

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO  
QUÍMICA

JOÃO CARLOS BILAR JUNIOR

IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO ATENOLOL

Monografia apresentada na Universidade do Sagrado Coração como parte integrante dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Química, sob a orientação do Prof.(a) Doutora Sirlei Roca.

BAURU  
2007

JOÃO CARLOS BILAR JUNIOR

Identificação e Quantificação do fármaco Atenolol.

Trabalho apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Química da Universidade do Sagrado Coração.

Banca Examinadora:

B5952i

Bilar Junior, João Carlos

Identificação e quantificação do fármaco atenol /  
João Carlos Bilar Junior – 2007.  
40f.

Orientadora: Prof. Dra. Sirlei Roca

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em  
Química) - Universidade do Sagrado Coração – Bauru -  
São Paulo.

1. Atenolol 2. Controle de qualidade 3. Fármaco 4.  
Análise química I. Roca, Sirlei II. Título

À minha avó, Maria do Carmo Santos Peres;  
meu pai, João Carlos Bilar e minha irmã, Larissa Bilar.

## **AGRADECIMENTOS**

À USC, pelas condições oferecidas e pelos ensinamentos proporcionados através de seu corpo docente.

À orientadora, Professora Sirlei Roca, pela orientação e contribuição na realização deste trabalho.

À Pharmácia Specifica, por permitir a utilização de aparelhagem.

Ao Supervisor do LGQ da Pharmácia Specifica, Ari Tiago Faustino de Sousa, pelo apoio e participação.

À minha família, pelo apoio e incentivo, meu amor total.

Aos meus grandes amigos, todos com os quais pude contar em diferentes circunstâncias.

“Nunca ande pelo caminho traçado,  
pois ele conduz somente até onde os outros foram.”

Graham Bell

## RESUMO

O processo de manipulação de fármacos exige da empresa a garantia da qualidade do produto para maior segurança dos seus usuários, além de garantir sua credibilidade e sobrevivência. O objetivo desta investigação é verificar se o fármaco anti-hipertensivo atenolol atende as especificações de qualidade de acordo com a monografia farmacêutica. A identificação do produto foi realizada através da técnica de espectrofotometria de UV-vis. Também foram obtidos dados potenciométricos, por titulação em meio não-aquoso, para a quantificação do mesmo. Para a determinação do teor de umidade foi feita a dessecação em infravermelho por termogravimetria. Os dados mostraram que os quatro lotes estudados estão aptos a serem utilizados na produção.

Palavras-chave: atenolol, controle de qualidade, fármaco, análise química.

## **ABSTRACT**

The process of handling of drugs requires from a company the guarantee of product's quality for security of its users, with purpose of mantain its credibility and its survive. This work described the research with the anti-hypertensive drug atenolol to prove if it has the specification of quality according to the pharmaceutical monograph. The identification of the drug was done by use UV/vis spectrophotometry. Its quantification was done by potentiometric titration in non-aqueous media. The humidity content determination was obtained by desiccation in thermogravimetry infra-red. The data obtained showed that, for the four samples analysed, the drug is adequate to use.

Key words: atenolol, quality control, drug, chemical analysis.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmula estrutural do atenolol.....	14
Figura 2 - Espectrofotômetro UV-vis. HACH, Modelo DR 4000 U.....	18
Figura 3 – Analisador de Umidade por Infravermelho. GEHAKA, Modelo IV-2002 .....	18
Figura 4 - Medidor de Íons/pH-metro. ORION, Modelo 710 A.....	19
Figura 5 - Método das tangentes paralelas e Método dos círculos tangentes .....	23
Figura 6 - Método das bissetrizes.....	24
Figura 7 – Pontos de absorbância máximo – Lote nº 34.038.....	32
Figura 8 – Pontos de absorbância máximo – Lote nº 35.291.....	33
Figura 9 – Pontos de absorbância máximo – Lote nº 37.073.....	33
Figura 10 – Pontos de absorbância máximo – Lote nº 37.389.....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Solventes para espectroscopia de ultravioleta.....	32
Tabela 2 - Resultado espectrofotométrico do atenolol.....	34
Tabela 3 - Perda por dessecação ( termogravimetria).....	38

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Curva titulométrica do atenolol ( amostra 1).....	25
Gráfico 2 - Curva titulométrica do atenolol ( amostra 2).....	26
Gráfico 3 - Curva titulométrica do atenolol ( amostra 3).....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATC - Anatomical Therapeutic Chemical  
ATG - Análise Termogravimétrica  
BAN - British Approved Names  
CAS - Chemical Abstract Service  
DCB - Denominação Comum Brasileira  
DCF - Dénomination Commune Française  
DCI - denominação Comum Internacional  
DTG - termogravimétrica derivativa  
FDA – Food and Drug Administration  
Hg – Hydrargyrum ( mercúrio )  
INN - *International Nonproprietary Names*  
ML - mililitro  
MW - molecular weight  
NCBI - National Center for Biotechnology Information  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
PE – ponto de ebulição  
pH – Potencial Hidrogeniônico  
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada  
TG- termogravimetria  
USAN - United States Adopted Names  
UV – Ultravioleta  
VIS - visível

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>CAPÍTULO 1</b> O Atenolol.....	13
1.1 Farmacologia.....	13
1.2 Propriedades Físico-químicas.....	14
<b>CAPÍTULO 2</b> MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
2.1 Materiais.....	17
2.1.1 Vidrarias.....	17
2.1.2 Reagentes e Soluções.....	17
2.1.3 Equipamentos.....	18
2.2 Método analítico.....	20
<b>CAPÍTULO 3</b> RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
3.1 Potenciometria.....	21
3.1.1 Titulações Potenciométricas.....	21
3.1.2 Resultados e Discussão .....	25
3.2 Espectroscopia .....	28
3.2.1 Espectroscopia UV/visível.....	29
3.2.2 Resultados e Discussão.....	32
3.3 Análise Termogravimétrica.....	35
3.3.1 Teor de Umidade ou Perda por dessecação.....	36
3.3.2 Resultados e Discussão.....	38
<b>CONCLUSÃO</b> .....	39
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	40

## INTRODUÇÃO

A análise de fármacos é realizada rotineiramente pelos laboratórios da indústria farmacêutica por ser crucial para garantir a qualidade do produto e para maior segurança aos seus usuários.

Falsificação, adulteração e não-conformidades são manchetes nos noticiários nacionais. Em resposta a essa situação, surgiu uma nova legislação sanitária para as farmácias magistrais, a RDC nº 67/2007, mais rigorosa em relação às instalações físicas da farmácia e na exigência de uma política de qualidade similar às indústrias farmacêuticas, com obrigatoriedade, inclusive, da confecção de um Manual de Boas Práticas de Manipulação.

O Check list de conformidades e não-conformidades adotado pela fiscalização sanitária é maior e mais criterioso, abordando, a existência ou não de sistemas de garantia de qualidade e, conseqüentemente, do Laboratório de controle de qualidade.

Dentre as diversas funções do Laboratório de Controle de Qualidade destaca-se: a qualificação dos fornecedores e funcionários, controle de qualidade das matérias-primas, embalagens e produtos acabados, controle dos processos de produção, armazenamento de matérias primas e das não-conformidades. A credibilidade e a sobrevivência da farmácia magistral dependem da garantia da qualidade que a empresa oferece ao seu consumidor, sendo portanto, um setor de máxima importância.

Os fármacos, na sua grande maioria, são formados por associações de princípios ativos e de excipientes, substâncias utilizadas para dissolver ou apenas aumentar o volume de um medicamento, quando este está em quantidade muito pequena, difícil de ser manipulado. Essas misturas apresentam composição intencionalmente diferente das misturas naturais.

Pesquisas recentes comprovam que o Atenolol é um dos fármacos anti-hipertensivo mais vendido atualmente, justificando assim a escolha do fármaco em questão para análise.

“Segundo o Ministério da Saúde, os dez medicamentos mais procurados nas farmácias populares são: Sinvastatina (reductor de colesterol), Omeprazol (contra gastrite), Captopril (para hipertensão), Atenolol (para hipertensão), Enalapril (para hipertensão), Ácido Acetil-Salicílico (analgésico e coadjuvante no tratamento da hipertensão), Metformina (contra diabetes), Ranitidina (contra gastrite), Nifedipina e Mononitrato de Isossorbida (para o tratamento de doenças cardiovasculares)”. (ASSECOM, 2007 )

O objetivo deste estudo é reconhecer o papel da Química no controle de qualidade de fármacos, como o Atenolol, comprovando se o mesmo é o produto oferecido e se está na

potência correta de acordo com a monografia farmacêutica. Para tanto, foi realizada a identificação por espectrofotometria de absorção no UV-vis e quantificação por Titulação Potenciométrica em meio não-aquoso. Em função da metodologia proposta em monografia referente ao fármaco, foi realizado também o teste de Perda por dessecação através do sistema termogravimétrico.

A identificação trata do reconhecimento químico da(s) substância(s) isolada(s) buscando caracterizar esta espécie sob o ponto de vista da sua natureza química. A quantificação procura determinar, em termos relativos, qual a quantidade desta substância na mistura. A análise termogravimétrica é um ensaio cuja finalidade é a quantificação do teor de água no fármaco. Embora sejam procedimentos distintos, com relação entre si, a utilização dos mesmos faz parte do trabalho dos químicos.

Os equipamentos para realização da pesquisa foram disponibilizados para análise no laboratório de garantia da qualidade da Pharmácia Específica, no município de Bauru/SP. O tema abordado se torna de suma importância pois os métodos propostos são diferenciais, visto que os equipamentos para análise química são de última geração e de elevado custo.

## CAPÍTULO 1 - O ATENOLOL

### 1.1 Farmacologia

O atenolol é uma droga que pertence ao grupo dos beta bloqueadores, uma classe de drogas usadas principalmente em doenças cardiovasculares. Introduzido em 1976, o atenolol foi desenvolvido como um substituto para o propranolol no tratamento da hipertensão. A hipertensão é uma condição clínica na qual a pressão sanguínea em repouso excede constantemente 140/90 mm Hg, como definido pela Organização Mundial de Saúde. A hipertensão é um fator de risco para ataques cardíacos, infarto e sérios danos renais. Ao contrário do propranolol que cruza a barreira hematoencefálica e pode ter maior concentração no cérebro, causando efeitos-colaterais como a depressão e pesadelos; o atenolol é especificamente desenvolvido para ser incapaz de passar a barreira hematoencefálica de modo a prevenir este efeito. O Atenolol é um betabloqueador beta-1 seletivo, isto é:

“Atua preferencialmente sobre os receptores cardíacos  $\beta_1$ , embora também tenha afinidade com os receptores vasculares periféricos ou bronquiais  $\beta_2$ . Como sua cardioseletividade não é absoluta, as doses elevadas de atenolol podem bloquear os receptores  $\beta_2$ . Seu efeito principal é reduzir a resposta cardíaca frente ao cansaço e ao exercício, razão pela qual é indicado em angina pectoris”  
**(KOROLKOVAS, 2007/2008, p.818 )**

Por ser um agente beta-adrenérgico bloqueador ele age seletivamente no coração, diminuindo o ritmo cardíaco e a força de contração cardíaca, conseqüentemente reduz-se a pressão sistólica e a diastólica e o trabalho cardíaco, diminuindo também o consumo de oxigênio, com estas ações deve-se indicar este medicamento para hipertensão arterial sistêmica, angina pectoris, arritmia cardíaca e conseqüentemente previne o infarto. Essa classe de fármacos tem demonstrado significativa redução das mortes súbitas dos reinfartos e da mortalidade total quando utilizados em tratamentos de prevenção secundária.

Mesmo não tendo passagem pela barreira hematoencefálica este fármaco pode ocasionar fadiga, depressão, confusão mental e alucinações, isto ocorre por que como este medicamento diminui a pressão sanguínea a irrigação celular é menor e cérebro recebe menos oxigênio, mas estes efeitos são raros. Outros efeitos colaterais são: náuseas e vômitos, diarreia, bradicardia, impotência sexual, conjutivite e broncoespasmo.

Rápido e completamente absorvido com concentração plasmática mais ou menos de uma a três horas após a ingestão. Os níveis sanguíneos de Atenolol são consistentes e sujeitos

à pequena variabilidade. Tem metabolização hepática e seu principal metabólito 4-hidroxiopropanolol tem meia-vida de até sete horas. Tem excreção renal. Atravessa a barreira placentária, portanto tem classificação categoria D pelo FDA – Administração de Drogas e Alimentos, ou seja, é conhecido que causa injúria no desenvolvimento da criança quando usado na gestação. Também tem excreção pelo leite materno e os lactentes podem ter baixo peso, bradicardia, hipotensão.

A glândula supra-renal produz adrenalina e noradrenalina, e são estes hormônios que serão impedidos de agir pela ação do atenolol. Este medicamento também estimula a produção de nitrato, o que proporciona maior vasodilatação. (ENCICLOPÉDIA LIVRE WIKIPÉDIA, 2007)

## 1.2 Propriedades Físico-químicas

O nome oficial constante da Denominação Comum Brasileira (DCB), em português, é atenolol. A DCB é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária.

O nome químico do atenolol: em inglês, 4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-Benzeneacetamide; em português, (4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi-benzoacetamida). É o único que descreve a estrutura química do fármaco. Como visto na figura 1, é dado de acordo com as regras de nomenclatura dos compostos químicos. Sua denominação científica é: 1-*p*-carbamoilmethylphenoxy-3-isopropylamino-2-propanol.

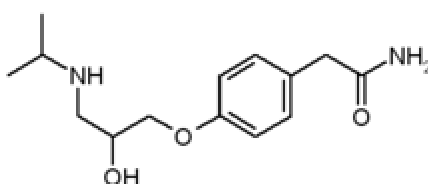


Figura 1 - Fórmula estrutural do atenolol

A denominação Comum Internacional (DCI) é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde. Cada denominação apresenta-se em latim, espanhol, francês, inglês e russo. A finalidade da Denominação Comum Internacional é conseguir uma boa identificação de cada fármaco no âmbito internacional. A Denominação Comum Internacional não tem caráter oficial, a menos

que, a autoridade sanitária de um determinado país a aceite assim. Esse país pode aceitá-la na sua totalidade ou com certas variações. Assim, as denominações oficiais nos Estados Unidos, no Reino Unido, no Japão e nos outros países que reconhecem a Farmacopéia Européia, recebem o nome de USAN, BAN, JAN e Farmacopéia Européia, respectivamente. Os Identificadores do atenolol são:

INN (*International Nonproprietary Names*): Atenolol. Representa os nomes genéricos Internacionais da Organização Mundial de Saúde.

CAS ( sigla inglesa para Chemical Abstract Service): 29122-68-7. O número de registro no CAS é um identificador numérico que contém, no máximo, 9 dígitos, divididos em 3 partes. Cada número de registro no CAS é único, designa apenas uma substância, não tem significado químico e é uma ligação para uma rica fonte de informações sobre uma específica substância química.

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical): C07AB03. Sigla usada para o sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química, recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para a realização de estudos farmacoepidemiológicos. Neste sistema, os medicamentos são alocados em diferentes grupos, de acordo com seus locais de ação e suas características terapêuticas e químicas.

USAN (United States Adopted Names): ATENOLOL. Nome genérico ou comum reconhecido pelo Conselho de Nomes Adotados pelos Estados Unidos, o qual pode ser, também, uma Denominação Comum Internacional, se este nome for recomendado pela OMS. O Nome adotado nos Estados Unidos se converte no nome “oficial” desse país ao introduzir o medicamento na USP, no Formulário Nacional ou na Farmacopéia Homeopática desse país.

BAN (British Approved Names): ATENOLOL. Os nomes aprovados no Reino Unido são formados ou selecionados pela Comissão da Farmacopéia Britânica e publicados pelo Ministério da Saúde.

DCF (Dénomination Commune Française): ATENOLOL. É a denominação comum francesa.



PubChem: 2249. O PubChem é um banco de dados de moléculas operado e mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), que faz parte da National Library of Medicine, que por sua vez integra a National Institutes of Health dos Estados Unidos da América.

DrugBank: APRD00172. O DrugBank é um exclusivo recurso de informações detalhadas sobre drogas (aspectos químicos, farmacológicos e farmacêuticos) combinados com dados abrangentes (seqüência, a estrutura, o percurso). (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007)

A fórmula química do atenolol é:  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ . Uma fórmula química é uma representação de um composto químico. Fornece algumas informações sobre a substância que ela representa. As letras representam os elementos químicos que se unem para formar a molécula de água. O número subscrito é chamado de *índice* e indica a quantidade de átomos do elemento presente em cada molécula.

A massa molecular : 266,336 g/mol. A massa molecular de uma substância é a massa de uma molécula dessa substância relativa à unidade de massa atômica u, igual a 1/12 da massa do isótopo carbono-12  $^{12}C$ . Formalmente deve ser chamada massa molecular relativa devido a esta relação. O termo peso molecular, cuja abreviatura é MW, do inglês *molecular weight*, é também usado para designar esta propriedade, embora tenda a cair em desuso.

Sua especificação geral, que descreve ou estabelece os limites de pureza ou potência de uma substância, é: com teor de pureza de, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0%. Apresenta potência  $\beta$ -bloqueadora igual a 1.

Quanto à descrição, as características físicas do atenolol podem ser assim definidas: pó branco ou quase branco, pouco solúvel na água, solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

Apresenta como constantes físico-químicas :

- Densidade relativa: 0,32 g/ml. A densidade relativa é a comparação da massa específica de uma substância com a de uma outra substância. No caso de sólidos e líquidos, a densidade relativa é tomada em relação à água. No caso de gases, a densidade relativa é tomada em relação ao ar ou hidrogênio.

- Ponto de fusão : 152 °C a 155 °C. É a temperatura na qual ocorre a mudança do estado sólido para o estado líquido.

## **CAPÍTULO 2 - MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1. Materiais**

#### 2.1.1 Vidrarias

Materiais usados na titulação:

- bureta 25 ml
- erlenmeyer – 125 ml
- proveta – 50 ml

Materiais usados na Identificação UV-VIS:

- proveta 100 ml
- balão volumétrico 100 ml
- Pipeta volumétrica 10 ml
- Pipeta graduada de 5 ml
- Cubeta de quartz de 1 cm de caminho óptico.

#### 2.1.2 - Reagentes e Soluções

Todos os reagentes e solventes utilizados neste trabalho apresentaram-se em grau analítico. Já as matérias-primas, foram utilizadas como adquiridas, apresentando-se em grau farmacêutico.

Reagentes usados na titulação:

- ácido perclórico 0,1 M
- ácido acético glacial P.A.
- cristal violeta

Reagente usado na Identificação UV-VIS:

- Metanol

### 2.1.3 - Equipamentos

#### A) Espectrofotômetro UV-vis. HACH, Modelo DR 4000 U



Figura 2 - Espectrofotômetro UV-vis. HACH, Modelo DR 4000 U

Fonte: Disponível em: <[www.fishersci.com.mx/catalogo/Agua/espec\\_dr.htm](http://www.fishersci.com.mx/catalogo/Agua/espec_dr.htm)>. Acesso em 20 set. 2007

É um equipamento de uso voltado para análises em água, mas devido à sua flexibilidade de funções, outras utilizações puderam ocorrer otimizando vários processos. Dentre os principais usos estão a indústria cervejeira, petroquímica, estações de tratamento de água, estações de tratamento de efluentes, estações de monitoramento de caldeiras, usinas de açúcar e álcool, entre outros. Como principais funcionalidades, pode-se destacar:

- Possui 130 parâmetros (curvas para análises) fixos na memória,
- realiza varreduras automáticas com o gráfico no display,
- ampla faixa de espectro (320 a 1100nm),
- espaço em memória para mais 100 curvas de usuário,
- atende quaisquer métodos analíticos, baseados em espectrofotometria.

#### B) Analisador Termogravimétrico. GEHAKA, modelo IV-2002



Figura 3 – Analisador de Umidade por Infravermelho. GEHAKA, Modelo IV-2002

Fonte: Disponível em: <[www.alfamare.com.br/Produto.asp?Codigo=17](http://www.alfamare.com.br/Produto.asp?Codigo=17)>. Acesso em 20 set. 2007

O Analisador de Umidade IV-2002 é empregado na análise do teor de umidade que possibilita sua utilização nos mais diversificados tipos de produtos. A combinação de uma balança semi-analítica e um secador por infra-vermelho permitem obter medições de umidade de alta precisão através de simples operações. Os Analisadores de Umidade da linha IV, possuem as seguintes características:

- Obtenção de resultados em porcentagem de umidade ou sólidos totais;
- emissor cerâmico que garante uniformidade dos raios infra-vermelhos;
- função pré-aquecer;
- temporizador programável;
- armazenagem de parâmetros de secagem em memória;
- auto-calibração com peso padrão externo;
- sistema Auto Dry;
- permite registro dos parâmetros e resultados de medição em impressora compacta conforme recomenda as Boas Práticas de Laboratório.

### C) Medidor de Íons/pH-metro. ORION, Modelo 710 A



Figura 4 – Medidor de Íons/pH-metro. Orion, Modelo 710 A  
Fonte: Disponível em: <[www.profcupido.hpg.ig.com.br](http://www.profcupido.hpg.ig.com.br)>. Acesso em 20 set. 2007

O pHmetro é um aparelho usado para medição de pH. Constituído basicamente por um eletrodo e um potenciômetro. O potenciômetro é utilizado na calibração do aparelho com soluções ou reagentes de referência. A medição é feita basicamente com a imersão do eletrodo na solução a ser analisada. Em seguida, o operador analisa a diferença de potencial entre as placas condutoras do eletrodo e, dessa forma, se determina o pH do meio. Permite medições rápidas, precisas e com fácil operação.

## 2.2. Método analítico

Identificação:

### A. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

Metodologia da Identificação:

Dissolver 100 mg do atenolol em metanol e diluir para 100 ml com o mesmo solvente. Diluir 10 ml da solução concentrada para 100 ml com metanol. Realizar a análise fazendo varredura do espectro entre 230 nm e 350 nm.

Quantificação:

### B. Por titulação em meio aquoso.

Potenciometria em meio não aquoso: substâncias que são bases muito fracas ou ácidos muito fracos para um ponto de equivalência muito nítido em solução aquosa, podem ser tituladas, muitas vezes, em solventes não aquoso. No caso de bases, a titulação em meio não aquoso só é possível quando sua basicidade corresponde a pelo menos um  $pK_b$  (dissolução  $10^{-6}$ ). Porém, se a base é mais fraca, haverá uma hidrólise do sal impedindo a titulação.

Como é feita a titulação: (metodologia) doseamento.

Dissolver 200 mg do atenolol em 80 ml de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0.1 M e determinar o ponto final potenciométrico.

## **CAPÍTULO 3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Potenciometria**

O objetivo de uma medição potenciométrica é obter informações sobre a composição de uma solução mediante o potencial que aparece entre dois eletrodos. A medição do potencial se determina mediante condições reversíveis, de forma termodinâmica, e isto implica que deve deixar o tempo suficiente para alcançar o equilíbrio, extraíndo a mínima quantidade de intensidade, para não influenciar sobre o equilíbrio que se estabelece entre a membrana e a solução da amostra.

Para obter medições analíticas válidas em potenciometria, um dos eletrodos deverá ser de potencial constante e não pode haver mudanças entre um e outro experimento. O eletrodo que satisfaz esta condição é o eletrodo de referência. Em razão da estabilidade do eletrodo de referência, qualquer mudança no potencial do sistema será ocasionada pela contribuição do outro eletrodo, chamado eletrodo indicador ou de trabalho.

O potencial registrado é na realidade a soma de todos os potenciais individuais, com seu sinal correspondente, produzido pelos eletrodos indicador e referência.

A análise potenciométrica compreende dois métodos distintos: a potenciometria direta e a titulação potenciométrica.

#### **3.1.1 Titulações potenciométricas**

A titulação potenciométrica é uma técnica de localização do ponto final na análise volumétrica, aplicável sempre que se dispuser de um eletrodo indicador para a espécie desejada. Neste processo são envolvidas mudanças de potencial do eletrodo, em vez de valores exatos do potencial de eletrodo com uma dada solução.

Podem-se seguir muitas titulações por medidas potenciométricas. A única exigência é que a reação envolva a adição ou remoção de algum íon para o qual exista um elétrodo. O potencial é medido tanto por adições sucessivas de pequenos volumes do titulante, ou, continuamente, com registro automático. ( EWING, 1972, p. 219).

Na titulação potenciométrica, também chamada de potenciometria relativa, mede-se a força eletromotriz (f.e.m) da célula no curso da titulação. As titulações são acompanhadas de variações bruscas de concentração nas imediações do ponto de equivalência, o que provoca

uma variação brusca no potencial do eletrodo indicador e, portanto, também na f.e.m. da célula. São feitas sucessivas medições da f.e.m. da célula, sendo cada uma delas após a adição de um certo volume de solução titulante adequada. A seguir relacionam-se esses potenciais com o volume de solução titulante consumida.

As medições feitas no decorrer da titulação potenciométrica são relativas e informam sobre as variações ocorridas no potencial da célula. Através delas, pode-se estabelecer com precisão o ponto de equivalência que determinará a concentração da espécie sob análise.

A titulação potenciométrica é mais trabalhosa do que a técnica volumétrica com indicadores visuais e requer equipamento especial, mas ela apresenta uma série de vantagens sobre a técnica convencional:

1. Maior sensibilidade, pode ser aplicada a soluções bem diluídas;
2. pode ser empregada para soluções coloridas ou turvas, pois dispensa o uso de indicadores visuais;
3. pode ser aplicada para certas reações que não disponham de indicadores visuais adequados;
4. pode-se determinar sucessivamente vários componentes;
5. pode ser aplicada em meio não aquoso;
6. pode ser adaptada a instrumentos automáticos.

Dentro do método de indicação potenciométrica, pode-se executar normalmente as titulações que envolvem: a) reações de neutralização, b) reações de precipitação, c) reações de complexação ou d) reações de óxido-redução. Para cada um destes diferentes tipos de reações podem ser enunciados certos princípios gerais.

- a) reações de neutralização. O eletrodo indicador pode ser o de hidrogênio, de vidro ou de antimônio; geralmente utiliza-se o eletrodo de calomelano como eletrodo de referência.
- b) reações de precipitação. A concentração iônica no ponto de equivalência é determinada pelo produto de solubilidade do material pouco solúvel formado durante a titulação.
- c) reações de complexação. Em muitos casos deste tipo de titulação, resulta a formação de um complexo pela interação de um precipitado pouco solúvel com um excesso de reagente.
- d) reações de óxido-redução. O fator determinante é a razão das concentrações das formas oxidada e reduzida de certas espécies iônicas.

A determinação do ponto final pode ser direta ou gráfica. Nas medidas potenciométricas diretas, o processo envolve a medida da f.e.m. entre dois eletrodos: um

eletrodo indicador, cujo potencial é uma função da concentração do íon a ser determinado, e um eletrodo de referência de potencial constante; a determinação exata da f.e.m. é crucial.

Já nas titulações potenciométricas não são requeridos valores absolutos de potenciais ou de potenciais em relação a uma pilha padrão, e as medidas são feitas ao mesmo tempo que a titulação progride. O ponto de equivalência da reação será revelado por uma súbita mudança do potencial no gráfico das leituras de f.e.m. versus volume da solução titulante qualquer método que detecte esta abrupta mudança de potencial pode ser utilizado. Um eletrodo deve manter um potencial constante, mas não necessariamente conhecido; o outro serve como indicador das mudanças da concentração iônica e deve responder rapidamente. A solução deve, naturalmente, ser agitada durante a titulação. (VOGEL, 1992, p.436)

É a determinação mais fácil, mais imediata e corresponderá ao salto de potencial que se pode apreciar no aparelho com a adição de uma última gota, com volume aproximado de 0,05 ml. Nas titulações ácido-base, conhecendo-se o pH no ponto de equivalência, efetua-se a adição do reagente até o aparelho indicar o pH desejado.

Na determinação gráfica as curvas das titulações potenciométrica, isto é, o gráfico das leituras da f.e.m., contra o volume adicionado de titulante, pode ser levantada ou pela plotagem manual dos dados experimentais, ou pela plotagem automática, mediante instrumentação apropriada, durante o decorrer de qualquer titulação. Em geral a curva tem a mesma forma que a curva de neutralização de um ácido, ou seja, é uma curva sigmóide conforme a figura abaixo. o ponto final está localizado no segmento fortemente ascendente da curva, ou seja, se acha localizado a meia altura do salto sobre a curva de titulação.

Para uma maior exatidão na determinação do ponto final, emprega-se métodos geométricos para a sua determinação, são eles: o método das bissetrizes, o método das tangentes paralelas e o método dos círculos tangentes.

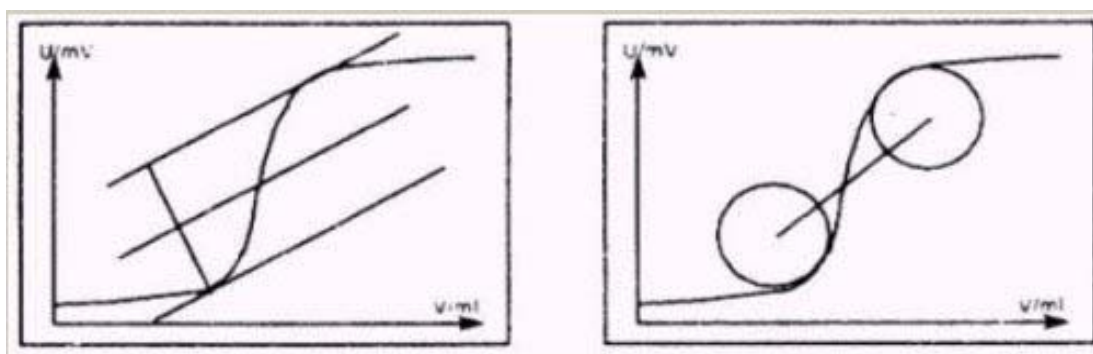


Figura 5 - Método das tangentes paralelas e Método dos círculos tangentes



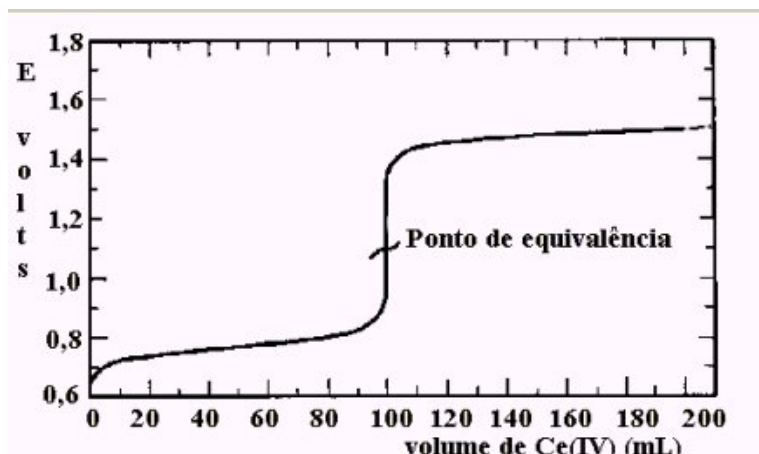


Figura 6 - Método das bissetrizes

Resultados mais satisfatórios são obtidos, entretanto, quando se empregam métodos analíticos para localizar o ponto final. Nestes métodos se plota a curva da primeira derivada ( $\Delta E/\Delta V$  contra  $V$ ), isto é, a curva do coeficiente angular da curva de titulação contra o volume  $V$  (o ponto de equivalência está localizado pelo máximo, que corresponde à inflexão da curva de titulação), ou a curva da segunda derivada ( $\Delta^2 E/\Delta V^2$  contra  $V$ ), isto é, a curva do coeficiente angular da curva de (b) em função de  $V$  (a segunda derivada é nula no ponto de inflexão e proporciona uma localização mais exata do ponto de equivalência).

A titulação potenciométrica operada automaticamente é largamente aplicada em alguns tipos de problemas de pesquisa em laboratórios analíticos industriais. Há duas classes de tituladores potenciométricos, aqueles em que o instrumento fornece uma curva de titulação completa no papel e aqueles que fecham uma válvula de uma bureta acionada eletricamente exatamente no ponto de equivalência.

Os do primeiro tipo consistem essencialmente em um pH-metro ligado a um registrador com tira de papel. A principal dificuldade vem da necessidade de se fornecer o titulante a uma velocidade constante, o que não é possível com uma bureta convencional de escoamento por gravidade. Isso pode ser superado pela substituição por um reservatório de capacidade constante. E medindo-se o tempo de escoamento em vez de volume ou usando-se uma bomba de escoamento constante ou uma seringa hipodérmica acionada por um motor.

Não se pode usar o eletrodo de vidro com um potenciômetro simples devido à sua elevada resistência. Contudo um pH eletrônico é admiravelmente apropriado para titulações. De fato, ele é tão conveniente que é usado normalmente mesmo quando não é necessária sua alta resistência de entrada como no caso dos eletrodos diferentes do de vidro. Para essas aplicações lê-se a escala em milivolts em vez de em unidades de pH.

### 3.1.2 Resultados e Discussão

Abaixo encontram-se as curvas de titulação de várias amostras de atenolol.

A fórmula utilizada para achar o doseamento foi:

$$\% \text{ teor} = \frac{(\text{Vol. gasto amostra}) \times fc^1 \times fc^2 \times 100}{\text{amostra}}$$

$fc^1$  = fator de correção do fármaco

$fc^2$  = fator de correção do titulante

ml Titulante	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	7,7	7,9	8,1
pH Titulado	1,492	1,416	1,362	1,304	1,276	1,220	1,182	1,100	1,065	0,994	0,910	0,869	0,803	0,769	0,713	0,671	0,640	0,596

8,3	8,5	8,7	8,9	9,1	9,6	10,1	10,6
0,585	0,579	0,551	0,534	0,491	0,417	0,374	0,307

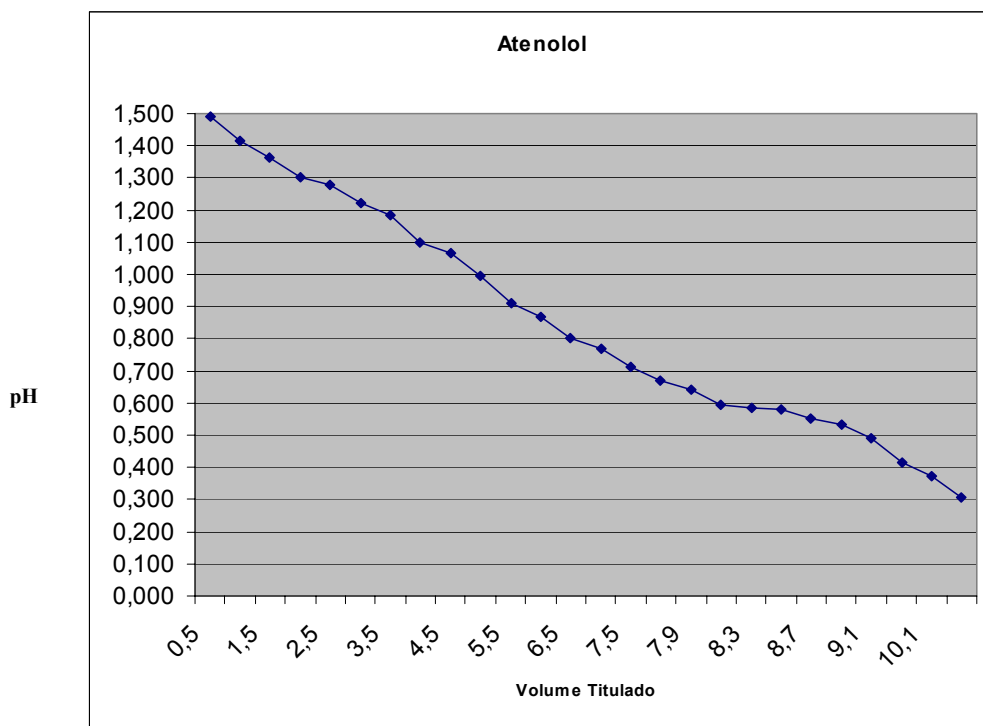


Gráfico 1 – Curva titulométrica do atenolol ( amostra 1)

% Teor: 100,96

Massa ativo: 200,8 mg

Vol. Titulado: 8,3 ml

fator correção: 0,9172

ml Titulante	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	7,7	7,9	8,1
pH Titulado	1,451	1,398	1,349	1,291	1,227	1,187	1,119	1,086	1,013	0,981	0,912	0,865	0,820	0,782	0,715	0,685	0,625	0,612

8,3	8,5	8,7	8,9	9,1	9,6	10,1	10,6
0,589	0,577	0,543	0,522	0,477	0,431	0,394	0,345

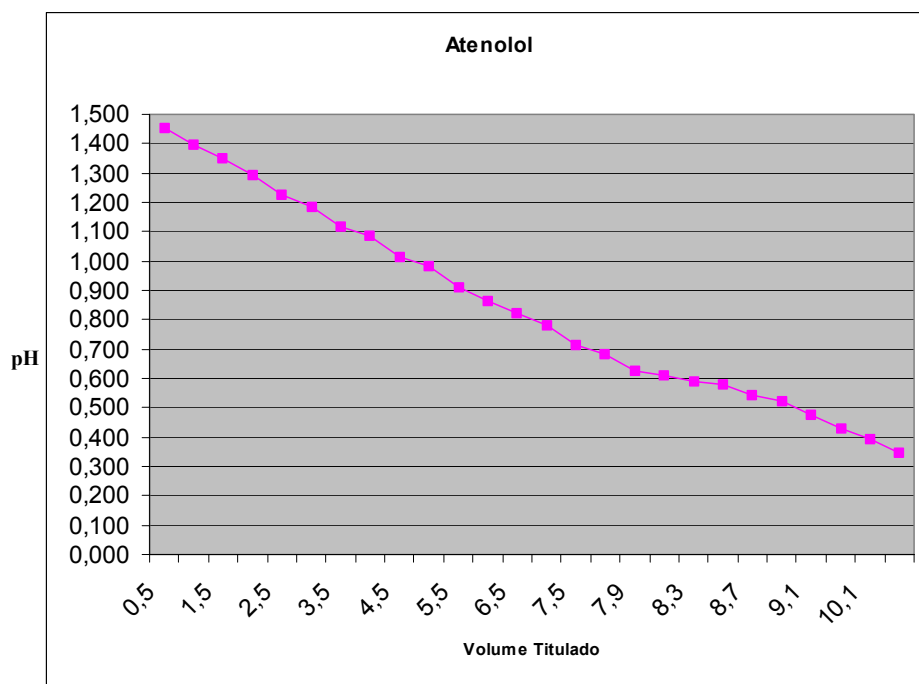


Gráfico 2 - Curva titulométrica do atenolol ( amostra 2)

% Teor: 99,94

Massa ativo: 200,4 mg

Vol. Titulado: 8,2 ml

fator correção: 0,9172

ml Titulante	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	7,7	7,9	8,1
pH Titulado	1,378	1,341	1,284	1,242	1,193	1,151	1,103	1,046	0,991	0,930	0,883	0,825	0,787	0,731	0,699	0,658	0,605	0,590

8,3	8,5	8,7	8,9	9,1	9,6	10,1	10,6
0,587	0,536	0,497	0,473	0,413	0,384	0,310	0,278

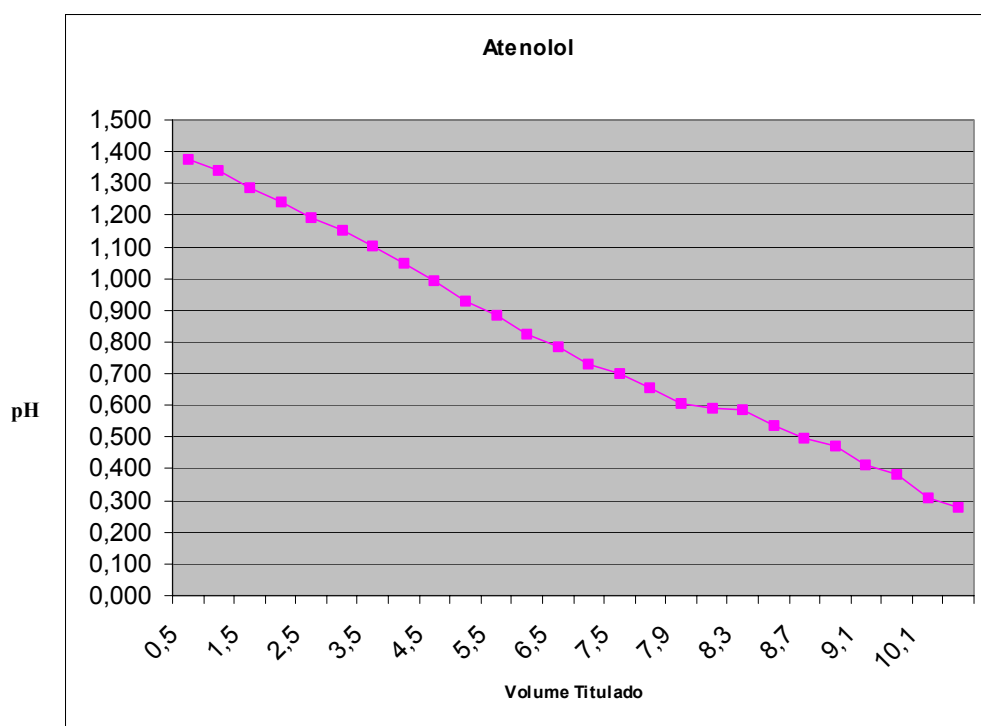


Gráfico 3 - Curva titulométrica do atenolol ( amostra 3)

% Teor: 98,82

Massa ativo: 200,2 mg

Vol. Titulado: 8,1 ml

fator correção: 0,9172

A partir da triplicata das titulações foi encontrado o teor médio de 99,9%, dentro das especificações.

### 3.2 Espectroscopia

O termo espectroscopia é a designação para toda técnica de levantamento de dados físico-químicos através da transmissão, absorção ou reflexão da energia radiante incidente em uma amostra. O resultado gráfico de uma técnica espectroscópica qualquer é chamado espectro. Sua impressão gráfica pode ser chamada espectrograma ou, por comodidade, simplesmente *spectro*.

É chamado de espectroscopia o método utilizado para análise de elementos simples, da estrutura química de compostos inorgânicos ou grupos funcionais de uma substância orgânica utilizando radiação eletromagnética. O exame pode ser destrutivo ou não destrutivo; os exames mais interessantes são os que não destróem as amostras, e dos quais resultem dados precisos.

Sempre quando se excita uma substância com uma fonte de energia, esta pode emitir como absorver radiação em determinado comprimento de onda, desta forma permitindo uma *observação* do comportamento do corpo de prova. Os resultados da análise espectroscópica de uma amostra providenciam dados sobre a estrutura do analito, tais como geometria de ligação, natureza química de ligandos de um dado átomo, comprimentos de ligações químicas.

A base da espectroscopia é a natureza ondulatória das radiações eletromagnéticas, cuja variável é a frequência fundamental. Esta determina o número de oscilações realizadas pela onda por unidade de tempo, e o comprimento de onda, distância percorrida pela onda durante um período de tempo correspondente a uma unidade de frequência, sendo o produto destas definido como a velocidade de propagação da onda.

São três os principais tipos de processo pelos quais a radiação interage com a amostra e é analisada:

1. Espectroscopia de absorção: correlaciona a quantidade da energia absorvida em função do comprimento de onda da radiação incidente.
2. Espectroscopia de emissão: analisa a quantidade de energia emitida por uma amostra contra o comprimento de onda da radiação absorvida. Consiste fundamentalmente na reemissão de energia previamente absorvida pela amostra
3. Espectroscopia de espalhamento ou de dispersão: determina a quantidade da energia dispersa em função de parâmetros tais como o comprimento de onda, ângulo de incidência e o ângulo de polarização da radiação incidente.

Ou seja, a energia incidente pode ser refletida, transmitida ou absorvida. Haverá interação não somente se houver ressonância entre dois entes: a onda eletromagnética e uma partícula (átomo, molécula ou íon) mas também se a energia for mais alta que a necessária para ocorrer uma transição eletrônica. O grau de absorção de uma substância é convenientemente colocado em um gráfico como uma função do comprimento de onda ou frequência e esse gráfico é chamado espectro de absorção. ( EWING, 1972, p. 44 ).

As condições para que haja essa absorção são:

- a frequência da onda incidente coincidir com uma frequência natural de um tipo de oscilação do sistema;
- sejam respeitadas as regras de seleção quânticas atinentes ao sistema e à faixa de frequências particular envolvida.

Existem diversos métodos de análises espectroscópicas, tanto molecular quanto atômica. Para cada um deles os instrumentos de medida sofrem variações. Os métodos são: Espectroscopia de microondas; Espectroscopia de infravermelho; Espectroscopia Raman; Espectroscopia no visível; Espectroscopia ultravioleta; Espectroscopia de fluorescência ou *fluorometria*; Espectroscopia de raios-X; Espectroscopia de plasma ICP; Espectroscopia fotoacústica; Espectroscopia de absorção atômica; Espectroscopia de absorção molecular; Espectroscopia de ressonância magnética nuclear; Espectroscopia de ressonância magnética eletrônica ou de Ressonância paramagnética eletrônica; Espectroscopia de Mössbauer; Espectroscopia de Mössbahh e Espectroscopia de massa.

Em geral, espectrômetros ou espectroscópios são equipamentos destinados à análise de radiação, mormente ondas eletromagnéticas, incluindo-se nestas a luz visível. Desta forma, servem para a análise físico-química cujo processo é chamado espectroscopia. Os espectrômetros compreendem uma fonte de energia radiante, um sistema colimador, fenda, lentes, um local destinado à amostra, um sistema monocromador e um sistema detector.

É comum ainda se confundirem estes termos com espectrofotômetro. Entretanto, ao termo espectrofotômetro reserva-se o sentido de ser um espectrômetro que utiliza radiação na zona da luz, ou seja, entre o infravermelho e o ultravioleta. Neste sentido, existem espectrofotômetros UV-visível, ou apenas visível, de infravermelho e de fluorescência ou fluorímetros.

### **3.2.1 Espectroscopia UV/visível**

A espectroscopia no ultravioleta visível (UV/VIS) envolve a espectroscopia de fótons:

espectrofotometria. Ela utiliza luz na faixa do visível, do ultravioleta (UV) próximo e do infravermelho próximo. Nessas faixas de energia as moléculas sofrem transições eletrônicas moleculares.

O método utilizado para determinar de um modo quantitativo a concentração de substâncias em solução que absorvem radiação, é usando a Lei de Beer-Lambert:

$$A = -\log_{10}(I/I_0) = \epsilon \cdot c \cdot L,$$

onde  $A$  é a absorvância medida,  $I_0$  é a intensidade da luz incidente a um dado comprimento de onda,  $I$  é a intensidade transmitida pela amostra,  $L$  é o caminho óptico pela amostra (distância que a luz percorreu por ela),  $\epsilon$  é uma constante conhecida como absortividade molar (a qual varia de substância para substância), e  $c$  é a concentração da substância.

A absortividade é uma propriedade da substância (propriedade intensiva), enquanto que a absorvância é uma propriedade de uma determinada amostra (propriedade extensiva) e variará, portanto, com a concentração e espessura do recipiente. ( EWING, 1972, p. 50 )

A absorvância e  $\epsilon$  às vezes são definidos em termos do logaritmo natural em vez do logaritmo na base 10.

Poucas exceções são encontradas para a generalização de que a absorção está relacionada linearmente com o caminho óptico. Por outro lado, desvios da proporcionalidade entre a absorção medida e a concentração quando  $b$  é constante são encontrados frequentemente. Alguns desses desvios são fundamentais e representam limitações reais da lei. Outros ocorrem como consequência da maneira como as medidas de absorção são feitas ou como resultado de mudanças químicas associadas com variações de concentração; estas duas últimas são conhecidas, respectivamente, como desvios instrumentais e desvios químicos.

O instrumento usado na espectroscopia UV/VIS é chamado de espectrofotômetro. Para se obter informação sobre a absorção de uma amostra, ela é inserida no caminho óptico do aparelho. Então, luz UV e/ou visível em um certo comprimento de onda (ou uma faixa de comprimentos de ondas) é passada pela amostra.

O espectrofotômetro mede o quanto de luz foi absorvida pela amostra. A intensidade da luz antes de passar pela amostra é simbolizada por  $I_0$ , e a intensidade da luz depois de passar pela amostra é simbolizada por  $I$ . A transmitância da amostra é definida pela razão ( $I / I_0$ ), a qual normalmente é expressa em porcentagem de transmitância (%T). A partir dessa informação, a absorvância da amostra é determinada para esse certo comprimento de onda ou

como uma função de uma faixa de comprimentos de onda. Os espectrofotômetros mais sofisticados normalmente fazem isso automaticamente.

Quando os compostos absorvem luz nas regiões de ultravioleta e visível, ocorre excitação de elétrons de níveis eletrônicos de energia mais baixa para outros de mais alta energia. Por esta razão, os espectros no visível e no ultravioleta são, freqüentemente, chamados de espectros eletrônicos. ( SOLOMONS, 1996, p. 354 ).

Apesar das amostras poderem ser sólidas, ou mesmo gasosas, elas usualmente são líquidas. Uma cela transparente, ou seja, que não absorve radiação na faixa de comprimentos de onda usada, comumente chamada de *cubeta*, é enchida com a amostra líquida e inserida no espectrofotômetro. O caminho óptico  $L$  pela amostra é então a largura da cubeta.

Espectrofotômetros mais simples usam cuvetes com a forma cilíndrica (tubos de ensaio), porém, os mais sofisticados usam cuvetes retangulares, geralmente com uma largura de 1 cm.

Para espectroscopia apenas no visível, simples cuvetes de vidro podem ser usadas, porém a espectroscopia no ultravioleta requer cubetas especiais feitas de um material que, ao contrário do vidro, não absorva luz UV, como o quartzo.

Um espectro ultravioleta-visível é essencialmente um gráfico ou plotagem da absorbância versus o comprimento de onda na faixa do ultravioleta e/ou visível. Tal espectro pode facilmente ser produzido pelos espectrofotômetros mais sofisticados. O comprimento de onda é frequentemente representado pelo símbolo  $\lambda$ .

Da mesma forma, para uma dada substância, um gráfico epsilon; vs.  $\lambda$  pode ser feito ou usado se um já está disponível. Para uma dada substância, o comprimento de onda no qual ocorre o máximo de absorção é chamado de  $\lambda_{max}$  (lê-se *lambda máximo*).

Existem dois tipos de espectrofotômetros: de feixe simples e de feixe duplo. Em um espectrofotômetro UV/VIS de feixe simples a luz passa pela amostra. Em um de feixe duplo a luz passa por um divisor de feixe o qual alternadamente direciona o feixe de luz para a amostra ou para uma cela de referência várias vezes por segundo.

Muitos solventes são utilizados na região do ultravioleta-visível. Três dos mais comuns são o ciclo-hexano, o etanol 95% e o 1,4-dioxano.

A tabela 1 apresenta uma lista de solventes para ultravioleta, em ordem decrescente de faixa de utilização.



Tabela 1 - Solventes para espectroscopia de ultravioleta

Solvente	Limite inferior de comprimento de onda (nm)
Água	205
Etanol (95% ou absoluto)	210
Hexano	210
Cicloexano	210
Metanol	210
Éter dietílico	210
Acetonitrila	210
Tetraidrofurano	220
Diclorometano	235
Clorofórmio	245
Tetracloroeto de carbono	265
Benzeno	280

Fonte: Shriner, 1983, p.369

### 3.2.2 Resultados e Discussão

Abaixo encontram-se os espectros de absorvância de algumas amostras, identificadas pelo seu lote.

Lote nº 34.038

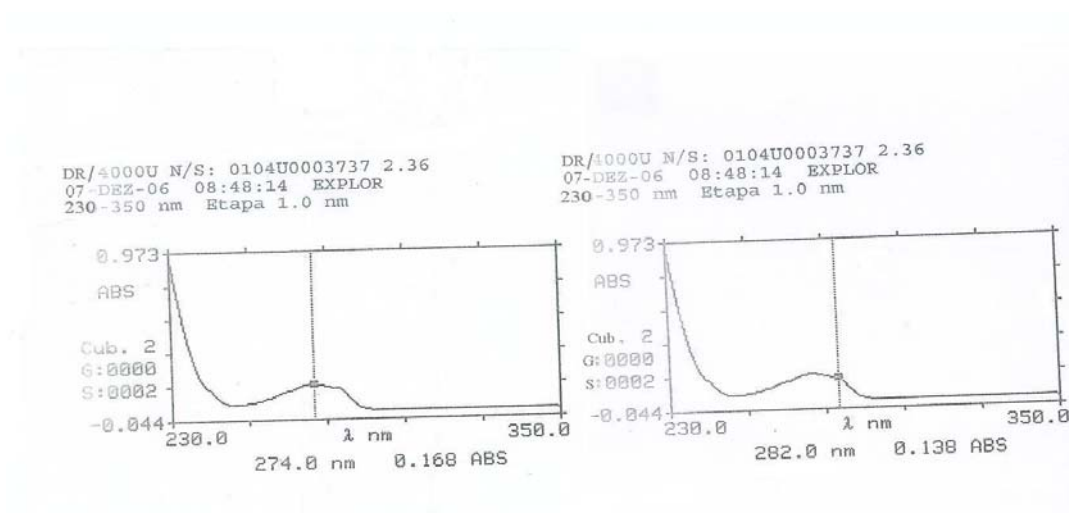


Figura 7 – Pontos de absorvância máximo – Lote nº 34.038

Lote nº 35.291

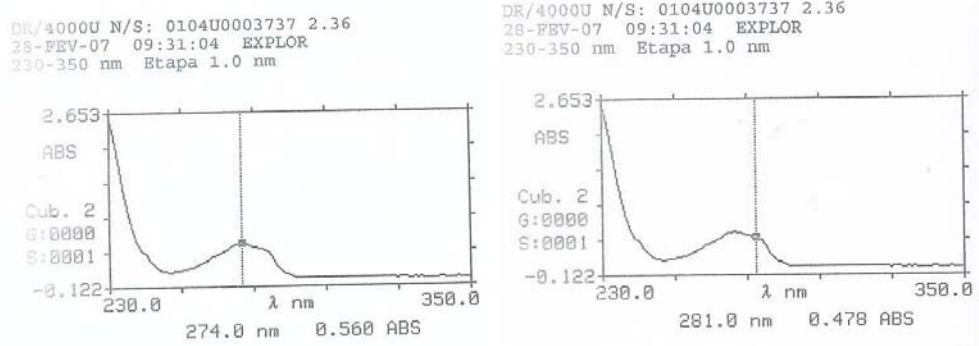


Figura 8 – Pontos de absorvância máximo – Lote nº 35.291

Lote nº 37.073

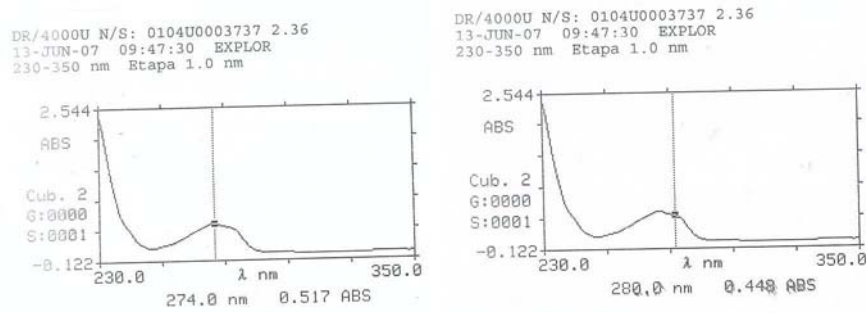


Figura 9 – Pontos de absorvância máximo – Lote nº 37.073

Lote nº 37.389

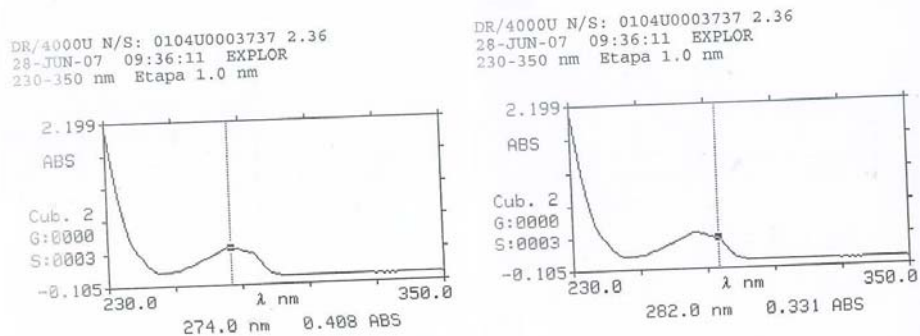


Figura 10 – Pontos de absorvância máximo – Lote nº 37.389

Na tabela 2 encontram-se listadas as absorvâncias encontradas nas amostras. Ressalta-se que em um padrão de uma amostra pura os valores dos picos máximos de absorvância seriam de 275 e 282 nm.

Tabela 2 – Resultado espectrofotométrico do atenolol

<b>Lote</b>	<b>Pico</b>	
	<b>1°</b>	<b>2°</b>
34.038	274	282
35.291	274	281
37.073	274	280
37.389	274	282

Como pode ser observado, não houve variação significativa nas leituras de absorção máxima das amostras, indicando a pureza das mesmas.

### 3.3. Análise Termogravimétrica

A Análise Termogravimétrica (ATG) é uma técnica termoanalítica onde se pode acompanhar a massa de uma amostra durante um período de tempo, enquanto se varia sua temperatura, geralmente aumentada a uma velocidade constante. A termogravimetria (TG) é uma técnica importante, atualmente empregada em pesquisa e controle de qualidade.

A termogravimetria é essencialmente aplicável quando se deseja acompanhar variações de massa envolvidas em um experimento e este tipo de medida é realizada utilizando-se um equipamento denominado termobalança. A termobalança consiste na combinação de uma microbalança eletrônica adequada com um forno e um programador linear de temperatura, permitindo a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, à medida em que a amostra é aquecida ou resfriada.

A maioria das balanças baseiam-se no princípio da balança de nulo, operando continuamente em equilíbrio, pois os eventuais deslocamentos do travessão são detectados por um arranjo de feixe luminoso e o restabelecimento ocorre através da força de um motor de torque magnético.

Os fornos, de um modo geral, são capazes de operar até 1000-1200 °C, existindo também fornos que podem operar até 1600-2400 °C. A temperatura do forno e da amostra é determinada através de um par termoeletrico e o sensor deve estar localizado próximo da amostra (1 a 2mm).

O porta-amostra deve ser escolhido de acordo com a amostra a ser analisada e com a temperatura máxima de aquecimento aplicada a amostra. Os porta-amostras são geralmente constituídos de alumínio (temperatura máxima de 600 °C), alumina (temperatura máxima de 1200 °C), platina, níquel, quartzo, tungstênio, grafite e cobre.

A atmosfera que circunda a amostra pode ser controlada, possibilitando trabalhar com atmosfera estática ou dinâmica à pressão ambiente, sob pressão ou a vácuo. Os gases utilizados podem ser inertes (nitrogênio, argônio), oxidantes (oxigênio) ou corrosivos.

Os resultados de experimentos termogravimétricos são curvas, nas quais se observam variações de massa, de modo que se originem produtos voláteis.

“Os resultados podem ser apresentados como uma curva termogravimétrica (TG), na qual a mudança de peso é registrada em função da temperatura ou tempo, ou como uma curva termogravimétrica derivativa (DTG), onde a primeira derivada da curva TG é posta em gráfico em relação à temperatura ou tempo”.(VOGEL,1992,p.630).

As principais aplicações da termogravimetria são:

- Estudo da decomposição e da estabilidade térmica de substâncias orgânicas e inorgânicas e dos mais variados materiais: minerais, carvão, madeira, petróleo, polímeros, alimentos, fármacos, etc;
- estudos sobre corrosão de metais em atmosferas constituídas por diferentes gases e em faixas muito amplas de temperatura;
- estudos sobre a velocidade de destilação e evaporação de líquidos e de sublimação de sólidos;
- estudos sobre desidratação, higroscopicidade, absorção, adsorção, desadsorção, determinação do teor de umidade, fração volátil e do teor de cinzas de vários materiais;
- estudo cinético de reações, inclusive de reações no estado sólido e descoberta de novos compostos químicos;
- determinação da pureza e da estabilidade térmica de reagentes analíticos, inclusive padrões primários e secundários;
- estudo sistemático das propriedades térmicas dos precipitados, de acordo com os processos de precipitação utilizados;
- desenvolvimento de processos analíticos gravimétricos;
- estudo da curva de ignição dos meios de filtração e da conveniência de se secar ou calcinar um precipitado;
- determinação de um único componente ou da composição de misturas com dois ou três componentes;
- caracterização funcional de compostos orgânicos;
- definição da estequiometria;
- estabelecimento da composição e estabilidade térmica de compostos intermediários;
- composição do resíduo e decomposição térmica em várias condições de atmosfera e temperatura.

### **3.3.1 Teor de Umidade ou Perda por Dessecação**

O teor de umidade é um importante dado de composição e em alguns casos é também um indicador da qualidade do produto. É a quantidade de água existente em determinada amostra de matéria-prima. Existem duas formas de água contida nas substâncias:

- Água de absorção: é a água absorvida do meio ambiente, livre da molécula do composto, ocupando os seus espaços intermoleculares. É facilmente retirada do meio através de aquecimento ou substâncias dessecantes, para a maioria das substâncias, o máximo de água permitida é de 0,5 à 1,0%;

- Água de cristalização: é a água ligada quimicamente à molécula do composto. Dificilmente consegue ser separada da molécula sem haver degradação do composto. Quando presente, acrescenta-se no nome dos compostos as partículas hemihidratada (quando existe meia molécula de água ligada a uma do composto), monohidratada (quando existe uma molécula de água ligada à uma molécula do composto), dihidratada (quando existem duas moléculas de água ligadas à uma molécula do composto), e assim por diante.

Os métodos para se quantificar a água de absorção dos compostos são :

- Dessecação em estufa: pesa-se amostra do composto sólido e coloca-se em dessecação por uma hora em estufa pré-aquecida. A temperatura da estufa deve ser ajustada abaixo da temperatura de fusão e ebulição. Se a temperatura for muito baixa, deixar a amostra por 90min. como no caso dos fitoterápicos, vitaminas, carboidratos, proteínas e outros bioativos cuja temperatura máxima deve ser de 55°C, a menos que na literatura esteja especificado diferente. As cápsulas podem ser deixadas à 60°C por 25 minutos. Caso a substância possua alto ponto de fusão e não degrade facilmente, pode-se deixar por 1h à 105°C. A equação para cálculo do teor é a seguinte:  $TU\% = [(massa\ final \times 100) / massa\ inicial] - 100$

- Dessecação em infravermelho: dessecação feita em balança com equipo de raios infravermelho e temperatura controlada. Segue os mesmos conceitos técnicos da dessecação em estufa;

- Destilação azeotrópica: dessecação baseada no processo de destilação fracionada de substâncias azeotrópicas usada para medir o teor de umidade de líquidos. Utiliza-se como solvente o tolueno (PE = 110°C).

O método para quantificar a água total do composto sólido e líquido:

- Método analítico de Karl Fischer: consiste na titulação determinada eletronicamente em local fechado de amostra do composto com o Reagente de Karl Fischer onde 1 mol de água reage com 1 mol de iodo.

Normalmente o teor de umidade é obtido por meio de procedimento envolvendo aquecimento em estufa e pesagem até massa constante, método clássico, caracterizando dessa forma, um procedimento bastante demorado. No entanto, existem na literatura, trabalhos que utilizam as técnicas termoanalíticas, especificamente a Termogravimetria (TG) na determinação da umidade em várias substâncias, observando-se ótimos resultados como também um procedimento mais versátil, eficaz e rápido.

### 3.3.2 Resultados e Discussão

De acordo com o ensaio químico adicional, os resultados obtidos na tabela 3, nota-se que a quantidade de água encontrada no fármaco, está dentro da especificação.

Tabela 3 – Perda por dessecação ( termogravimetria)

<b>Lote</b>	<b>% Umidade</b>
34.038	0,26
35.291	0,40
37.073	0,48
37.389	0,35

A porcentagem máxima permitida de água no fármaco atenolol seguindo a monografia é de 0,5%.

## **CONCLUSÃO**

Com base nos resultados obtidos, verificou-se através da monografia British Pharmacopéia 1993, v.1, o produto apresenta a mesma identidade química do produto investigado, ou seja ele apresentou os máximos de absorbância nos comprimentos de onda necessário.

A quantificação realizada em metodologia para potenciometria em meio não aquoso, apresentou resultados que quando submetido a uma média aritmética, encontra-se de acordo com o citado na especificação da monografia acima relacionada.

Mediante os resultados obtidos nos testes acima descrito, conclui-se que o fármaco em questão está apto a ser utilizado na produção, tomando como referência os resultados da monografia utilizada neste trabalho.



## BIBLIOGRAFIA

Cienfuegos, F.; Vaitsman, D. Análise Instrumental. Interciência, 2000.

Ewing, G. W. Métodos instrumentais de análise química. São Paulo:Edgard Blücher, Ed. da Universidade de São Paulo, 1972. 2v.

Gonçalves, D; Wal, E; Almeida, R. R. Química Orgânica e Experimental. 1ª ed. São Paulo: McGraw-Hill Ltda, 1988.

Korolkovas, A. et. al. Dicionário Terapêutico Guanabara. Editora Guanabara Koogan, 2007/2008.

Shriner, R. L.; Fuson, R. C.; Curtin, D. Y.; Morrill, T.C. Identificação sistemática dos compostos orgânicos: manual de laboratório. 6. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1983.

Silverstein, R. M. : Bassler, G.C.; Morrill, T.C. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. Rio de Janeiro:LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., 5.ed., 1994.

Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S.R., Fundamentos de Química Analítica. 8. ed., São Paulo:Pioneira Thomson Learning, 2006.

Solomons, T. W. G. Química Orgânica. 6.ed., Rio de Janeiro: LTC, 1996.

Vogel, A. Análise inorgânica quantitativa. 5. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1992.

## HOMEPAGE

ASSECOM/RN. Assessoria de Comunicação Social do RN. Farmácia Popular de Mossoró será inaugurada por Iberê na terça-feira Disponível em: <[http://www.assecom.rn.gov.br/pg\\_noticias.asp?NOI\\_id=5315](http://www.assecom.rn.gov.br/pg_noticias.asp?NOI_id=5315)>. Acesso em 15 set. 2007

Atenolol. Disponível em: <<http://www.netdrugs.info/dci/atenolol.shtml>>. Acesso em 28 set. 2007.

Enciclopédia Livre Wikipédia. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/atenolol>>. Acesso em 28 set. 2007

Potenciometria. Disponível em: <<http://www.ufpa.br/ccen/quimica/potenciometria.htm>>. Acesso em 20 out. 2007

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Denominações Comuns Brasileiras (DCB), Glossário. Disponível em: <<http://www.farmacopeia.org.br/dcb/glossario.pdf>>. Acesso em 28 set. 2007.