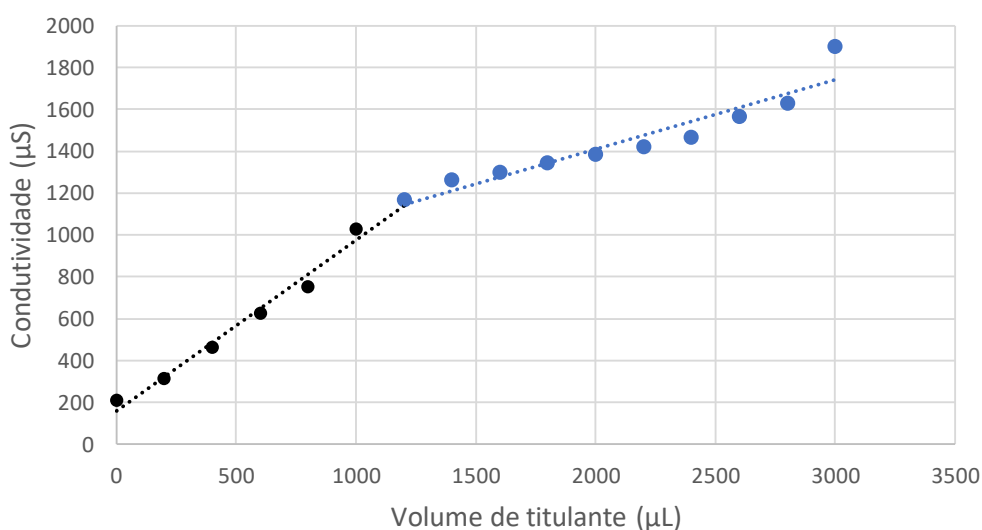


Figura 8- Cálculo do ponto de equivalência na curva corrigida de titulação condutométrica.

Com base no volume obtido, é possível calcular a concentração do fármaco presente no comprimido. Antes da adição do titulante (volume de Cu^{2+} zero), a condutância medida é atribuída à dissociação do próton do grupo carboxílico e, em menor intensidade, do próton do grupo sulfidril na molécula de captopril (Figura 5). Durante a titulação, até atingir o ponto de equivalência, ocorre uma reação gradual de substituição de dois prótons da molécula de captopril por um átomo de Cu^{2+} (Figura 9), resultando em um aumento acentuado na condutância devido à maior mobilidade do íon H_3O^+ em comparação com o Cu^{2+} .

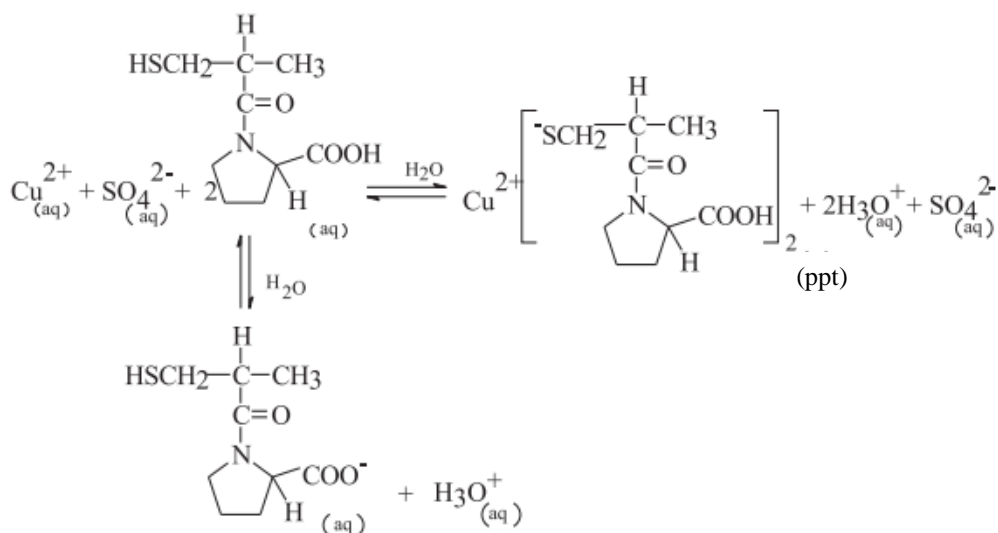


Figura 9- Reação envolvida na titulação condutométrica do captopril com sulfato de cobre(II) [3].

Após atingir o ponto de equivalência, à medida que o titulante é adicionado, observa-se um aumento linear na condutância em relação ao volume da solução de Cu^{2+} adicionada. Isso se deve ao aumento das concentrações do íon metálico Cu^{2+} e dos ânions SO_4^{2-} na solução resultante. No entanto, devido à soma das mobilidades desses íons ser menor do que a dos cátions H_3O^+ , a inclinação do segundo segmento da curva de titulação diminui. Foram feitas três replicatas da amostra com captopril, as curvas corrigidas são apresentadas na figura 10.

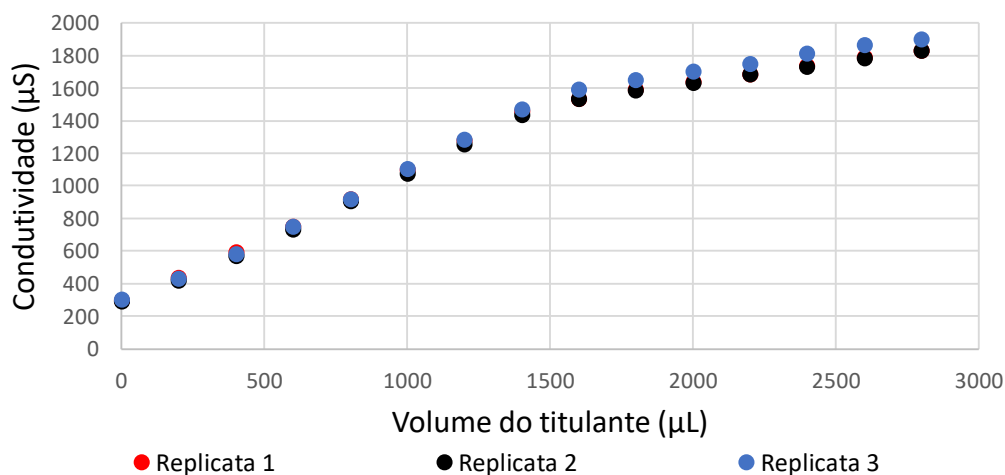


Figura 10- Curva de titulação condutométrica com valores corrigidos em triplicata.

As curvas apresentam valores bastante similares. Com estes resultados obtidos para a titulação do captopril em triplicata foi feita a quantificação e os resultados são apresentados na tabela 2.

Tabela 2- Resultados obtidos para a titulação de captopril em triplicata.

Triplicata	Eq. da reta e R^2 (antes P.E.)	Eq. da reta e R^2 (depois P.E.)	Massa (mg)	Erro relativo (%)
1	$y = 0,8343x + 272,28$; 0,9981	$y = 0,2427x + 1155,7$; 0,9993	24,89	-0,44
2	$y = 0,8275x + 258,75$; 0,9977	$y = 0,2496x + 1135,6$; 0,9999	25,29	1,16
3	$y = 0,8453x + 265,89$; 0,9971	$y = 0,2613x + 1180,0$; 0,9980	26,09	4,36
Média	-	-	25,42	1,68

Para o experimento realizado em triplicata a média das massas encontradas foi de 25,42 mg, apresentando um erro relativo de 1,68%. Na continuação foram calculados desvio padrão, desvio padrão relativo e intervalo de confiança, com os resultados e apresentados na tabela 3.

Tabela 3- Resultados estatísticos encontrados.

Desvio Padrão	Desvio Padrão Relativo percentual (%)	Intervalo de confiança (95%)
0,611	2,403	25,42 \pm 1,1

5.1.1. Escolha da concentração do titulante

Com o objetivo de investigar de identificar a concentração de sulfato de cobre que proporcionasse o melhor resultado em termos de menor erro relativo, realizamos ensaios com diferentes concentrações de $[CuSO_4]$. Na figura 11, são apresentadas as curvas de titulação dos comprimidos de captopril tituladas com as seguintes concentrações do titulante: (A) 0,0192 mol/L; (B) 0,0384 mol/L; (C) 0,0767 mol/L.

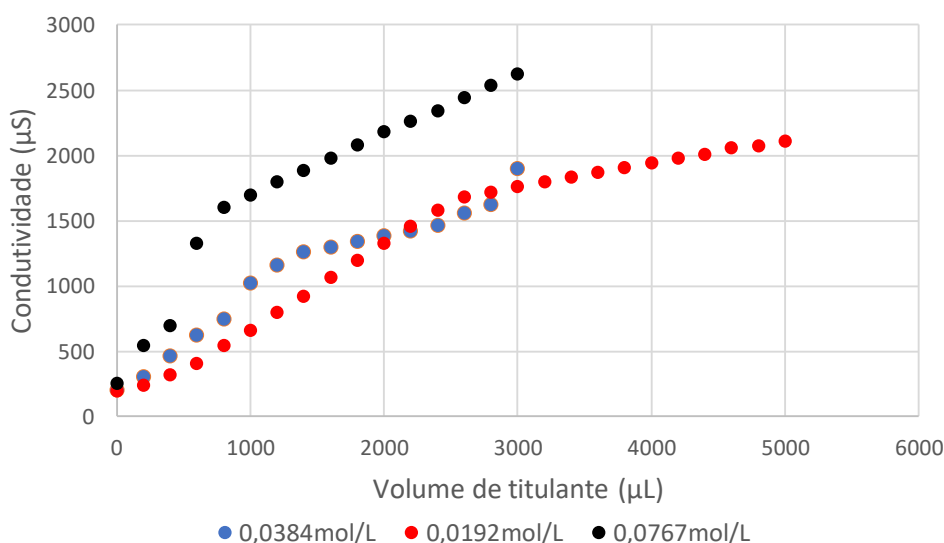


Figura 11- Curva de titulação condutométrica variando a concentração do titulante.

Após análises dos dados, constatou-se que a concentração igual a 0,0384 apresentou o menor erro relativo, evidenciando.

Tabela 4- Resultados obtidos para a titulação de captopril variando a concentração do titulante.

[CuSO ₄]	Eq. da reta e R ² (antes P.E.)	Eq. da reta e R ² (depois P.E.)	Massa (mg)	Erro relativo (%)
0,0192	y = 0,6394x+38,481; 0,9992	y = 0,179x+1224,8; 0,9992	21,50	-14,00
0,0384	y = 0,699x+192,33; 0,995	y = 0,2033x+975,73; 0,9988	26,34	5,36
0,0767	y = 1,7361x+193,89; 0,9605	y = 0,4644x+1239,1; 0,9995	27,40	9,60

5.2 Validação de método

5.2.1 Linearidade

Para verificar a linearidade preparamos soluções contendo captopril em nove concentrações diferentes e conduzimos as titulações em triplicata. Os resultados encontram-se na tabela 5.

Tabela 5- Tabela com valores das titulações para verificar linearidade.

Massa (mg)	Volume de titulante (mL)	Volume médio (mL)	Desvio padrão (mL)
10	0,7	0,8	0,050
	0,8		
	0,8		
15	0,9	0,9	0,032
	0,8		
	0,9		
20	1,2	1,2	0,038
	1,2		
	1,2		
25	1,6	1,6	0,062
	1,6		
	1,5		
30	1,8	1,8	0,058
	1,8		
	1,7		
40	2,4	2,4	0,006
	2,4		
	2,4		
50	2,9	2,9	0,013
	2,9		
	2,9		
75	4,3	4,3	0,018
	4,3		
	4,4		
100	5,9	5,9	0,023
	5,9		
	5,9		

Considerando os valores obtidos e apresentados na tabela 2, foi decidido fazer a figura do volume versus a massa do fármaco procurando obter informações do método em estudo (Figura 12).

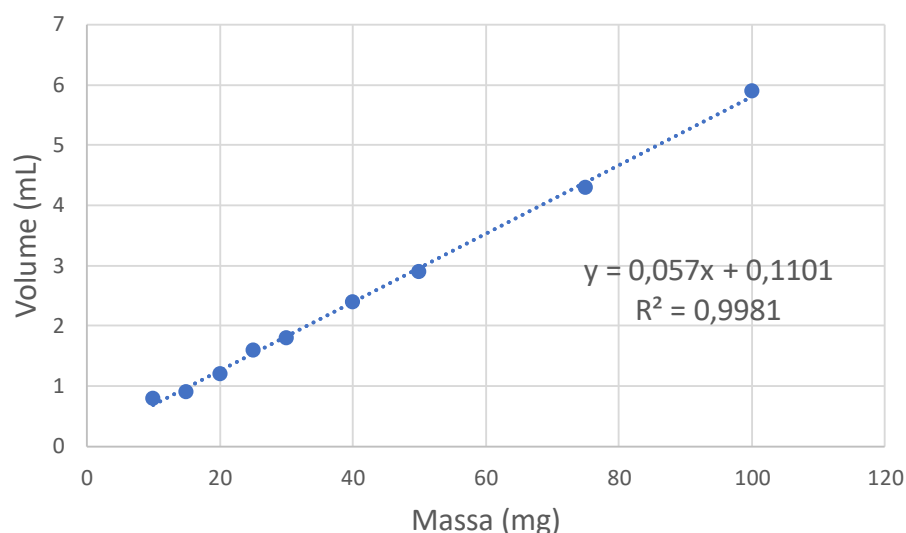


Figura 12- Estudo da Linearidade do método (volume de titulante vs massa da amostra).

Pode-se observar que o consumo de titulante aumenta linearmente com o aumento da concentração do fármaco, adicionalmente o coeficiente de correlação obtido foi $R^2 = 0,9981$, pelo que podemos afirmar que o método é linear na faixa de 10mg a 100mg.

5.2.2 Limites de detecção e quantificação

Considerando o desvio da menor concentração e utilizando as expressões mencionadas no procedimento:

$$LD = (3 \times 0,050/0,057) = 2,6$$

$$LQ = (10 \times 0,050/0,057) = 8,8$$

5.2.3 Exatidão

A avaliação da exatidão foi realizada utilizando as duas dosagens comercializadas do medicamento (25mg e 50mg), na tabela 6 estão apresentados os dados.

Tabela 6- Tabela de titulação para a exatidão.

Massa (mg)	Volume utilizado de titulante (mL)	Massa Achada (mg)	Recuperação (%)	Desvio padrão (mg)
25	1,5	24,87	99,51	
25	1,5	24,92	99,70	0,234
25	1,5	24,49	97,99	
50	2,9	48,74	97,47	
50	2,9	48,46	96,92	0,223
50	2,9	48,30	96,59	

Com o percentual médio de 99,07% e 96,99% recuperado para 25 e 50 mg respectivamente o método apresenta uma boa exatidão.

5.2.4 Precisão

Foram feitas três replicatas da amostra contendo captopril, as curvas de titulação são apresentadas na figura 13.

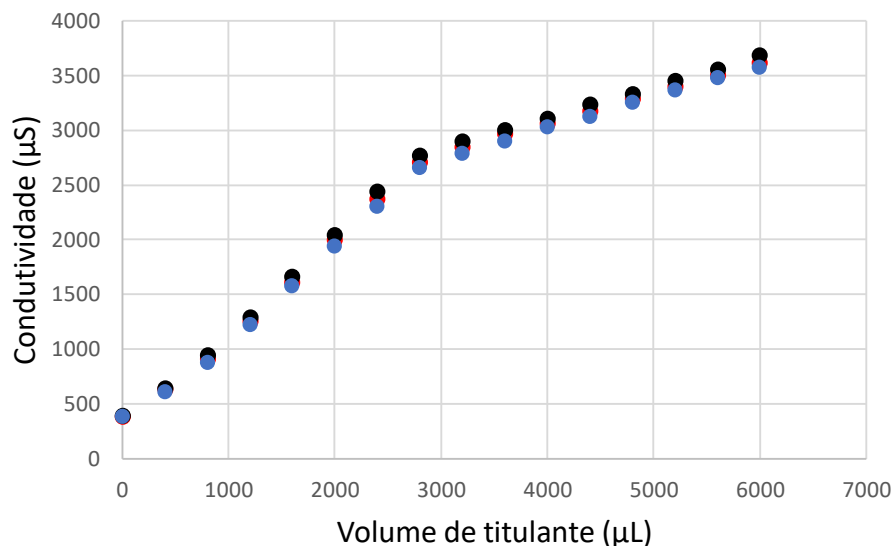


Figura 13- Curva de titulação condutométrica com valores de condutância corrigidos em triplicata

É possível observar uma muito boa reprodutibilidade entre as curvas, que quase se superpõem.

Com os resultados obtidos para a titulação de captopril em triplicata foi feito o tratamento de dados e os resultados são apresentados na tabela 7.

Tabela 7- Resultados obtidos para a titulação do captopril em triplicata.

Triplicata	Eq. da reta e R ² (Antes P.E.)	Eq. da reta e R ² (Após P.E.)	Massa (mg)
1	y = 0,8501x+299,10; 0,9960	y = 0,2742x+1973,6; 0,9998	48,46
2	y = 0,8615x+314,86; 0,9949	y = 0,2795x+2001,4; 0,9995	48,30
3	y = 0,8322x+283,50; 0,9951	y = 0,2842x+1886,0; 0,9992	48,74
Média	-	-	48,50

Para o experimento realizado, a média das massas encontradas foi de 48,50 mg. O desvio padrão da amostra encontrando 0,2227 mg e o desvio padrão relativo encontrando 0,46% notando uma boa precisão do experimento, pois apresenta uma pequena dispersão nos dados. Também obtivemos 48,50±0,38 mg para o intervalo de confiança de 95%.

5.2.5 Robustez

Para a robustez foram feitos experimentos adicionais, realizados com um examinador diferente e os resultados são apresentados nas tabelas 8.

Tabela 8- Titulação realizada por um analista diferente.

Massa (mg)	Volume médio de titulante (mL)	Massa média (mg)	Desvio padrão (mL)
25	1,53	25,56	0,457

Com base na consistência dos resultados observada quando há mudança no analista, e o desvio padrão de 0,457, como uma indicação favorável da estabilidade do método em condições variáveis, podemos afirmar que o método é robusto para a mudança de examinador.

5.3 Análise de amostras e comparação com métodos farmacopeicos

O método selecionado da farmacopeia para fins de comparação é a titulação iodométrica. Embora amplamente reconhecido, esse método apresenta limitações quanto à determinação precisa do ponto de equivalência. Essa imprecisão surge devido à natureza subjetiva da observação visual da mudança de cor. Além disso, o procedimento requer a utilização de um corante, frequentemente o amido, o que pode introduzir interferências e complexidades adicionais ao processo analítico.

Os resultados obtidos para 25mg do fármaco são apresentados na abaixo (tabela 9).

Tabela 9- Comparação entre os métodos.

Titulação Conduíométrica (mg)	Desvio (mg)	Titulação Iodométrica (mg)	Desvio (mg)	t (experimental)
24,92	0,234	28,34	1,121	2,784

A comparação entre as técnicas revelou diferenças distintas em relação à sua eficácia analítica. Ambas as técnicas demonstraram ser relativamente capazes de realizar a análise de forma precisa, no entanto, ao comparar os resultados obtidos, observou-se que a titulação condutométrica apresentou um desvio padrão menor em relação à titulação iodométrica.

6. CONCLUSÕES

Foi elaborado um método destinado à determinação do captopril em medicamentos anti-hipertensivos, utilizando a técnica de titulação condutométrica.

A simplicidade do método destaca-se, principalmente no procedimento de preparo da amostra, que envolve a conversão do comprimido do medicamento em pó, a adição de água e a titulação. O uso de materiais comuns em laboratórios de química analítica contribui para a praticidade e economicidade do método, especialmente quando comparado a técnicas mais dispendiosas mencionadas na revisão bibliográfica.

O método submetido a uma validação compacta, demonstrou resultados bastante adequados quanto à linearidade, limite de detecção e quantificação, exatidão, precisão e robustez, apresentando-se como uma escolha promissora para análises de rotina em laboratórios de controle de qualidade.

A quantificação do captopril em um medicamento, não concordando com o método por titulação com iodo, não entanto pela falta de tempo as análises não foram repetidas pelo que é possível considerar que novos testes devem ser realizados para garantir o funcionamento do método.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

O estudo em questão revela dados de relevância, sugerindo, no entanto, que a inclusão de complementações em alguns ensaios poderia enriquecer ainda mais a análise. Notadamente, na fase de validação, seria benéfico avaliar por exemplo o limite de quantificação, a especificidade do método, e explorar a análise de amostras, entre outros aspectos. Além disso, é relevante ampliar a comparação entre os métodos das farmacopeias, consolidando assim a viabilidade da condutometria na determinação do ponto de equivalência.

Considerando o potencial impacto do trabalho, sua disseminação é importante tanto no meio acadêmico quanto para aplicação em laboratórios de controle de qualidade. Portanto, a redação e publicação de um artigo científico, juntamente com a apresentação do estudo em congressos ou reuniões científicas, emergem como prioridades, visando contribuir significativamente para o avanço do conhecimento nessa área específica.

8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- [1] **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil. Brasília, 2003. Disponível em: [\<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/manual_politica_medicamentos.pdf\>](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/manual_politica_medicamentos.pdf).
- [2] **SILVA, Cristiane Barata.** Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos de saúde coletiva**, Rio de Janeiro, ano 2017, v. 25, n. 3, p. 362-370, 28 jul. 2017. Disponível em: [\<https://www.scielo.br/j/cadsc/a/zdJBkFCB9tKdFSg897P4Bvb/?lang=pt&format=pdf\>](https://www.scielo.br/j/cadsc/a/zdJBkFCB9tKdFSg897P4Bvb/?lang=pt&format=pdf).
- [3] **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Farmacopeia Brasileira, 6ª ed., 2019.
- [4] **SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH.** Fundamentos de Química Analítica, Tradução da 8ª Edição norte-americana, Editora Thomson, São Paulo-SP, 2006.
- [5] **COLLINS, H. C.** O que é cromatografia líquida de alta eficiência (clae). **Química Nova**, Campinas, SP, ano 1983, p. 46-49, 20 set. 1982.
- [6] **Dehghani Mohammad Abadi M, Ashraf N, Chamsaz M, Shemirani F.** An overview of liquid phase microextraction approaches combined with UV-Vis spectrophotometry. **Talanta**, 2012 Sep 15;99:1-12. doi: 10.1016/j.talanta.2012.05.027.
- [7] **Anastas, P. T., & Warner, J. C.** (1998). **Green Chemistry: Theory and Practice.** Oxford University Press.
- [8] **Anastas, P., & Eghbali, N.** (2010). **Green Chemistry: Principles and Practice.** Chem. Soc. Rev., 39(1), 301–312. doi:10.1039/b918763b.
- [9] **Ohlweiler, O. A.;** Fundamentos de análise instrumental, Livros Técnicos e Científicos: Rio de Janeiro, 1981.
- [10] **LOURENÇÃO, Bruna Carla.** Determinação condutométrica de captopril em formulações farmacêuticas utilizando sulfato de cobre(ii) como titulante. **Química Nova**, São Paulo, ano 2008, v. 31, n. 2, 26 fev. 2008. **Quími. Nova**, p. 349-352.
- [11] **United States Environmental Protection Agency (EPA).** (2017). Recuperado de [\<https://www.epa.gov/greenchemistry\>](https://www.epa.gov/greenchemistry).
- [12] **Souza P. G.** Conceitos e adoção de química verde: uma revisão bibliográfica. **Gestão & Sustentabilidade Ambiental**, 2019. Vol. 8, não. 1. Pág. 248.
- [13] **GOIS, L.C.** Determinação Condutométrica de Cloridratos em Comprimidos como Proposta de Atividade Experimental. **Revista virtual de Química**, [S. l.], ano 2019, v. 11, n. 3, 17 jun. 2019.

- [14] **SOUSA, A. G.** Determinação Condutométrica e Potenciométrica de Ácido Acetilsalicílico em Aspirina®: Uma Sugestão de Prática para a Análise Instrumental. **Revista virtual de química**, [S. l.], ano 2018, v. 10, n. 3, p. 502-517, 30 maio 2018.
- [15] **ROSSINI, Pamela de O et al.** Determinação de losartana em produtos farmacêuticos utilizando titulação condutométrica. 2011, Anais. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2011.
- [16] **JUNIOR, Enock Jose A.G.** DETERMINAÇÃO CONDUTOMÉTRICA DE CLORIDRATO DE TETRACICLINA EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS. **Química nova**, Brasília- DF, ano 2017, v. 40, n. 8, p. 952-956, 4 maio 2017.
- [17] **SARTORI, E. R.; BARBOSA, N. V.; FARIA, R. C.; FATIBELLO-FILHO, O.** Conductometric determination of propranolol hydrochloride in pharmaceuticals. **Eléctica Química**, [S. l.], v. 36, n. 1, p. 110–122, 2011. DOI: 10.26850/1678-4618eqj.v36.1.2011.p110-122.
- [18] **SARTORI, Elen Romão.** Determinação condutométrica de cloridrato de metformina em formulações farmacêuticas empregando nitrato de prata como titulante. **Química Nova**, São Carlos - SP, ano 2009, v. 32, n. 7, 4 ago. 2009.
- [19] **Terra, J., & Rossi, A. V.** (2005). Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais. **Química Nova**, 28(1), 166–171. doi:10.1590/s0100-40422005000100029.
- [20] <<https://www.profpc.com.br/Exerc%C3%ADcios%20de%20Qu%C3%ADmica/Setor%20Gama/Gama%20-%20M%C3%B3dulo%2027.pdf>>.
- [21] **HARRIS, D. C.** Análise Química Quantitativa. 5 ed, Livros Técnicos e Científicos Editora S.A, Rio de Janeiro, 1999.
- [22] **Barreiro, Eliezer J.** Química medicinal : as bases moleculares da ação dos fármacos / Eliezer J. Barreiro, Carlos Alberto Manssour Fraga. – 3. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2015.
- [23] **Batlouni M, Ramires JAF, Mello EP.** Inibidores da enzima conversora da angiotensina. In: Batlouni M, Ramires JAF (ed). Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 259-76.
- [24] **Ferreira SH, Greene LJ.** Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I convertin enzyme. **Nature**. 1970;225:379-83.
- [25] **MARCELI, Franz H.** Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: to use or not to use?. **JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY**, [S. l.], ano 2018, v. 71, n. 13, p. 1474-1482, 3 abr. 2018.
- [26] **SanarMed.** Anti-hipertensivos. Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/anti-hipertensivos>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

- [27] **Haber E.** Renin inhibitors. **N Engl J Med** 1978; 298:1023–5.
- [28] **Mengue SS, Bertoldi AD, Boing AC, NUL Tavares, da Silva Dal Pizzol T, Oliveira MA, et al.** Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM): métodos do inquérito domiciliar. **Rev Saude Publica.** 2016;50(supl 2):4s. DOI:10.1590/S1518-8787.2016050006156.
- [29] **Mengue SS, Bertoldi AD, Ramos LR, Farias MR, Oliveira MA, Tavares NUL, et al.** Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. **Rev Saude Publica.** 2016;50(supl 2):8s.
- [30] **FARIAS, F. F.; MARTINS, V. A. P.; VIEIRA, E. A.; GASPARIN, L. F. O.; YANO, H. M.; TRUJILLO, L. M.** Correspondência de teor de dissulfeto de captopril com odor de enxofre em comprimidos de captopril 25 mg, provenientes de farmácias públicas (postos de saúde) e drogarias comerciais. **Vigil Sanit Debate**, Rio de Janeiro, "Rio de Janeiro, Brasil", v. 10, n. 3, p. 67–78, 2022. DOI: 10.22239/2317-269x.01979.
- [31] **KOKHASMAL, D. M.; TAHIR, T. F.; AZEEZ, K. F.** Spectrophotometric Indirect Determination of Captopril through Redox Reaction with n-bromosuccinimide and RB dye in Pharmaceutical Products. **ARO-THE SCIENTIFIC JOURNAL OF KOYA UNIVERSITY**, v. 8, n. 2, p. 8-14, 1 Set. 2020.
- [32] **NAZIFI, M.; AHMADI, R.; RAMEZANI, A.M.** Introducing hierarchical hollow MnO₂ microspheres as nanozymes for colorimetric determination of captopril. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, [S. l.], ano 2021, v. 413, p. 7063-7072, 7 out. 2021.
- [33] **Górska, A.; Paczosa-Bator B.; Szłószarczyk M.; Piech R.** “Highly sensitive voltammetric determination of captopril on renewable amalgam film electrode,” **Talanta**, vol. 237, p. 122937, 2022, doi: 10.1016/j.talanta.2021.122937.
- [34] **G., A., Millikan.** (1933). A simple photoelectric colorimeter. **The Journal of Physiology**, 79(2):152-157. doi: 10.1113/JPHYSIOL.1933.SP003036.
- [35] **Bentley, C. L., Bond, A. M., Hollenkamp, A. F., Mahon, P. J., & Zhang, J.** (2015). Electroanalytical Applications of Semiintegral and Convolution Voltammetry in Room-Temperature Ionic Liquids. **Electrochemistry in Ionic Liquids**, 143–167. doi:10.1007/978-3-319-13485-7_5.
- [36] **The United States pharmacopeia; The National Formulary**, US Pharmacopeial Convention: captopril, Rockville MD, 24th ed., 2000, p. 296.
- [37] **ANDRADE, J. C. de.** Determinações iodométricas. **Revista Chemkeys**, Campinas, SP, n. 2, p. 1–6, 2018. DOI: 10.20396/chemkeys.v0i2.9623. Disponível em: <<https://econtents.bc.unicamp.br/inpec/index.php/chemkeys/article/view/9623>>.

- [38] **Mohamed E. Mohamed, Hassan Y. Aboul-enein & Elrasheed A. Gad-kariem.** (1983) Potentiometric and Visual Titrimetric Methods for Analysis of Captopril and Its Pharmaceutical Forms, **Analytical Letters**, 16:1, 45-55, DOI: 10.1080/00032718308064460.
- [39] **LOURENÇÃO, Bruna Carla.** Determinação condutométrica de captopril em formulações farmacêuticas utilizando sulfato de cobre(ii) como titulante. **Determinação condutométrica de captopril**, São Paulo, ano 2008, v. 31, n. 2, 26 fev. 2008. **Quími. Nova**, p. 349-352.
- [40] **Coltro, W. K. T., Piccin, E., Carrilho, E., Jesus, D. P. de, Silva, J. A. F. da, Silva, H. D. T. da, & Lago, C. L. do.** (2007). Microsistemas de análises químicas: introdução, tecnologias de fabricação, instrumentação e aplicações. **Química Nova**, 30(8), 1986–2000. doi:10.1590/s0100-40422007000800034.
- [41] **WOOLEY, A. T.; LAO, K.; GLAZER, A. N.; MATHIES, R. A.** Anal. Chem. 1998, 70, 684.
- [42] **VALENTINI, S.R.; SOMMER W.A.; MATIOLI, G.** Validação de métodos analíticos. **Arquivos do Mudi**, v.11, n. 2, p. 26-31, 2007.
- [43] **BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 166, de 24 de julho de 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401>.
- [44] **PINTO TJA, FERRARINI M, GATTI RM.** Proposta de roteiro prático para a validação de métodos analíticos. ***Farmácia & Química***, 2003;36:26-36.
- [45] **RIBANI M, BOTTOLI CBG, COLLINS CH, JARDIM, ICSF, MELO LF.** Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Quim. Nova**, v. 27, n. 5, p. 771–780, 2004.
- [46] **ANVISA.** Protocolo de validação, site: Resolução RDC N° 166, de 24 de julho de 2017 - Imprensa Nacional (in.gov.br), acesso: 14/04/2022.
- [47] **INMETRO.** Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos. DOQ-CGCRE-008, 2003.
- [48] **METTLER TOLEDO Titration Application Note, 2021.**
- [49] **RELE, R. V.** A non-aqueous potentiometric titration method for validation of drotaverine hydrochloride from pharmaceutical dosages. **International Journal of ChemTech Research**, vol. 11, n. 11, p. 26-231, 2018.
- [50] **EGURROLA, G.E; MAZABEL A.P; GARCÍA, J.** Development and Validation of a Complexometric and Potentiometric Titration Method for the Quantitative

Determination of Zinc Pyrithione in Shampoo. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, 2021.

- [51] Disponível em: \<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5692301/mod_resource/content/1/PROTOCOLO%20Potenciometria%20COM%20RESULTADOS.pdf>.
- [52] Disponível em: \<https://br.freepik.com/vetores-premium/diagrama-de-pipeta-automatizada-para-ilustracao-vetorial-de-contorno-de-laboratorio-de-configuracao-de-experimento_29972743.htm>.