

D.5.1 - Farmácia.

DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM MEIO MICELAR USANDO TITULAÇÃO TERMOMÉTRICA CATALÍTICA

Julio Cesar Bastos Fernandes¹ Karine de Moraes Alves Oliveira²

1. Pesquisador da Universidade Municipal de São Caetano do Sul – USCS-Centro
2. Estudante de Graduação da Universidade Municipal de São Caetano do Sul – USCS-Centro

Resumo:

Neste trabalho desenvolvemos uma metodologia analítica baseada em titulação com detecção calorimétrica para a determinação de ácido acetilsalicílico (AAS) em produtos farmacêuticos. Um protótipo de um titulador automatizado foi construído com materiais de baixo custo para uso em análise termométrica. O AAS foi dissolvido em meio aquoso de surfactante catiônico e titulado com álcali usando paraformaldeído como indicador termométrico. O teor médio de pureza da matéria-prima de ácido acetilsalicílico analisada foi igual a $(100,0 \pm 2,5)\%$, o qual está em acordo com o método oficial proposto pela Farmacopéia Brasileira.

Palavras-chave: Titulação termométrica, AAS, meio micelar.

Introdução:

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um fármaco muito empregado em formulações farmacêuticas, principalmente no alívio de dor. De acordo com a farmacopeia, o doseamento de AAS em fármacos deve ser feita por titulação ácido-base indireta, onde o AAS é hidrolisado em meio alcalino e o excesso de hidróxido de sódio que não reagiu é titulado com solução de ácido clorídrico usando fenolftaleína como indicador. Contudo, o AAS é muito pouco solúvel em água sendo necessário solubilizá-lo em um solvente orgânico, geralmente etanol¹. Além disso, neste procedimento é recomendado deixar a amostra em repouso por 1 hora após a adição do álcali para a completa hidrólise do AAS¹. Para acelerar o processo de hidrólise, a Farmacopéia Britânica sugere aquecer a amostra sobre refluxo². O primeiro método é muito lento, enquanto que no segundo a metodologia se torna muito trabalhosa. Alternativamente, o AAS pode ser determinado espectrofotometricamente pelo método Trinder. Neste caso, após a hidrólise do AAS e o excesso de base neutralizado, o ácido salicílico resultante reage com íons Fe^{+3} , formando um complexo púrpura que é monitorado a 540 nm ³. Métodos cromatográficos^{4,5}, eletroquímicos⁶⁻⁸ e

espectrofotométricos no ultravioleta⁹ também foram desenvolvidos, porém em todos os casos o AAS é dissolvido em solvente orgânico.

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia para a determinação de ácido acetilsalicílico (AAS) diretamente em meio aquoso usando titulação termométrica catalítica.

Metodologia:

Ácido acetilsalicílico de grau farmacêutico (massa molar igual a $180,13 \text{ g mol}^{-1}$) e cloreto de cetil trimetil amônio a 50% foram adquiridos da Henrifarma e da All Chemistry, respectivamente. Hidróxido de sódio foi utilizado como titulante e padronizado com ácido benzóico. Paraformaldeído foi obtido a partir da precipitação deste polímero de solução aquosa de formaldeído a 40% da Carlo Erba e empregado como indicador termométrico.

Um titulador automatizado com motor síncrono foi construído para a movimentação do êmbolo de uma seringa de vidro. O motor foi acoplado em um suporte metálico (Fig. 1), sendo o projeto do suporte apresentado na Fig. 2.



Fig. 1 Protótipo do suporte metálico com parafuso sem fim para acoplamento do sistema seringa-motor.

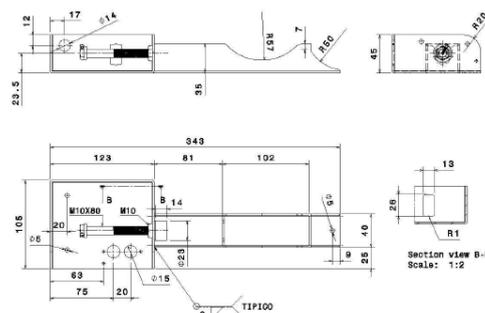


Fig. 2 Projeto do suporte metálico com parafuso sem fim.

Dependendo da corrente induzida nos solenoides o motor gira no sentido horário ou anti-horário, permitindo assim o preenchimento e o escoamento do fluido da seringa sobre um béquer contendo a solução da amostra.

O motor síncrono empregado neste trabalho apresentou uma taxa de 1,65 a 1,80 rpm com uma potência de até 4W. A seringa foi anexada logo à cima do motor, para que o mesmo possa movimentar seu êmbolo. O titulante foi dispensado da seringa sobre o titulado com o auxílio de um scalp 21G. O sistema motor-seringa foi fixado em uma placa de nylon. Na base acomodamos um agitador magnético e logo abaixo do mesmo o circuito eletrônico necessário para a detecção das variações de temperatura do meio reacional. O circuito eletrônico consistiu de uma Ponte de Wheatstone (Fig. 3) onde um termistor foi associado a um dos braços do circuito, o qual é alimentado com corrente contínua através de uma bateria de 9 V.

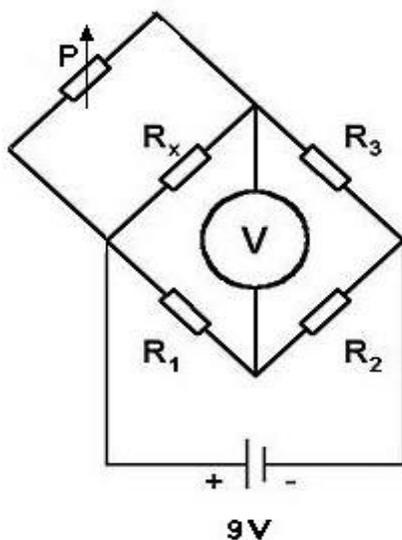


Fig. 3 Circuito eletrônico da Ponte de Wheatstone. R1, R2 e R3 são resistores e valem 182 Ω (ohms). Rx é o termistor, um dispositivo que varia sua resistência com a temperatura. P é um resistor variável (potenciômetro) de 200 Ω .

Nós preparamos uma solução de hidróxido de sódio a 50% dissolvendo-se cerca de 50 gramas de pérolas de hidróxido de sódio em água destilada. A partir desta solução preparamos a solução titulante 0,1 mol L⁻¹. Esta solução foi padronizada usando ácido benzoico como padrão-primário, dissolvido em meio de tensoativo catiônico. A solução do tensoativo, de concentração 0,05 mol L⁻¹, foi preparada a partir de uma solução de cloreto de cetil trimetil amônio a 50%.

O teor de ácido acetilsalicílico em matéria-prima farmacêutica foi determinado em duplicata. As amostras de ácido acetilsalicílico

foram pesadas em balança analítica e dissolvidas em 10 ml de solução de cloreto de cetil trimetil amônio 0,05 mol L⁻¹ e, tituladas com solução de hidróxido de sódio 0,1 mol L⁻¹ usando 0,8 g de paraformaldeído como indicador termométrico.

Os dados da variação do potencial da ponte de Wheatstone com as mudanças de temperatura do meio reacional durante o intervalo de tempo de duração da titulação foram obtidos usando uma câmera digital de alta resolução de 30 frames por segundo. Os dados de tempo e potencial foram convertidos em volume de titulante e temperatura do meio reacional pela calibração da vazão do sistema motor-seringa e temperatura-potencial devido ao desequilíbrio da ponte de Wheatstone.

Resultados e Discussão:

Na determinação do volume no ponto final da titulação é necessário convertermos os valores de tempo-potencial em volume de titulante-temperatura do meio reacional. Para isto calibramos a vazão que a seringa dispensa em determinados intervalos, cerca de 2 ml de água. A vazão média foi igual a 0,895 ml min⁻¹. Para a conversão das variações de potencial devido ao desequilíbrio da ponte de Wheatstone em variação de temperatura do meio reacional, aquecemos 50 ml de água e monitoramos concomitantemente a mudança de potencial e a temperatura da água usando um termômetro digital. Um gráfico de diferença de potencial em função da temperatura foi usado para determinar através da sua inclinação a relação entre temperatura e potencial elétrico (Fig. 4). O valor da inclinação foi determinado por regressão linear usando o método dos mínimos quadrados.

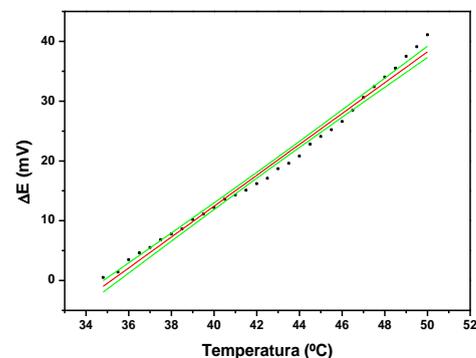


Fig. 4 Gráfico de calibração do sensor de temperatura (termistor).

Na determinação da pureza de matéria-prima de ácido acetilsalicílico, a amostra foi dissolvida em meio micelar, uma vez que a solubilidade do AAS em água é de apenas 3 mg ml⁻¹ a 20 °C. Assim, se a amostra fosse

solubilizada apenas em água, 25% da mesma não seria dissolvida, o que o meio micelar proporciona a dissolução completa [10,11].

A Fig. 5 apresenta as curvas de titulação termométrica catalítica do AAS na determinação do seu teor na matéria-prima.

O teor médio de pureza da matéria-prima de ácido acetilsalicílico foi igual a $(100,0 \pm 2,5)\%$, o qual está em acordo com o laudo técnico enviado pelo distribuidor cuja pureza se encontra no intervalo entre 99,5 e 100,5%.

A técnica de titulação termométrica apresenta características similares e em alguns casos superior a técnica potenciométrica embora seja pouco difundida no meio produtivo. Além disso, esta técnica envolve uma aparelhagem simples e de baixo custo, sendo possível sua implementação em laboratórios com poucos recursos financeiros.

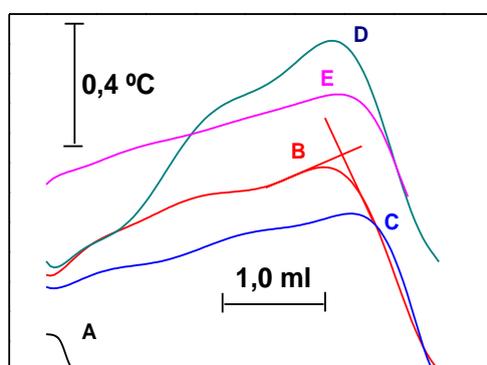


Fig. 5 Gráfico de Titulação Termométrica Catalítica. Indicador termométrico: 0,8 g de Paraformaldeído. Volume de Solução Aquosa de Tensoativo $0,05 \text{ mol L}^{-1}$. A. Branco; B. e C. $0,0305 \text{ g}$ de Ácido Benzoico; D. e E. $0,0450 \text{ g}$ de Ácido Acetilsalicílico. Concentração da solução de hidróxido de sódio: $0,0827 \text{ mol L}^{-1}$.

A vantagem da titulação termométrica é ser independente da constante de equilíbrio de dissociação da substância e por isso o seu uso permite a determinação da concentração de ácidos bem mais fracos que na titulação potenciométrica.

Conclusões:

A determinação da pureza de ácido acetilsalicílico em matéria-prima farmacêutica mostrou que o método em meio de tensoativo catiônico apresentou boa exatidão quando comparado ao método convencional. Contudo, o método proposto consome menos reagente, e o tempo total de análise é menor. Além disto, esta metodologia pode ser empregada em outros produtos farmacêuticos pouco solúveis em água, como o diclofenaco. Neste caso o método descrito na farmacopeia Brasileira faz uso de solventes tóxicos como anidrido acético e ácido acético, usando como titulante um ácido extremamente perigoso, o ácido

perclórico, sendo estas substâncias agressivas para o meio ambiente.

Assim, a titulação termométrica pode ser uma boa alternativa para ser empregada no controle de qualidade de matéria-prima farmacêutica em farmácias de manipulação.

Referências bibliográficas

- [1] Farmacopéia Brasileira, ANVISA, Brasil, 2005, pp. 569.
- [2] British Pharmacopoeia, HMSO, London, 1980, pp. 733.
- [3] P. Trinder; Rapid determination of salicylate in biological fluids. *Biochem. J.* 57 (1954) 301-303.
- [4] J.T. Franeta, D. Agbaba, S. Eric, S. Pavkov, M. Aleksic, S. Vladimirov; HPLC assay of acetylsalicylic acid, paracetamol, caffeine and phenobarbital in tablets. *II Farmaco.* 57 (2002) 709-713.
- [5] M.J. Sawyer, V. Kumar; Rapid High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Simultaneous Quantitation of Aspirin, Salicylic Acid, and Caffeine in Effervescent Tablets. *J. Chromatog. Sci.* 41 (2003) 394-397.
- [6] Veronika Supalkova, Jiri Petrek, Ladislav Havel, Sona Krizkova, Jitka Petrlova, Vojtech Adam, David Potesil, Petr Babula, Miroslava Beklova, Ales Horna, Rene Kizek; Electrochemical Sensors for Detection of Acetylsalicylic Acid. *Sensors (Basel).* 6 (2006) 1483-1497.
- [7] J. C. B. Fernandes, C. A. B. Garcia, L. A. Grandin, G. O. Neto, O. E.S. Godinho; Determination of Acetylsalicylic Acid in Tablets with Salicylate Ion Selective Electrode in a Batch Injection Analysis System. *J. Braz. Chem. Soc.* 9 (1998) 249-251.
- [8] L. T. Kubota, J. C. B. Fernandes, L. Rover Jr., G. O. Neto; Determination of acetylsalicylic acid by FIA-potentiometric system in drugs after on-line hydrolysis. *Talanta* 50 (1999) 661-667.
- [9] M. M. Sena, J. C. B. Fernandes, L. Rover Jr., R. J. Poppi, L. T. Kubota; Application of two- and three-way chemometric methods in the study of acetylsalicylic acid and ascorbic acid mixtures using ultraviolet spectrophotometry. *Anal. Chim. Acta* 409 (2000) 159-170.
- [10] O.E.S. Godinho, J.C.B. Fernandes, L.M. Aleixo, G. O. Neto; Formalin and paraformaldehyde as end-point indicators in catalytic thermometric titrimetry. *The Analyst*, 118 (1993) 1453-1465.
- [11] Z. Király, I. Dekány; A Thermometric Titration Study on the Micelle Formation of Sodium Decyl Sulfate in Water. *J. Colloid Interface Science*, 242 (2001) 214-219.