



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA TECNOLÓGICA**

TALITA RAFAELA DA SILVA MACHADO

**CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS: TITULAÇÃO
CONDUTOMÉTRICA DO CAPTROPIL**

Brasília - DF

1º/2024



TALITA RAFAELA DA SILVA MACHADO

**CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS: TITULAÇÃO
CONDUTOMÉTRICA DO CAPTROPIL**

Trabalho de conclusão de curso em Química Tecnológica, submetido ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos para a aquisição do título de Bacharel em Química Tecnológica, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos M. Infante Córdova

Brasília - DF

1º/2024

Dedicatória

Dedico este trabalho à memória do meu pai, que, embora não esteja mais fisicamente presente, continua sendo minha maior fonte de inspiração. Sua sabedoria, força e amor incondicional me guiaram em cada etapa deste percurso. Sinto profundamente sua falta, mas carrego comigo todos os ensinamentos que me deixou durante sua jornada na Terra.

Agradecimentos

Expresso minha sincera gratidão a todos que fizeram parte da minha vida durante minha trajetória acadêmica e tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Primeiramente, agradeço à minha família, especialmente à minha mãe, por seu amor incondicional e apoio constante. Sua força, compreensão e dedicação foram essenciais ao longo de todo o processo, proporcionando-me a coragem necessária para seguir em frente. Sou eternamente grata pelos seus sacrifícios e pelo suporte incansável que você sempre ofereceu.

Agradeço também ao meu orientador, professor Dr. Carlos Martín Infante Córdova, por sua orientação excepcional e pelo suporte contínuo. Sua paciência e compromisso, desde o início, foram indispensáveis para o desenvolvimento deste projeto e para meu aprimoramento acadêmico.

Finalmente, estendo meus agradecimentos aos professores do Departamento de Química da Universidade de Brasília. As suas aulas e orientações foram fundamentais para a construção do meu conhecimento e para a realização deste trabalho. Foi uma honra aprender com profissionais tão dedicadas ao longo destes anos.

A todos vocês, meu muito obrigado.

Resumo

Este trabalho aborda o desenvolvimento e validação de um método analítico para a determinação de captopril em medicamentos, utilizando a titulação condutométrica, com foco no controle de qualidade de medicamentos e na aplicação da química verde. O Captopril foi o primeiro inibidor ECA no mercado e é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento de condições cardiovasculares. Para realizar a determinação do captopril a partir do método proposto, a massa média de três comprimidos de captopril (25 mg) foi triturada e diluída em um solvente composto por água destilada e álcool etílico. A titulação foi realizada utilizando o NaOH com concentração de $0,0150 \text{ mol L}^{-1}$, adicionado em incrementos de 0,5 mL, com monitoramento contínuo da condutividade, sem uso de indicador, evitando o emprego de uma substância química adicional em conformidade com os princípios da química verde, reduzindo o uso de reagentes tóxicos e o impacto ambiental em comparação aos métodos da Farmacopeia Brasileira. Para que um método de análise seja aceito para a realização e controle de qualidade, ele deve ser validado confirmando cumprir uma série de requisitos rigorosos, que garantem sua validade, reprodutibilidade e aplicabilidade, além de estar em conformidade com normas reguladoras. Seguindo esses critérios as titulações realizadas em triplicatas com comprimidos de 25,00 mg de captopril apresentaram uma média de 25,94 mg, com um desvio padrão de 0,24 mg, uma faixa linear entre 5 mg a 100 mg, e um limite de detecção de 4,88 mg. O estudo e desenvolvimento presente método resulta uma importante contribuição para a indústria farmacêutica, promovendo não apenas a qualidade e segurança dos medicamentos, mas também práticas laboratoriais mais sustentáveis.

Palavras-chave: Titulação condutométrica, Captopril, Química Verde, Análise de medicamentos, Validação.

Abstract

This work deals with the development and validation of an analytical method for the determination of captopril in medications, using conductometric titration, with a focus on quality control and the application of green chemistry. Captopril was the first ACE inhibitor on the market and is one of the most widely used drugs in the treatment of cardiovascular conditions. To determine captopril using the proposed method, the average mass of three captopril tablets (25 mg) was crushed and diluted in a solvent composed of distilled water and ethyl alcohol. Titration was carried out using the titrant NaOH at a concentration of 0,0150 mol L⁻¹, added in increments of 0,5 mL, with continuous monitoring of conductivity, in accordance with the principles of green chemistry, reducing the use of toxic reagents and the environmental impact compared to the methods of the Brazilian Pharmacopoeia. For an analysis method to be accepted for quality control, it must meet a series of strict requirements that guarantee its validity, reproducibility and applicability, as well as being in compliance with regulatory standards. Following these criteria, titrations carried out in triplicates with 25.00 mg captopril tablets showed a mean of 25.94 mg, with a standard deviation of 0,24 mg, a linear range between 5 mg and 100 mg, and a detection limit of 4.88 mg. The study and development method result an important contribution to the pharmaceutical industry, promoting not only the quality and safety of medicines, but also more sustainable laboratory practices.

Keywords: Conductometric titration, Captopril, Green chemistry, Drug analysis, Validation

Lista de abreviatura e siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ECA	Enzima conversora da angiotensina
LD	Limite de detecção
SI	Sistema Internacional de Unidades
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
HA	Hipertensão arterial
PE	Ponto de equivalência
PF	Ponto final

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura química do captopril (ANVISA, 2019).....	20
Figura 2 - Configuração para a titulação condutométrica. A – Condutivímetro, B – cela condutométrica, C – Béquer, D – agitador magnético e E – Micropipeta (produzida pelos autores utilizando ACD/ChemSketch Freeware).	26
Figura 3 – Curva de uma das titulações realizadas durante o desenvolvimento do método	28
Figura 4 - Curvas de titulação condutométrica, condutividade vs volume de titulante. Massa equivalente a um comprimido de captopril em água destilada e etanol (1:1), titulante NaOH 0,0150 mol L ⁻¹ . a) Curva com valor corrigido pela diluição; b) Curva com valor medido.....	31
Figura 5 - Curvas de titulação condutométrica com diferentes titulantes. a) KOH= 0,0150 mol L ⁻¹ ; b) NaOH= 0,0100 mol L ⁻¹ ; c) LiOH= 0,0150 mol L ⁻¹ . Solvente:50/50; H ₂ O/C ₂ H ₆ O, Massa captopril: 0,0780g.....	32
Figura 6 - Curvas de titulação condutométrica para diferentes concentrações de titulante. a)NaOH=0,0300 mol L ⁻¹ ; b)NaOH= 0,0200 mol L ⁻¹ ; c) NaOH= 0,0150 mol L ⁻¹ e d) NaOH = 0,0100 mol L ⁻¹	33
Figura 7 - Curva para identificação do PE. Captopril 25mg com NaOH 0,0150 mol L ⁻¹	34
Figura 8- Curvas de titulação para soluções com diferentes proporções água/etanol. a)100% água; b) 3:1 água/etanol; c) 1:1 água/etanol.	36
Figura 9 - Gráfico de massa versus volume de titulante para análise de linearidade do método.	38
Figura 10 - Curvas de titulação condutométrica para análise de repetibilidade.	40

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Parâmetros estatísticos empregados para análise de precisão	24
Tabela 2 - Valores encontrados nas titulações para estudo da linearidade.....	37
Tabela 3 - Resultados obtidos para análise da exatidão do método	39
Tabela 4 - Resultados obtidos para análise da repetibilidade do método.....	40
Tabela 5 - Valores obtidos no primeiro dia (realizado em triplicata).....	41
Tabela 6 - Valores obtidos no segundo dia (realizado em triplicata)	41
Tabela 7 - Valores estatísticos entre os resultados obtidos em dias diferentes	41
Tabela 8 - Reprodutibilidade do método utilizando dispositivos diferentes (realizado em triplicata).....	41
Tabela 9 - Valores de titulação com analista corrente (realizado em triplicata)	42
Tabela 10 - Valores de titulação com analista alternativo (realizado em triplicata)	42
Tabela 11 - Comparação dos resultados com analistas diferentes.....	42
Tabela 12 - Resultado da comparação entre os métodos (realizado em triplicata)	43

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1. Titulação.....	11
2.2. Condutometria.....	13
2.3. Química Verde.....	16
2.4. Captopril.....	19
2.5. Validação de métodos analíticos	20
3. OBJETIVOS.....	25
3.1. Gerais	25
3.2. Específicos.....	25
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4.1. Materiais, reagentes, padrões e equipamentos	26
4.2. Procedimentos.....	27
4.2.1. Desenvolvimento do método	27
4.2.2. Validação do método	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1. Desenvolvimento do método.....	31
5.1.1. Identificação do ponto de equivalência e avaliação da quantificação.....	31
5.1.2. Escolha do titulante	32
5.1.3. Escolha da concentração do titulante	33
5.1.4. Cálculos de concentração.....	34
5.1.5. Avaliação de solvente	35
5.2. Validação do método.....	36
5.2.1. Linearidade.....	36
5.2.2. Limite de detecção	38
5.2.3. Limite de quantificação	39
5.2.4. Exatidão.....	39
5.2.5. Precisão	39
5.2.6. Robustez	42
5.2.7. Análise de amostras e comparação com métodos.....	42
6. CONCLUSÕES	44
7. PERSPECTIVAS FUTURAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1. INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico é fundamental para a saúde pública, sendo responsável pela produção e distribuição de medicamentos essenciais ao tratamento, prevenção e controle de diversas doenças e condições médicas, além de um papel central na inovação e no avanço terapêutico. Este setor constitui um segmento econômico que abrange todas as atividades relacionadas à produção, comercialização e logística de farmoquímicos, medicamentos e preparações farmacêuticas. (VIEIRA, 2020)

A contribuição das indústrias farmacêuticas ao longo dos anos tem sido fundamental para elevar a expectativa de vida e diminuir a taxa de mortalidade associada a várias doenças. (ALIGIERI, et al.,2004). A expectativa de vida no Brasil, que, em 1950, era de 43 anos, em 2022, passa a ser, em média, 75,5 anos. (IBGE, 2023) Embora o aumento da expectativa de vida não possa ser atribuído exclusivamente ao desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas e tratamentos para doenças, esses avanços constituem um dos principais fatores que contribuem para a ampliação da longevidade global.

É imprescindível que as indústrias farmacêuticas realizem um controle de qualidade rigoroso para garantir a excelência de seus medicamentos e sua confiabilidade no mercado. Para atender a esses padrões durante a produção, elas devem seguir as regulamentações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, conforme estipulado na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658, de 30 de março de 2022 (ANVISA, 2022), que estabelece as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos para uso humano. (ROCHA, GALENDE, 2014)

Garantir a qualidade dos medicamentos requer a implementação de uma variedade de procedimentos, que vão desde simples experimentos químicos para identificar substâncias específicas até requisitos mais complexos estabelecidos pelas monografias farmacopeicas. (FONSECA, et al., 2022). Que pode se tornar um processo difícil devido à necessidade de monitorar constantemente a qualidade dos materiais de partida, do método de fabricação e do produto, de acordo com os requisitos regulatórios locais e internacionais.

O Captopril é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (MENGUE et al., 2016), pertencente à classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Ele atua bloqueando a conversão de angiotensina I em angiotensina II, ajudando a dilatar os vasos sanguíneos e reduzir a pressão arterial. (MARTE et al., 2024) Desenvolvido na década de 1970, foi o primeiro inibidor ECA no mercado, representando um avanço significativo no tratamento de doenças cardiovasculares. (SILVA et al.,2024) Além de controlar a pressão arterial, o Captopril melhora a função cardíaca e possui efeitos renoprotetores, sendo amplamente utilizado devido à sua eficácia e segurança.

Na literatura, são descritos diversos métodos analíticos para a quantificação do captopril em formulações farmacêuticas, como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (USP, 2020), espectrometria de absorção molecular (SILVA, OLIVEIRA, 2017), e métodos eletroanalíticos como potenciometria (MACHADO JUNIOR et al., 2020) e voltametria (LIBERATO et al., 2020). No entanto, muitos desses métodos não são ideais para análises de rotina devido a desvantagens como longos tempos de análise, necessidade de pré-tratamento da amostra e uso de instrumentação cara e complexa (JUNIOR et al., 2017). O desenvolvimento de métodos analíticos sensíveis, seletivos e robustos para detectar e quantificar os ingredientes ativos e impurezas em uma formulação é um desafio significativo. Isso requer expertise técnica e recursos adequados.

A Farmacopeia Brasileira descreve dois métodos distintos para a determinação de captopril: a titulação iodimétrica, que envolve a pesagem e pulverização de comprimidos, seguida da dissolução do medicamento contendo captopril, titulação com iodo e o ponto final determinado usando solução de amido como indicador; e a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), que requer a injeção separada da solução padrão e da solução amostra preparadas conforme as diretrizes da ANVISA, seguida pela aquisição dos cromatogramas e determinação das áreas sob os picos. A quantidade de captopril nos comprimidos é então calculada a partir das respostas adquiridas com a solução padrão e a solução amostra (ANVISA, 2019).

A Química Verde é uma abordagem que visa tornar os processos e produtos químicos mais seguros e sustentáveis, reduzindo ou eliminando substâncias perigosas e minimizando o impacto ambiental. Ela é guiada por 12 princípios, incluindo a prevenção de resíduos, eficiência atômica, uso de solventes mais seguros e eficiência energética. A Química Verde é importante porque promove a sustentabilidade, reduz riscos à saúde e ao meio ambiente, gera economia e ajuda as indústrias a cumprirem regulamentações ambientais. É essencial para uma química mais responsável e sustentável no futuro. (VENTAPANE e SANTOS, 2021)

A titulação condutométrica é baseada na mobilidade iônica, permitindo a avaliação das flutuações na condutividade resultantes da presença de diversas espécies na solução. O ponto final da titulação é determinado pela variação na curva de titulação condutométrica em relação ao volume. A essência fundamental dessa abordagem reside na substituição de íons com condutividades específicas por outros íons que possuem condutividades diferentes. (MONTEIRO et al., 2020). Destaca-se como uma técnica analítica rápida e precisa, adequada para análises de rotina, e que demanda equipamentos simples e acessíveis (JUNIOR et al., 2017), que é usualmente encontrada nas farmacopeias para determinação de diversos fármacos.

Este trabalho teve como objetivo desenvolver e validar um novo método para o controle de qualidade de captopril, fundamentado nos princípios da Química Verde. O estudo busca otimizar o processo analítico, com foco na redução do uso de substâncias tóxicas e na minimização da geração de resíduos, contribuindo para uma abordagem mais sustentável e segura no controle de qualidade farmacêutico. Além disso, o trabalho pretende avaliar parâmetros de validação do método proposto, garantindo sua aplicabilidade industrial e conformidade com as regulamentações ambientais vigentes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Titulação

A Titulação, titrimetria ou volumetria compreende uma categoria de métodos analíticos que se baseiam na determinação da quantidade de um reagente de concentração previamente conhecida, solução padrão ou titulante, necessário para reagir completamente com o analito. (SKOOG et al., 2014).

A história da titulação remonta aos primórdios da química analítica, com mais de 200 anos de uso na realização de análises quantitativas, com evolução significativa ao longo do tempo. O início do desenvolvimento da titulação pode ser situado ao final do século XVIII e início do século XIX, quando químicos como Joseph Louis Gay-Lussac e Karl Friedrich Mohr começaram a explorar métodos para determinar a concentração de substâncias em solução. Durante o século XIX, avanços significativos foram feitos na titulação, incluindo o desenvolvimento de indicadores ácido-base sintéticos, como a fenolftaleína, que facilitaram a detecção do ponto de equivalência nas titulações. No final do século XIX e início do século XX, o químico Karl Fischer contribuiu significativamente para a titulação, ele desenvolveu um método para determinar a umidade em substâncias orgânicas, que obteve bastante sucesso e ainda é utilizado. No século XX, com o advento de técnicas instrumentais mais avançadas, como espectrofotometria e cromatografia, a titulação enfrentou desafios em relação a avanços significativos, mas ainda assim permaneceu como uma técnica essencial devido à sua simplicidade, baixo custo e precisão. (TERRA, 2005)

Os requisitos primordiais para uma titulação eficaz incluem uma reação com grande constante de equilíbrio e uma reação rápida, onde cada adição de titulante é velozmente consumida pelo analito até sua completa reação (HARRIS, 2023). A escolha do titulante é uma parte fundamental para garantir que a titulação seja precisa, reprodutível e que o ponto final possa ser identificado com clareza. Um titulante ideal deve apresentar boa solubilidade, garantindo que a reação ocorra de forma homogênea. Além disso, deve haver compatibilidade

química com o analito, evitando reações secundárias ou indesejadas. A natureza iônica do titulante também é um fator crucial; em reação de neutralização, como no caso em estudo, bases fortes são preferíveis devido à sua forte condutividade. Em uma titulação, o ponto de equivalência é atingido quando a quantidade de titulante adicionada é precisamente equivalente à necessária para uma reação estequiométrica com o analito. Idealmente, o ponto de equivalência (teórico) da titulação deveria coincidir com o ponto final estequiométrico; contudo, na prática, pequenas discrepâncias ocorrem, denominadas como erro da titulação. (GADELHA, 2022). O fim da titulação é identificado por meio de alguma alteração física provocada pela própria solução padrão. Isso pode incluir a detecção de uma mudança abrupta na diferença de potencial ou na corrente elétrica entre um par de eletrodos, a observação da variação de cor de um indicador ou o acompanhamento da absorvância da luz. A precisão e exatidão dos resultados obtidos através da titulação dependem da habilidade do analista em manipular os reagentes, das características específicas do sistema em análise, e da escolha apropriada do método de titulação e indicadores utilizados. Além disso, é fundamental o conhecimento prévio das equações químicas envolvidas nas reações de titulação, bem como a compreensão dos princípios teóricos subjacentes a cada técnica. (HARRIS, 2023)

Essa abordagem analítica encontra ampla aplicação em diversos domínios, como química analítica, bioquímica, farmácia e medicina. A titulação pode ser subdividida em várias técnicas, como a volumetria ácido-base, utilizada para determinar a concentração de ácidos ou bases em uma solução a partir de uma reação de neutralização; volumetria de precipitação, onde a concentração de um íon específico em uma solução é determinada através da formação de um precipitado insolúvel; volumetria de complexação, utilizada para determinar a concentração de íons metálicos em solução, através da formação de complexos estáveis entre o íon metálico e um ligante específico (agente complexante); e volumetria de Oxidação-Redução (Titulação Redox) que determina a concentração de um agente redutor ou oxidante em solução, através de uma reação de oxirredução com um titulante de concentração conhecida; cada qual adequada a diferentes tipos de análises e amostras. (GADELHA, 2022)

Atualmente, a titulação continua a ser amplamente utilizada em laboratórios de química em todo o mundo, tanto para aplicações qualitativas quanto quantitativas. A técnica tem sido adaptada e refinada para uma variedade de aplicações, incluindo análises farmacêuticas, ambientais, alimentícias e industriais. A AOAC ("*Association of Official Analytical Chemists*") uma organização internacional reconhecida pela validação e aprovação de métodos para análises de alimentos, medicamentos e produtos agrícolas, detectou que aproximadamente 17% dos métodos de análise envolvem titulação, demonstrando sua relevância nos processos de

análise química. O constante desenvolvimento de novos titulantes, indicadores e métodos de análise garantem que a titulação permaneça uma ferramenta valiosa para os químicos analíticos. (TERRA, 2005)

2.2. Condutometria

As primeiras tentativas de acompanhar reações químicas por meio de medições de condutividade foram relatadas por Friedrich Kohlrausch (LUBERT, 2010), um renomado físico alemão que fez contribuições significativas para o entendimento das propriedades das soluções eletrolíticas, incluindo a medição da condutividade elétrica das soluções. Ele desenvolveu um método para determinar a concentração de íons em solução com base na medida da condutividade elétrica, o que representou um avanço significativo na titulação e abriu caminho para o desenvolvimento de técnicas analíticas mais precisas e sensíveis. (KATZ, 2022)

A condutometria é uma técnica analítica fundamentada na avaliação da condutividade elétrica de uma solução, propriedade conferida pelos íons em solução capazes de conduzir corrente elétrica. A presença desses íons na solução resulta em uma maior condutividade elétrica quando comparada a soluções sem a presença de íons dissolvidos (SOUSA et al., 2018). Entre as técnicas eletroanalíticas, são classificadas como não interfaciais, ou seja, não requerem a presença de uma interface sólida-líquida durante a análise, podem ser divididas em titulação condutométrica e condutometria direta. Ambos os métodos visam determinar a concentração de íons em uma solução por meio da medição de sua condutividade elétrica, entretanto, diferem em sua metodologia e aplicação.

A condutometria direta, como o próprio nome sugere, implica na medição direta da condutividade elétrica da solução de interesse. Esta técnica envolve a preparação de uma solução de concentração conhecida do íon de interesse e a subsequente medição de sua condutividade elétrica. A partir desta medição direta, uma curva de calibração pode ser estabelecida, correlacionando a condutividade elétrica com a concentração do íon em questão. Com base nessa curva, a concentração de íons em uma amostra desconhecida pode ser determinada de forma direta e precisa. A condutometria direta possui diversas aplicações relevantes em várias áreas da química e da indústria. Um dos seus usos mais frequentes é na análise de água, especialmente no monitoramento da pureza em sistemas industriais, farmacêuticos e laboratoriais. (FATIBELLO-FILHO, 2022) Além disso, essa técnica é amplamente empregada na determinação de íons em soluções, como sais, ácidos e bases, sendo particularmente útil em análises de amostras ambientais, biológicas e industriais. (DE SOUSA et al., 2015) No entanto, a aplicação quantitativa da condutometria direta enfrenta limitações

devido à sua natureza não seletiva, uma vez que todos os íons presentes na solução contribuem para a condutância, o que pode dificultar a discriminação entre diferentes espécies iônicas.(SOUSA et al., 2018)

Por outro lado, a condutometria indireta, ou titulação condutométrica, adota uma abordagem mais elaborada. Neste método, o fundamento é a movimentação iônica, que possibilita a avaliação das variações na condutividade resultantes da existência de uma variedade de espécies na solução. Durante a titulação, ocorre uma mudança na condutividade elétrica da solução conforme os reagentes são adicionados. Nesse caso o ponto final da titulação é identificado pela variação na condutividade em relação ao volume, indicando que a quantidade estequiométrica dos reagentes foi alcançada. A linearidade dos segmentos é essencial, uma vez que a interpretação dos dados é simplificada, assegurando que o ponto de inflexão seja identificado com maior precisão. A determinação da concentração de íons na solução por meio da titulação, exige o uso de um titulante de concentração conhecida. A partir daí, a concentração do íon de interesse na amostra pode ser calculada com base na quantidade e concentração do titulante utilizado. (MONTEIRO et al., 2020). Os destaques da técnica são agilidade e precisão, sendo aplicável em análises de rotina, que requer equipamentos simples e baratos. (JUNIOR et al., 2017).

A condutância eletrolítica, uma medida da capacidade de uma solução conduzir eletricidade, está intrinsecamente relacionada a diversos fatores que influenciam sua magnitude. No contexto da eletroquímica, algumas relações fundamentais acontecem, delineando aspectos importantes da condutância eletrolítica. (OHLWEEILER, 1981)

A velocidade de migração dos íons se encontra diretamente associada à força eletromotriz (F.E.M.) aplicada. Consequentemente, as soluções de eletrólitos, seguem os princípios estabelecidos pela Lei de Ohm.

A condutância (L) corresponde ao inverso da resistência elétrica:

$$L = \frac{1}{R}$$

Na qual, R corresponde a resistência do meio.

De acordo com o princípio apresentado, a condutância está relacionada diretamente à área da seção transversal (A) e inversamente ao comprimento (d) de um condutor uniforme.

$$L = k \frac{A}{d}$$

Primeiramente, destaca-se a condutividade eletrolítica (κ), uma grandeza diretamente proporcional à condutância eletrolítica, expressa em Siemens por metro ($S \text{ m}^{-1}$). Essa relação reflete a habilidade da solução em permitir o fluxo de corrente elétrica. Adicionalmente, a concentração de íons na solução é um fator determinante na condutância eletrolítica. O aumento na concentração de íons resulta em uma maior carga elétrica disponível na solução, contribuindo para um aumento na capacidade de condução elétrica.

A área de seção transversal (A) da célula condutimétrica também desempenha um papel crucial. A condutância eletrolítica é diretamente influenciada pela área de seção transversal, uma vez que uma maior área possibilita uma maior passagem de íons, promovendo, conseqüentemente, uma maior condutância. Em contrapartida, o comprimento da célula (d) é inversamente proporcional à condutância eletrolítica. Um aumento no comprimento da célula implica em um maior percurso para os íons, resultando em uma resistência aumentada e, conseqüentemente, em uma redução na condutância. (OHLWEEILER, 1981)

A condutividade molar, Λ_m , é uma medida da condutividade elétrica específica de uma solução em relação à concentração molar dos íons presentes nela. É expressa como,

$$\Lambda_m = \frac{k}{c}$$

Onde c é a concentração molar do eletrólito adicionado à solução.

A unidade de condutividade molar no SI é em Siemens metro quadrado por mol ($S \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$). Essa grandeza permite caracterizar a capacidade de uma solução de conduzir corrente elétrica em função da quantidade de íons dissolvidos em sua composição.

A condutividade molar é uma propriedade intrínseca de uma solução e depende da mobilidade dos íons presentes, bem como de sua concentração. A mobilidade iônica, por sua vez, é influenciada pelo tamanho e carga dos íons, bem como pela interação dos íons com as moléculas da água. Uma das causas dessa dependência está relacionada à eventual não proporcionalidade entre o número de íons presentes em solução e a concentração nominal do eletrólito. Em soluções diluídas, a condutividade molar tende a aumentar com o aumento da concentração de íons, uma vez que há mais cargas disponíveis para conduzir a corrente elétrica. No entanto, em concentrações mais elevadas, a condutividade molar pode atingir uma estabilidade devido a efeitos de interação íon-íon e limitações da solução. (ATKINS, 2017).

No presente trabalho a titulação condutométrica ácido-base será utilizada na determinação quantitativa de captopril em medicamentos (o analito é um fármaco ácido), utilizando uma base padronizada. A condutometria, será empregada para monitorar a evolução da reação de neutralização, através do acompanhamento da condutividade ao longo do processo. Além da determinação quantitativa nos experimentos, é de nosso interesse realizar a validação do método, considerando parâmetros essenciais para determinar a confiabilidade e a robustez do método analítico.

2.3. Química Verde

O conceito de Química Verde, se resume a preservação do meio ambiente, alcançada por meio da redução de resíduos e pela criação de ações científicas e processos industriais que sejam ecologicamente corretos, como a eliminação de substâncias tóxicas e perigosas ao longo dos processos e utilização de produtos químicos. (SHELDON, 2016)

A progressiva preocupação frente aos problemas ambientais decorrentes dos processos de expansão e evolução sociopolítica foi sendo gradualmente reconhecida por uma variedade de setores da sociedade, englobando entidades governamentais, organizações da sociedade civil e outros segmentos relevantes.

Os primeiros sinais de uma maior sensibilidade em relação às questões ambientais surgiram em 1949, nos EUA, durante a Conferência Científica da Organização das Nações Unidas sobre a Conservação e Utilização de Recursos (UNSCCUR), apesar disto, foi somente em 1968 com a Conferência Intergovernamental de Especialistas sobre as Bases Científicas para Uso e Conservação Racionais dos Recursos da Biosfera, conhecida como Conferência da Biosfera, que a problemática ambiental verdadeiramente ganhou destaque, além da publicação, no mesmo ano, do Relatório Meadows. Este último afetou concepções vigentes sobre a relação da questão ambiental e o desenvolvimento econômico, que junto com debates realizados na Conferência de Estocolmo, em 1972, ampliaram as discussões sobre desenvolvimento e a preservação dos recursos naturais. (FARIAS, 2011)

Durante a década de 90 o aumento de movimentos ambientalistas trouxe à tona os impactos ambientais decorrentes dos avanços tecnológicos, gerando discussões e reflexões sobre qual seria a responsabilidade da comunidade científica na preservação do meio ambiente e do bem-estar social. (MARCELINO, 2023)

Como reflexo disso os cientistas Paul T. Anastas e John C. Warner, em 1998, introduziram à comunidade científica a ideia de Química Verde. (MENDES SANDRI, 2019)

A Química Verde refere-se a um conceito e uma abordagem na área da química que visa desenvolver produtos químicos e processos que são mais sustentáveis e ambientalmente amigáveis. Anastas e Warner, formalizaram os princípios da Química Verde no livro "*Green Chemistry: Theory and Practice*", 1998. Neste trabalho, Anastas e Warner estabeleceram os 12 princípios da Química Verde, que servem como diretrizes para o desenvolvimento de produtos químicos e processos industriais mais sustentáveis e seguros. São eles:

1. Prevenir desperdícios
2. Economia de átomos
3. Sínteses químicas menos perigosas
4. Desenvolvimento de produtos seguros
5. Solventes e auxiliares mais seguros
6. Desenho para eficiência energética
7. Uso de matérias-primas renováveis
8. Redução de derivados
9. Catálise
10. Degradabilidade projetada
11. Análise em tempo real para prevenção da poluição
12. Minimizar o potencial de acidentes

Esses princípios enfatizam a importância de reduzir ou eliminar o uso de substâncias perigosas, aumentar a eficiência de processos químicos, e utilizar recursos renováveis sempre que possível. A abordagem deles promove a prevenção de poluição no início dos processos químicos, ao invés de tratar os resíduos e emissões após a produção. (LENARDÃO, et al., 2003).

O principal objetivo da Química Verde é o compromisso com o desenvolvimento sustentável, ou seja, reduzir e/ou eliminar o uso e a geração de substâncias químicas prejudiciais à saúde humana e ao meio ambiente (MARQUES, C. A. et al., 2020). Um exemplo claro disso é a utilização de solventes não perigosos. Este tipo de ação não apenas reduz contaminantes no meio ambiente de forma eficaz, mas também evita a necessidade de produzir solventes perigosos. Em vez de tratar os resíduos perigosos após a produção, a Química Verde promove uma abordagem preventiva, garantindo que tais substâncias nunca sejam fabricadas. (EPA, 2024) Essa abordagem não apenas contribui para a preservação ambiental, mas também promove inovação e eficiência nos processos industriais, além de atender às crescentes demandas por práticas mais sustentáveis. (MARQUES, C. A. et al., 2020)

O termo mais amplamente utilizado atualmente, "*Green chemistry*", associa o avanço na química com o objetivo cada vez mais almejado pelo ser humano moderno: o desenvolvimento autossustentável, e por isso é o termo utilizado pela IUPAC. (LENARDÃO, et al., 2003).

A Química Analítica é uma ciência de medição que se dedica ao estudo e a aplicação de métodos e técnicas para identificar, quantificar e caracterizar a composição química de substâncias e materiais. Este campo é essencial em diversas áreas, incluindo indústria, saúde, farmacêutica e diversas outras ciências. (SKOOG, 2014)

Embora o impacto ambiental da "química analítica" pareça pequeno, percebeu-se a necessidade de ampliar a abordagem da química verde para incluir também os processos analíticos. Isso se deve ao fato de que o uso de produtos químicos, consumo de energia e geração de resíduos na realização de análises tem efeitos extremamente negativos para o meio ambiente. Adicionalmente, os processos de produção demandam um constante controle analítico. Assim, surgiu a concepção da Química Analítica Verde, e os "12 Princípios da Química Analítica Verde" divulgados em 2012. Estes princípios visam minimizar o impacto ambiental das práticas analíticas e aumentar a sustentabilidade dos processos analíticos. (NOWAK, 2023) São eles:

1. Técnicas analíticas diretas para evitar o tratamento da amostra
2. Tamanho e quantidade mínima de amostras
3. Desenvolvimento de Métodos In situ
4. A integração de processos e operações analíticas
5. Miniaturização e Automação
6. Redução de Derivados Químicos
7. Gestão adequada de resíduos analíticos
8. Desenvolvimento de Métodos Multianalíticos
9. Eficácia Energética
10. Uso de Matérias-Primas Renováveis
11. Eliminação ou substituição de reagentes tóxicos
12. Aumento da segurança do operador

Historicamente, as metodologias analíticas envolviam o uso e a geração de substâncias perigosas. No entanto, a aplicação destes princípios, não só melhora a eficiência dos processos industriais, mas também contribui para a sustentabilidade ambiental ao reduzir o impacto ecológico das operações químicas. (ANASTAS, 2002)

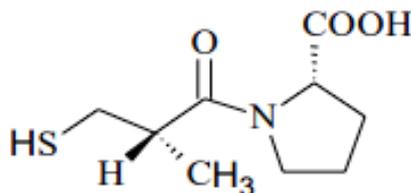
Ao incorporar esses princípios, o presente trabalho pretende contribuir para o avanço da Química Analítica Verde, mostrando a viabilidade de práticas mais ecológicas e seguras sem comprometer a qualidade e a precisão das análises, ao promover a redução do impacto ambiental e o uso de substâncias tóxicas, melhorar a segurança nos processos analíticos e aumentar a eficiência e economia de recursos, em conformidade com as regulamentações previstas.

2.4. Captopril

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a principal causa de óbitos nas últimas duas décadas são decorrentes de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) entre elas, doenças cardiovasculares (OPAS/OMS, 2024). A hipertensão arterial (HA), também conhecida como pressão alta, representa uma condição em que o coração é submetido a um esforço extra para assegurar a adequada circulação do sangue pelo corpo, resultando em elevados níveis de pressão sanguínea nas artérias. Trata-se de uma condição crônica e um dos principais fatores de risco associados a eventos sérios, tais como acidente vascular cerebral, enfarte e aneurisma arterial, além de contribuir para o surgimento de complicações renais e cardíacas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Devido à sua alta prevalência, a hipertensão representa um grande desafio para a saúde pública, sendo uma das principais causas de morte e incapacidade. O tratamento da HA envolve mudanças no estilo de vida e, frequentemente, o uso de medicamentos anti-hipertensivos. Existem várias classes de medicamentos utilizados para tratar a hipertensão, incluindo diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II, beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. A escolha do medicamento depende de vários fatores, incluindo a idade do paciente, comorbidades e a resposta ao tratamento. (BARROSO, et al., 2021)

Em meados de 1950, obtido do “veneno de cobra”, o captopril, representado na figura 1, foi identificado como a enzima responsável pela inibição da conversão da angiotensina I em angiotensina II (HEYAM, et al., 2021). A pesquisa realizada nos laboratórios de farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sobre a toxina peptídica de serpentes, especificamente o veneno da Jararaca (*Bothrops jararaca*), desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento do captopril. Esse veneno contém uma substância que inibe a ECA, levando os pesquisadores a explorarem compostos que poderiam ter um efeito similar em humanos.

Figura 1 - Estrutura química do captopril (ANVISA, 2019)



Os pesquisadores da Squibb Corporation, uma farmacêutica americana, conseguiram sintetizar um composto eficaz que inibia a ECA: o captopril. Após extensos testes clínicos, o captopril foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos em 1980, como o primeiro inibidor da ECA para o tratamento da hipertensão a ser introduzido no mercado, representando um avanço significativo no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. Sua introdução revolucionou a terapia para essas condições, oferecendo uma nova classe de medicamentos com um mecanismo de ação diferente dos tratamentos disponíveis na época. (BARREIRO, 2001)

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) representam fármacos primordialmente utilizados no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca (GAN, Z. et al., 2018). A ECA desempenha um papel no sistema renina-angiotensina (SRA), que é fundamental para a regulação da pressão arterial e do equilíbrio de fluidos no corpo. A principal função da ECA é converter a angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II é um potente vasoconstritor, o que significa que ela causa a contração dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. Ao converter angiotensina I em angiotensina II, a ECA ajuda a regular a pressão arterial. O captopril bloqueia a atividade da ECA, reduzindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II, resultando, assim, em menor vasoconstrição e diminuição da pressão arterial. (ASTURIAN, 2021).

2.5. Validação de métodos analíticos

A validação de métodos analíticos é o processo pelo qual se estabelece, através de estudos laboratoriais controlados, que um método específico é adequado para a finalidade pretendida. Ela envolve a confirmação de que o método cumpre os requisitos para um dado uso, fornecendo resultados confiáveis e reprodutíveis dentro de um intervalo específico. (DOS SANTOS, et al., 2016)

O trabalho de validação é geralmente precedido por uma fase de desenvolvimento do método, que pode incluir diversas etapas críticas. O desenvolvimento pode envolver a

modificação de um método existente para adequá-lo a uma nova aplicação ou a criação de um procedimento completamente novo. Independentemente do esforço investido no desenvolvimento do método, não há garantia de que ele fornecerá resultados satisfatórios em diferentes condições operacionais. Portanto, o processo de validação de métodos analíticos é essencial para garantir a qualidade e a conformidade dos produtos, especialmente em setores regulamentados. No setor farmacêutico, por exemplo, a validação é um requisito fundamental tanto para o desenvolvimento de novos medicamentos quanto para o controle de qualidade durante a produção. (EURACHEM, 2014) A importância da validação é evidenciada pelas rigorosas regulamentações e diretrizes estabelecidas por organismos internacionais, como a *International Conference on Harmonisation (ICH)*, a *United States Pharmacopeia (USP)*, *European Medicines Agency (EMA)*, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). (RIBANI, 2004)

A eficácia de um método analítico é avaliada através de diversos parâmetros, cada um desempenhando um papel crítico na garantia da confiabilidade dos dados. Os principais parâmetros de validação incluem: linearidade, limite de detecção, exatidão, precisão e robustez, que serão discutidos e utilizados ao decorrer deste estudo.

Linearidade

A linearidade avalia a capacidade do método em proporcionar resultados diretamente proporcionais à concentração do analito dentro de uma faixa específica. A linearidade é determinada pela construção de uma curva de calibração e pela análise da correlação linear entre a concentração e a resposta instrumental. (VIEIRA et al., 2023)

A linearidade é essencial por várias razões. Primeiro, ela garante a precisão e exatidão dos resultados, refletindo fielmente a concentração real do analito. A linearidade define a faixa de trabalho do método, ou seja, a faixa de concentrações dentro da qual o método é confiável. Além disso, métodos lineares tendem a ser mais reprodutíveis, proporcionando resultados consistentes sob diferentes condições experimentais.

A avaliação da linearidade de um método envolve várias etapas. Geralmente, a relação matemática entre o sinal e a concentração ou quantidade da espécie de interesse precisa ser determinada empiricamente, com base nos sinais medidos para quantidades ou concentrações conhecidas dessa espécie. Os dados obtidos são então plotados em um gráfico, com a resposta do método no eixo y e a concentração no eixo x.

Uma análise de regressão linear é realizada nos dados plotados para obter a equação da reta:

$$y = ax + b$$

onde y é a resposta do método, x é a concentração do analito, a é a inclinação e b é a interseção. O coeficiente de correlação (R^2) é calculado para avaliar o grau de linearidade. Valores de R^2 próximos a 1 indicam uma alta linearidade. (RIBANI, 2004)

Limite de Detecção

O limite de detecção (LD) é um dos parâmetros cruciais na validação de métodos analíticos, sendo fundamental para garantir a sensibilidade e a confiabilidade dos resultados obtidos. Este parâmetro define a menor quantidade de um analito que pode ser detectada por um método analítico. Em termos estatísticos, é a concentração mínima que gera uma resposta analítica significativamente diferente da resposta do branco, tipicamente considerada como três vezes o desvio padrão do ruído do branco. (SKOOG, 2014)

O LD é determinado pela fórmula:

$$LD = \frac{kS_b}{m}$$

Onde S_b é o desvio padrão do branco, k é o fator de confiança e m é a inclinação da curva analítica (coeficiente angular). Este método é amplamente aceito por sua base estatística robusta.

Limite de Quantificação

O limite de Quantificação (LQ) é outro dos parâmetros importantes na validação de métodos analíticos. Este parâmetro define a menor quantidade de um analito que pode ser quantificada por um método analítico. Em termos estatísticos, é a concentração mínima que gera uma resposta analítica significativamente diferente da resposta do branco, que pode ser quantificada pra um certo nível de confiança. Tipicamente considera-se como dez vezes o desvio padrão do ruído do branco. (SKOOG, 2014).

O LD é determinado pela fórmula:

$$LD = \frac{kS_b}{m}$$

Onde S_b é o desvio padrão do branco, k é o fator de confiança e m é a inclinação da curva analítica (coeficiente angular).

Exatidão

A exatidão de um método refere-se à proximidade dos resultados obtidos em relação ao valor verdadeiro ou aceito como verdadeiro de um analito. Em outras palavras, é uma medida de quão corretos são os resultados fornecidos por um método analítico. (DOS SANTOS et al., 2016)

A exatidão é essencial por várias razões, entre as que podem mencionar-se: assegurar que os resultados reflitam fielmente a concentração ou quantidade real do analito, permitindo decisões informadas baseadas nesses dados; garantir que os produtos estejam dentro das especificações e sejam seguros para uso (especialmente em indústrias como a farmacêutica).

A exatidão pode ser avaliada de várias maneiras. Uma abordagem comum é a comparação dos resultados obtidos com os valores conhecidos de padrões de referência certificados. No entanto, o alto custo dos materiais de referência certificados (MRC) e a cobertura restrita de matrizes e analitos limitam seu uso. (BRITO, et. al., 2003)

Outra técnica é a recuperação de adição de padrão, que envolve a adição de quantidades conhecidas do analito em uma matriz (amostra), e a medição da recuperação, comparando a quantidade adicionada com a quantidade recuperada.

A quantidade percentual recuperada R (%), pelo processo pode ser calculada a partir da seguinte equação:

$$R(\%) = \frac{|\text{valor obtido} - \text{valor real}|}{\text{valor real}} \cdot 100$$

Precisão

A precisão corresponde à capacidade do método de produzir resultados consistentes e repetíveis sob condições inalteradas, ou seja, um método é preciso se ele puder gerar resultados semelhantes em repetidas medições de uma mesma amostra, independentemente de quem ou onde a medição é realizada. É um aspecto importante na validação de métodos analíticos e é essencial para garantir a confiabilidade dos dados obtidos. (VALENTINI, 2007)

A avaliação da precisão é feita realizando múltiplas medições de uma mesma amostra e analisando a variabilidade dos resultados. Alguns dos termos utilizados para avaliar a precisão podem ser observados na tabela 1 (SKOOG, 2002).

Tabela 1 - Parâmetros estatísticos empregados para análise de precisão

Termos	Definição
Desvio-padrão, s	$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$
Desvio-padrão da média, s_m	$s_m = \frac{s}{\sqrt{N}}$
Coefficiente de variação, CV	$CV = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\%$
Variância	s^2

Fonte: Skoog, et al. 2002

No processo de validação de métodos analíticos, a precisão pode ser avaliada de três maneiras distintas: repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade. Cada uma oferece informações valiosas da consistência e confiabilidade dos resultados obtidos.

A Repetibilidade (Precisão Intra-dia), determina a consistência dos resultados obtidos quando um método analítico é aplicado repetidamente em um curto período, sob as mesmas condições experimentais, no mesmo laboratório e pelo mesmo operador.

A precisão intermediária (Precisão Inter-dias), investiga a coerência dos resultados obtidos aplicando o método analítico em diferentes dias, nas mesmas condições experimentais, no mesmo laboratório, podendo envolver operadores ou equipamentos diferentes.

Na reprodutibilidade (Precisão Inter-laboratorial), o método é aplicado em diferentes laboratórios, com analistas, equipamentos e condições experimentais. (CASSIANO, et al., 2009).

Robustez

A robustez de um método diz respeito à sua capacidade de manter precisão e confiabilidade apesar de pequenas variações nas condições experimentais. Demonstra a concordância do método a mudanças não intencionais, de temperatura, pH, concentração de reagentes ou condições de instrumentais. A robustez é um parâmetro essencial na validação de métodos analíticos, pois assegura que o método possa ser aplicado sob diferentes condições sem comprometer a qualidade dos resultados. É importante por garantir estabilidade e confiabilidade, reduzir a necessidade de ajustes frequentes, economizando tempo e recursos, e contribuir para a reprodutibilidade dos resultados, facilitando a comparação de dados entre diferentes laboratórios e condições experimentais. (GONDIM, et al., 2011).

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais

Este trabalho tem como objetivo desenvolver e validar um método analítico para controle de qualidade de captopril em medicamentos, utilizando a titulação condutométrica e alinhado com os princípios da química verde, visando minimizar impactos ambientais e garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos.

3.2. Específicos

Analisar requisitos específicos do método analítico, levando em consideração as características do fármaco, suas impurezas potenciais e os padrões regulatórios aplicáveis.

Desenvolver o método analítico visando otimizar as condições de análise, considerando fatores como solventes, concentrações, pH e instrumentação adequada.

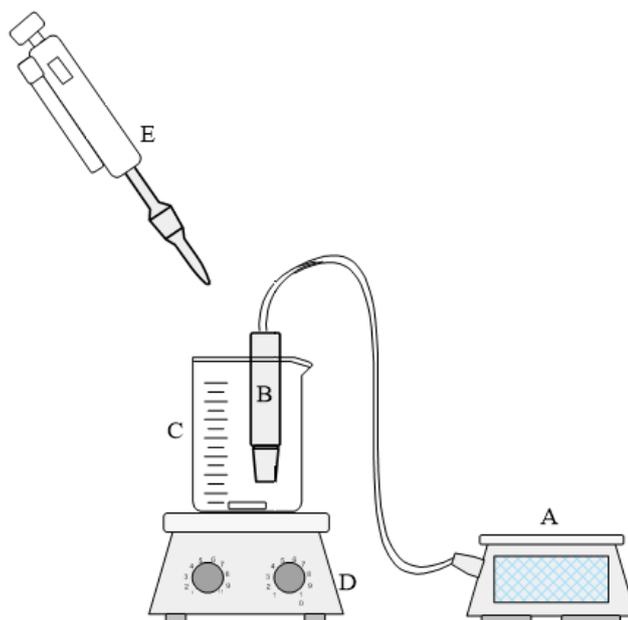
Estabelecer os parâmetros críticos do método, como faixa linear de concentração, limites de detecção e quantificação, precisão e exatidão, de acordo com as necessidades específicas do controle de qualidade do fármaco e realizar a validação do método.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais, reagentes, padrões e equipamentos

Os materiais e equipamentos utilizados nas titulações condutométricas realizadas ao decorrer deste trabalho, constitui-se de um condutivímetro (30107 03-BI, ION), uma barra magnética (peixinho) e uma micropipeta. Esta configuração pode ser observada, em detalhes, na figura 2. Além do sistema principal, foi empregado o uso de diversas vidrarias comuns em laboratórios de análises como balões volumétricos, béqueres, almofariz, pipetas e balança analítica.

Figura 2 - Configuração para a titulação condutométrica. A – Condutivímetro, B – cela condutométrica, C – Béquer, D – agitador magnético e E – Micropipeta (produzida pelos autores utilizando ACD/ChemSketch Freeware).



Os diversos reagentes e solventes utilizados nas análises apresentavam grau analítico. As soluções de NaOH, LiOH e KOH utilizadas como titulantes nas titulações, foram padronizadas antes da realização das determinações.

Para a preparação da solução de NaOH ($0,5000 \text{ mol L}^{-1}$), por exemplo, foi realizada a pesagem de exatamente 2,00g de NaOH, que em seguida foram dissolvidos em água destilada e transferido para um balão volumétrico de 100 ml, ajustando o menisco e misturando bem a solução para garantir a sua homogeneidade. Logo após, a padronização foi efetuada utilizando o biftalato de potássio como padrão primário e a titulação condutométrica, para obtenção do ponto de equivalência e determinação do valor real da concentração de NaOH na solução. A

partir deste valor foi realizado as devidas diluições para a obtenção das concentrações necessárias em diversos experimentos.

Os medicamentos a serem analisados contendo Captopril em comprimidos foram obtidos em farmácias locais em doses de 25mg e 50mg, e acondicionados de formas adequada até a devida utilização.

4.2. Procedimentos

4.2.1. Desenvolvimento do método

Para a realização do método proposto, inicialmente foi realizado o preparo da amostra, para isso foram pesados separadamente comprimidos de captopril (25mg). Com a massa de cada um, foi possível determinar a massa média dos comprimidos. Estes medicamentos foram triturados com auxílio de um almofariz e pistilo até a obtenção de um pó. Em seguida, foi efetuada a pesagem da massa obtida, média aritmética dos comprimidos pesados anteriormente, e diluída em um béquer contendo 40 mL de uma solução, composta por 20mL de água destilada e 20mL de álcool etílico, sem a implementação de procedimentos adicionais, além de uma barra magnética (peixinho), resultando em uma solução heterogênea contendo partículas muito finas do fármaco.

Com a amostra preparada o processo de titulação foi conduzido no béquer, contendo a amostra, e a célula de condutividade que foi submersa completamente na solução. A titulação utilizando NaOH foi executada com monitoramento contínuo da condutividade da solução. O titulante foi adicionado com uma micropipeta de maneira incremental, com volumes de 0,5 mL, permitindo a obtenção de dados precisos a cada adição. Foi realizada a limpeza da célula de condutividade com água destilada, entre as medições, para evitar uma possível contaminação cruzada e assegurar leituras consistentes.

Com os dados brutos obtidos a cada análise e a disponibilidade de softwares como ORIGIN® e Excel, foi possível obter gráficos de condutividade versus volume de titulante adicionado. Todos os dados utilizados foram previamente corrigidos com o uso da equação a seguir:

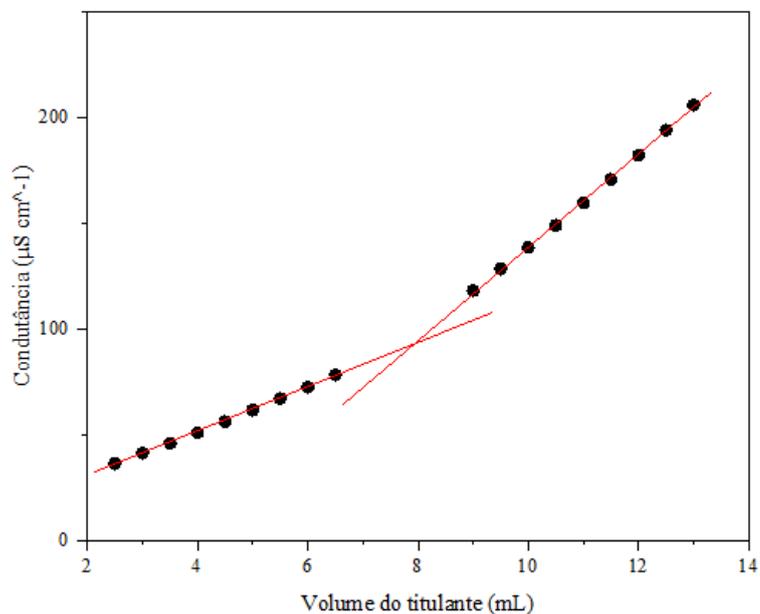
$$C_{\text{Corr}} = \frac{C_{\text{med}}(V_i + V_t)}{V_i}$$

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

Nas curvas de titulação condutométrica o formato depende dos íons presentes na amostra (analito e concomitantes), e dos íons presentes no titulante. Na identificação do ponto de equivalência, considera-se que usualmente é caracterizado por uma mudança abrupta na condutividade da solução. O ponto de equivalência então pode ser determinado pela análise gráfica, onde o volume de NaOH adicionado corresponde à quantidade necessária para neutralizar completamente o analito presente na amostra.

Na figura 3 (OHLWEEILER, 1981), é possível observar duas regiões lineares distintas, uma região antes do ponto de equivalência, onde a condutância aumenta com a adição do titulante, e uma região após o ponto de equivalência, onde a condutância aumenta com uma inclinação diferente. O ponto em que essas duas retas se intersectam é o ponto de equivalência da titulação. Além do ponto de equivalência, foram analisados os trechos linearmente decrescentes e crescentes do gráfico de condutividade, permitindo uma compreensão detalhada do comportamento iônico da solução ao longo da titulação. No caso da titulação condutométrica ácido-base do captopril, a condutância da solução aumenta porque a mobilidade do íon captopril desprotonado é consideravelmente menor do que a do íon Sódio do titulante.

Figura 3 – Curva de uma das titulações realizadas durante o desenvolvimento do método



O ponto de equivalência foi determinado pela análise gráfica, o volume de NaOH adicionado correspondeu à quantidade necessária para neutralizar completamente o captopril presente na amostra, possibilitando a quantificação.

4.2.2. Validação do método

Tendo em vista o método desenvolvido, foi estabelecido os mecanismos para a validação, realizando ensaios baseado nos parâmetros de linearidade, limite de detecção, exatidão, precisão e robustez.

Linearidade

De acordo com as diretrizes estabelecidas pela RDC nº 166/2017, foram preparadas soluções do medicamento em seis concentrações distintas: 5, 10, 25, 50, 75 e 100 mg do fármaco. Cada concentração foi titulada em triplicata, e a linearidade foi avaliada por meio do cálculo do coeficiente de determinação (R^2), acima de 0,990 como estabelecido pela rdc, da curva gerada pelo gráfico de massa da amostra em função do volume de titulante utilizado.

Limite de detecção (LD)

Conforme as recomendações oficiais (ANVISA, 2017), o limite de detecção foi determinado por meio da análise da curva de linearidade. Esse processo envolveu a realização de titulações até a identificação da menor quantidade de analito presente nas amostras, garantindo assim a detecção com confiança.

Exatidão

A exatidão deve ser quantificada pela porcentagem de recuperação do analito de concentração conhecida, previamente adicionada à amostra, ou pela razão entre a concentração média obtida experimentalmente e a concentração teórica. (ANVISA,2017) Para tal, foram conduzidas titulações em triplicata utilizando dois diferentes comprimidos de Captopril, contendo 25 mg e 50 mg do princípio ativo. A avaliação da exatidão envolveu a comparação dos resultados experimentais com os valores de referência indicados nos rótulos dos medicamentos.

Precisão

A avaliação da precisão foi conduzida considerando três aspectos: repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade. A repetibilidade foi investigada por meio de quatro titulações independentes em uma concentração de 25 mg do fármaco. Para a precisão intermediária, foram realizadas titulações em triplicata das concentrações de 25 mg e 50 mg do IFA em dias distintos. A reprodutibilidade, por sua vez, foi avaliada através de titulações executadas por um analista diferente. Ambos os parâmetros avaliados sob as mesmas condições.

Robustez

A robustez, um parâmetro essencial no desenvolvimento de métodos analíticos, reflete a capacidade do método de manter sua precisão e exatidão diante de pequenas variações deliberadas nas condições experimentais. (ANVISA,2017) Nesta fase da validação, foram realizadas titulações seguindo o método estabelecido, porém com variações no equipamento utilizado para a adição do titulante, especificamente empregando tanto uma micropipeta quanto uma bureta. Adicionalmente, foram realizados testes com um operador diferente para avaliar o impacto dessas variáveis na robustez do método.

Análise de amostras e comparação com métodos farmacopeicos

As amostras de medicamento foram submetidas a análise pelo método proposto e pelo método clássico de iodimetria descrito nas farmacopeias brasileira (ANVISA, 2019) e americana (USP, 2018).

Seguindo especificamente o protocolo da farmacopeia americana, preparou-se a solução titulada dissolvendo aproximadamente 150 mg de captopril em 50 mL de água destilada, adicionando-se 5 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4) a 3,6 M, 0,5 g de iodeto de potássio (KI) e 1 mL de amido. Para o titulante, foi utilizada uma solução de 1,784 g de iodato de potássio (KIO_3) em 500 mL de água, na qual cada mL da solução corresponde a 21,73 mg de captopril. Após a preparação das soluções, procedeu-se com a titulação até o ponto final, identificado pela mudança de cor para azul.

O iodato de potássio reage com o iodeto de potássio na presença de H_2SO_4 para formar I_2 . O iodo livre (I_2) gerado reage com o captopril, que o reduz a iodeto (I^-). O amido, utilizado como indicador, forma um complexo de cor azul com o iodo, permitindo a identificação visual do ponto final da titulação. A concentração de captopril é determinada pelo volume da solução de KIO_3 necessário para alcançar o ponto de equivalência.

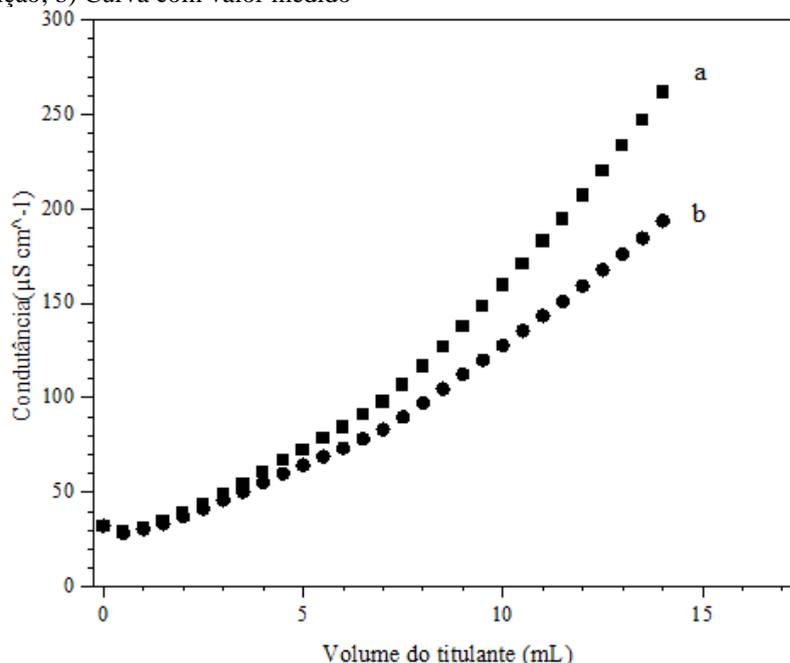
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Desenvolvimento do método

5.1.1. Identificação do ponto de equivalência e avaliação da quantificação

A curva de titulação representada na Figura 4 foi realizada utilizando a massa correspondente a um comprimido, com o propósito de identificar segmentos lineares que permitam a determinação precisa do ponto de equivalência.

Figura 4 - Curvas de titulação condutométrica, condutividade vs volume de titulante. Massa equivalente a um comprimido de captopril em água destilada e etanol (1:1), titulante NaOH 0,0150 mol L⁻¹. a) Curva com valor corrigido pela diluição; b) Curva com valor medido



Na figura 4, na curva com a correção da diluição Fig. 4. a), é constatado uma inclinação maior em relação a curva com valor medido Fig. 4. b), principalmente após o PE, além de facilitar a interpretação da curva, é importante considerar este fator para uma análise mais acurada.

Durante a titulação de um ácido fraco, captopril, com uma base forte, como o hidróxido de sódio (NaOH), a curva de condutância inicial apresenta valores ligeiramente baixos, refletindo a baixa dissociação do ácido, mas aumenta gradualmente à medida que a titulação prossegue e o NaOH é adicionado. Os íons OH⁻ reagem com os íons H⁺ do captopril, formando água e diminuindo a concentração de H⁺ livres na solução. Isso leva à formação do sal (Na⁺ e o ânion do captopril desprotonado), aumentando, assim, a condutividade. À medida que a titulação se aproxima do ponto de equivalência, o aumento da condutância torna-se mais acentuado. Isso ocorre devido à reação de neutralização do captopril. O ponto de equivalência

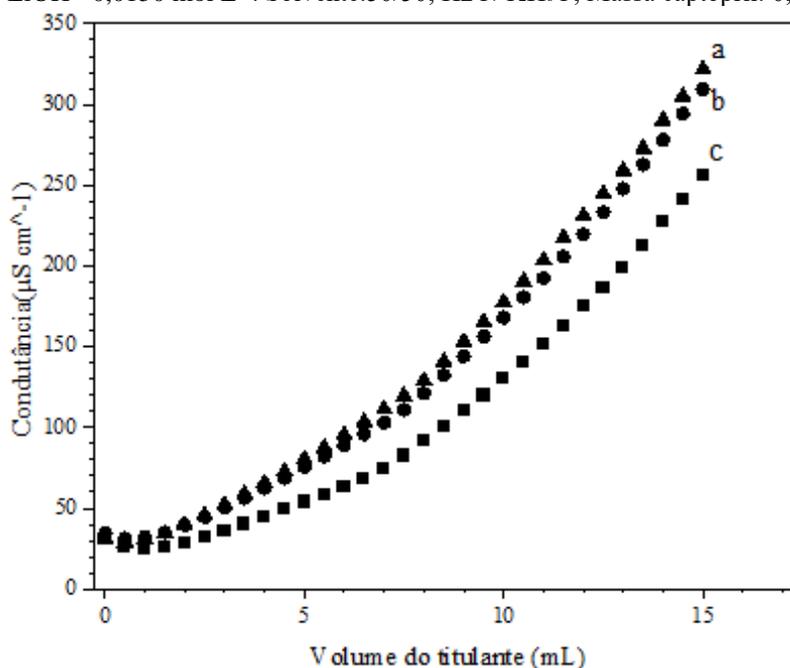
é caracterizado por uma inflexão na curva de condutância, marcando a completa neutralização do captopril pelo titulante. Após o ponto de equivalência, a adição contínua do titulante leva a um aumento contínuo e acentuado da condutância, uma vez que o excesso de íons Na^+ e OH^- é adicionado na solução.

Nos demais experimentos realizados ao decorrer deste trabalho a correção da diluição é implementada por ser considerada vital, pois incrementa dos valores de sinal analítico à medida que acontecem mudanças na concentração dos íons presentes na solução quando o titulante é adicionado, proporcionando uma representação mais precisa da condutividade real da solução ao longo do processo de titulação.

5.1.2. Escolha do titulante

A escolha adequada do titulante é crucial para assegurar que a titulação seja precisa e reprodutível, permitindo que o ponto final seja identificado de maneira clara. Na figura 5, para determinar o titulante mais adequado para a análise do Captopril, foram realizados testes utilizando três bases fortes, ambas com mesma concentração e previamente padronizadas.

Figura 5 - Curvas de titulação condutométrica com diferentes titulantes. a) $\text{KOH} = 0,0150 \text{ mol L}^{-1}$; b) $\text{NaOH} = 0,0100 \text{ mol L}^{-1}$; c) $\text{LiOH} = 0,0150 \text{ mol L}^{-1}$. Solvente: 50/50; $\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, Massa captopril: 0,0780g.



Na figura 5 é possível observar que a curva a) correspondente ao titulante KOH possui uma condutividade maior, em relação ao NaOH e LiOH ; isso ocorre porque K^+ é maior e menos intensamente solvatado pela água do que Na^+ e Li^+ . A menor solvatação permite que o íon K^+

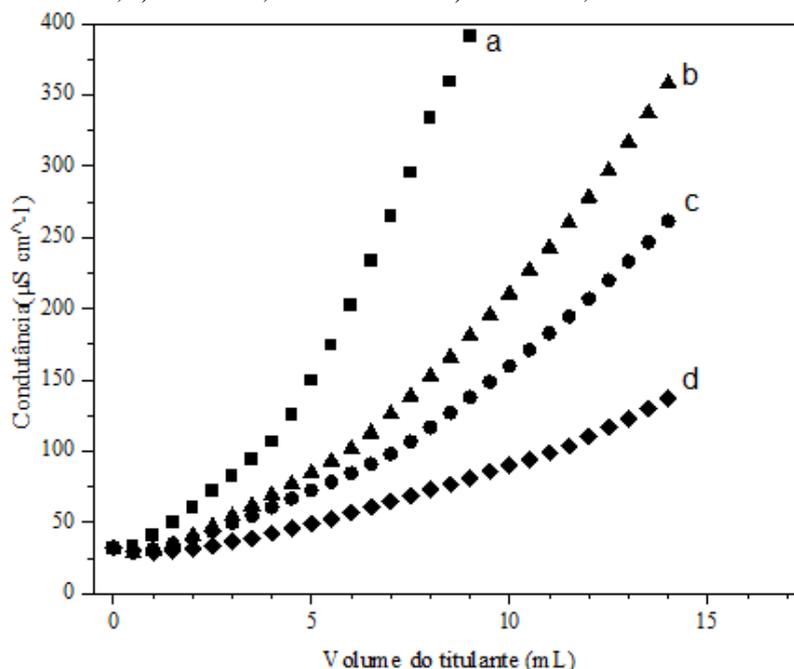
se mova mais livremente pela solução, resultando assim, em uma maior mobilidade. Apesar disso, ambos titulantes tiveram resultados relativamente próximos. Apesar do íon potássio (K^+) ter uma condutividade ligeiramente maior do que o íon sódio (Na^+), o que pode melhorar a sensibilidade da detecção do ponto final, fatores como disponibilidade, custo e estabilidade, também foram levados em consideração.

O NaOH além de ser mais econômico e mais amplamente disponível no laboratório do que o KOH e LiOH, resultou em uma curva possível de ser analisada e com um resultado muito próximo das demais curvas, devido a isso o NaOH foi o escolhido para a realização das análises.

5.1.3. Escolha da concentração do titulante

Para determinar a concentração ideal para a análise dos medicamentos e garantir bons resultados, foram preparadas quatro soluções distintas de NaOH, que foram padronizadas e diluídas em diferentes concentrações (Figura 6).

Figura 6 - Curvas de titulação condutométrica para diferentes concentrações de titulante. a) NaOH=0,0300 mol L⁻¹; b) NaOH= 0,0200 mol L⁻¹; c) NaOH= 0,0150 mol L⁻¹ e d) NaOH = 0,0100 mol L⁻¹.



Concentrações excessivamente altas podem resultar na utilização de volumes muito pequenos, aumentando o risco de erros de medição. Na curva a) da Figura 6, observa-se que após a adição de apenas 4 mL do titulante, ocorre uma mudança abrupta na condutividade, dificultando a identificação precisa do ponto final e resultando em uma quantidade muito reduzida de pontos antes do PE para formar uma reta confiável. Situação semelhante é

observada na curva b), onde, apesar de uma melhor visualização do ponto final, a quantidade de pontos antes dele é insuficiente para obter uma reta com valores mais exatos.

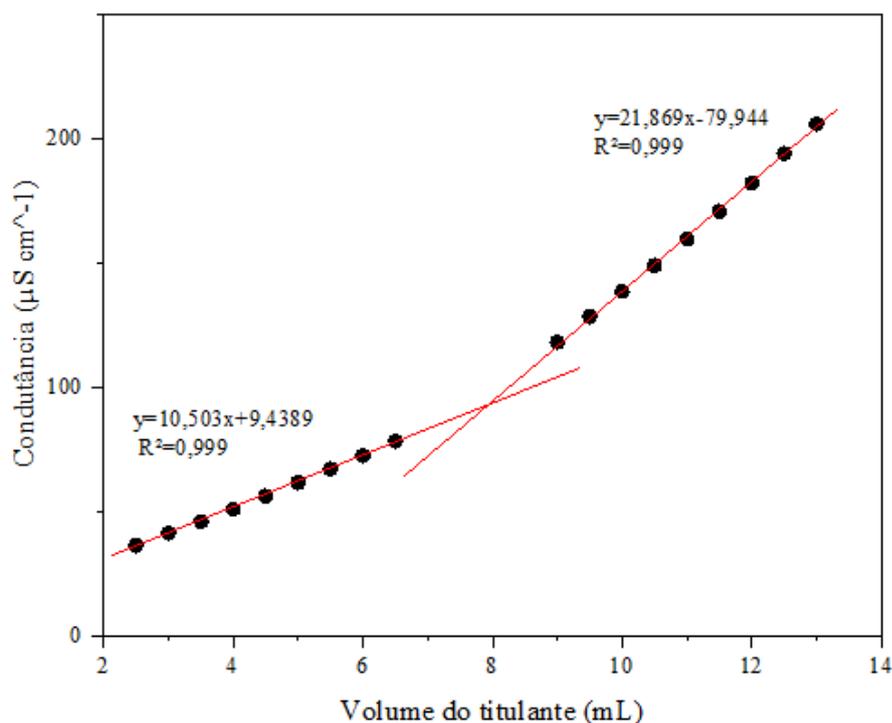
Por outro lado, concentrações muito baixas exigem volumes maiores, o que pode ser impraticável e prolongar excessivamente o processo de titulação. Na curva d), utilizando NaOH (0,0100M), nota-se uma leve inclinação após a adição de 11 mL do titulante, com uma quantidade insuficiente de pontos após o ponto de equivalência. Isso indica a necessidade de um volume muito maior de titulante para se obter uma curva ideal.

A concentração do titulante tem um impacto direto na configuração da curva de titulação. Para determinar o ponto final com precisão, é fundamental que a curva seja bem definida e apresente um ponto de inflexão claro. Assim, a curva c), correspondente ao NaOH (0,0150M), foi selecionada por exibir as características de uma curva ideal, com pontos suficientes para permitir uma análise confiável.

5.1.4. Cálculos de concentração

Para determinar a concentração de Captopril, que é o objetivo principal, é necessário identificar o volume de titulante necessário para neutralizar completamente o fármaco, o que implica na determinação do ponto de equivalência. Este ponto é caracterizado por uma mudança na inclinação da curva de titulação. Na Figura 7, observam-se duas regiões lineares na curva: uma antes e outra após o ponto de equivalência.

Figura 7 - Curva para identificação do PE. Captopril 25mg com NaOH 0,0150 mol L⁻¹



Para obter um coeficiente de determinação (R^2) mais próximo de 1, que demonstra uma melhor correlação entre os valores experimentais, foram removidos alguns pontos próximos ao ponto de equivalência onde pode acontecer muitas variações no sinal.

Ao igualar as equações das retas, determinamos o volume de titulante consumido até o ponto de equivalência.

$$10,503x + 9,4389 = 21,869x - 79,944$$

$$x = 7,864 \text{ mL}$$

A partir desse volume, é possível encontrar o número de mols, considerando que a relação molar entre o Captopril e o NaOH é de 1:1.

$$x = 0,0150 \text{ mol L}^{-1} \times 7,864 \times 10^{-3} \text{ L}$$

$$x = 1,1796 \times 10^{-4} \text{ mol}$$

O valor obtido representa a quantidade de mols presente em um comprimido de captopril, para encontrar a massa em gramas, basta multiplicar pela massa molar do fármaco ($217,29 \text{ g mol}^{-1}$)

$$x = 1,1796 \times 10^{-4} \text{ mol} \times 217,29 \text{ g mol}^{-1}$$

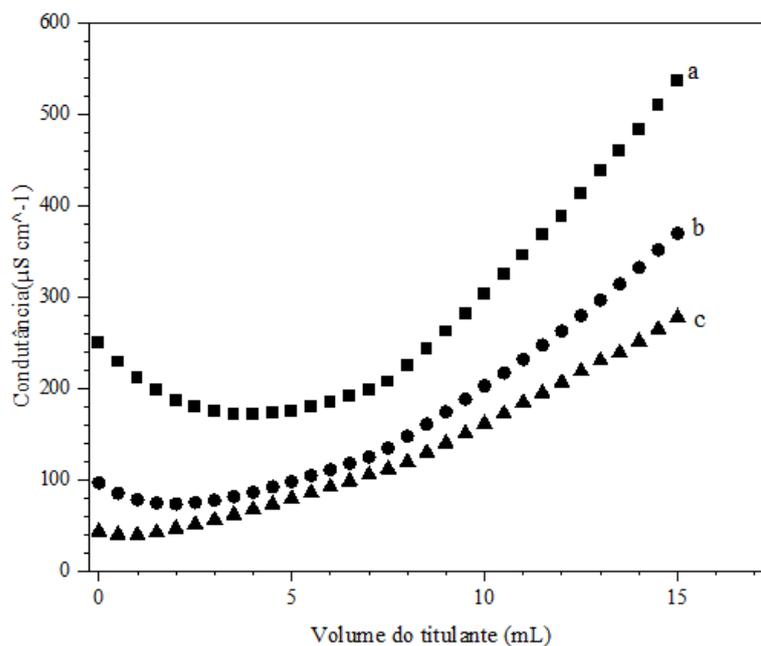
$$x = 0,02563 \text{ g} = 25,63 \text{ mg}$$

Ou seja, valor bem próximo do valor teórico presente no rótulo do comprimido (25 mg), com um erro relativo de apenas 2,52%.

5.1.5. Avaliação de solvente

Aspectos como solubilidade, interações entre solvente e soluto, e condutividade iônica devem ser cuidadosamente considerados na escolha de um solvente. Para avaliar o impacto dessas variáveis, foram utilizadas diferentes proporções de água e etanol, a fim de verificar os resultados das curvas em variadas condições experimentais (Figura 8).

Figura 8- Curvas de titulação para soluções com diferentes proporções água/etanol. a) 100% água; b) 3:1 água/etanol; c) 1:1 água/etanol.



Ao analisar as curvas de titulação, observa-se que a redução da quantidade de etanol como solvente resulta em valores de condutividade mais elevados. Inicialmente, isso parece vantajoso, pois facilita a identificação do ponto de equivalência. Por exemplo, a curva a) apresenta um PE muito mais fácil de visualizar em comparação com as demais curvas. No entanto, antes do PE, o que deveria ser uma reta torna-se uma curva, resultando em valores não lineares e em um coeficiente de determinação (R^2), muito baixo.

Ao adicionar etanol, como na curva b), nota-se uma melhora significativa nos valores antes do PE. Contudo, ainda há um efeito indesejado no início da titulação, exigindo a eliminação de alguns pontos adicionais para se obter um coeficiente de determinação (R^2) ideal. Ajustar a composição do solvente pode ser uma estratégia eficaz para obter resultados mais precisos e reproduzíveis. Na curva c), observou-se que a proporção igual de água e etanol proporcionou os melhores resultados. Portanto, essa proporção foi adotada como padrão nas análises subsequentes.

5.2. Validação do método

5.2.1. Linearidade

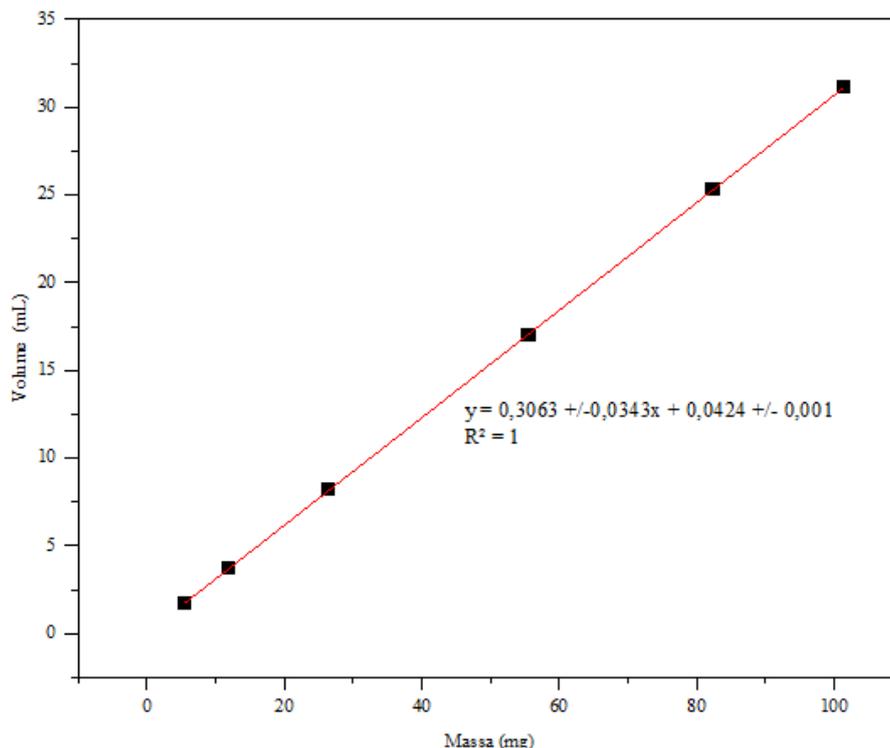
A linearidade do método foi avaliada por meio da realização de titulações em triplicata utilizando diferentes massas de Captopril, variando de 5 mg a 100 mg. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores encontrados nas titulações para estudo da linearidade

Massa captopril (mg)	Massa pesada (g)	Volume (mL)	Volume médio (mL)	Desvio padrão (mL)
5	0,0204	1,78	1,71	0,065
	0,0202	1,66		
	0,0208	1,68		
10	0,0405	3,63	3,72	0,116
	0,0403	3,67		
	0,0407	3,85		
25	0,1025	8,52	8,24	0,319
	0,1022	8,31		
	0,1015	7,90		
50	0,2030	17,6	17,0	0,452
	0,2002	16,7		
	0,2037	16,8		
75	0,3052	25,6	25,3	1,383
	0,3070	26,5		
	0,3063	23,8		
100	0,4038	30,7	31,1	0,380
	0,4034	31,5		
	0,4032	31,2		

Com base nestes resultados obtidos, foi elaborado o gráfico de linearidade (Figura 9).

Figura 9 - Gráfico de massa versus volume de titulante para análise de linearidade do método.



Na figura 9, representando a média de volume de titulante consumido em função da massa de Captopril, observa-se um excelente resultado com uma visualização clara de linearidade. O consumo de titulante aumenta linearmente com o aumento da concentração do fármaco, resultando em um coeficiente de correlação $R^2=1$ indicando uma elevada correlação entre os valores. Dessa forma, seguindo as diretrizes da RDC nº 166/2017 pode-se afirmar que o método é linear no intervalo de 5 mg a 100 mg de Captopril.

5.2.2. Limite de detecção

De acordo com a metodologia utilizada, o limite de detecção foi determinado com base na equação que considera a inclinação da curva de linearidade e a média dos desvios padrão do volume de titulante utilizados.

$$LD = 3,3 \times \frac{0,453 \text{ mL}}{0,3063 \text{ mL mg}^{-1}} = 4,88 \text{ mg}$$

O resultado obtido está em conformidade com o comportamento previsto pelo método, onde a quantificação se torna progressivamente mais difícil para concentrações menores. No entanto, devido à ausência de pontos anormais na curva de linearidade, o valor do limite de detecção calculado pode não ser o mais exato. Para uma avaliação mais satisfatória, seriam

necessárias titulações com o analito em concentrações menores, embora isso seja mais complexo devido à quantidade muito reduzida de massa do comprimido pesado.

5.2.3. Limite de quantificação

De acordo com a metodologia utilizada, o limite de quantificação foi determinado com base na equação que considera a inclinação da curva de linearidade e a média dos desvios padrão do volume de titulante utilizados.

$$LQ = 10 \times \frac{0,453 \text{ mL}}{0,3063 \text{ mL mg}^{-1}} = 14,79 \text{ mg}$$

O resultado obtido está de acordo com o comportamento previsto pelo método, onde a quantificação se torna progressivamente mais segura para concentrações maiores.

5.2.4. Exatidão

A exatidão do método foi verificada analisando duas dosagens comerciais do captopril (mesma marca), de 25 mg e 50 mg. Os resultados respectivos ao volume de titulante consumido e a massa de fármaco determinada em cada triplicata pode ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados obtidos para análise da exatidão do método

Massa (mg)	Volume (mL)	Massa encontrada (mg)	Recuperação (%)	Média (mg)	Desvio padrão (mg)
25	7,451	24,28	97,14	24,67	0,938
	7,358	23,98	95,93		
	7,896	25,74	102,9		
50	16,71	54,46	108,9	54,61	0,168
	16,75	54,58	109,2		
	16,81	54,79	109,6		

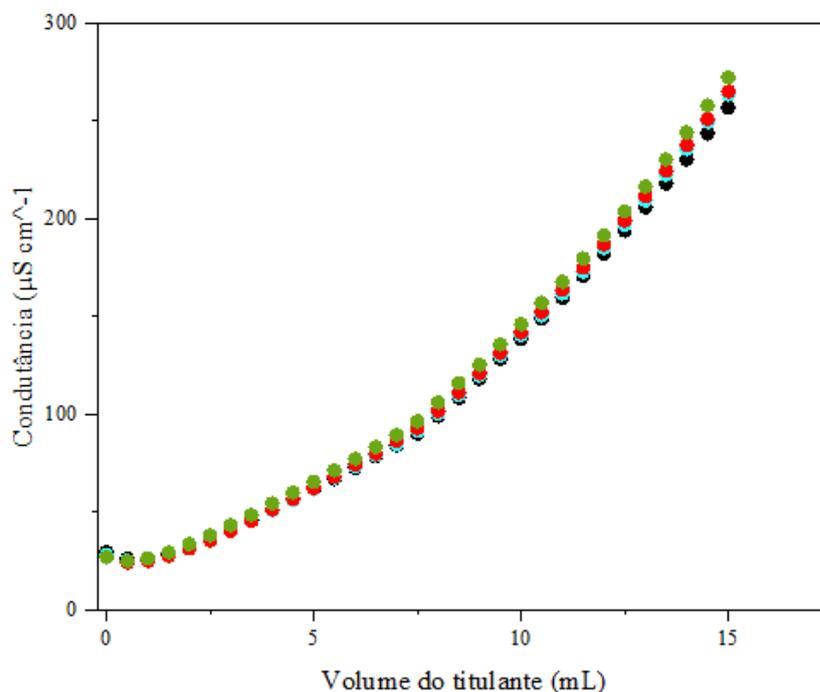
Os percentuais médios de recuperação, 98,67% para 25 mg e 109,21% para 50 mg, estão dentro dos limites estabelecidos pela farmacopeia brasileira.

5.2.5. Precisão

Repetibilidade

Quatro titulações consecutivas da amostra contendo captopril foram realizadas, aplicando o mesmo método em todas elas, conforme mostrado na Figura 10.

Figura 10 - Curvas de titulação condutométrica para análise de repetibilidade.



As curvas obtidas são bastante semelhantes e quase se sobrepõem demonstrando uma excelente reprodutibilidade. A partir dos valores de cada titulação realizada, foi realizado o processamento dos dados, com as equações da reta antes e após o PE e as massas encontradas, cujos resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Resultados obtidos para análise da repetibilidade do método

Replicata	Eq. da reta e R ² (Antes P.E.)	Eq. da reta e R ² (Após P.E.)	Massa (mg)	Erro relativo (%)
1	Y=10,503x+9,4389; 0,999	Y=21,869x-79,944;0,999	25,63	2,527
2	Y=10,876x+7,8833; 0,999	Y=22,644x-86,423; 0,999	26,12	4,479
3	Y=11,142x+7,0552; 0,999	Y=22,942x-87,534; 0,998	26,13	4,508
4	Y=11,087x+10,41; 0,999	Y=23,195x-85,708; 0,998	25,87	3,496
Média	-	-	25,94	3,753
Desvio padrão	-	-	0,236	-

Para realizar o tratamento dos dados obtidos, foi calculada a massa média de 25,938 mg de captopril e o desvio padrão da amostra, que foi de 0,236 mg, indicando uma dispersão relativamente baixa dos dados em relação à média. Além disso, o intervalo de confiança (95%) foi de $25,938 \pm 0,2313$ mg/comprimido, sugerindo que a massa média está prevista dentro desse intervalo com 95% de confiança. Os resultados demonstram que o método possui uma boa precisão.

Precisão intermediária

Foram realizadas titulações em triplicatas e em dias distintos, além da preparação da solução correspondente a cada dia de titulação. Os dados resultantes das análises estão apresentados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Valores obtidos no primeiro dia (realizado em triplicata)

Massa (mg)	Volume médio (mL)	Média (mg)	Desvio padrão (mg)
25	7,939	25,87	0,244
50	16,99	55,38	0,802

Tabela 6 - Valores obtidos no segundo dia (realizado em triplicata)

Massa (mg)	Volume médio (mL)	Média (mg)	Desvio padrão (mg)
25	7,568	24,67	0,938
50	17,04	55,53	1,475

A partir dos valores obtidos, foi realizada o cálculo do desvio padrão combinado e do teste t para comparação dos resultados, cujos dados estão dispostos na Tabela 7.

Tabela 7 - Valores estatísticos entre os resultados obtidos em dias diferentes

Massa (mg)	S combinado (mg)	Teste t
25	0,685	2,160
50	1,187	0,157

Os resultados obtidos mostram uma concordância entre os valores medidos em diferentes dias para as diferentes massas de fármaco, com valores de t calculados de 2,160 e 0,157 para 25 mg e 50 mg, respectivamente, a um nível de confiança de 95%. Dado que o valor crítico de t é 2,776 e os valores de $t_{\text{calculado}} < t_{\text{crítico}}$ conclui-se que o método possui uma precisão intermediária.

Reprodutibilidade

Para analisar a reprodutibilidade do método foram realizadas triplicatas do experimento, utilizando dispositivos diferentes de transferência de volume, apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Reprodutibilidade do método utilizando dispositivos diferentes (realizado em triplicata)

Dispositivos	Volume médio (mL)	Massa média (mg)	Erro relativo (%)	Desvio padrão (mg)	Teste t
--------------	-------------------	------------------	-------------------	--------------------	---------

Micropipeta	7,87	25,71	2,83	0,183	2,301
Bureta	8,03	26,16	4,65	0,285	

Os dados indicam que a titulação realizada com a bureta demonstra um desvio padrão, erro relativo e concentração maiores em comparação à realizada com a micropipeta. Além disso, a aplicação do teste t combinado, com nível de confiança de 95%, revela que, apesar das diferenças observadas entre os métodos, é possível concluir que o método é reprodutível, uma vez que o valor de t calculado (2,301) é menor que o valor crítico de t (2,776).

5.2.6. Robustez

Para avaliar a robustez do método, foram realizados ensaios em triplicatas sob as mesmas condições experimentais, mas conduzidos por analistas diferentes. Os resultados obtidos podem ser observados nas tabelas 9 e 10.

Tabela 9 - Valores de titulação com analista corrente (realizado em triplicata)

Massa (mg)	Média (mg)	Desvio padrão (mg)
25	25,875	0,244

Tabela 10 - Valores de titulação com analista alternativo (realizado em triplicata)

Massa (mg)	Média (mg)	Desvio padrão (mg)
25	26,446	0,559

Com base nos valores descritos, foram calculados o desvio padrão combinado e realizado o teste t para a comparação dos resultados, conforme apresentado na Tabela 11.

Tabela 11 - Comparação dos resultados com analistas diferentes

Massa (mg)	S combinado (mg)	Teste t
25	0,431	1,622

Os resultados obtidos indicam concordância entre os valores medidos por diferentes analistas, com um valor de t calculado de 1,622 para 25 mg de captopril, a um nível de confiança de 95%. Considerando que o valor crítico de t é 2,776 e que o valor de t calculado é inferior ao valor crítico, conclui-se que o método é robusto em relação à variação de analistas.

5.2.7. Análise de amostras e comparação com métodos

O método selecionado para comparação com o método proposto foi a titulação iodimétrica, conforme descrita na Farmacopeia Americana. Embora seja amplamente aceita, a

iodimetria apresenta algumas limitações, como o fato de ser um método colorimétrico, o que pode introduzir erros humanos e comprometer a precisão dos resultados. Além disso, a iodimetria requer o uso de iodo e outros reagentes, os quais podem causar impactos ambientais adversos. Em contraste, a condutometria permite o uso de reagentes que geram menores quantidades de resíduos químicos perigosos, estando em conformidade com os princípios da química verde.

A Tabela 12 apresenta a média dos resultados obtidos por meio da realização em triplicatas de ambos os métodos para comprimidos contendo 25 mg de captopril.

Tabela 12 - Resultado da comparação entre os métodos (realizado em triplicata)

Titulação Condutométrica (mg)	Desvio padrão (mg)	Titulação Iodimétrica (mg)	Desvio padrão (mg)	t (experimental)
25,09	0,712	24,14	0,754	1,587

Ambas as técnicas demonstraram ser eficazes na determinação do fármaco, apesar da diferença observada entre as massas obtidas. A titulação iodimétrica apresentou um erro maior em comparação à condutometria, embora ambas as técnicas tenham mostrado desvios padrão semelhantes. Além disso, o valor de t calculado (1,587) foi inferior ao valor crítico de t (2,776), indicando que não há diferença significativa nos resultados obtidos pelos dois métodos.

6. CONCLUSÕES

Este estudo descreve o desenvolvimento e a validação de um método de titulação condutométrica para a determinação de captopril em formulações farmacêuticas, evidenciando-se como uma alternativa confiável e precisa em comparação com métodos utilizados, como a CLAE e a iodimetria.

O método condutométrico mostrou-se alinhado aos princípios da Química Verde, devido à redução do uso de reagentes tóxicos e à minimização da geração de resíduos, oferecendo uma abordagem mais sustentável e segura. Além disso, trata-se de um método simples que requer apenas um condutivímetro, micropipeta e reagentes comuns encontrados na maioria dos laboratórios analíticos, como água destilada, etanol e hidróxido de sódio.

O método proposto foi submetido a uma validação preliminar, apresentando resultados satisfatórios quanto à linearidade, limite de detecção, exatidão, precisão e robustez, além de apresentar concordância com o método iodimétrico. Esses achados indicam que o método desenvolvido é uma opção promissora para aplicação em análises de rotina em laboratórios de controle de qualidade.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma perspectiva promissora envolve a automação e miniaturização do método, o que potencialmente reduziria ainda mais o consumo de reagentes e aumentaria a reprodutibilidade dos resultados.

Também se faz necessário conduzir estudos adicionais sobre a estabilidade do captopril e a avaliação de possíveis interferências de excipientes, a fim de assegurar a robustez do método sob diferentes condições.

Por fim, a divulgação do método na academia e em laboratórios de controle de qualidade, por meio da publicação de artigos científicos, por exemplo, pode facilitar sua adoção em larga escala, promovendo práticas de controle de qualidade mais sustentáveis e eficientes na indústria farmacêutica.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALIGIERI, P.; TANNUS, G.; LINS, E. **Indústria farmacêutica: impacto na evolução da pesquisa clínica.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 50, n. 4, pp. 352, 2004.
2. ANASTAS, P.T; Kirchhoff, M.M. **Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry.** Accounts of Chemical Research, n. 35, p. 686-694, 2002
3. ANVISA, **Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** RESOLUÇÃO RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022. Disponível em: <<https://antigo.anvisa.gov.br/>>. Acesso: 19 de abr. de 2024
4. ANVISA. **Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.** RESOLUÇÃO RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017. Disponível em: <<https://anvisa.gov.br/>>.
5. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira.** 6.ed. Brasília: Brasil, vol.2, 2019.
6. ASTURIAN, K. **O papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas dos receptores de angiotensina em pacientes com Covid-19: uma revisão narrativa.** Rev Ciênc Med. V.30:e215035, 2021.
7. ATKINS, P. W.; PAULA, J. de. **Físico-Química,** v. 2, 10ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017.
8. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos.** 3ª.ed. Porto Alegre: Artmed, p. 185-187, 2015.
9. BARROSO, Weimar K. S. et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v. 116, n. 3, p.516-658, 2021.
10. BRITO, N. M.; AMARANTE JUNIOR, O. P. de; Polese, L.; Ribeiro, M. L. **Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão.** Pesticidas: R.Ecotoxicol. e Meio Ambiente, v. 13, p. 129-146, 2003
11. CASSIANO, Neila M. et al. **Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas moléculas em matrizes biológicas.** Química Nova, v. 32, n. 4, p. 1021-1030, 2009
12. DE SOUSA, R. C. P.; CHAGAS, E. A.; GUIMARÃES, P. V. P.; NASCIMENTO FILHO, W. B; MELO FILHO, A. A. **Sais Minerais em Extrato Aquoso de Coprodutos da Myrciaria dubia (Kunth.) McVaugh, Myrtaceae.** Rev. Virtual Quim., v. 7, n. 4, p. 1299-1305, 2015.
13. DOS SANTOS, E. C.; BARROS, D. A. C.; DE OLIVEIRA, S. R. **Validação de métodos analíticos na indústria farmacêutica.** saúde & ciência em ação, 2(1), 93-113, 2016.
14. EPA | Environmental protection agency USA. **Basics of Green Chemistry.** Disponível

em: <<https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry>>. Acesso em: 15 de mai. de 2024.

15. EURACHEM GUIDE: **The Fitness for Purpose of Analytical Methods**. A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, 2^a ed., 2014.
16. FARIAS, L. A.; Fávaro, Déborah I. T. **Vinte anos de química verde: conquistas e desafios**. Química Nova, v. 34, n. 6, p. 1089-1093, 2011.
17. FATIBELLO-FILHO, O.; SILVA, TIAGO A.; DE MORAES, F. C.; SITTA, E. **Eletroanálises: aspectos teóricos e práticos**. Editora EdUFSCar, São Carlos, 2022.
18. FONSECA, A. P.; SOBRAL, C.; BARBOSA, Z. **Importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica: uma revisão bibliográfica**. Promoção da saúde e qualidade de vida 4. Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.
19. GADELHA, Antonio J. F. **Princípios de química analítica: abordagem teórica qualitativa e quantitativa**. São Paulo-SP: Editora Blucher, 2022.
20. GAN, Z. et al. **Captopril alleviates hypertension-induced renal damage, inflammation, and NF-κB activation**. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 51, n. 11, 2018.
21. GONDIM, C. S.; JUNQUEIRA R. G.; SOUZA S. V. C. **Tendências em validação de métodos de ensaios qualitativos**. Rev. Inst. Adolfo Lutz São Paulo, v.70, n.4, p. 433-47, 2011.
22. HARRIS, Daniel C.; LUCY, Charles A. **Análise Química Quantitativa**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023.
23. HEYAM, S. A.; BABIKER M. E.; FARAH H. F. **Captopril: An Overview of Discovery, Develop and Post-marketing Surveillance as an Effective Anti-hypertensive Drug**. Acta Scientific Pharmaceutical Sciences vol.5.4, 2021.
24. IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Em 2022, expectativa de vida era de 75,5 anos**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>>. Acesso em 17 de abr. de 2024
25. JUNIOR, E. J. A. G.; ROEDER, J. S.; SILVA, J. G. DA. **Determinação condutométrica de cloridrato de tetraciclina em formulações farmacêuticas**. Química Nova, v. 40, n. 8, p. 952–956, 2017.
26. KATZ, E.; **Electrochemical contributions: Friedrich Wilhelm Georg Kohlrausch (1840–1910)**. Electrochem. Sci. Adv., v. 2: e2160008, 2022.
27. LENARDÃO, E. J. et al. **"Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa**. Química Nova, v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003

-
28. LIBERATO, PRISCILA A. et al. **Influência da força iônica na estimativa de pka por método voltamétrico.** *Química Nova*, v. 43, n. 10, pp. 1408-1415, 2020.
29. LOURENÇÃO, B. C.; MARCOLINO-JUNIOR, L. H.; FATIBELLO-FILHO, O. **Determinação condutométrica de captopril em formulações farmacêuticas utilizando sulfato de cobre (II) como titulante.** *Química Nova*, v. 31, n. 2, p. 349–352, 2008.
30. LUBERT, K.-H.; Kalcher, K. **History of Electroanalytical Methods.** *Electroanalysis*, v.22, ed.17-18, p.1937-1946, 2010.
31. MACHADO JUNIOR, I.; LÁZARO REIS, E.; REIS, C.; INÁCIO DE CARVALHO DAMASCENO, O.; BRAATHEN, P. C. **Uma Proposta de Robótica Educacional Aplicada ao Ensino de Titulações Ácido-Base.** *Revista Ponto de Vista, [S. l.]*, v. 9, n. 3, p. 75–94, 2020.
32. MARCELINO, L. V.; MARQUES, C. A. **A pesquisa em Ensino de Química Verde: temas e tipologias de estudos.** *Amazônia: Revista de Educação em Ciências e Matemáticas*, Belém, v. 19, n. 42, p. 232-254, 2023.
33. MARQUES, C. A. et al. **Green chemistry teaching for sustainability in papers published by the journal of chemical education.** *Química nova*, v. 43, n. 10, p. 1510–1521, 2020.
34. MARTE, F.; SANKAR, P.; PATEL, P.; CASSAGNOL, M. **Captopril.** *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.* Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571007/>. Acesso em: 06 de ago de 2024
35. MENDES SANDRI, M. C.; SANTIN FILHO, O. . **Os modelos de abordagem da Química Verde no ensino de Química.** *Educación Química*. v.30(4), 2019.
36. MENGUE S.S., BERTOLDI A.D., RAMOS L.R., FARIAS M.R., OLIVEIRA M.A., TAVARES N.U.L., et al. **Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil.** *Rev. Saúde Pública*. 50(supl 2):8s, 2016.
37. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hipertensão (pressão alta).** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao>>. Acesso em 24 de jan de 2024
38. MONTEIRO, M. D.S; JÚNIOR, J. C. S; SUSSUCHI, E. M. **Eletroquímica: Eletrodos Modificados e suas Potencialidades.** *Revista Virtual de Química*, vol. 12, n. 5, 2020.
39. NOWAK, P. M. **What does it mean that “something is green”? The fundamentals of a Unified Greenness Theory.** *Green Chemistry*, v.25, 12. ed., p.4625-4640, 2023
40. OHLWEEILER, O. A. **Fundamentos de Análise Instrumental,** Livros Técnicos e Científicos: Rio de Janeiro, cap. 13, p. 327-345, 1981.
-

-
41. OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. **Relatório da OPAS mostra que as DCNTs continuam sendo a principal causa de morte e incapacidade nas Américas e alerta os países para que preparem os sistemas de saúde para uma população que envelhece rapidamente.** Disponível em: < <https://www.paho.org/pt/noticias/28-6-2024-relatorio-da-opas-mostra-que-dcnts-continuam-sendo-principal-causa-morte-e> >. Acesso em 13 de ago de 2024.
42. RIBANI, M. et al. **Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos.** Química Nova, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.
43. ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. **A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica.** Revista UNINGÁ Review, V.20, n.2, p.97-103, 2014.
44. SHELDON, R. A. Green chemistry and resource efficiency: towards a green economy. Green Chem., 18, p.3180-3183, 2016
45. SILVA, RAFAEL GOZZI DA; CARVALHO, ALCIONE SILVA DE; ANDRADE, LEONARDO GUIMARÃES DE. **Princípios ativos extraídos do veneno de animais.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 1893–1903, 2024.
46. SILVA, RAFAEL Q.; OLIVEIRA, CAIO M. DA R. C. M. DE. **Determinação do Teor de Captopril 25mg por Espectrofotometria de Absorção Molecular – UV, comercializado em Farmácias de Manipulação de Vitória da Conquista/BA.** Id online Revista Multidisciplinar e de Psicologia, 2017, vol.11, n.38, p.799-807.ISSN: 1981-1179.
47. SKOOG, A. D; WEST. D. M; HOLLER, F. J; CROUCH, S. R. **Fundamentos de Química Analítica.**, São Paulo: Brasil, 9. ed, p. 301-320, Cengage Learning, 2014.
48. SKOOG, D.A.; HOLLER F.J.; NIEMAN, T.A. **Princípios de Análise Instrumental**, 5ª Edição, Editora Bookman, São Paulo-SP, 2002.
49. SOUSA, A. G; DAS CHAGAS, F. W. M; GOIS, L. C; DA SILVA, J. G. **Determinação condutométrica e potenciométrica de ácido acetilsalicílico em Aspirina: uma sugestão de prática para a análise instrumental.** Rev. Virtual Quim., v. 10, n. 3, p. 502-517, 2018.
50. TERRA, J; ROSSI, A. V. **Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais.** Química Nova, v. 28, n. 1, p. 166-171, 2005.
51. USP 43-NF 38. **The United States Pharmacopeial Convention.** Food and Drug Administration, USA, 2020.
52. USP 41-NF 36. **The United States Pharmacopeial Convention.** Food and Drug Administration, USA, 2018.
53. VALENTINI, S. R.; SOMMER W. A.; MATIOLI G. **Validação de métodos analíticos.** Arq. Mudi., v.11, n.2 p.26-31., 2007

-
54. VENTAPANE, Ana Lúcia de S.; SANTOS, P.M.L. dos. **Aplicação de princípios de Química Verde em experimentos didáticos: um reagente de baixo custo e ambientalmente seguro para detecção de íons ferro em água.** Química Nova na Escola, v. 43, n. 2, p. 201-205, 2021.
55. VIEIRA, D. H.; MOREIRA, W. C.; SERÓDIO, L. R.; PRESGRAVE, O. A. F.; DALLAGIOVANNA, B.; DE MOURA, W. C. **Análise crítica de três guias oficiais de validação de métodos analíticos em vigor no Brasil.** Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 52(2), 2023.
56. VIEIRA, FABIOLA S.; SANTOS, MARIA A. B. **O setor farmacêutico no Brasil sob as lentes da conta-satélite de saúde,** Texto para Discussão, Nº. 2615, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Brasília, 2020 Disponível em: <https://doi.org/10.38116/td2615>