

LUIZ FERNANDO OLIVEIRA MAIA

***DETERMINAÇÃO POTENCIOMÉTRICA DE PARACETAMOL
EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS ATRAVÉS
DA REAÇÃO OSCILANTE DE BELOUSOV-ZHABOTINSKY
POR PERTURBAÇÃO DO PADRÃO DE OSCILAÇÃO***

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2009**

LUIZ FERNANDO OLIVEIRA MAIA

***DETERMINAÇÃO POTENCIOMÉTRICA DE PARACETAMOL
EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS ATRAVÉS
DA REAÇÃO OSCILANTE DE BELOUSOV-ZHABOTINSKY
POR PERTURBAÇÃO DO PADRÃO DE OSCILAÇÃO***

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 18 de Fevereiro de 2009.

Prof. César Reis
(Coorientador)

Prof. Márcio José da Silva

Prof. Sérgio Antônio Fernandes

Prof^a. Gilmare Antônia da Silva

Prof. Efraim Lázaro Reis
(Orientador)

Ofereço

A Ti, Meu Deus

Dedico

Aos meus queridos pais.

Pelo carinho, incentivo e apoio em todos os momentos da minha vida.

A minha noiva,

Que eu amo incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter guiado meu caminho e pela oportunidade concedida.

Aos meus pais, Antônio Soares Maia e Ana Eliete Aguiar de Oliveira Maia, aos meus irmãos, André Ricardo Oliveira Maia e Rodrigo Oliveira Maia, cunhadas e sobrinhos pelo apoio, carinho, força e dedicação em todos os momentos.

A minha noiva Fernanda Abreu Palhares, por ter completado a minha vida, apoio, amor e carinho nos momentos mais difíceis, sou imensamente grato.

À Universidade Federal de Viçosa, em especial ao Departamento de Química pela oportunidade da realização deste trabalho.

A CAPES e ao CNPq pela concessão da bolsa de estudo.

Ao professor Efraim Lázaro Reis pela orientação e amizade.

Aos professores César Reis e Benjamin Gonçalves Milagres pelos aconselhamentos.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Instrumentação e Quimiometria; Márcio, Luis Gustavo, Guilherme, Juliano, Alex, José Ricardo, Odilaine, Rita, Fernanda e Julieta, pela agradável convivência e também pelos momentos de descontração.

Aos meus amigos do Departamento de Química; Paulo Henrique, Magno, Léo, Filipão, Leonel, Cleiton, Fabrício, Guilherme, Fred, Raphael, Lucas e Thiago que sempre proporcionaram um ambiente agradável enquanto estive em Viçosa.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica que fizeram parte do meu crescimento intelectual.

Enfim, a todos que de alguma forma colaboraram para a realização dessa dissertação.

BIOGRAFIA

LUIZ FERNANDO OLIVEIRA MAIA, filho de Antônio Soares Maia e Ana Eliete Aguiar de Oliveira Maia, nasceu em Montes Claros, Minas Gerais, em 02 de agosto de 1981.

Iniciou o Curso de Bacharel e Licenciatura em Química em maio de 2002 na Universidade Federal de Viçosa (UFV) diplomando-se em março de 2007.

Durante este Período, realizou-se várias atividades acadêmicas e participou efetivamente de projetos de pesquisas.

Foi estagiário no Departamento de Solos sob orientação do Professor Maurício Paulo Ferreira Fontes e no Departamento de Química sob orientação do Professor Efraim Lázaro Reis.

Participou efetivamente de congressos nacionais e regionais, com apresentação de trabalhos científicos.

Foi Tutor nível 1 na UFV no Programa de Apoio as Ciências Básicas, sob orientação da professora Mayura Marques Magalhães Rubinger atuando nas disciplinas, Tutoria em Química Geral, Química Analítica Aplicada e Química Orgânica, sendo também tutor líder durante seis meses atuando na área administrativa do programa

Em março de 2007 ingressou no programa de Pós-Graduação em Agroquímica, em nível de mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, MG, submetendo-se à defesa de dissertação em fevereiro de 2009.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1. INTRODUÇÃO	01
1.	1
Introdução	02
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	06
2.1. Paracetamol	07
2.1.2. Aspectos Químicos	08
2.1.3. Indicações Clínicas e Toxicidade	08
2.1.4. Determinação de Paracetamol	11
2.1.5. Métodos Oficiais para Determinação de Paracetamol	12
2.2. Reações Químicas Oscilantes	13
2.2.1. A Reação de Belousov-Zhabotinsky	16
2.2.2. Aplicações da Reação BZ em Determinações Analíticas	18
2.2.3. Aplicações de Reações Oscilantes para Determinação de Paracetamol	21
2.2.4. Perturbação do Pulso pelo Analito	22
2.3. Potenciometria	23
2.4. Análise em Fluxo Contínuo	25
3. OBJETIVOS	27

3.1. Geral.....	28
3.2. Específicos	28
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	29
4.1. Montagem do Sistema.....	30
4.2. Aquisição de Dados.....	34
4.3. Preparo de Soluções	36
4.3.1. Solução de Ácido Sulfúrico 1,0 mol L ⁻¹	36
4.3.2. Solução de Bromato de Potássio 0,35 mol L ⁻¹	36
4.3.3. Solução de Ácido Malônico 0,80 mol L ⁻¹	36
4.3.4. Solução de Sulfato de Cério(IV) 0,10 mol L ⁻¹	37
4.3.5. Solução de Sulfato de Cério(IV) 0,04 mol L ⁻¹	37
4.3.6. Solução de Ácido Nítrico a 5% (m/v)	37
4.3.7. Solução de Paracetamol 5 x 10 ⁻² mol L ⁻¹	37
4.4. Procedimento Geral.....	38
4.5. Amostras Seleccionadas.....	39
4.5.1. Preparo de Amostras	39
4.5.2. Farmacopéia Brasileira (1977)	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
5.1. Cálculo da Amplitude e do Período no Gráfico das Oscilações	42
5.2. Otimização dos Parâmetros Experimentais.....	44
5.2.1. Efeito da Concentração de Ácido Sulfúrico.....	44
5.2.2. Efeito da Concentração de Ácido Malônico	48
5.2.3. Efeito da Concentração de Sulfato de Cério(IV)	51
5.2.4. Efeito da Concentração de Bromato de Potássio	54

5.2.5. Efeito da Temperatura na Reação BZ	56
5.2.6. Efeito da Vazão dos Reagentes sobre o Sistema BZ	57
5.2.7. Resumo das Condições Experimentais Otimizadas	58
5.3. Aplicação da Reação BZ para a Determinação de Paracetamol	59
5.4. Curva Analítica para Determinação de Paracetamol.....	61
5.5. Estudo de Repetibilidade	64
5.6. Comparação dos Resultados com outras Metodologias	65
5.7. Aplicação em Amostras de Medicamentos.....	66
5.8. Determinação de Paracetamol por Espectrofotometria UV	67
5.9. Discussão do Mecanismo de Ação do Paracetamol no Sistema Oscilante BZ	70
5.9.1. Oxidação do Paracetamol pelo cério(IV)	71
6. CONCLUSÕES.....	73
7. RECOMENDAÇÕES FUTURAS	75
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
9. APÊNDICE	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do paracetamol	02
Figura 2. Oscilações típicas no sistema BZ na ausência e na presença de quantidades de paracetamol.....	04
Figura 3. Série de compostos derivados do <i>para</i> -aminofenol	07
Figura 4. Metabolismo hepático do paracetamol	10
Figura 5. Comportamento dinâmico exibido para vários tipos de oscilação.....	13
Figura 6. Oscilações periódicas da reação BZ com o tempo	17
Figura 7. Gráfico potencial versus tempo na presença de paracetamol	22
Figura 8. Esquema da cela com os eletrodos para a determinação de paracetamol	31
Figura 9. Detalhes da construção das tampas do recipiente e da cela	31
Figura 10. Cela utilizada na determinação paracetamol	32
Figura 11. Sistema empregado para o monitoramento do sinal da reação oscilante	32
Figura 12. Esquema do sistema completo	33
Figura 13. Sistema utilizado no processo de aquisição de dados.....	34
Figura 14. Tela principal do programa comercial ASPM durante a aquisição de dados	35
Figura 15. Gráfico da oscilação em tempo real.....	35
Figura 16. Oscilação de potencial no tempo da reação BZ com pontos para cálculo da amplitude e do período	43
Figura 17. Influência da concentração de ácido sulfúrico na amplitude e no período de oscilação da reação BZ.....	45
Figura 18. Evolução dos perfis das oscilações da reação BZ frente a variação da concentração de ácido sulfúrico	47

Figura 19. Variação da amplitude e do período de oscilação com a concentração de ácido malônico no sistema BZ	48
Figura 20. Evolução dos perfis das oscilações da reação BZ frente a variação da concentração de ácido malônico	50
Figura 21. Estudo da influência da concentração de sulfato de cério(IV) no sistema BZ	51
Figura 22. Evolução dos perfis das oscilações da reação BZ frente a variação da concentração de sulfato de cério(IV).....	53
Figura 23. Efeito da concentração de bromato de potássio sobre a amplitude e período de oscilação no sistema BZ	54
Figura 24. Evolução dos perfis das oscilações da reação BZ frente a variação da concentração de bromato de potássio	55
Figura 25. Influência da temperatura	56
Figura 26. Influência da vazão dos reagentes.....	58
Figura 27. Perfis de oscilação para o sistema oscilante proposto na ausência e na presença de quantidades de paracetamol	61
Figura 28. Curva analítica para determinação de paracetamol.....	62
Figura 29. Gráfico de oscilação da reação BZ para diferentes concentrações de paracetamol	63
Figura 30. Perfis oscilatórios para o estudo de precisão do procedimento	64
Figura 31. Espectro eletrônico das soluções de paracetamol	67
Figura 32. Curva analítica de referência para o doseamento de paracetamol	68
Figura 33. Estrutura química do paracetamol com prováveis sítios de oxidação.....	70
Figura 34. Estrutura química da <i>N</i> -acetil- <i>p</i> -benzoquinonaimina.....	71
Figura 35. Reação proposta entre cério(IV) e o paracetamol	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades químicas do paracetamol	08
Tabela 2. Figuras de mérito da determinação de paracetamol por diferentes técnicas de análise	12
Tabela 3. Figuras de mérito da determinação de substâncias orgânicas pela reação BZ	20
Tabela 4. Figuras de mérito da determinação de íons pela reação BZ	20
Tabela 5. Parâmetros otimizados para o sinal potenciométrico	59
Tabela 6. Características analíticas da determinação de paracetamol utilizando o sistema BZ.....	62
Tabela 7. Comparação do método proposto a outros usados para determinar paracetamol	65
Tabela 8. Resultados das determinações de paracetamol em amostras de medicamentos utilizando o sistema BZ.....	66
Tabela 9. Características analíticas da determinação de paracetamol utilizando espectrofotometria	68
Tabela 10. Comparação dos resultados obtidos nas determinações de paracetamol	69

RESUMO

MAIA, Luiz Fernando Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Fevereiro de 2009. **Determinação potenciométrica de paracetamol em formulações farmacêuticas através da reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky por perturbação do padrão de oscilação** Orientador: Efraim Lázaro Reis. Coorientadores: César Reis e José Roberto da Silveira Maia.

O presente trabalho propõe o desenvolvimento de um procedimento analítico para determinação de paracetamol em amostras de medicamentos empregando um sistema de análise em fluxo contínuo associada à detecção potenciométrica que permitiu o estudo da reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky (BZ). Esse método baseia-se na determinação de paracetamol utilizando como princípio o efeito desta substância no padrão de oscilação da reação BZ. O sistema foi constituído de um microcomputador interfaceado a um potenciômetro conectado a uma cela de reação. Para detecção do sinal da reação oscilante foram utilizados dois eletrodos; eletrodo de platina como indicador e eletrodo referência de dupla camada Ag/AgCl. As condições experimentais como concentração de reagentes, temperatura e taxa de fluxo no sistema, foram otimizadas e permitiram a obtenção de oscilações regulares. Para determinação de paracetamol uma curva analítica foi construída. A faixa linear de trabalho encontrado compreende o intervalo de concentrações $3,69 \times 10^{-6} - 3,69 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de paracetamol, com um coeficiente de correlação de 0,9956. O limite de detecção para a faixa de trabalho considerada mostrou-se igual a $3,69 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$. O desvio padrão relativo ($n = 6$) da solução padrão contendo $6,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ de paracetamol foi 2,34 %. As análises das amostras reais pelo procedimento proposto e pelo método oficial (espectrofotometria/UV) apresentaram resultados semelhantes. O método foi aplicado com sucesso para a determinação de paracetamol em medicamentos revelando ser um procedimento simples, prático e de baixo custo, além de fornecer resultados com sensibilidade adequada para propósitos de controle de qualidade e boa precisão dos resultados experimentais. O provável mecanismo de ação do paracetamol no sistema BZ de reações também foi discutido.

ABSTRACT

MAIA, Luiz Fernando Oliveira, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, February of 2009. **Potentiometric determination of paracetamol in pharmaceutical formulations by the Belousov-Zhabotinsky oscillating reaction by disturbance of the oscillation pattern.** Adviser: Efraim Lázaro Reis. Co-advisers: Cesar Reis and José Roberto da Silveira Maia.

This present work proposes the development of an analytical procedure for paracetamol determination in samples of drugs using a system of continuous flow analysis associated with potentiometric detection allowing the study of the Belousov-Zhabotinsky (BZ) oscillating reaction. This method is based on paracetamol determination using the effect of this substance in the oscillation standard of the BZ reaction. The system was composed by a microcomputer interfaced to a potentiometer connected to a reaction cell. To detect the signal of the oscillating reaction two electrodes were used, a platinum electrode as indicator electrode and a double-layer Ag/AgCl electrode as a reference electrode. The experimental conditions such as reagent concentration, temperature and flow rate of the system were optimized and allowed the production of regular oscillations. An analytical curve was obtained for the paracetamol determination. The linear range covers concentrations from 3.69×10^{-6} to 3.69×10^{-5} mol L⁻¹ of paracetamol, with a correlation coefficient of 0.9956. The detection limit for this range was 3.69×10^{-6} mol L⁻¹. The relative standard deviation (n = 6) of the standard solution containing 6.0×10^{-3} mol L⁻¹ of paracetamol was 2.34%. The analysis of real samples by the proposed procedure and by the official method (spectrophotometry/UV) showed similar results. The method was successfully applied for the determination of paracetamol in drug and proved to be a simple, practical and with low cost, and provides results with adequate sensitivity for purposes of quality control and good accuracy of experimental results. The mechanism of action of paracetamol in the BZ reaction system was also discussed.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A utilização de analgésicos para alívio das dores remonta aos primórdios da história escrita (cerca de 3.000 a.C.) e para esta finalidade recorria-se ao uso de plantas. Posteriormente, o rápido avanço dos conhecimentos fitoquímicos levou à descoberta e ao desenvolvimento dos analgésicos. Um clássico exemplo foi à síntese do ácido salicílico, em 1860, e dos compostos do grupo da pirazolona, representada pela antipirina, em 1883. A fenacetina foi sintetizada em 1886 e finalmente em 1890, tem-se o desenvolvimento do paracetamol [1].

O paracetamol (figura 1) foi primeiramente introduzido na medicina como antipirético e analgésico por Von Mering em 1893 e tem sido utilizado como analgésico por mais de 30 anos, sendo aceito como tratamento efetivo para o alívio da dor e febre em adultos e crianças. É o medicamento mais utilizado após o ácido acetilsalicílico em muitos países como uma alternativa à aspirina e fenacetina [2]. Esta substância encontra-se como princípio ativo de vários produtos farmacêuticos, em diferentes dosagens e formas, isoladamente ou em associação [3].

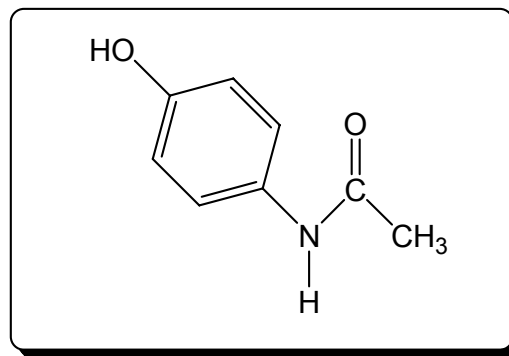


Figura 1. Estrutura química do paracetamol.

A utilização de paracetamol como medicação é extremamente segura em doses terapêuticas, mas devido a sua ampla disponibilidade, “overdoses” deliberadas ou acidentais são muito comuns. Efeitos colaterais são associados a esta substância. O efeito de maior destaque é a sua ação hepatotóxica para humanos, observado quando administrado em doses acima da recomendada.

Atualmente, o paracetamol sofre exaustiva utilização no Brasil, devido principalmente à sua consolidação como substituto preferencial dos salicilatos

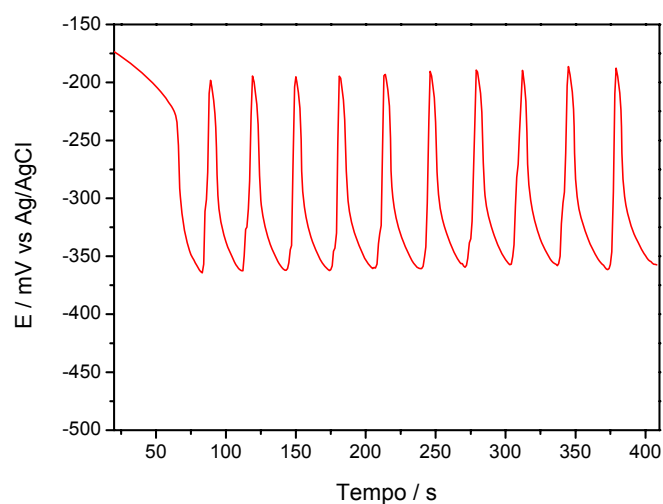
(ácido acetil salicílico, salicilato de sódio e salicilamida). As constantes epidemias de dengue que atualmente acometem diversas regiões do país também estão contribuindo de forma bastante significativa para a utilização deste medicamento, visto que, durante estes surtos epidêmicos, deve-se evitar o uso de analgésicos-antipiréticos a base de salicilatos, já que estes fármacos podem favorecer o aparecimento de manifestações hemorrágicas [4].

A quantificação dessa substância farmacêutica, tanto em fluidos biológicos como em medicamentos, tem sido realizada através de diferentes procedimentos, descritos como metodologias oficiais ou não. O doseamento representa uma etapa fundamental do processo de controle de qualidade de medicamentos, e consiste de um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéias.

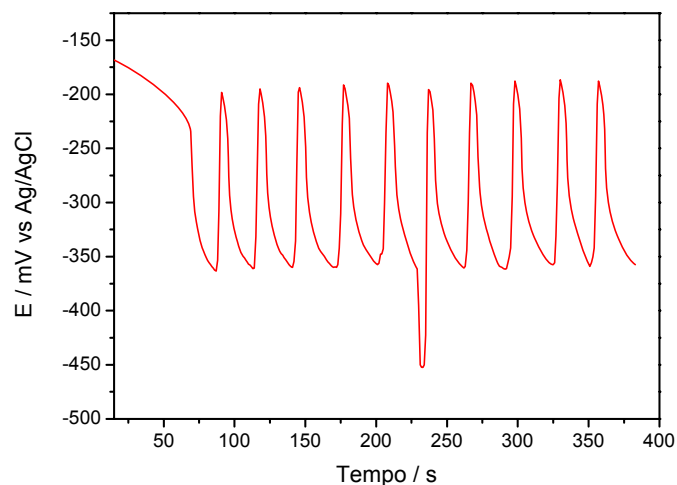
Diante de sua extensa utilização e importância clínica, diferentes técnicas analíticas foram descritas para a determinação de paracetamol, tanto em formulações farmacêuticas quanto em fluidos biológicos, tais como: Espectrofotometria de Absorção Molecular na região do visível [5,6,7], Quimiluminescência [8], Espectrofluorimetria [9,10], FIA/Amperometria [3], Cromatografia [11], Cromatografia Eletrocínica Micelar [12], Voltametria de Pulso Diferencial [13], Voltametria Cíclica [14], Voltametria de Redissolução Adsorptiva [15], Reações Oscilantes [16, 17].

Sistemas químicos oscilantes tem sido o foco de muitas pesquisas em cinética química experimental e teórica. O sistema químico que tem recebido maior atenção e investigação é o que se denomina reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky (BZ). Neste sistema, a reação envolve a oxidação de um composto orgânico, como o ácido malônico, por íons bromato em meio de ácido sulfúrico, com o íon cério(III) usado como catalisador [18].

Um perfil típico desse sistema oscilante é mostrado na figura 2a. Observa-se oscilações de potencial em um eletrodo de platina monitorado contra um eletrodo de referência de dupla junção Ag/AgCl. Essas oscilações no potencial são decorrentes das mudanças das concentrações dos reagentes, produtos ou intermediários com o tempo.



(a)



(b)

Figura 2. Oscilações típicas no sistema BZ na ausência (a) e na presença (b) de quantidades de paracetamol. Condições comuns: KBrO_3 $0,22 \text{ mol L}^{-1}$; Ce(IV) $0,008 \text{ mol L}^{-1}$; $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$ $0,56 \text{ mol L}^{-1}$; H_2SO_4 $0,8 \text{ mol L}^{-1}$; temperatura $25 \text{ }^\circ\text{C}$; vazão dos reagentes $0,8 \text{ mL min}^{-1}$.

A reação de Belousov-Zhabotinsky tem sido utilizada no desenvolvimento de métodos de análise [19]. Simplicidade, rapidez e boa reprodutibilidade dos resultados experimentais são as vantagens dessa técnica. O princípio do uso analítico da reação de BZ é a perturbação promovida por diferentes espécies (analitos) no padrão de oscilação. Tanto os

intervalos de tempo entre as oscilações (período de oscilação), como a amplitude de oscilação, são usados como parâmetros analíticos.

Uma perturbação típica do sistema BZ é quando o paracetamol (analito de interesse dessa dissertação) é adicionado ao meio reacional (figura 2b). Observa-se uma diminuição do potencial em eletrodo de platina (formação de pico próximo ao tempo de 225 s) causada pela adição desse analito ao sistema.

O monitoramento destas reações oscilantes pode ser feito por potenciometria ou espectrofotometria. O método potenciométrico vem sendo amplamente utilizado. Assim, pode-se utilizar um conjunto formado por dois ou três eletrodos, sendo o de platina e um eletrodo de íon seletivo a brometo como indicadores e o eletrodo de Ag/AgCl ou eletrodo de calomelano como referência, sendo estes os mais utilizados.

A potenciometria é um dos métodos eletroanalíticos mais utilizados para a determinação de substâncias orgânicas e inorgânicas. Essa técnica é uma das que estão menos sujeitas a interferências da matriz e que requerem equipamentos mais simples [20].

Para o gerenciamento do instrumento potenciométrico e aquisição dos dados pode ser utilizada uma interface, que é um conjunto de normas que definem a comunicação entre dois dispositivos. A comunicação pode ser estabelecida de várias formas, sendo a mais comumente utilizada, a comunicação serial, via padrão RS232.

Devido à grande importância da quantificação do paracetamol e a simplicidade para a montagem de um sistema para a observação do fenômeno oscilatório, este trabalho apresenta o desenvolvimento de um procedimento analítico alternativo para determinação de paracetamol em formulações farmacêuticas utilizando como princípio o seu efeito na oscilação da reação de Belousov-Zhabotinsky. O monitoramento potenciométrico da amplitude e do período da reação e a introdução dos reagentes em fluxo são outras características do trabalho.

REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Paracetamol

Paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, 4-acetamidofenol, *N*-acetil-*p*-aminofenol, *N*-(4-hidrofenoil) acetamida (IUPAC), ou Tylenol é uma droga analgésica e antipirética. É eficaz no alívio de dores generalizadas, em específico, dores nas costas, dores de cabeça, artrite e dor pós-operatória. Além disso, tem sido utilizado no combate a febres de origem viral ou bacteriana. O efeito analgésico e antipirético do paracetamol é semelhante ao da aspirina, sendo o paracetamol, normalmente preferido em especial para os pacientes que são sensíveis ao ácido acetilsalicílico [15].

O paracetamol pertence à classe dos derivados do *p*-aminofenol (figura 3) e foi introduzido no século passado como resultado de pesquisas destinadas a substitutos para acetanilida. É o último fármaco ainda utilizado em clínica médica representante dos analgésicos anilínicos [4]. Embora possuam propriedades analgésico-antipiréticas, a fenacetina e a acetanilida dão origem à metemoglobina (hemoglobina incapaz de transportar oxigênio), devido à formação de um precursor da anilina. Tanto a acetanilida quanto a fenacetina são metabolizadas a paracetamol, a substância ativa. Outros fármacos dessa classe são a anidoxina, butacetina, etoxazena, fenacetinol, *parapropanol* e *parsalmida* [21].

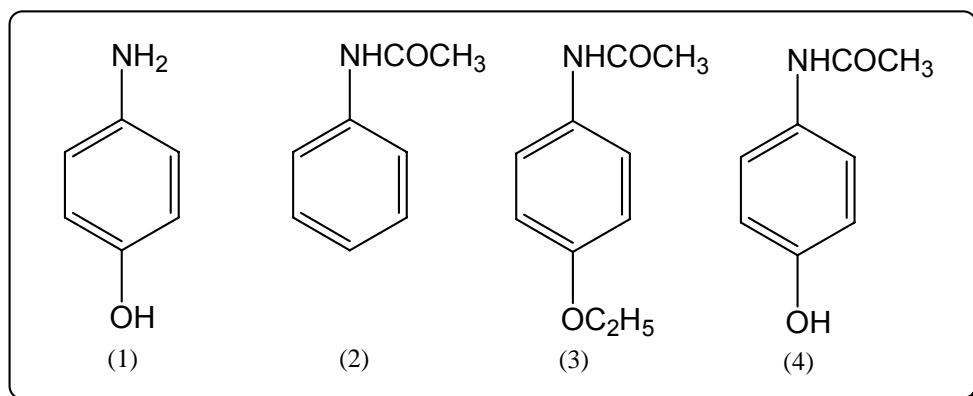
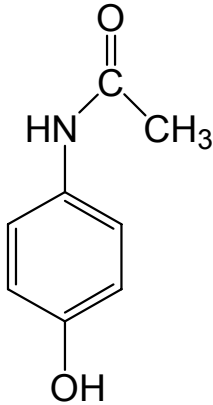


Figura 3. Série de compostos derivados do *para*-aminofenol. Legenda: (1) *para*-aminofenol, (2) acetanilida, (3) fenacetina e (4) paracetamol.

2.1.2. Aspectos Químicos

O paracetamol é um composto orgânico com caráter ácido ($pK_a = 9,50$) e pode ser obtido pela reação do *para*-aminofenol com anidrido acético. Esse fármaco se apresenta como um pó branco, inodoro e ligeiramente hidrossolúvel. A tabela 1 apresenta algumas propriedades químicas relacionadas a essa substância.

Tabela 1. Propriedades químicas do paracetamol

Fórmula Estrutural	Fórmula Molecular	Massa Molar	Descrição	Solubilidade	Conservação
	$C_8H_9NO_2$	$151,16 \text{ g mol}^{-1}$	Pó cristalino, branco, inodoro e levemente amargo	Ligeiramente solúvel em água, solúvel em solução de hidróxido de sódio e álcool	Em recipientes herméticos e opacos

O paracetamol é um composto fenólico que sofre oxidação em meio ácido através de ataque eletrolítico no anel aromático com remoção irreversível de dois elétrons e dois prótons, produzindo a *N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina [1].

2.1.3. Indicações Clínicas e Toxicidade

O paracetamol é o substituto mais indicado do ácido acetilsalicílico no combate à dor e à febre, principalmente quando o paciente encontra-se em situações nas quais é contra-indicada a administração deste medicamento, tais como: pessoas hipersensíveis à substância, indivíduos com úlcera péptica ou gastrite, crianças em estados febris e adultos com suspeitas de dengue [4,22].

Estudos recentes têm demonstrado que o paracetamol está associado a toxicidade hepática e insuficiência renal, apesar do seu caráter aparentemente

inócuo. Toxicidade hepática inicia-se com os níveis plasmáticos de paracetamol de cerca de $120 \mu\text{g mL}^{-1}$ após 4h de ingestão e danos maiores são apresentados com níveis plasmáticos acima de $200 \mu\text{g mL}^{-1}$ [2]. Esses níveis de paracetamol podem ser alcançados mediante a ingestão de 10 a 20 gramas desse medicamento. Sob, doses maiores, o comprometimento hepático é clinicamente evidente em 100% dos indivíduos, podendo levá-los à morte, caso não haja um tratamento emergencial dos intoxicados.

Em doses terapêuticas normais, o paracetamol é completamente metabolizado sujeitando-se a glicuronização e sulfatação para metabólitos inativos que são eliminados na urina. No entanto, doses maiores produzem um metabólito tóxico e acumulação que provoca a morte de hepatócitos [4].

O mecanismo no qual uma “overdose” de paracetamol acarreta lesão ou necrose hepatocelular envolve sua conversão ao metabólito altamente reativo e tóxico, o *N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina, após as vias metabólicas principais, conjugação com ácido glicurônico e sulfúrico tornarem-se saturadas devido à intensa atividade de metabolização hepática do fármaco. O metabólito tóxico que não sofrer conjugação com grupos sulfidril da glutathiona (GSH) liga-se de forma covalente a macromoléculas celulares, acarretando disfunções dos sistemas enzimáticos e desarranjo estrutural e metabólico do fígado (figura 4) [4,22].

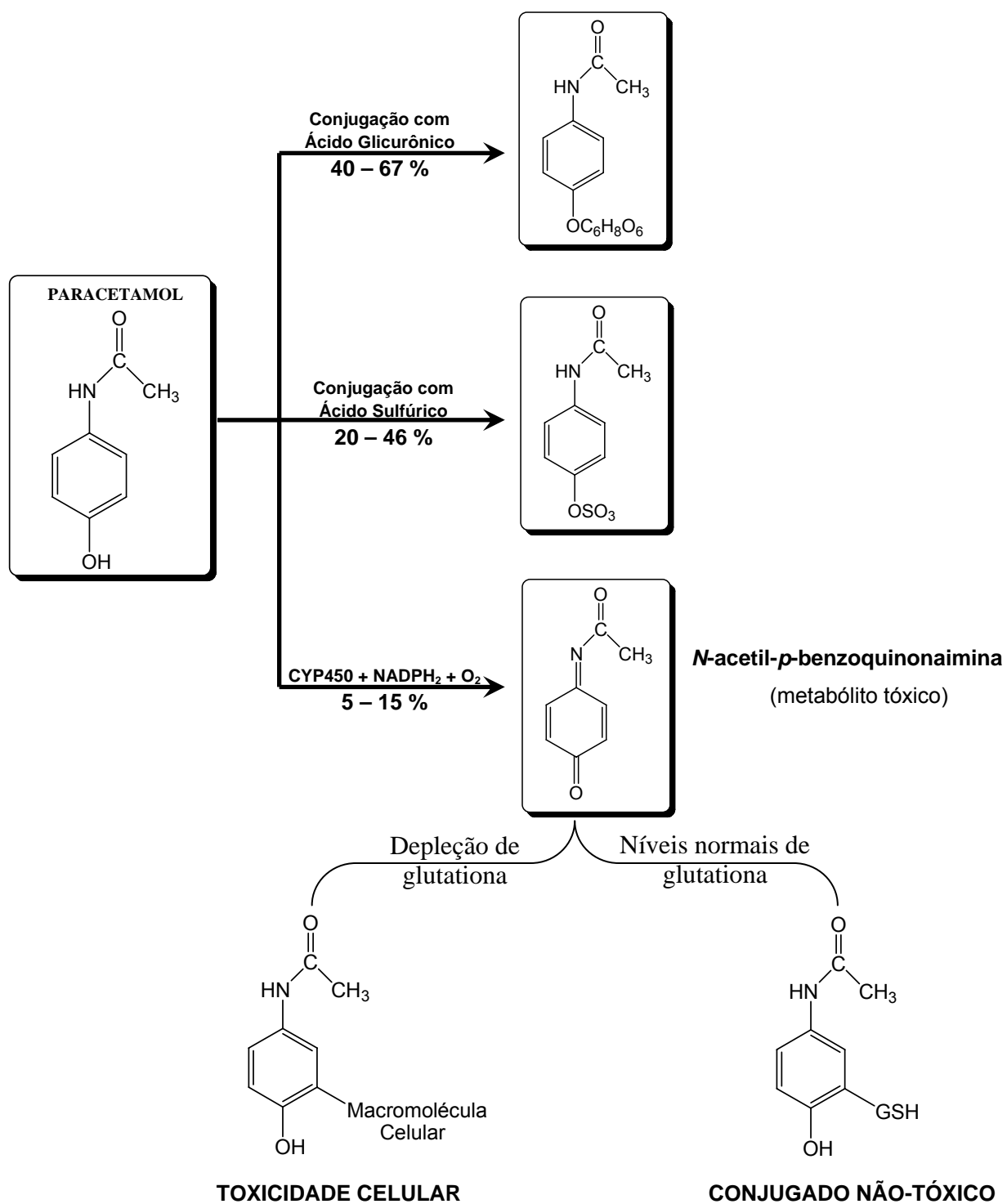


Figura 4. Metabolismo hepático do paracetamol. (Adaptado de: Bertolini *et al.*, 2006 [23], citado por Gonsalves, 2008 [4])

2.1.4. Determinação de Paracetamol

A análise de analgésicos e antipiréticos em produtos farmacêuticos têm-se constituído uns dos principais problemas desde que se iniciou a investigação destes compostos. O maior interesse nestas análises está centrado nos produtos naturais, na necessidade destes compostos em seres humanos e seu emprego na indústria farmacêutica [5].

O desenvolvimento de novos procedimentos para determinação de analgésicos em medicamentos se deve ao fato de seu crescente uso na indústria farmacêutica entre outras, que necessitam de procedimentos rápidos, precisos, de baixo custo, e alta seletividade para a determinação destes fármacos, seja na forma livre ou na presença de outras substâncias, devido ao crescimento exagerado da demanda destes produtos ocasionado pelo crescimento populacional em países em desenvolvimento e o crescimento das doenças relacionadas à terceira idade [5].

A Tabela 2 traz um resumo de alguns procedimentos analíticos desenvolvidos empregando várias técnicas de análise para a determinação de paracetamol. Este levantamento bibliográfico é de grande valia, pois, além de ser uma revisão literária interessante, também servirá como forma de avaliar os parâmetros analíticos alcançados com o procedimento proposto neste trabalho.

Tabela 2. Figuras de mérito da determinação de paracetamol por diferentes técnicas de análise

Método	Faixa Linear (mol L ⁻¹)	LOD (μmol L ⁻¹)	Precisão (R.S.D)	r ²	Ref.
FIA/Espectrofotometria	3,3 x 10 ⁻⁶ – 6,6 x 10 ⁻⁴	1,6	1%	0,999	5
FIA/Espectrofotometria	9,7 x 10 ⁻⁵ – 6,2 x 10 ⁻³	25	<2%	0,999	6
FIA/Amperometria	5,0 x 10 ⁻⁵ – 5,0 x 10 ⁻³	18,9	0,3%	0,999	3
FIA/Quimiluminescência	1,9 x 10 ⁻⁶ – 3,3 x 10 ⁻⁴	1,3	1,1%	0,998	8
SIA/Fluorimetria	4,4 x 10 ⁻⁵ – 5,3 x 10 ⁻⁴	13,2	2,5%	-	10
Espectrofotometria	3,9 x 10 ⁻⁶ – 7,3 x 10 ⁻⁵	1,39	-	0,999	24
Cromatografia Eletrocínética Capilar	1,3 x 10 ⁻⁴ – 1,7 x 10 ⁻³	-	0,42%	0,998	12
Voltametria em Pulso Diferencial	1,0 x 10 ⁻⁶ – 2,0 x 10 ⁻³	0,3	1,9	0,999	13
Voltametria Cíclica	1,2 x 10 ⁻⁴ – 2,5 x 10 ⁻³	69	1,1	0,996	14
Voltametria de Redissolução Adsorviva	1,0 x 10 ⁻⁸ – 2,0 x 10 ⁻⁷	0,01	-	0,998	15

Legenda: LOD = Limite de Detecção; R.S.D = Desvio padrão relativo; r² = Coeficiente de determinação; Ref.= Referência; FIA = Análise por injeção em fluxo; SIA = Análise por injeção seqüencial.

2.1.5. Métodos Oficiais para Determinação de Paracetamol

As metodologias recomendadas pelas Farmacopéias (compêndios oficiais) para o controle da qualidade do paracetamol e de seus produtos são a espectrofotometria no UV/VIS e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção espectrofotométrica ou eletroquímica.

2.2. Reações Químicas Oscilantes

Métodos cinéticos de análise são atualmente considerados como instrumentos altamente eficazes em química analítica, tanto para a determinação cinética de uma única espécie quanto para a determinação cinética simultânea de várias espécies em uma mistura sem prévia separação. O comportamento dinâmico envolvido em vários desses processos químicos caracteriza-se por apresentar uma aparência monótona, entretanto, vários tipos de regimes dinâmicos têm sido explorados nos últimos anos, a fim de caracterizar fenômenos químicos não-lineares no contexto teórico e experimental da cinética química. Estes fenômenos não lineares, conhecido como "reações químicas oscilantes", incluem oscilações periódicas, oscilações de duplo período, quase-periodicidade e caos determinístico, entre outros, conforme a figura 5 [25].

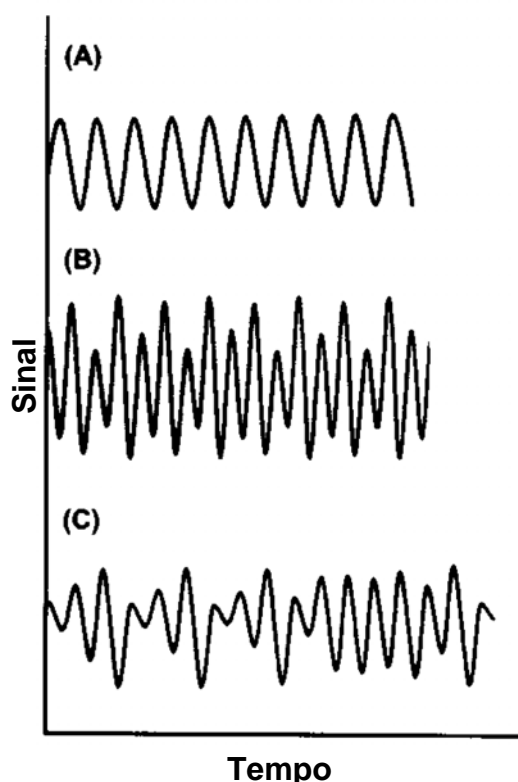


Figura 5. Comportamento dinâmico exibido para vários tipos de oscilação: (A) Oscilações Periódicas; (B) Duplo Período; (C) Regime Caótico.

Reações químicas oscilantes são sistemas complexos que têm sido até agora essencialmente analisados em termos físico-químicos, a fim de elucidar os mecanismos dessas oscilações. Recentemente, a aplicação desses sistemas para a determinação de quantidades traço de substâncias tem-se mostrado bastante interessante em química analítica devido à simplicidade instrumental e alta sensibilidade. Esses estudos ganharam força a partir da descoberta de modelos teóricos propostos a partir de resultados experimentais, a fim de elucidar os complexos mecanismos de reação.

Basicamente, uma reação química é oscilante devido às flutuações de alguns componentes (normalmente uma substância intermediária formada) nos valores de concentração; estas variações são normalmente simples (ou seja, periódicas), não-periódicas ou até mesmo o caos é possível, no entanto, sob determinadas condições reacionais. Estas flutuações são refletidas em mudanças de cores (se as oscilações de algumas espécies exibem cores diferentes), mudanças de pH (variações nas concentrações H^+ ou OH^-), mudanças em potenciais redox, etc [25].

Para que uma reação química apresente oscilações, pelo menos, os seguintes requisitos devem ser satisfeitos: (a) o sistema deverá estar longe do equilíbrio termodinâmico, ou seja, a energia livre Gibbs (ΔG) deve ser grande e negativo; (b) deverá haver pelo menos um processo autocatalítico, e (c) o sistema deverá possuir pelo menos dois estados estáveis sob as condições iniciais [25].

Comportamento complexo expresso na forma de cinética oscilatória é comum em muitos sistemas reacionais mantidos suficientemente afastados do estado de equilíbrio termodinâmico [26].

A experimentação com sistemas químicos oscilantes, do ponto de vista da forma de misturas dos reagentes, pode ser feita, basicamente de duas maneiras; batelada ou em fluxo. No processo em batelada, duas ou mais soluções contendo os reagentes são misturados em um reator dotado de agitação.

O uso de um reator de fluxo contínuo com agitação (RFCA) ou da literatura "Continuous-Flow Stirred-Tank Reactor" (CSTR) é amplamente utilizado para garantir que as reações oscilantes fiquem permanentemente

longe do equilíbrio termodinâmico, sendo então o método mais utilizado para experimentação para este tipo de reação. O uso de um RFCA faz com que as soluções de reagentes sejam continuamente alimentadas ao reator por meio de uma bomba peristáltica ou por um conjunto de seringas impulsionadas conjuntamente por um mesmo sistema propulsor. O volume da solução é mantido constante fazendo-se com que o excesso transborde por uma saída ou ainda retirado pelo uso de uma conexão a uma trompa de vácuo, ou seja, tem-se um sistema aberto de volume constante, com entrada e saída contínua de reagentes e produtos [27]. Utilizando esse sistema, é possível estudar o formato das oscilações por longo tempo, e ainda também analisar como mudanças nas condições experimentais tais como concentração de reagentes ou vazão do reator afetam o fenômeno oscilatório.

Um RFCA pode ser considerado um sistema homogêneo, bem agitado onde massa e energia são constantemente trocadas com o ambiente circundante. Portanto, segundo a equação 1, o balanço de massa inicial para cada reagente deve incluir um termo positivo para a quantidade de reagente que alimenta o reator pelo fluxo e dois termos negativos correspondentes ao consumo de reagente pela reação química e a remoção de reagente no reator por um sistema de retirada.

$$\left(\frac{d[A]}{dt}\right)_{\text{RFCA}} = \left(\frac{d[A]}{dt}\right)_{\text{Entrada}} - \left(\frac{d[A]}{dt}\right)_{\text{Reage}} - \left(\frac{d[A]}{dt}\right)_{\text{Saída}} \quad (\text{Equação 1})$$

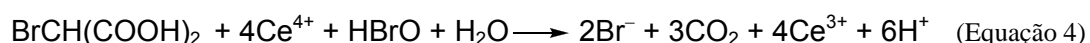
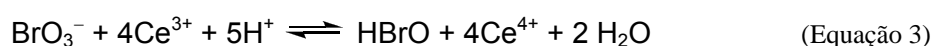
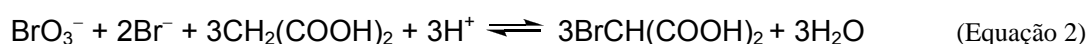
Quando a variação da concentração do reagente com o tempo zero, ou seja, $d[A]/dt = 0$, o estado estacionário é atingido. Desde que as condições externas não se alterem, este estado irá persistir indefinidamente, conseqüentemente o sistema irá oscilar com amplitude e período constante. Na falta de uma realimentação externa, o balanço de massas apenas irá incluir o termo de consumo do reagente pela reação química e as oscilações serão amortecidas [25].

A reação química oscilante denominada Belousov-Zhabotinsky (BZ) em homenagem aos químicos russos Boris Pavlovich Belousov e Anatol M. Zhabotinsky tem sido extensamente estudada e aplicada.

2.2.1. A Reação de Belousov-Zhabotinsky

A reação de Belousov-Zhabotinsky (BZ) tem desempenhado um papel fundamental nas investigações sobre dinâmica complexa em reações químicas, sendo o protótipo mais famoso da família dos osciladores envolvendo bromato. Essa reação envolve a oxidação de uma espécie orgânica (normalmente ácido malônico) por bromato, catalisada por um íon metálico como Ce(III), Mn(II) ou ferroína ($\text{Fe}(\text{phen})_3^{2+}$), em meio contendo ácido sulfúrico. A grande energia livre de Gibbs associada à oxidação de ácido malônico por bromato acidificado é a força motriz da reação. Em termos cinéticos, entretanto, essa reação é bastante lenta e precisa ser catalisada pelo íon metálico. O mecanismo proposto originalmente por Field, Korös e Noyes (FKN) em 1972 [28] tem sido bastante utilizado como modelo básico da reação de BZ. Nesse mecanismo, bromato e ácido malônico são consumidos e ácido bromomalônico e CO_2 são produzidos. A geração de CO_2 em geral ocorre como um subproduto das reações do ácido bromomalônico [26].

O sistema BZ de reações oscilantes pode ser resumido pelas equações 2, 3 e 4 envolvendo três reações globais:



Os processos das equações 2 e 3 são as principais, pois alternadamente controlam a reação BZ resultando em oscilações na concentração da espécie intermediária. O processo da equação 4 é o vínculo entre os dois processos anteriores. No processo 3, os íons bromato, brometo e o ácido malônico reagem para formar o ácido bromomalônico ($\text{BrCH}(\text{COOH})_2$). Quando a concentração de brometo diminui, ficando abaixo do ponto crítico, o controle da reação muda para o processo da equação 3, no qual o Ce^{3+} é oxidado por bromato a Ce^{4+} . O Ce^{4+} é reduzido a Ce^{3+} pelo ácido bromomalônico no

processo 4. Quando uma quantidade suficiente de brometo é formada no processo 4, o controle da reação é devolvido para o processo 2. A reação continua até a concentração de um dos reagentes diminuir, ficando abaixo do nível necessário para sustentar o ciclo [29].

Quando este sistema de reações BZ se inicia, as oscilações com o tempo podem ser verificadas através de um instrumento potenciométrico. A figura 6 apresenta um perfil típico dessas oscilações monitoradas por um potenciômetro. Na região do gráfico onde o potencial é mais elevado o sistema se encontra predominantemente amarelado (diminuição da razão Ce^{3+}/Ce^{4+}) cor característica do elemento cério na sua forma oxidada e corresponde ao final da reação 3. Já na região de menor potencial, o sistema se apresenta incolor (aumento da razão Ce^{3+}/Ce^{4+}) característico da espécie cério(III). Esta região corresponde ao final da reação 4.

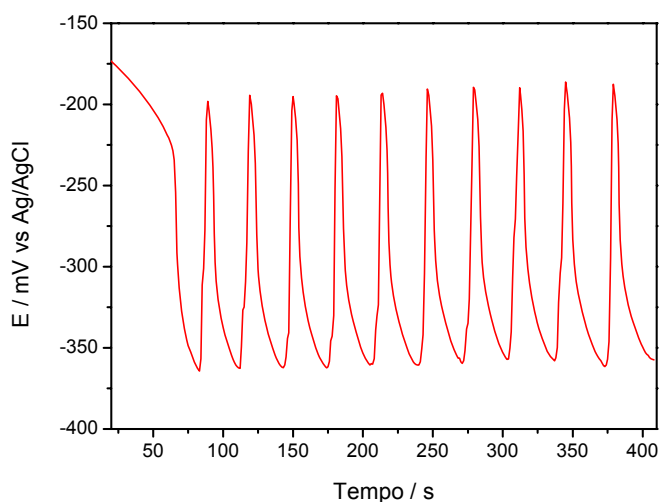


Figura 6. Oscilações periódicas da reação BZ com o tempo.

A observação dessa reação teve início quando Boris Pavlovich Belousov, em 1951, ao tentar simular o ciclo de Krebs em um tubo de ensaio observou pela primeira vez o fenômeno oscilatório numa mistura reacional contendo bromato de potássio, sulfato cérico, ácido cítrico e ácido sulfúrico. Apenas em 1958, houve a publicação de seu trabalho. Apesar de Belousov não ter alcançado de imediato a devida notoriedade pela publicação dos seus resultados, a sua fórmula para a demonstração desse fenômeno percorria a Rússia (0,2 g de $KBrO_3$, 0,16 g de $Ce(SO_4)_2$, 2 g de ácido cítrico, 2 mL de H_2SO_4 1:3 e água suficiente para completar 10 mL). Foi dessa maneira que

essa receita chegou ao conhecimento de Anatol M. Zhabotinsky ao final de 1961 [27].

As primeiras publicações de Zhabotinsky descritas em 1964, ainda em russo, consistiam em um aprofundamento no estudo desse sistema químico. Zhabotinsky substituiu o ácido cítrico pelo ácido malônico, investigou o efeito da adição dos íons Br^- , Ag^+ e Ce^{3+} e propôs as bases mecânicas que explicavam as oscilações observadas. Como consequência disso, denomina-se hoje em dia de reação oscilante Belousov-Zhabotinsky, aos sistemas químicos oscilantes baseados na oxidação de um composto orgânico pelo bromato [27].

Muitos estudos se seguem a estes e o campo das reações oscilantes é hoje uma das áreas que ainda apresenta um número crescente de publicações. Atualmente o estudo da reação BZ para determinações analíticas vem apreciando grande atenção.

2.2.2. Aplicações da Reação BZ em Determinações Analíticas

A reação BZ tem recebido muita atenção durante décadas devido ao seu comportamento cinético pouco comum. Nestes sistemas clássicos BZ, as reações envolvendo Ce^{3+} , Mn^{2+} e $\text{Fe}(\text{phen})_3^{2+}$ como catalisadores têm sido extensivamente investigados e utilizadas em determinações analíticas de espécies orgânicas e inorgânicas, baseando-se na perturbação causada por estas no sistema oscilante.

Vários trabalhos têm sido relatados na literatura descrevendo a determinação de substâncias orgânicas com base no seu efeito na reação de Belousov-Zhabotinsky. Um destes descreve a determinação cinética de vários polifenóis (hidroquinona, catecol, resorcinol, pirogalol e ácido gálico), operando em um reator de fluxo contínuo. A reação é perturbada com quantidades variáveis dos analitos orgânicos, o que resulta em mudanças substanciais na amplitude de oscilação, que são proporcionais à concentração do polifenol [30].

Um método analítico simples e rápido para a determinação de naftilamina foi proposto pela perturbação com diferentes quantidades de naftilamina sobre o clássico sistema oscilante BZ. Os resultados mostram que as alterações na oscilação pela adição do analito no sistema BZ ocasionou

perturbações tanto o período quanto na amplitude de oscilação e foram diretamente proporcionais ao logaritmo da concentração de naftilamina no intervalo de $7,08 \times 10^{-5}$ a $7,08 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ para o período e $7,08 \times 10^{-5}$ a $1,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ para a amplitude [31].

Para determinações de espécies inorgânicas, um método altamente sensível para a análise de traço de íons metálicos de transição pela utilização do íon sulfeto no sistema oscilante BZ foi proposto [32]. A utilização de sulfeto aumentou fortemente a sensibilidade da reação BZ para os íons metálicos de transição, tais como, Ag⁺, Pb²⁺, Hg²⁺, Cd²⁺, Cu²⁺, e Bi³⁺. O mecanismo de ação deste íon sulfeto no sistema BZ ainda não está esclarecido. Os resultados mostraram que a taxa de variação do período oscilante é diretamente proporcional ao logaritmo negativo da concentração dos íons metálicos. O limite de detecção foi de 10^{-12} mol L⁻¹.

Recentemente, a reação oscilante catalisada por complexos macrocíclicos de Cu(II) e Ni(II) tem recebido atenção cada vez maior, uma vez que tem características únicas, já que a cinética de ambos complexos como catalisadores são diferentes do sistema clássico BZ. Um exemplo dessas características únicas é a presença de um extenso sistema π no ligante macrocíclico, o que garante uma elevada taxa para reações envolvendo transferência de elétrons em etapas individuais do processo oscilante [33]. O resultado desta característica é a vulnerabilidade as perturbações externas. Nesse sentido um novo método analítico para a determinação de pirogalol, pela perturbação causada por diferentes quantidades de pirogalol em um novo sistema oscilante é relatado [32]. Este novo sistema oscilante BZ envolve um complexo macrocíclico [CuL](ClO₄)₂ como catalisador e ácido málico como substrato. O ligante L no complexo é 5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraaza-ciclotetradeca-4,11-dieno. Os resultados experimentais mostram que a mudança na amplitude da oscilação potenciométrica é diretamente proporcional ao logaritmo da concentração de pirogalol no intervalo $1,5 \times 10^{-6}$ a 1×10^{-4} mol L⁻¹, com um coeficiente de correlação de 0,9959. As tabelas 3 e 4 resumem a determinação de várias substâncias orgânicas e íons pela reação BZ.

Tabela 3. Figuras de mérito da determinação de substâncias orgânicas pela reação BZ

Substância	Faixa Linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Precisão (R.S.D)	r^2	Ref.
Hidroquinona	0,6–6,0	0,08	1,1%	0,995	30
Catecol	0,3–6,0	0,05	1,1%	0,994	30
Resorcinol	0,3–3,0	0,16	4,4%	0,996	30
Pirolagalol	0,3–4,5	0,08	1,6%	0,994	30
Ácido Gálico	0,3–5,5	0,05	1,7%	0,998	30
Ácido Ascórbico	3,5 – 470	1,5	0,57%	0,998	29
Ácido Úrico	20 – 500	3,28	3,59	0,999	34
Naftilamina	1,05 – 7,06	$5,64 \times 10^{-3}$	-	0,995	31

Legenda: LOD = Limite de Detecção; R.S.D = Desvio padrão relativo; r^2 = Coeficiente de determinação; Ref.= Referência

Tabela 4. Figuras de mérito da determinação de íons pela reação BZ

Substância	Faixa Linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Precisão (R.S.D)	r^2	Ref.
Ag^+	$8,11 \times 10^{-6} - 8,11 \times 10^{-4}$	$8,11 \times 10^{-6}$	0,99%	-	32
Bi^{3+}	$3,16 \times 10^{-5} - 1,00 \times 10^{-4}$	$3,16 \times 10^{-5}$	0,99%	-	32
Cd^{2+}	$8,76 \times 10^{-6} - 3,47 \times 10^{-4}$	$8,76 \times 10^{-6}$	0,99%	-	32
Cu^{2+}	$8,91 \times 10^{-6} - 8,91 \times 10^{-4}$	$8,91 \times 10^{-6}$	0,99%	-	32
Hg^{2+}	$8,13 \times 10^{-6} - 8,13 \times 10^{-4}$	$8,13 \times 10^{-6}$	0,99%	-	32
Pb^{2+}	$1,74 \times 10^{-5} - 8,70 \times 10^{-3}$	$1,74 \times 10^{-5}$	0,99%	-	32
As^{3+}	1,99 – 127	2,00	7,1%	0,998	35
In^{3+}	0,498 – 3,85	0,498	-	0,998	36

Legenda: LOD = Limite de Detecção; R.S.D = Desvio padrão relativo; r^2 = Coeficiente de determinação; Ref.= Referência

2.2.3. Aplicações de Reações Oscilantes para Determinação de Paracetamol

A determinação de paracetamol pela reação química oscilante Belousov-Zhabotinsky não é relatada na literatura. Entretanto existem dois trabalhos que destacam a determinação dessa substância utilizando outras reações químicas oscilantes, como é o caso da reação de Bray–Liebhafsky e o sistema oscilatório formado por H_2O_2 – NaSCN – CuSO_4 .

Um novo procedimento para determinação cinética de paracetamol em produtos farmacêuticos é proposto [17]. O método é baseado no monitoramento potenciométrico das perturbações da concentração de paracetamol na reação Bray-Liebhafsky, próximo ao ponto de bifurcação desse sistema. A resposta do sistema para as perturbações por diferentes concentrações de paracetamol foi monitorada por um eletrodo de platina. O método proposto baseia-se na relação linear entre a mudança de potencial com o logaritmo da quantidade de paracetamol adicionada ao sistema. A relação é linear no intervalo 0,0085 a 1,5 μmol . A sensibilidade e a precisão do método proposto foram de 0,0027 μmol (limite de detecção) e de 2,4% (R.S.D).

A aplicação de reações oscilantes para a análise de amostras reais de paracetamol pela técnica de perturbação do pulso pelo analito é relatado [16]. A reação envolve a oscilação do sistema H_2O_2 – NaSCN – CuSO_4 em meio alcalino. Este sistema foi utilizado para a determinação de paracetamol em amostras farmacêuticas. O método baseou-se na relação linear entre a perturbação causada pelo paracetamol e o período do sistema oscilatório. A relação foi linear no intervalo de 0,5 a 6,0 μmol com desvio padrão relativo menor que 5%.

2.2.4. Perturbação do Pulso pelo Analito

Determinações analíticas baseadas na reação oscilante de BZ em sistemas abertos tinham a necessidade de se iniciar o sistema oscilante antes de cada nova determinação. No entanto, a perturbação de pulso pelo analito (APP), técnica recentemente introduzida, tem aberto novos horizontes para determinações quantitativas baseadas nestes sistemas dinâmicos. Esta técnica combinada à experimentação em fluxo permite que oscilações regulares sejam rapidamente restauradas após cada perturbação, com um microvolume do analito; isto viabiliza muitas determinações usando o mesmo sistema oscilante, de maneira simples e rápida, fazendo com que esta técnica apresente um elevado potencial prático [25].

A figura 7 apresenta um perfil das oscilações da reação BZ perturbadas com quantidades de paracetamol. Percebe-se claramente que as oscilações são restauradas após cada injeção de paracetamol. Dessa maneira, pode-se fazer uso desse sistema para várias determinações com quantidades variáveis de paracetamol. Esta técnica também pode ser aplicada para estudo de repetibilidade, utilizando o mesmo sistema oscilante, como é o caso da figura 7.

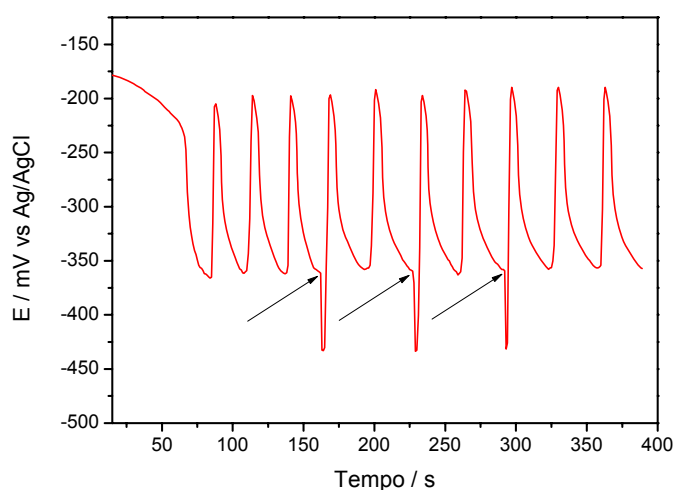


Figura 7. Gráfico de potencial versus tempo na presença de paracetamol. As setas indicam os tempos em que as oscilações foram perturbadas.

2.3. Potenciometria

A potenciometria é uma técnica bem conhecida que se baseia na medida do potencial de células eletroquímicas, sem o consumo apreciável de corrente [37], utilizando-se para isto sistemas eletrônicos de alta resistência de entrada.

A base da potenciometria foi estabelecida por Nernst, em 1888, descrevendo a origem do potencial de eletrodo entre um metal e uma solução contendo íons deste metal, e o potencial redox entre um metal inerte e uma solução contendo um sistema redox. No início do século XX era grande a necessidade de quantificar o grau de acidez de substâncias, o que fez com que houvesse uma corrida para a pesquisa nesta área. O primeiro sensor potenciométrico usado para medir a acidez de uma solução aquosa foi o eletrodo de hidrogênio, proposto por Nernst em 1897, mas que devido à sua complexidade não apresentava finalidade prática.

Em 1906, Cremer desenvolveu o eletrodo de vidro para as medidas de acidez, sendo posteriormente aperfeiçoado por Haber e Klemensiewicz. No entanto, havia dois problemas a serem superados nessas medidas: definir as unidades e melhorar a instrumentação de modo a ter uma leitura mais reprodutível. Curiosamente, o aperfeiçoamento tecnológico do eletrodo de vidro se originou na comunidade acadêmica, enquanto que a fundamentação teórica sobre as unidades de medida de acidez surgiu da indústria. Sørensen, trabalhando para a cervejaria Carlsberg, foi quem propôs a escala de pH devido à necessidade de definir a influência da acidez sobre uma série de reações enzimáticas. Quase ao mesmo tempo, as empresas Beckman e Radiometer comercializaram, o primeiro medidor de pH em 1935, provavelmente, inspiradas no trabalho pioneiro de Elder e Wright sobre medidas de pH com eletrodo de vidro e potenciômetro de tubo à vácuo. Assim, a cooperação entre indústria e academia contribuiu para o desenvolvimento da potenciometria, tornando-a uma técnica consagrada e focada na medida de pH [38].

A definição da técnica potenciométrica pode ser resumida como o conjunto de métodos instrumentais que visam à determinação de

concentrações e atividades de espécies iônicas em solução. Essa determinação é realizada utilizando-se medidas de diferenças de potenciais (E) entre dois eletrodos. Um destes eletrodos é o de referência e o outro é chamado de indicador, sendo ambos imersos na solução em estudo. O potencial do eletrodo indicador é dependente da concentração do íon cuja atividade deve ser determinada. A obtenção do potencial desse indicador é conseguida combinando-o com o eletrodo de referência, o que resulta em uma pilha cuja força eletromotriz (E) pode ser medida. O potencial de uma célula eletroquímica reversível está diretamente relacionado com a atividade dos íons envolvidos na reação da célula, pela equação de Nernst (equação 5):

$$E = E^{\circ} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{red}}{a_{oxi}} \quad (\text{Equação 5})$$

Onde, E° é o potencial-padrão do eletrodo, que depende do íon em questão e da temperatura; R é a constante universal dos gases; T é a temperatura absoluta; n o número de mol de elétrons envolvidos; \ln é o logaritmo neperiano; F é a constante de Faraday, a_{red} é a atividade da espécie que sofreu redução e a_{oxi} a atividade de espécie que oxidou.

Esta equação fornece uma relação simples entre o potencial relativo de um eletrodo e as atividades das espécies iônicas correspondentes em solução. Desta forma, a medida do potencial de um eletrodo reversível permite calcular a atividade de um componente da solução [38].

Entre as vantagens da potenciometria incluem-se: simplicidade, rapidez, precisão e facilidade de automação e controle por microcomputadores possibilitando o armazenamento de maior quantidade de dados gerados nas análises. O equipamento requerido para os métodos potenciométricos é simples e de baixo custo. Os principais componentes da potenciometria são os eletrodos, pois são os responsáveis pela conversão da atividade iônica em potencial de cela.

2.4. Análise em Fluxo Contínuo

A Análise em Fluxo Contínuo é um sistema segmentado com aspiração de amostras-teste ou reagentes, utilizando uma bomba peristáltica como unidade propulsora. Este tipo de análise contribui para minimizar erros devido à contaminação da amostra, admissão de reagentes, seleção de volumes por recipientes volumétricos mal aferidos, práticas incorretas dos laboratoristas, entre outras. Nestes sistemas, a amostra líquida é bombeada juntamente com os reagentes confluentes através de tubulações finas [39].

A designação de Análise por Injeção em Fluxo, “Flow Injection Analysis” (FIA) foi proposta em 1975 por Ruzicka e Hansen [40], quando utilizaram seringa hipodérmica para injetar amostras em um circuito hidráulico que conduzia a um detector. Naturalmente, a altura e a forma dos picos registrados através de tal modo de introdução da amostra, sofrem certa influência da velocidade e da uniformidade da injeção. Por essa razão, durante a evolução da Análise por Injeção em Fluxo, a injeção manual com seringa cedeu lugar a outras formas de introdução de amostras (e reagentes) que apresentaram repetibilidade maior por serem menos dependentes do operador [41].

Os sistemas FIA constituem um poderoso aliado para o gerenciamento e automação de procedimentos analíticos, e envolve a injeção rápida de uma amostra em um fluxo contínuo de carregador não-segmentado. Uma ou mais soluções contendo reagentes confluem continuamente com o carregador, anteriormente à detecção. A zona de amostra injetada sofre dispersão, sendo misturada com as soluções carregadora e reagente. O produto resultante é transportado em direção a um detector no qual ocorrerão as medidas e, daí então, para o descarte [42]. Durante o transporte, a zona de amostra pode receber reagentes, sofrer reações químicas, passar por etapas de separação, pré-concentração ou diluição, tamponação e extração.

Os sistemas FIA caracterizam-se por elevadas freqüências analíticas (60 a 300 determinações por hora), excelentes exatidão e precisão, baixo consumo de reagentes e amostras, tempo de resposta de 3 a 60 s, baixo custo de investimentos e manutenção [43]. Entretanto, a simplicidade operacional e a

versatilidade, tanto na concepção dos diagramas quanto na facilidade de acoplamento a diferentes sistemas de detecção, foram as características que mais contribuíram para a sua aceitação.

A automação de técnicas de injeção em fluxo é particularmente atraente devido ao largo campo de aplicações, podendo ser aplicada, por exemplo, na determinação de manganês em plantas [42], em determinações enzimáticas [43], na indústria farmacêutica [41, 44], entre outras.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O presente trabalho teve por objetivo o desenvolvimento de um procedimento analítico alternativo para determinação de paracetamol em formulações farmacêuticas utilizando como princípio o seu efeito perturbatório na oscilação da reação de Belousov-Zhabotinsky

3.2. Objetivos Específicos

- Desenvolver um sistema em fluxo contínuo para monitoramento potenciométrico da reação química oscilante de Belousov-Zhabotinsky;
- Determinar paracetamol em formulações farmacêuticas através do sistema proposto;
- Comparar os resultados obtidos com os compêndios oficiais para análise de paracetamol

PARTE
EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Montagem do Sistema

Foi montado um sistema com uma cela contendo eletrodos para o monitoramento da reação BZ e determinação de paracetamol (figura 8). Para a construção da cela foi utilizado um recipiente com parede dupla, possibilitando a circulação de água com temperatura controlada, para a termostatização da solução. Dentro deste recipiente foi colocada uma cela de reação (recipiente de vidro pequeno com um volume aproximado de 50 mL). Tanto o recipiente quanto a cela possuem tampas de acrílico. A tampa do recipiente de vidro possui dois furos, um para a cela e outro para o termômetro. A tampa da cela, por sua vez, possui 8 furos: dois para os eletrodos, quatro para os tubos de polietileno que transportam os reagentes, um para retirar o excesso de solução também através de tubo de polietileno e um para a micropipeta manual que viabiliza a injeção de paracetamol (figura 9).

Foram utilizados dois eletrodos para detecção, um de referência de prata-cloreto de prata com dupla junção, da marca Orion modelo 90020, tendo o compartimento externo preenchido com uma solução de KNO_3 10% m/v, para evitar o contato dos íons Cl^- com a solução sob análise e outro de platina da marca Beckman. Os eletrodos foram acoplados a um potenciômetro Tecnopar, modelo mPA210. Detalhes da construção das tampas do recipiente e da cela são mostrados na figura 9. A cela utilizada pode ser visualizada na figura 10.

Um banho termostatizado marca Typ Frigomix B foi utilizado para controle da temperatura reacional. O transporte dos reagentes pelos capilares de polietileno foi realizado com o auxílio de uma bomba peristáltica Izmatec, com 8 canais e tubos de bombeamento de tygon[®]. Na ponta dos capilares de polietileno foram adaptados capilares de vidro. Um agitador magnético da marca Corning, modelo PC-320 foi empregado para a homogeneização do meio reacional. A aquisição de dados foi realizada através do programa computacional comercial ASPM (Advanced Serial Port Monitor), desenvolvido pela AGG Software, e a visualização dos dados em tempo real foi feita com um programa desenvolvido em Quick-Basic. O sistema usado pode ser visto na

figura 11. O esquema do sistema completo utilizado na determinação de paracetamol é mostrado na figura 12.

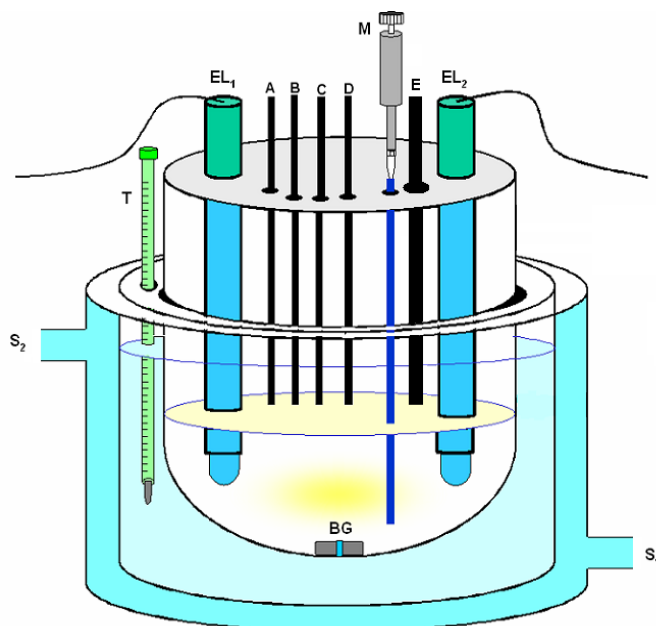


Figura 8. Esquema da cela com os eletrodos para a determinação de paracetamol. EL₁, eletrodo de platina; EL₂, eletrodo de referência de Ag/AgCl com dupla junção; A, B, C e D, tubos capilares para introdução das soluções de KBrO₃, Ce(SO₄)₂, CH₂(COOH)₂ e H₂SO₄, respectivamente; M, micropipeta; E, tubo capilar para retirada do excesso de solução T, termômetro eletrônico; S₁ e S₂, entrada e saída de água, respectivamente; BG, barra magnética.

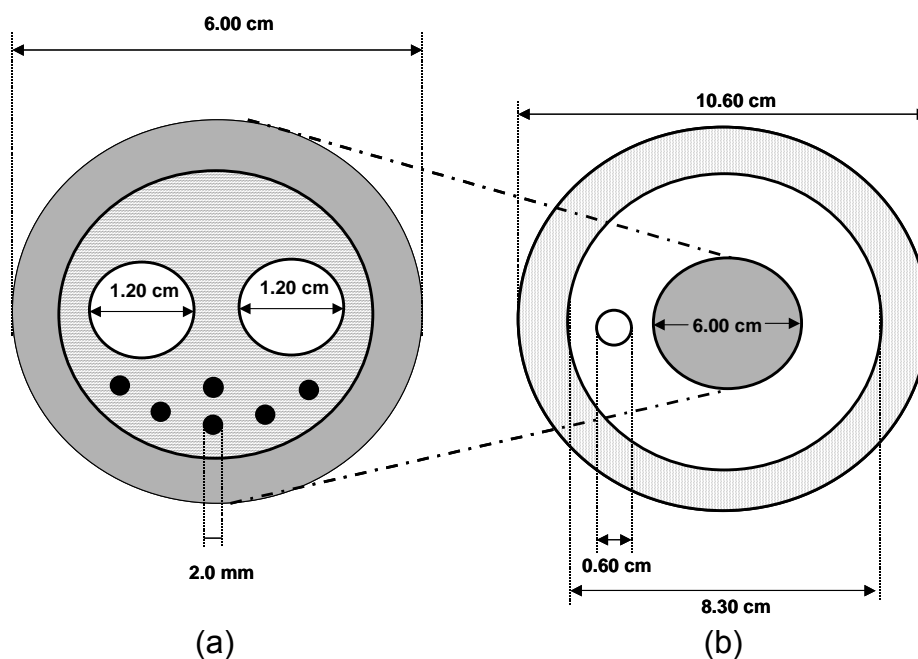


Figura 9. Detalhes da construção das tampas do recipiente (b) e da cela (a).



Figura 10. Cella utilizada para determinação de paracetamol.

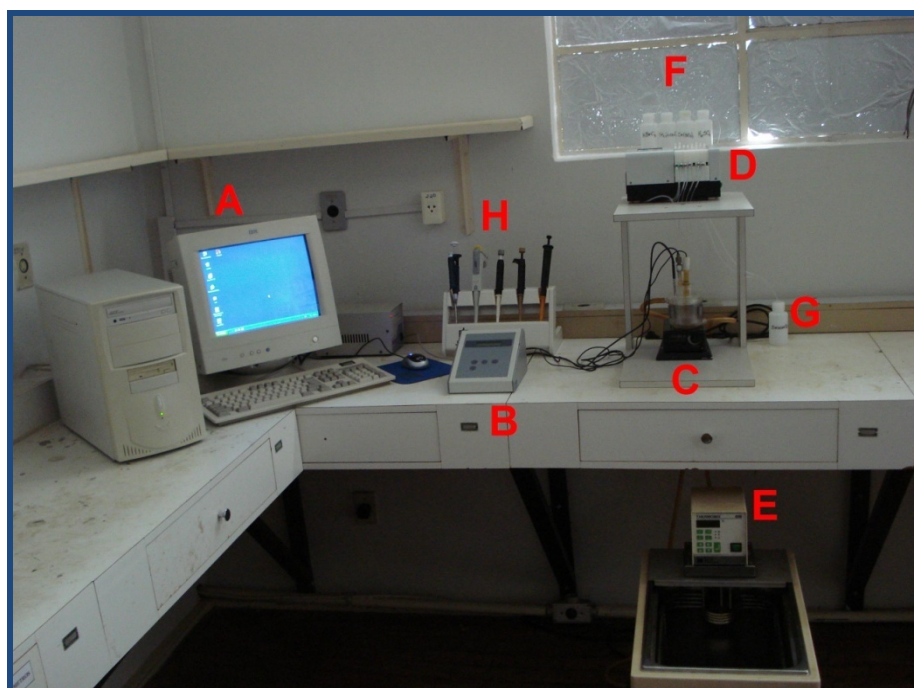


Figura 11. Sistema empregado para o monitoramento do sinal da reação oscilante. A, computador utilizado na aquisição de dados; B, potenciômetro; C, cela reacional; D, bomba peristáltica; E, banho termostático; F, Soluções de reagentes; G, Descarte; H, Micropipetas.

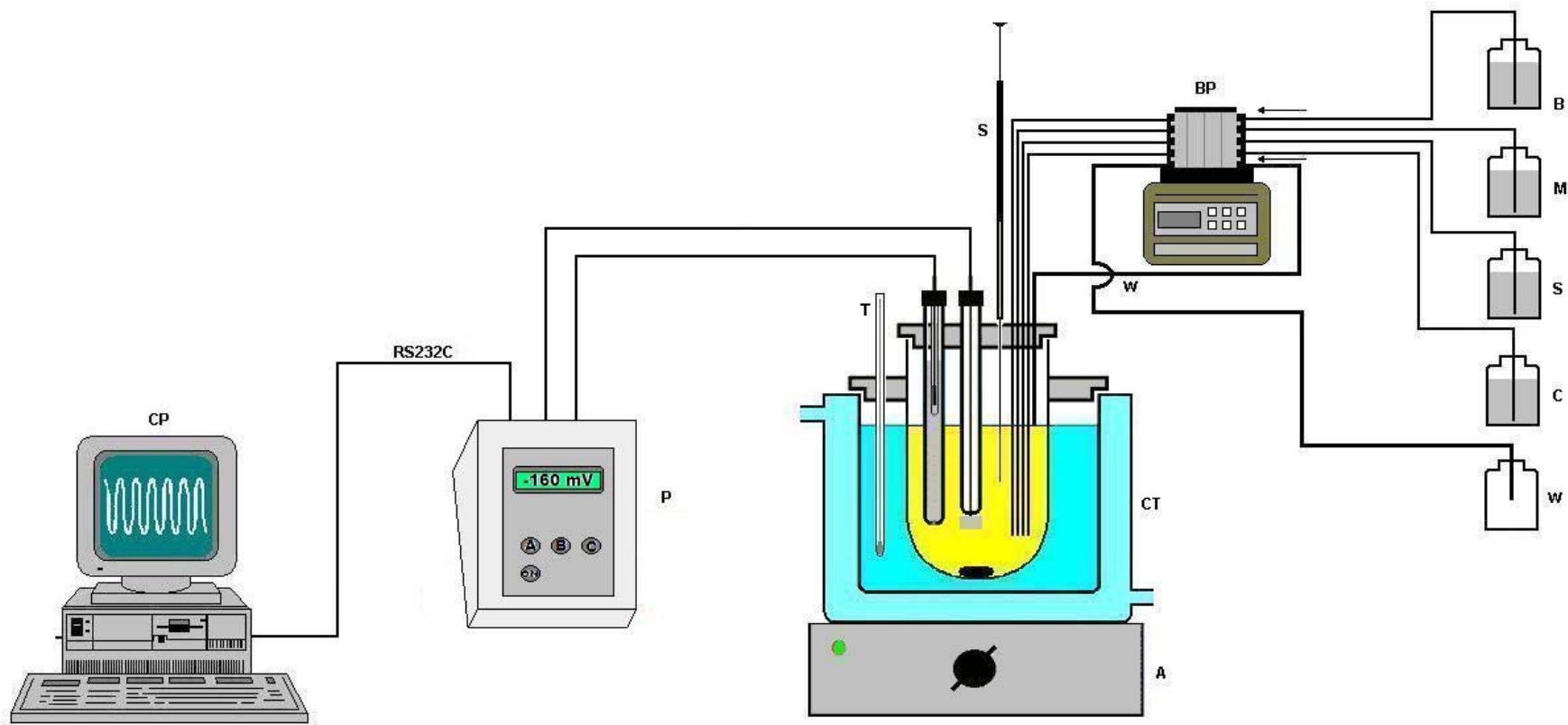


Figura 12. Esquema do sistema completo. Legenda: CP, Microcomputador; P, Potenciômetro; CT, Cella Potenciométrica; A, Agitador; S, Amosta; T, Termômetro Eletrônico; BP, Bomba Peristáltica; W, Descarte; B, M, S, C, Soluções de reagentes: Bromato de sódio, Ácido Malônico, Ácido Sulfúrico, Sulfato de Cério IV, respectivamente.

4.2. Aquisição de Dados

O sistema utilizado para aquisição de dados constitui de um microcomputador interfaceado ao medidor de pH, via interface serial padrão RS232C (figura 13).



Figura 13. Sistema utilizado no processo de aquisição de dados.

O programa comercial ASPM (“Advanced Serial Port Monitor”), desenvolvido pela AGG Software, faz a aquisição dos dados, arquivando-os no formato ASCII. Na figura 14 é apresentada a tela principal. A coluna de dados a esquerda na tela principal compreende os valores de potenciais registrados e a coluna de dados a direita aos valores de temperatura. A aquisição é realizada no intervalo de um segundo para cada valor registrado (1ponto/segundo). Um programa auxiliar desenvolvido em Quick-Basic lê o arquivo de dados seqüencialmente e apresenta o gráfico da oscilação na tela do microcomputador em tempo real (figura 15).

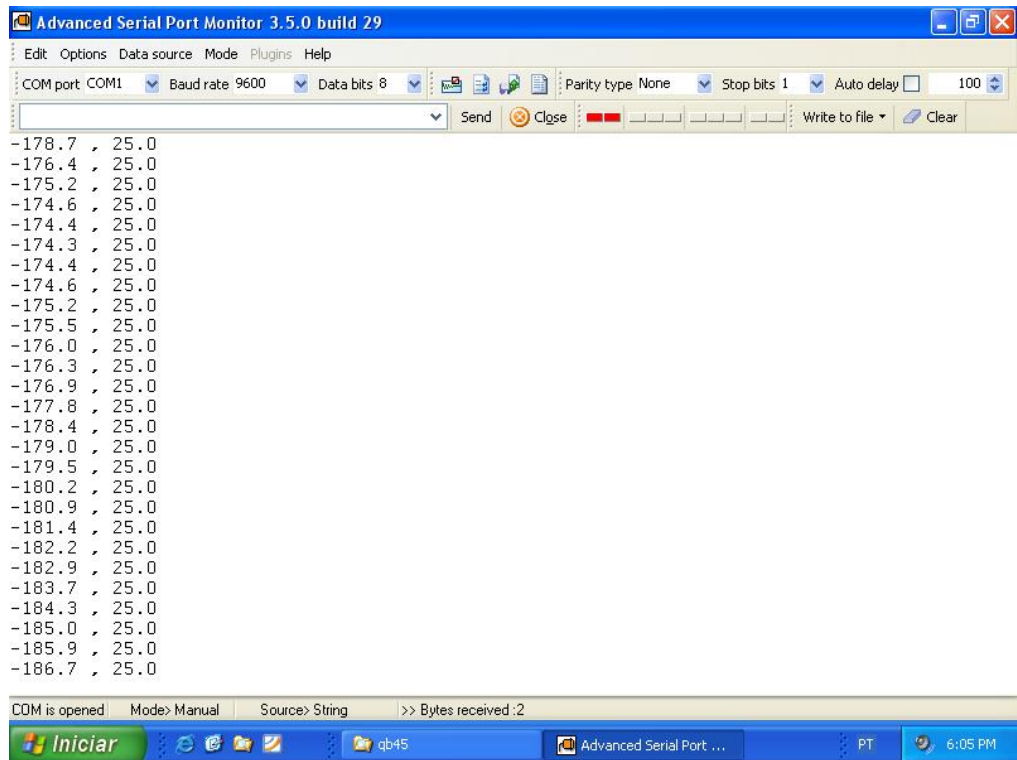


Figura 14. Tela principal do programa comercial ASPM durante a aquisição de dados.

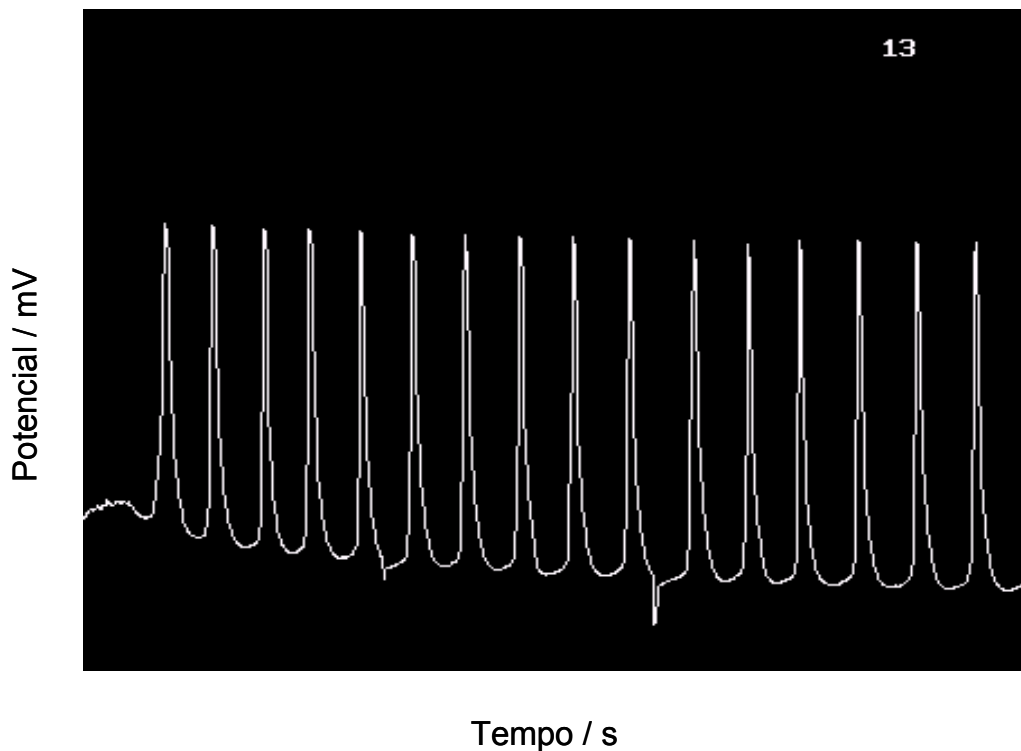


Figura 15. Gráfico da oscilação em tempo real.

4.3. Preparo das Soluções

Todos os reagentes utilizados na realização deste trabalho foram de grau analítico, não tendo sido submetidos a qualquer tratamento adicional. A única exceção foi o sal de bromato de potássio que foi seco em estufa a 120 °C e deixado esfriar em dessecador. As soluções foram preparadas em ácido sulfúrico 1 mol L⁻¹. Toda a vidraria e os frascos de polietileno utilizados para armazenamento das soluções foram devidamente limpos com detergente, água, água destilada, água deionizada e foram deixados em ácido nítrico 10% (m/v) durante 24 horas e posteriormente lavados com água deionizada.

4.3.1. Solução de Ácido Sulfúrico 1,0 mol L⁻¹

Foram medidos 111 mL de solução de H₂SO₄ (Vetec) e adicionados cuidadosamente em água deionizada. Após o resfriamento da solução, transferiu-se para um balão volumétrico de 2000 mL e completou-se o volume com água deionizada. Esta solução foi utilizada no preparo das demais soluções.

4.3.2. Solução de Bromato de Potássio 0,35 mol L⁻¹

Foram pesados 29,2270 g de KBrO₃ (Nuclear) dissolvendo-se em ácido sulfúrico 1 mol L⁻¹ sob agitação constante. Em seguida transferiu-se a solução para um balão volumétrico de 500 mL, completando-se o volume com a solução de ácido sulfúrico 1 mol L⁻¹. As demais soluções foram preparadas a partir da diluição desta solução estoque.

4.3.3. Solução de Ácido Malônico 0,80 mol L⁻¹

Foram pesados 41,6128 g de CH₂(COOH)₂ (Vetec) e dissolvidos em ácido sulfúrico 1 mol L⁻¹. Transferiu-se a solução para um balão volumétrico de

500 mL e completou-se o volume com a solução ácida. As demais soluções foram preparadas a partir desta solução estoque.

4.3.4. Solução de Sulfato de Cério(IV) 0,10 mol L⁻¹

Foram pesados 4,0400 g de Ce(SO₄)₂·4 H₂O (Vetec) e dissolvidos em ácido sulfúrico 1 mol L⁻¹, sob agitação constante. Em seguida, a solução foi cuidadosamente transferida para um balão volumétrico de 100 mL e completada com solução de ácido sulfúrico.

4.3.5. Solução de Sulfato de Cério(IV) 0,04 mol L⁻¹

Foram medidos 80 mL da solução de sulfato de cério (IV) 0,100 mol L⁻¹ e transferidos para um balão de 200 mL. Este foi completado com solução de ácido sulfúrico 1 mol L⁻¹. As demais soluções foram preparadas a partir da diluição desta solução estoque.

4.3.6. Solução de Ácido Nítrico a 5% (m/v)

Foram medidos 33 mL de solução de HNO₃ 65% (Merck) e adicionados cuidadosamente em água deionizada. Transferiu-se a solução para um balão volumétrico de 500 mL e completou-se o volume com água deionizada. Esta solução foi usada para limpeza dos tubos de polietileno e tygon[®] após cada experimento realizado.

4.3.7. Solução de Paracetamol 5 x 10⁻² mol L⁻¹

Foram pesados 0,7558 g de C₈H₉NO₂ 99,5% fornecido pelo laboratório de manipulação Saint Charbel em Viçosa-MG (certificado de análise do controle de qualidade em anexo) e adicionada água deionizada sob agitação constante. Transferiu-se a solução para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com água deionizada. Esta solução foi armazenada em

frasco âmbar e ao abrigo da luz As demais soluções para construção da curva analítica foram preparadas pela diluição dessa solução estoque.

4.4. Procedimento Geral

O sistema mostrado na figura 11 foi empregado para o monitoramento do sinal da reação oscilante e determinação de paracetamol. No início do processo, os eletrodos do potenciômetro foram fixos na tampa da cela. Os reagentes foram adicionados continuamente na cela de reação, empregando-se uma bomba peristáltica e tubos capilares de polietileno até atingir um volume máximo de 27 mL. A partir desse momento, a vazão total das soluções dos reagentes foi fixada em $1,8 \text{ mL min}^{-1}$ e o programa computacional foi acionado para a aquisição dos dados. Após cerca de 20 minutos, o processo foi interrompido. Durante este período de aquisição dos dados, o programa auxiliar construiu o gráfico de tempo versus potencial da reação, como mostrado na figura 15. O excesso da solução na cela reacional foi retirado pela mesma bomba peristáltica na vazão de $1,8 \text{ mL min}^{-1}$.

Para otimização do sinal potenciométrico da reação BZ, foi realizado um estudo univariado das concentrações de ácido sulfúrico, ácido malônico, sulfato de cério(IV), bromato de potássio, temperatura e vazão dos reagentes.

Na determinação de paracetamol, após as condições otimizadas, uma micropipeta de $100 \mu\text{L}$ foi utilizada para a introdução da amostra na cela da figura 8. Um tubo capilar flexível de polietileno foi adaptado à ponteira da micropipeta, de forma a introduzir a amostra no interior da solução.

Os resultados na determinação de paracetamol pela reação BZ foram comparados a outras metodologias de análise desse composto descrito na literatura. A validação da técnica foi realizada aplicando o sistema proposto em amostras de medicamentos contendo o paracetamol como princípio ativo. Os resultados dessas análises foram comparados também aos obtidos pela metodologia oficial fornecida pela Farmacopéia Brasileira.

4.5. Amostras Seleccionadas

O paracetamol foi determinado em formulações farmacêuticas sólidas (tabletes orais e comprimidos) adquiridas em drogarias de Viçosa-MG. Foram selecionados medicamentos similares e genéricos, todos contendo o paracetamol como princípio ativo. Os tabletes orais utilizados foram: Paracetamol Genérico Medley (genérico) de 750 mg e 500 mg. Os comprimidos foram Resfedril (similar) e Gripeol (similar), ambos de 400 mg.

4.5.1. Preparo de Amostras

Para a determinação de paracetamol utilizando a metodologia proposta, 50 mg ($\pm 0,0001$ g) de cada amostra após maceração e homogeneização foram pesadas e dissolvidas em água deionizada sob agitação constante. As amostras dissolvidas foram filtradas e todo o volume foi transferido a um balão volumétrico de 500 mL e o volume final ajustado com água deionizada. Para a amostra de paracetamol 750 mg, 50 mL de solução do balão de 500 mL foram medidos e transferidos para um balão de 100 mL e completado o volume com água deionizada.

Para a determinação de paracetamol por espectrofotometria no ultravioleta foi utilizado a metodologia fornecida pela Farmacopéia Brasileira 1977 3ª edição, descrita no item 4.5.2.

4.5.2. Farmacopéia Brasileira (1977)

A Farmacopéia Brasileira (3ª Edição, 1977) preconiza para o doseamento de paracetamol em amostras sólidas (comprimidos e tabletes orais) a espectrofotometria de absorção molecular na região do ultravioleta. O procedimento detalhado para amostras líquidas (soluções orais), no entanto não é descrito.

Procedimento para amostras sólidas: pesar cuidadosamente 0,1200 g ($\pm 0,0001$) da amostra real, dissolver em 10 mL de metanol e diluir com água

destilada ao volume final de 500 mL. Transferir 5 mL desta solução a um balão volumétrico de 100 mL, completando novamente o volume com água destilada. Preparar um padrão de referência de paracetamol numa concentração de 12,00 mg L⁻¹ no mesmo meio e da mesma forma da amostra real e determinar as absorvâncias empregando cubetas de quartzo de 1 cm de percurso óptico em 244 nm, usando água destilada como branco. A quantidade do analito (em mg) na massa pesada de amostra real é então obtida por meio da Equação 6.

$$M_{\text{analito}} = 10 \cdot C \cdot (A_m / A_p) \quad (\text{Equação 6})$$

Onde C é a concentração da solução padrão (em mg L⁻¹) e A_m e A_p as absorvâncias das soluções da amostra real e padrão, respectivamente.

Entretanto a análise de paracetamol por esta metodologia foi realizada utilizando uma curva analítica usando um padrão de referência dessa substância. O preparo da curva seguiu o procedimento acima para várias concentrações de paracetamol: 2,4; 4,8; 7,2; 9,6; 12,0; 14,4 e 16,8 mg L⁻¹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No sistema em linha que utiliza a reação oscilante Belousov-Zhabotinsky devem ser estudadas algumas variáveis, como as concentrações dos reagentes envolvidos, a temperatura do meio reacional e a taxa de fluxo do sistema, de forma a otimizar o sinal potenciométrico para se obter um perfil oscilatório em que a amplitude e o período de oscilação da reação não variem com o tempo, ou seja, mantenham-se constantes durante toda a análise. Além disso, a otimização das variáveis também tem como finalidade gerar perfis oscilatórios de máxima amplitude para o sistema em estudo, como é o caso da figura 6. A grande vantagem em trabalhar com perfis desse tipo é a possibilidade de utilizar e estudar esses sistemas por um longo período de tempo evitando que as oscilações fiquem amortecidas.

O período de oscilação da reação também deve ser considerado e estudado. Altos valores devem ser evitados, devido ao maior consumo de reagentes e tempo de análise. Por outro lado, baixos valores podem dificultar a análise devido à proximidade dos ciclos oscilatórios. Para este estudo foram considerados valores intermediários de período de oscilação. Após estes estudos, foram analisadas as perturbações causadas por quantidades crescentes de paracetamol no padrão de oscilação do sistema. O estudo da aplicabilidade da metodologia proposta à determinação de paracetamol em amostras de medicamentos foi realizado e os resultados comparados a metodologias oficiais de análise. O provável mecanismo de ação do paracetamol no sistema de reações oscilantes também foi discutido.

5.1. Cálculo da Amplitude e do Período no Gráfico das Oscilações

Uma oscilação típica é mostrada na figura 16. Os pontos indicados nesta figura foram utilizados para auxiliar no cálculo da amplitude e do período. Os pontos A e B correspondem aos valores de tempo 100 e 400 s, respectivamente. Convencionou-se que o cálculo da amplitude e do período seria realizado entre esses dois valores, para todos os gráficos. A este intervalo de tempo convencionou-se chamar de janela analítica. Os pontos M e N, também mostrados na figura 16, representam o mínimo e o máximo de um

ciclo oscilatório, respectivamente. A diferença entre eles em milivolt (mV) fornece a amplitude de oscilação desse ciclo (equação 7). Para a obtenção dos pontos M e N, foi utilizado o recurso *Peak Picks* no Origin 6.1.

$$A = M - N / \text{mV} \quad (\text{Equação 7})$$

Onde A é a amplitude em cada ciclo. Para a obtenção da amplitude média das oscilações, foram utilizados todos os ciclos oscilatórios dentro da janela analítica.

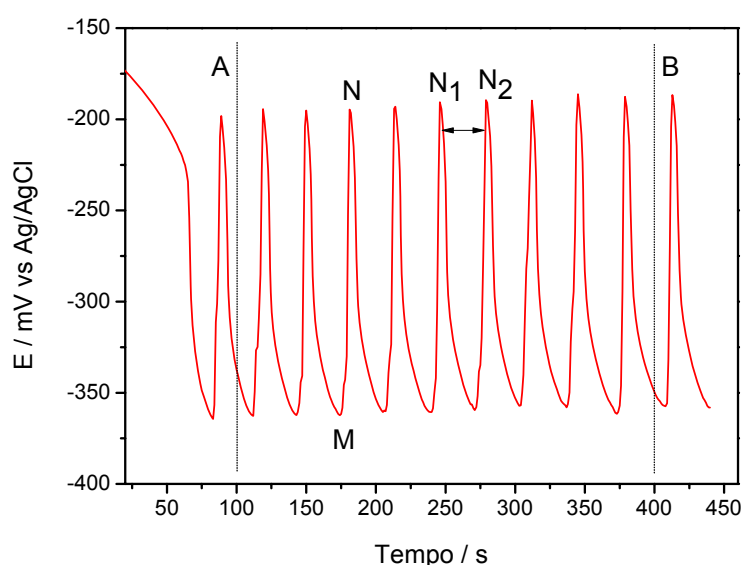


Figura 16. Oscilação de potencial no tempo da reação BZ com pontos para cálculo da amplitude e do período

Os pontos N_1 e N_2 mostrados na figura 16 são os máximos de cada ciclo de oscilação. O intervalo T é o período de oscilação em segundos (s) entre dois máximos. O período para cada ciclo foi calculado utilizando-se a Equação 8.

$$T = N_2 - N_1 / \text{s} \quad (\text{Equação 8})$$

O período médio das oscilações foi obtido com todos os ciclos oscilatórios dentro da janela analítica.

5.2. Otimização dos Parâmetros Experimentais

Visando obter maior desempenho do sistema de injeção em fluxo contínuo proposto foi avaliada uma série de parâmetros físicos e químicos capazes de exercer influência direta sobre o sinal potenciométrico. Todos os experimentos de otimização foram realizados adotando-se o método de comparação univariado, no qual cada parâmetro experimental é submetido à otimização individualmente à medida que as demais condições permanecem constantes.

Devido à limitação imposta pelo nosso sistema de reações oscilantes, oscilações regulares da reação BZ só são observadas em uma pequena faixa de concentração dos reagentes, da temperatura reacional e da taxa de fluxo do sistema. Para evitar que o nosso sistema atingisse um comportamento caótico, a variação das condições experimentais foi realizada somente em pequenos intervalos, tomando para isso os devidos cuidados tanto no preparo das soluções dos reagentes como na regulagem da temperatura e da vazão dos reagentes. Os estudos foram realizados tomando-se como base a configuração do sistema em fluxo apresentado na Figura 12. Inicialmente as soluções de KBrO_3 $0,26 \text{ mol L}^{-1}$, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$ $0,60 \text{ mol L}^{-1}$, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ $1,60 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$, preparadas em ácido sulfúrico 1 mol L^{-1} e H_2SO_4 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ foram bombeadas para a cela de reação para os experimentos iniciais. A temperatura foi mantida em $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e a vazão dos reagentes regulada para $1,8 \text{ mL min}^{-1}$.

5.2.1. Efeito da Concentração de Ácido Sulfúrico

Soluções de ácido sulfúrico de $0,00$; $0,20$; $0,40$; $0,60$; $0,80$ e $1,00 \text{ mol L}^{-1}$ foram preparadas, correspondendo aos valores finais de concentração na cela de reação de, $0,75$; $0,80$; $0,85$; $0,90$; $0,95$ e $1,00 \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente. As demais concentrações dos reagentes ácido malônico $0,60 \text{ mol L}^{-1}$, sulfato de cério(IV) $1,60 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ e bromato de potássio $0,26 \text{ mol L}^{-1}$ foram fixadas nesses valores de concentração. A temperatura e a vazão também foram fixadas nos valores $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $1,8 \text{ mL min}^{-1}$, respectivamente. A figura 17 mostra a

variação da amplitude e período de oscilação com a concentração de ácido sulfúrico.

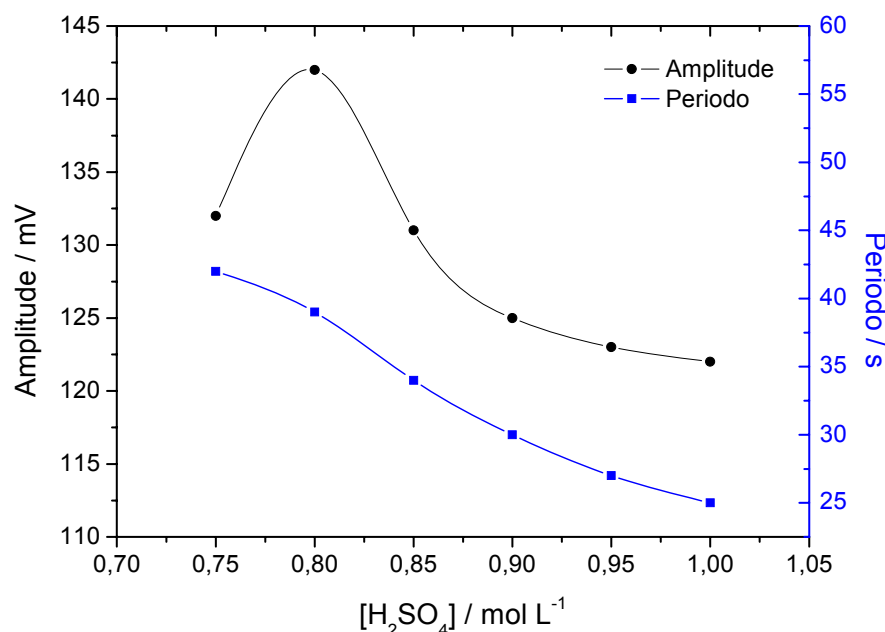
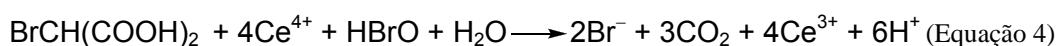
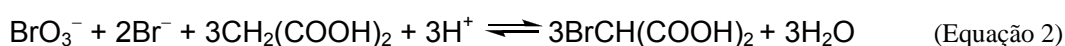


Figura 17. Influência da concentração de ácido sulfúrico na amplitude e no período de oscilação da reação BZ.

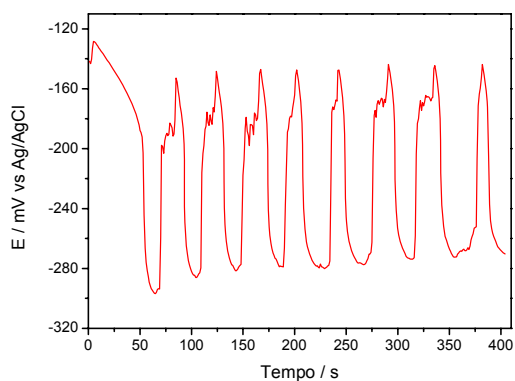
Os resultados demonstram que para a concentração igual a 0,80 mol L⁻¹, a amplitude de oscilação é máxima. Para os demais valores ocorre uma diminuição da amplitude de oscilação. Com relação ao período de oscilação, o gráfico da figura 17 apresenta uma clara tendência da diminuição deste com o aumento da concentração de ácido sulfúrico. Não se trabalhou em intervalos maiores da concentração do ácido, conforme já foi mencionado anteriormente, devido a oscilações irregulares demonstradas na figura 18 quando se trabalha com a concentração de 0,75 mol L⁻¹. Neste ponto experimental, observa-se a formação de picos irregulares. No entanto, quando empregadas soluções do ácido nas concentrações iguais ou superiores a 0,90 mol L⁻¹, formaram-se bolhas de gás nas paredes da cela e na superfície dos eletrodos, causando alterações nas bases dos picos. Para experimentos posteriores a concentração de ácido sulfúrico igual a 0,80 mol L⁻¹ foi utilizada, pois apresentou melhores valores de amplitude e período de oscilação.

De acordo com alguns autores, a concentração de ácido sulfúrico é altamente significativa [27]. Se utilizado o par Ce(III)/Ce(IV) no meio reacional

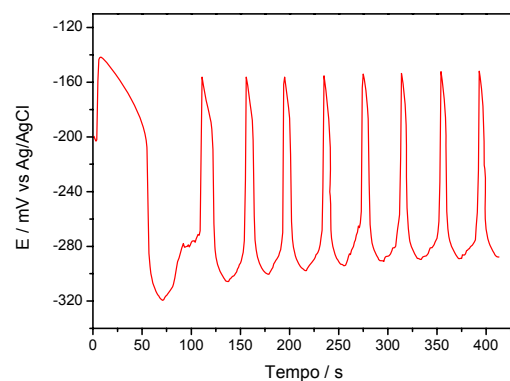
como catalisador do sistema Belousov-Zhabotinsky só ocorrem oscilações em ácido sulfúrico próximo a $1,0 \text{ mol L}^{-1}$, provavelmente, porque o íon hidrônio participa de muitas etapas importantes do processo global como as reações 2 e 3 já discutidas anteriormente. O aumento da concentração do íon hidrônio pode contribuir para rápida formação do ácido bromomalônico (equação 2) que posteriormente reduz o cério(IV) a cério(III) em uma das etapas do processo (equação 4). O resultado disso é a geração do íon brometo em um curto período de tempo que por retroalimentação inicia novamente um novo ciclo, contribuindo para a diminuição do período.



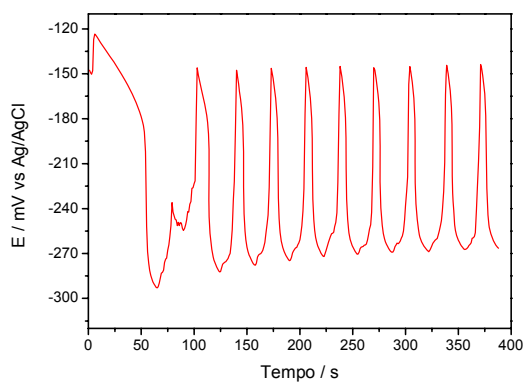
Outro aspecto importante a ser considerado e pode ser visualizado em alguns gráficos da figura 18 é o comportamento irregular que estes apresentaram e que pode ser causado pelo aumento da concentração de ácido sulfúrico que também contribuiu para que as oscilações ficassem de menor amplitude. Esta diminuição da amplitude de oscilação é causada devido a diminuição da concentração de cério(III) devido ao aumento da concentração do íon hidrônio de acordo com a equação 4.



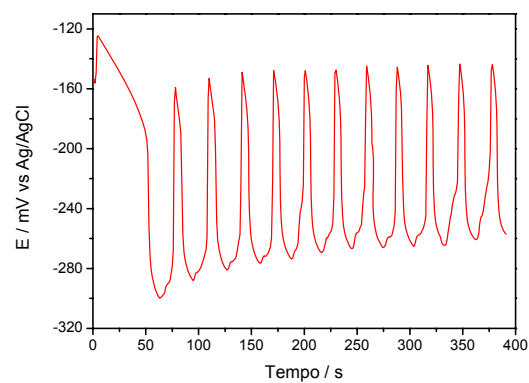
(a)



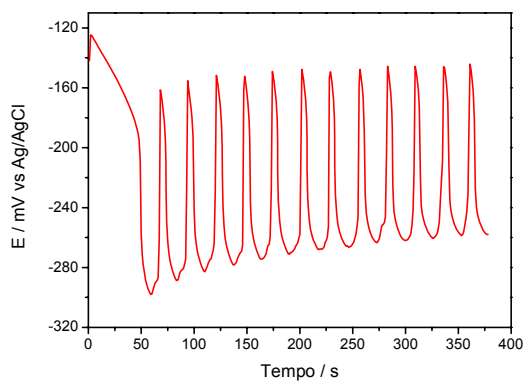
(b)



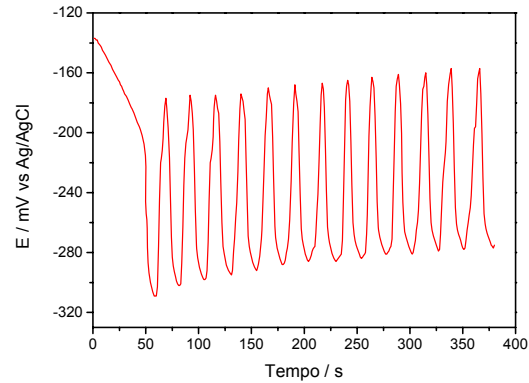
(c)



(d)



(e)



(f)

Figura 18. Evolução dos perfis das oscilações da reação BZ frente a variação da concentração de ácido sulfúrico. Legenda: (a) $0,75 \text{ mol L}^{-1}$; (b) $0,80 \text{ mol L}^{-1}$; (c) $0,85 \text{ mol L}^{-1}$; (d) $0,90 \text{ mol L}^{-1}$; (e) $0,95 \text{ mol L}^{-1}$ e (f) $1,00 \text{ mol L}^{-1}$.

5.2.2. Efeito da Concentração de Ácido Malônico

Para este estudo, as concentrações de ácido sulfúrico, sulfato de cério(IV) e bromato de potássio foi fixadas em 0,80; $1,6 \times 10^{-2}$ e $0,26 \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente, assim como a temperatura ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) e a vazão ($1,8 \text{ mL min}^{-1}$). A concentração de ácido malônico foi variada dentro do intervalo 0,48 a $0,64 \text{ mol L}^{-1}$. A influência da concentração de ácido malônico no sistema BZ é mostrada na figura 19. Pode ser observado que melhores resultados são obtidos quando utilizado o valor de concentração de $0,56 \text{ mol L}^{-1}$. Em razão disso, adotou-se esse valor de concentração uma vez que este demonstrou maior sinal potenciométrico na amplitude e um valor bastante satisfatório para o período de oscilação da reação.

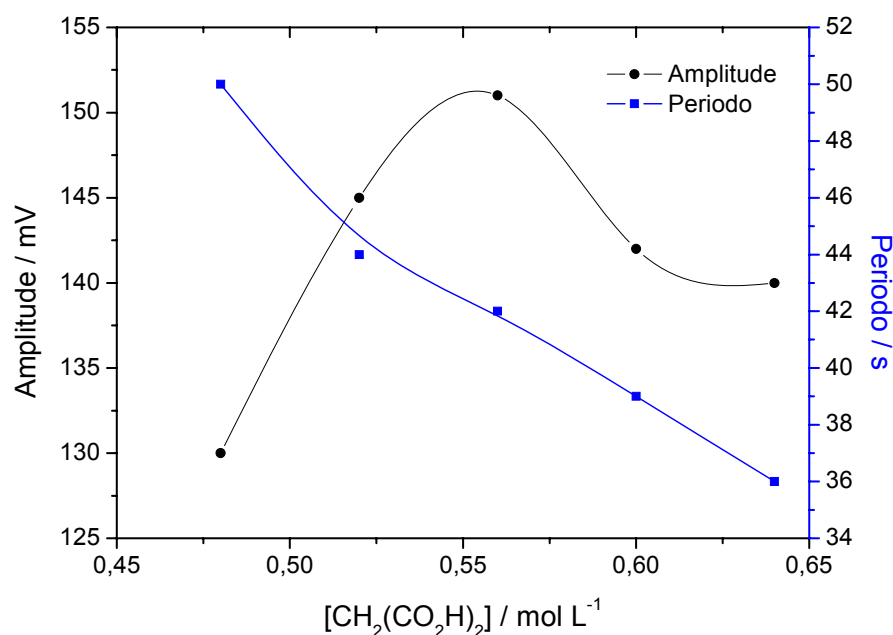
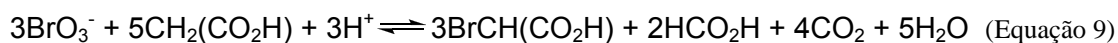


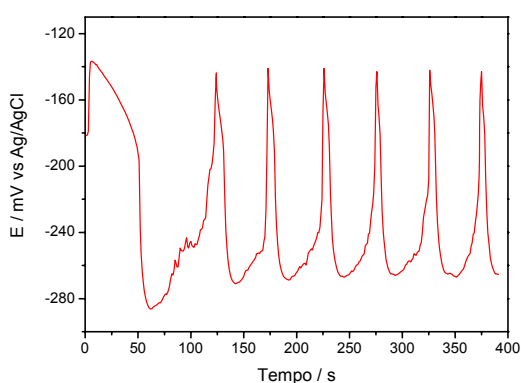
Figura 19. Variação da amplitude e do período de oscilação com a concentração de ácido malônico no sistema BZ.

Estes resultados podem ser explicados quando se analisa algumas reações do mecanismo da reação BZ proposto pelos autores Field, Korös e Noyes em 1972 [28]. No processo global observa-se um período de indução antes das oscilações iniciarem, onde ocorre uma lenta oxidação do ácido malônico através do íon bromato catalisada por cério (reações 9 e 10).

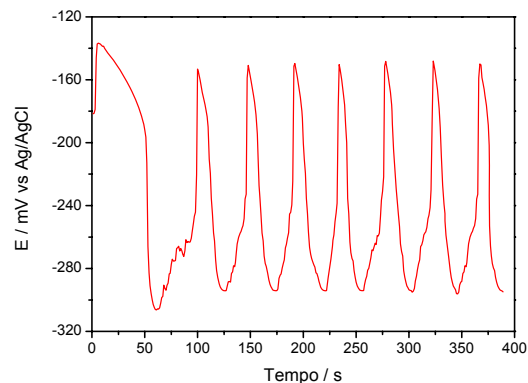


Quando é atingida uma concentração crítica do bromato devido a reação com o ácido malônico (equação 9), o ácido bromomalônico formado reage com o cério(IV) (equação 10) formando o íon brometo e finalizando o período de indução, conseqüentemente as oscilações iniciam.

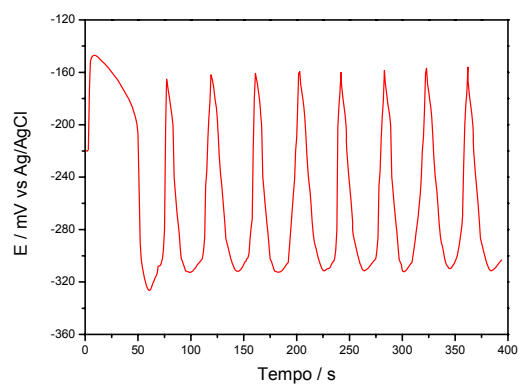
Nessas reações fica clara a influência da concentração de ácido malônico sob o tempo de indução dessa reação. O aumento da concentração desse reagente favorece a formação do íon brometo diminuindo o tempo de indução fazendo com que as oscilações se iniciem mais rapidamente. Se o ácido bromomalônico for adicionado diretamente as oscilações são observadas imediatamente [45]. Conseqüentemente as reações das equações 2 e 3 do mecanismo global também são afetadas pelo aumento da concentração de ácido malônico, favorecendo a regeneração do íon brometo em solução e contribuindo para a diminuição do período. A possibilidade desta sugestão ser verdadeira é bastante plausível, uma vez que nos gráficos da figura 20, o número de ciclos oscilatórios dentro do mesmo intervalo de tempo (100 a 400 segundos) aumenta a medida que aumentamos a concentração de ácido malônico.



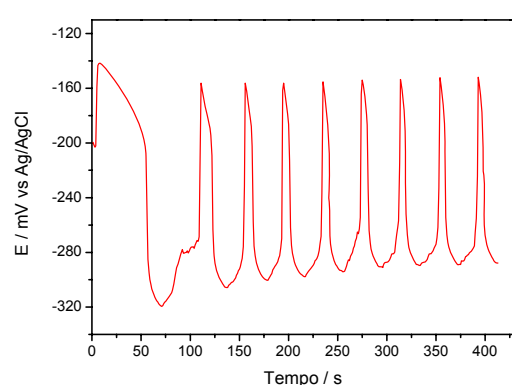
(a)



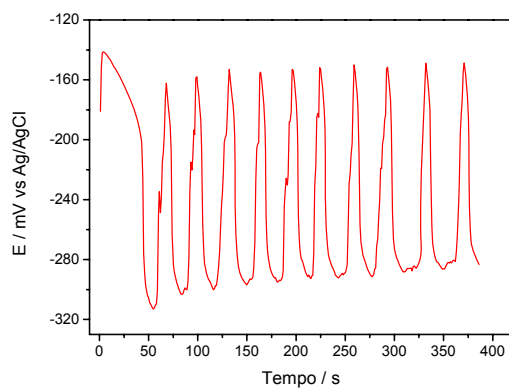
(b)



(c)



(d)



(e)

Figura 20. Evolução dos perfis das oscilações da reação BZ frente a variação da concentração de ácido malônico. Legenda: (a) $0,48 \text{ mol L}^{-1}$; (b) $0,52 \text{ mol L}^{-1}$; (c) $0,56 \text{ mol L}^{-1}$; (d) $0,60 \text{ mol L}^{-1}$ e (e) $0,64 \text{ mol L}^{-1}$.

5.2.3. Efeito da Concentração de Sulfato de Cério(IV)

Nesta etapa, dois reagentes utilizados na reação BZ já tiveram seus valores de concentração definidos: ácido sulfúrico ($0,80 \text{ mol L}^{-1}$) e ácido malônico ($0,56 \text{ mol L}^{-1}$). Efetuou-se, então, o estudo da influência da concentração de sulfato de cério(IV) no sistema. Foram preparadas soluções de Ce(IV) nos seguintes valores de concentração: $2,0 \times 10^{-3}$; $4,0 \times 10^{-3}$; $8,0 \times 10^{-3}$; 16×10^{-3} ; e $32 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Os resultados são apresentados na figura 21 e os gráficos relativos a cada experimento na figura 22. Observa-se que a amplitude de oscilação na figura 21 é máxima quando utilizado o valor de concentração de cério(IV) igual a $8,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Diferentemente dos experimentos anteriores, o período de oscilação aumentou com o aumento da concentração de Ce^{4+} no sistema BZ. Uma possível explicação para esse resultado observado é com relação ao efeito catalítico dessa espécie sobre o sistema. Este efeito é mais pronunciado quando se utiliza o sulfato de cério(IV) em baixas concentrações. Concentrações superiores a $8 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, as oscilações ficam mais espaçadas no tempo e de menor amplitude.

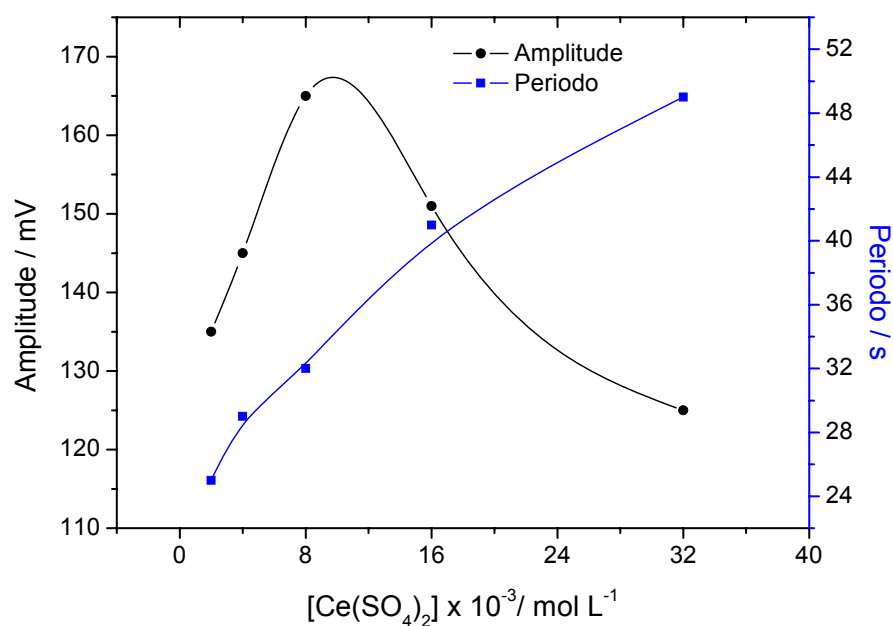


Figura 21. Estudo da influência da concentração de sulfato de cério(IV) no sistema BZ.

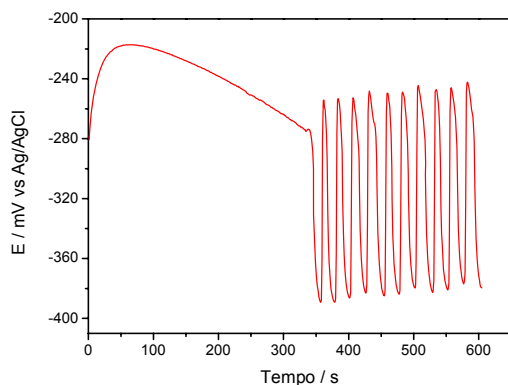
Reações paralelas de complexação do cério com intermediários da reação ou até mesmo com o ácido malônico poderiam está ocorrendo contribuindo para a diminuição da concentração livre dessa espécie e conseqüentemente para o aumento do período e diminuição da amplitude de oscilação. Essa nossa observação também foi verificada por Field, Korös e Noyes em 1972 que trabalharam com baixas concentrações de cério em estudos sobre a estequiometria global dessas reações.

A figura 22 ainda nos permite fazer mais uma observação. Os tempos de indução para os experimentos (a) e (b) são significativamente maiores do que para os outros experimentos posteriores. Essa observação nos permite concluir que o período de indução diminui com o aumento da concentração de cério(IV). Essa conclusão é plausível porque a produção do íon brometo no período de indução também é dependente da concentração de cério(IV) como visto na reação 10 do item 5.2.2:

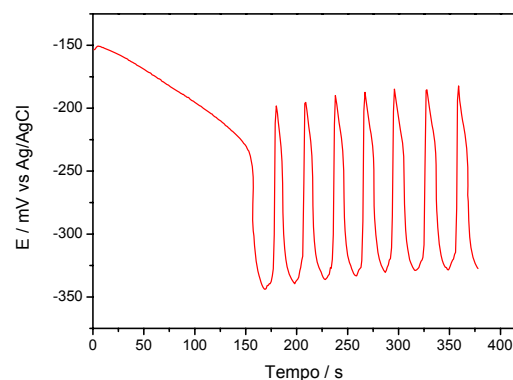


O aumento da concentração de cério(IV) no sistema oscilante favorece a reação com o ácido bromomalônico formando o íon brometo como produto e finalizando o período de indução.

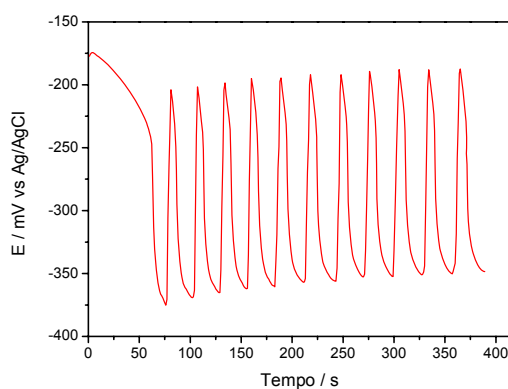
A concentração de sulfato de cério(IV) igual a $8,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ foi escolhida como ótima por satisfazer as duas condições (amplitude e período de oscilação) pré-estabelecidas.



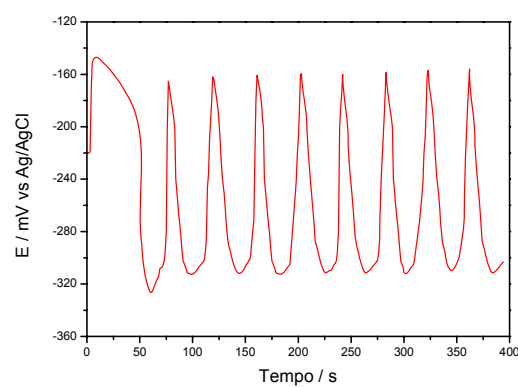
(a)



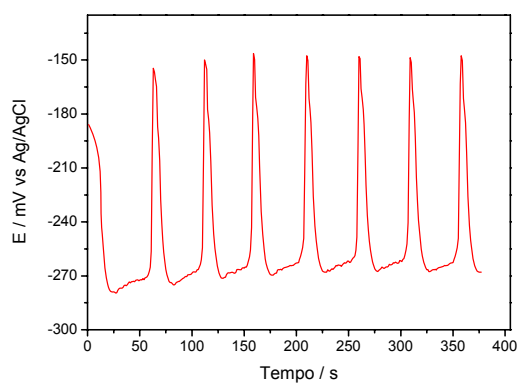
(b)



(c)



(d)



(e)

Figura 22. Evolução dos perfis das oscilações da reação BZ frente a variação da concentração de sulfato de cério(IV). Legenda: (a) $0,001 \text{ mol L}^{-1}$; (b) $0,002 \text{ mol L}^{-1}$; (c) $0,008 \text{ mol L}^{-1}$; (d) $0,016 \text{ mol L}^{-1}$ e (e) $0,032 \text{ mol L}^{-1}$.

5.2.4. Efeito da Concentração de Bromato de Potássio

Para finalizar os estudos sobre as concentrações dos reagentes foi realizado um estudo sobre a influência da concentração de bromato de potássio sobre o sistema oscilante, fixando os demais valores de concentração dos reagentes já estudados: ácido sulfúrico $0,80 \text{ mol L}^{-1}$, ácido malônico $0,56 \text{ mol L}^{-1}$ e sulfato de cério(IV) $8,00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. A temperatura e a vazão foram mantidas ainda nos seus valores iniciais. Soluções de bromato de potássio de $0,22$; $0,26$; $0,30$ e $0,35$; mol L^{-1} foram preparadas. A figura 23 mostra os resultados alcançados com este estudo.

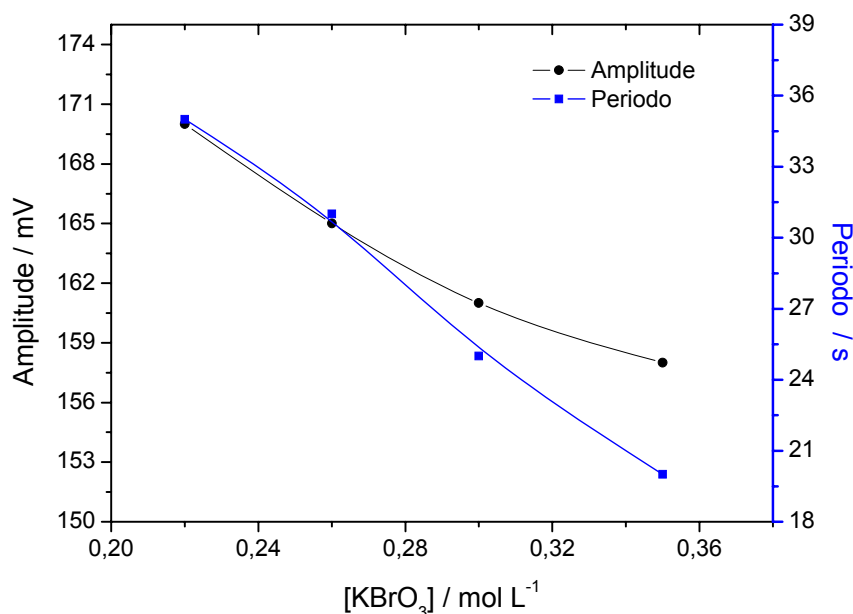
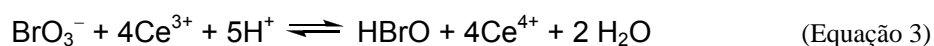
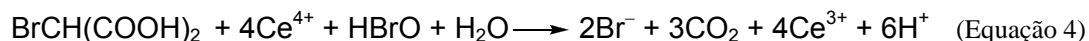


Figura 23. Efeito da concentração de bromato de potássio sobre a amplitude e período de oscilação no sistema BZ.

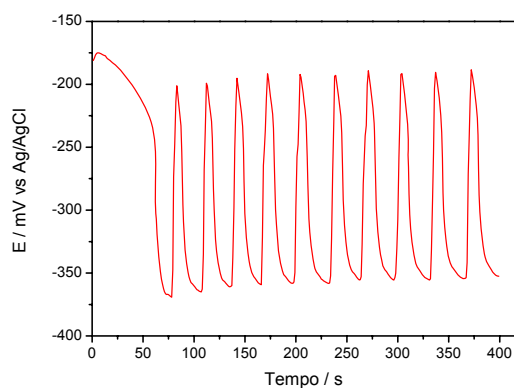
Analisando a figura 23, percebe-se que o aumento da concentração de bromato de potássio contribuiu para diminuição da amplitude e do período de oscilação, sendo que para o último essa queda foi mais pronunciada. Esse fato pode ser decorrente do aumento da taxa na qual o cério(IV) é regenerado no sistema oscilante segundo a equação 3:



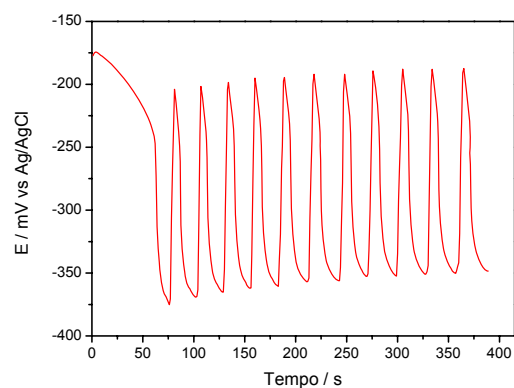
O aumento da concentração de bromato favorece a oxidação da espécie cério(III) a cério(IV) contribuindo assim para a diminuição do período. Além disso, o bromato participa na formação do ácido bromomalônico na equação 2 e este posteriormente reduz o cério(IV) a cério(III) na equação 4 do mecanismo geral:



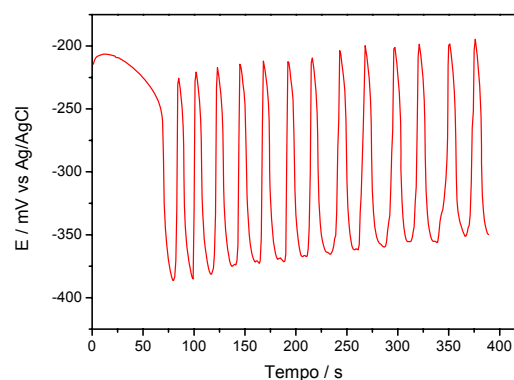
Com relação ao comprimento do período de indução, este foi pouco dependente da concentração de bromato, como mostra os gráficos da figura 24. No entanto, o aumento da concentração de bromato aumenta a taxa de reação do processo 9 aumentando assim a concentração crítica dos íons brometo necessários para encerrar o período de indução. Para evitar trabalhar com baixos períodos de oscilação, os estudos posteriores foram realizados na concentração de bromato igual a $0,22 \text{ mol L}^{-1}$, no qual a amplitude de oscilação é máxima.



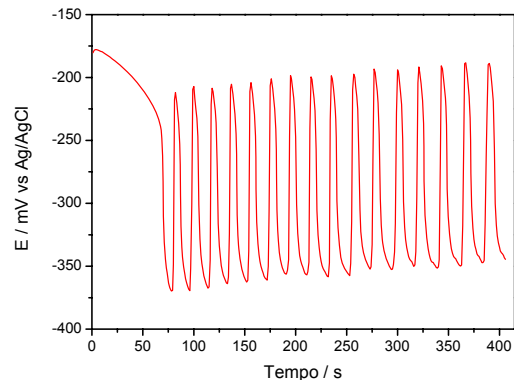
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 24. Evolução dos perfis das oscilações da reação BZ frente a variação da concentração de bromato de potássio. Legendas: (a) $0,22 \text{ mol L}^{-1}$; (b) $0,26 \text{ mol L}^{-1}$; (c) $0,30 \text{ mol L}^{-1}$ e (d) $0,35 \text{ mol L}^{-1}$.

5.2.5. Efeito da Temperatura na Reação BZ

Estabelecidas as concentrações de todos os reagentes no sistema BZ, procedeu-se ao estudo da influência da temperatura. Para isto, variou-se a temperatura do meio reacional, através de banho termostático. A temperatura foi variada nos valores de 25; 30, 35 e 40 °C, sendo monitorada com um termômetro eletrônico, ligado ao potenciômetro, inserido na cela externa. O resultado deste estudo está expresso nos gráficos da figura 25.

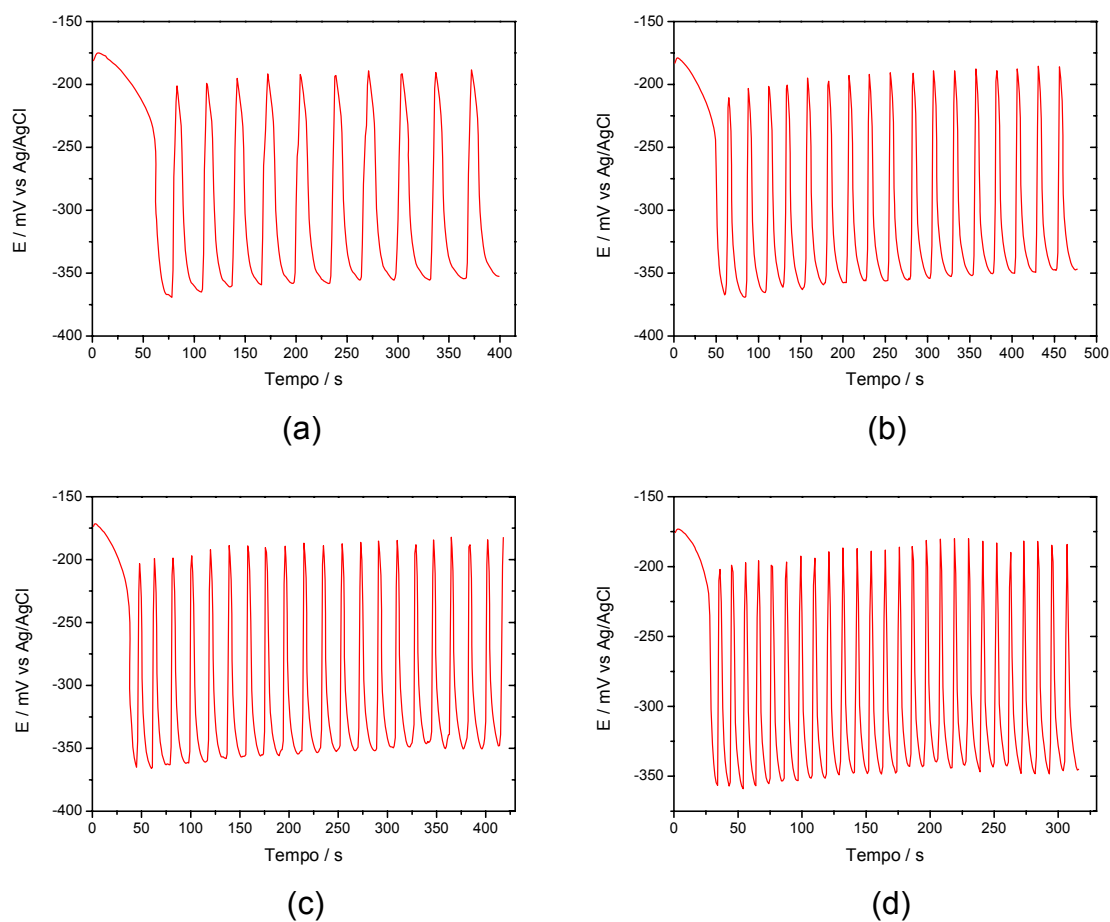


Figura 25. Influência da temperatura. Legenda: (a) 25 °C; (b) 30 °C; (c) 35 °C e (d) 40 °C. Condições experimentais: KBrO_3 , $0,22 \text{ mol L}^{-1}$; Ce(IV) , $0,008 \text{ mol L}^{-1}$; $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$, $0,56 \text{ mol L}^{-1}$; H_2SO_4 , $0,80 \text{ mol L}^{-1}$ e vazão, $1,8 \text{ mL min}^{-1}$.

Para este estudo não se observou nenhuma mudança apreciável na amplitude de oscilação. Já o período de oscilação sofreu forte influência da

temperatura reacional que pode ser notada pelos gráficos da figura 25. O aumento da temperatura contribuiu para aumentar o número de ciclos oscilatórios dentro da janela analítica e conseqüentemente diminuiu o período de oscilação. Estes resultados evidenciam que para este sistema, o aumento da temperatura aumenta a taxa na qual as reações de oscilação ocorrem. No entanto, quando foram empregados os valores de 35 e 40 °C, foi observada a formação de bolhas no meio reacional, resultando em alguns picos irregulares. Em razão deste evento, adotou-se a temperatura 25 °C para os estudos subseqüentes, correspondente a um valor de período bastante satisfatório para as análises.

5.2.6. Efeito da Vazão dos Reagentes sobre o Sistema BZ

Finalizando os estudos de otimização das varáveis do nosso sistema, procedeu-se a investigação da influência da vazão. As mudanças de vazão no sistema foram obtidas por meio de ajustes na vazão geral da bomba peristáltica. Desta forma, a influência dessa variável sobre o sinal potenciométrico foi avaliada considerando as seguintes taxas: 0,80; 1,80, 2,80, e 3,80 mL min⁻¹. A figura 26, expressa os resultados obtidos com este estudo.

Verificando a figura 26, concluiu-se que o aumento da vazão sobre o sistema oscilante provocou um aumento do período de oscilação. Além disso, o perfil oscilatório correspondente a vazão 0,8 mL min⁻¹ apresentou-se bastante regular. Em função deste estudo, a vazão sobre o sistema será correspondente ao item (a) da figura 26 (0,80 mL min⁻¹) para os próximos experimentos, já que está associada a uma melhor resposta potenciométrica, conseqüentemente acarretando em economia de reagentes.

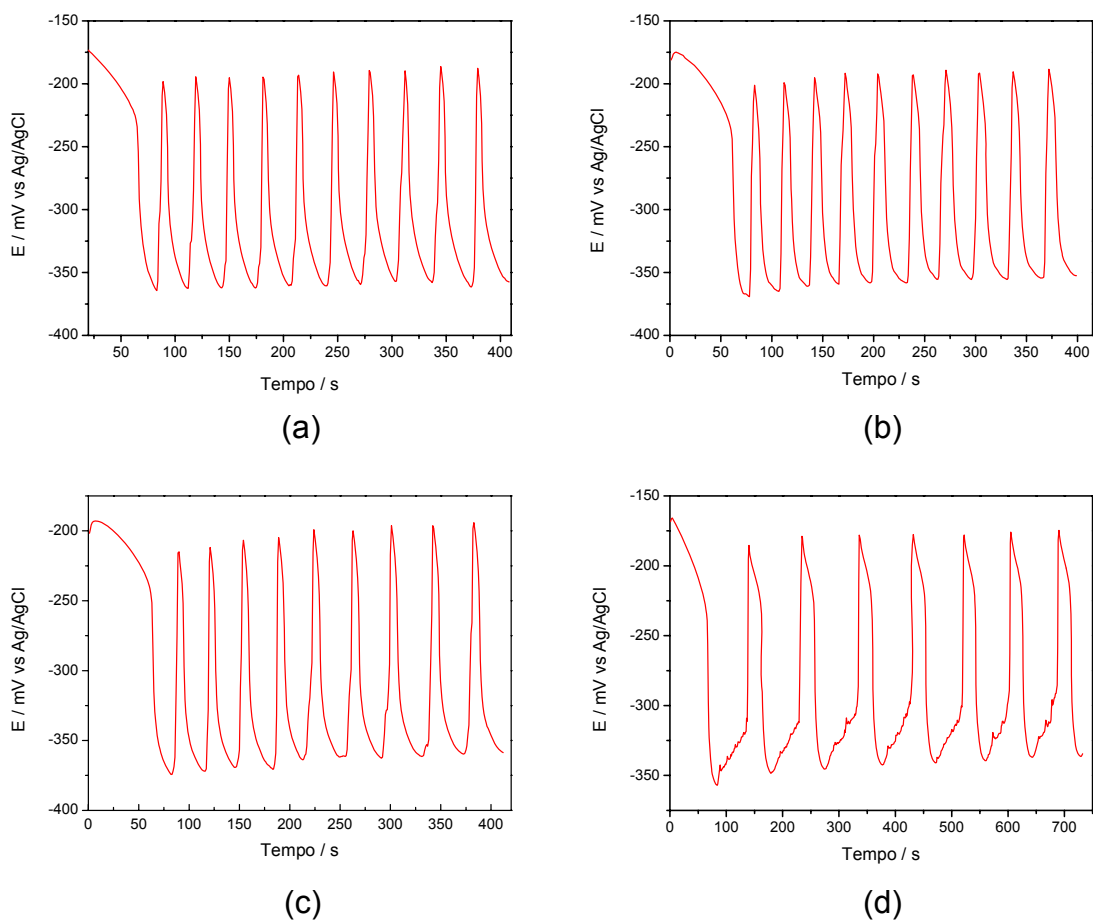


Figura 26. Influência da vazão dos reagentes. Legenda: (a) $0,80 \text{ mL min}^{-1}$; (b) $1,8 \text{ mL min}^{-1}$; (c) $2,8 \text{ mL min}^{-1}$ e (d) $3,8 \text{ mL min}^{-1}$. Condições experimentais: KBrO_3 , $0,22 \text{ mol L}^{-1}$; Ce(IV) , $0,008 \text{ mol L}^{-1}$; $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$, $0,56 \text{ mol L}^{-1}$; H_2SO_4 , $0,80 \text{ mol L}^{-1}$ e temperatura, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

5.2.7. Resumo das Condições Experimentais Otimizadas

Após o estudo da influência das variáveis da reação de Belousov-Zhabotinsky no sistema em fluxo, obtiveram-se os valores ótimos para os fatores, listados na tabela 5.

Tabela 5. Parâmetros otimizados para o sinal potenciométrico

Variáveis Experimentais Otimizadas			
Químicos		Físicos	
H ₂ SO ₄	0,80 mol L ⁻¹	Temperatura	25 °C
CH ₂ (CO ₂ H)	0,56 mol L ⁻¹		
Ce(SO ₄) ₂	0,008 mol L ⁻¹	Vazão	0,80 mL min ⁻¹
KBrO ₃	0,22 mol L ⁻¹		

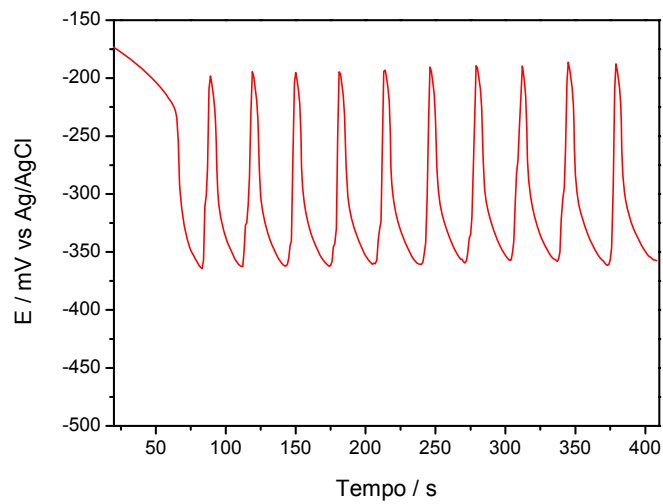
5.3. Aplicação da Reação BZ para a Determinação de Paracetamol

Nesta etapa do trabalho foi avaliado a capacidade do sistema BZ para a determinação de paracetamol. Para isso, uma concentração de paracetamol igual a $8,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ foi injetada no meio reacional através de uma micropipeta de 100 µL. Duas regiões distintas no perfil de oscilação foram testadas para avaliar o sinal analítico conforme os gráficos (b) e (c) da figura 27. No gráfico correspondente ao item (b), a injeção do analito foi realizada no máximo de um ciclo oscilatório (região de alto potencial) e a resposta medida foi de 65 milivolts. Já no item (c), como pode ser observado, a introdução de paracetamol no meio reacional foi feita no mínimo de um ciclo oscilatório (região de baixo potencial) e a resposta analítica foi de 91 milivolts. Tomando como base a interpretação dos gráficos da figura 27, a injeção do analito em experimentos posteriores foi realizada no mínimo de um ciclo oscilatório, pois este correspondeu a um maior sinal analítico.

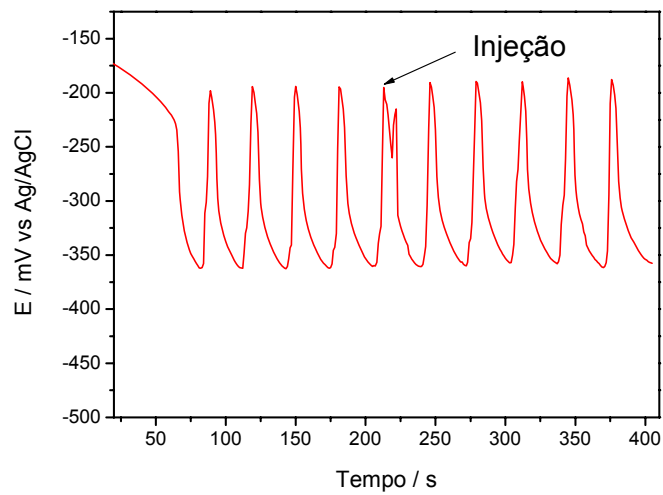
Como visto nos gráficos da figura 27, o paracetamol pode aumentar significativamente a amplitude de oscilação da reação de BZ através da diminuição do potencial, quando injetado no sistema. Esse efeito é proporcional à quantidade de paracetamol presente no meio reacional. Assim, é viável a determinação dessa substância, através da relação da sua concentração com a amplitude do sistema BZ. A perturbação promovida pelo paracetamol na resposta analítica pode ser medida de acordo com a equação 11.

$$\Delta A = A - A_0 / \text{mV} \quad (\text{Equação 11})$$

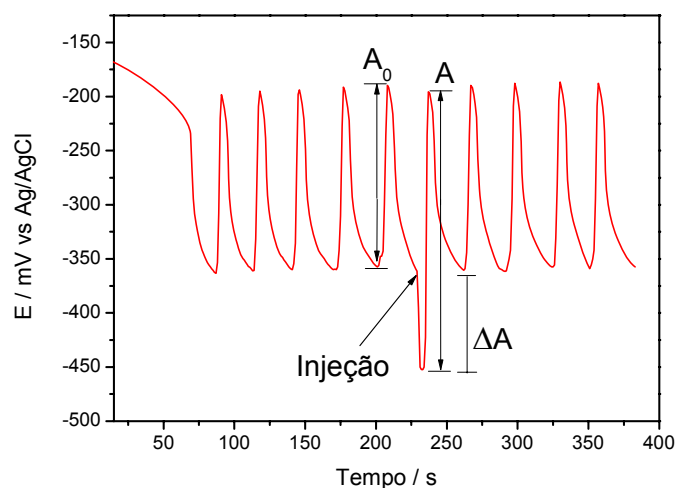
Em que ΔA é a variação da amplitude de oscilação em milivots, correspondente a diferença entre a amplitude de oscilação após a injeção de paracetamol (A) e a amplitude de oscilação antes da injeção do analito (A_0) de acordo com o gráfico C da figura 27.



(a)



(b)



(c)

Figura 27. Perfis de oscilação para o sistema oscilante proposto na ausência e na presença de quantidades de paracetamol. (a) sem injeção do analito; (b) com injeção do analito em região de alto potencial e (c) com injeção do analito em região de baixo potencial. Condições comuns: KBrO_3 , $0,22 \text{ mol L}^{-1}$; Ce(IV) , $0,008 \text{ mol L}^{-1}$; $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$, $0,56 \text{ mol L}^{-1}$; H_2SO_4 , $0,8 \text{ mol L}^{-1}$; temperatura, $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e vazão, $0,8 \text{ mL min}^{-1}$.

5.4. Curva Analítica para Determinação de Paracetamol

Após a otimização das variáveis experimentais e avaliação da capacidade do sistema frente à injeção de paracetamol, iniciaram-se os estudos quantitativos visando avaliar o desempenho analítico do método proposto, o qual foi aplicado na determinação de paracetamol em amostras de medicamentos contendo o referido princípio ativo. Porém, antes das análises das amostras preparou-se uma curva de referência utilizando o método dos mínimos quadrados.

A curva analítica (figura 28) foi construída a partir de seis padrões de paracetamol correspondentes às concentrações de 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 e $10,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, preparadas a partir de diluições adequadas da solução estoque (item 4.3.7) do analito de interesse. Todos os gráficos das oscilações da resposta analítica para todas as concentrações de paracetamol estudadas são mostrados na figura 29.

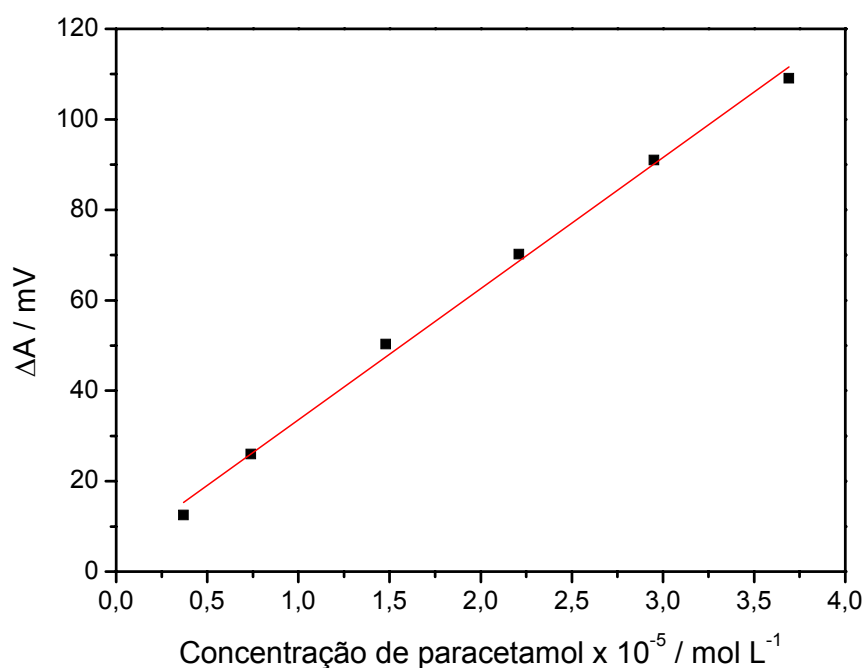


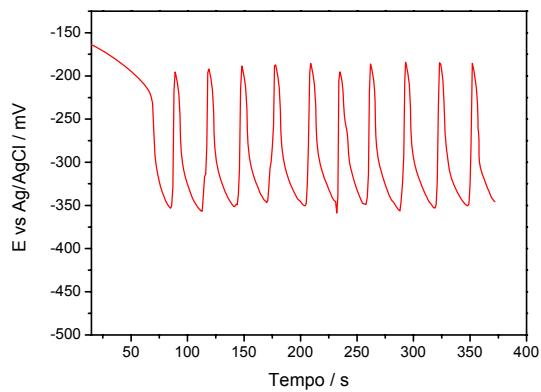
Figura 28. Curva analítica para determinação de paracetamol. Condições experimentais: KBrO_3 , $0,22 \text{ mol L}^{-1}$; Ce(IV) , $0,008 \text{ mol L}^{-1}$; $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$, $0,56 \text{ mol L}^{-1}$, H_2SO_4 , $0,8 \text{ mol L}^{-1}$; temperatura, $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e vazão dos reagentes, $0,8 \text{ mL min}^{-1}$.

As características da curva analítica (figuras de mérito) para determinação de paracetamol são mostradas na tabela 6.

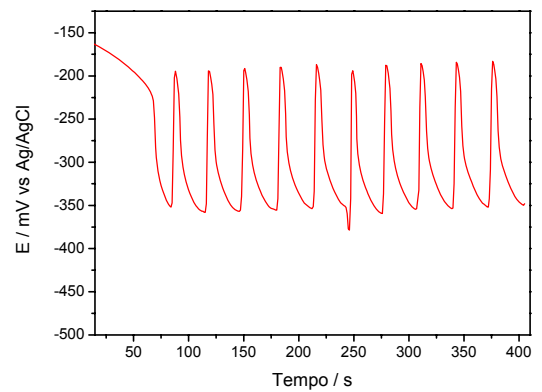
Tabela 6. Características analíticas da determinação de paracetamol utilizando o sistema BZ

Determinação de Paracetamol	
Equação da curva	$\Delta A = 4,573 + 28,999C$
Faixa linear (mol L^{-1})	$3,69 \times 10^{-6} - 3,69 \times 10^{-5}$
Limite de Detecção (mol L^{-1})	$3,69 \times 10^{-6}$
Coefficiente de correlação (r^2)	0,9956

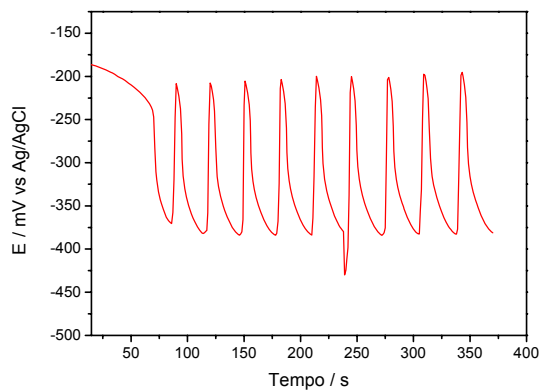
Legenda: ΔA , variação na amplitude, mV, e C, concentração de paracetamol, mol L^{-1}



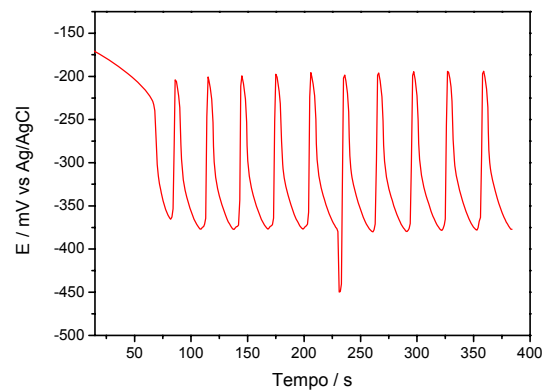
Concentração de paracetamol $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$



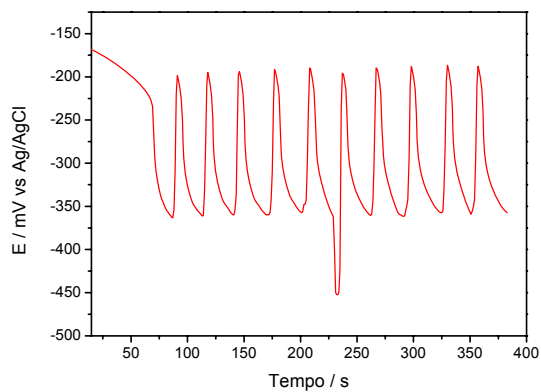
Concentração de paracetamol $2,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$



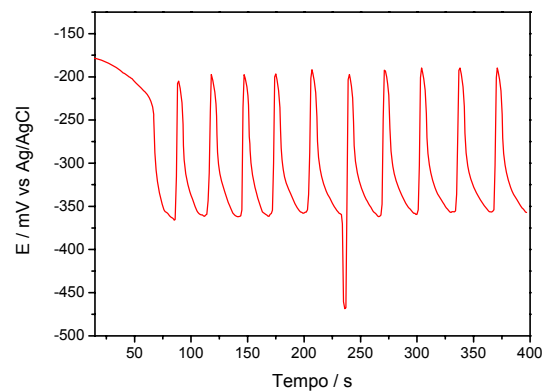
Concentração de paracetamol $4,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$



Concentração de paracetamol $6,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$



Concentração de paracetamol $8,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$



Concentração de paracetamol $10,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$

Figura 29. Gráfico de oscilação da reação BZ para diferentes concentrações de paracetamol.

A faixa de trabalho de $3,69 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1} - 3,69 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ foi adotada, pois foi observado que concentrações com valores acima de $3,69 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ provocavam redução da linearidade da curva analítica, com conseqüente diminuição da sensibilidade do método proposto.

A análise da figura 28 revelou um coeficiente de determinação (r) muito próximo da unidade (0,9956), comprovando desta forma um bom ajuste da reta aos pontos neste intervalo de concentração. Já o limite de detecção foi calculado como sendo o menor valor de concentração que causa efeito sobre o nosso sistema, já que o branco utilizado (água deionizada) não causou nenhuma resposta quando adicionada ao meio reacional. O valor do limite de detecção foi igual a $3,69 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ coincidente com o limite inferior da curva analítica.

5.5. Estudo de Repetibilidade

A precisão do método proposto (repetibilidade) foi verificada por meio de sucessivas injeções no sistema ($n = 6$) de solução padrão contendo paracetamol na concentração de $6,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Para esta análise foram utilizados dois sistemas oscilantes (três medições para cada sistema) utilizando a técnica da perturbação do pulso pelo analito (APP), conforme o item 2.4. As médias dos picos, desvio padrão e o desvio padrão relativo (R.S.D) para esse estudo foram iguais a 73,68 mV; 1,72 mV e 2,34 %, respectivamente.

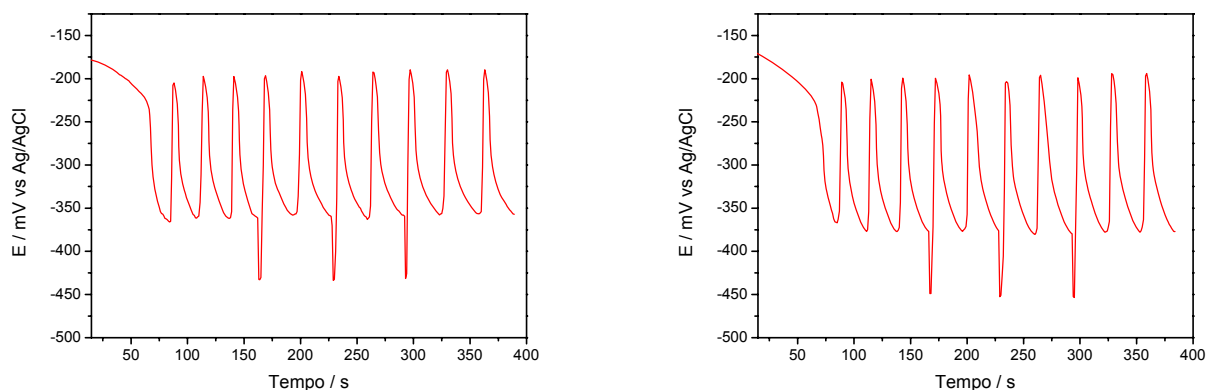


Figura 30. Perfis oscilatórios obtidos para o estudo de precisão do procedimento

5.6. Comparação dos Resultados com outras Metodologias

As características da curva analítica de referência do procedimento alternativo proposto para a determinação de paracetamol foram comparadas a outras metodologias de análise e listadas na tabela 7.

Tabela 7. Comparação do método proposto a outros usados para determinar paracetamol

Método	Faixa Linear (mol L ⁻¹)	LOD (µmol L ⁻¹)	Precisão (R.S.D)	r ²	Ref.
Espectrofotometria	9,7 x 10 ⁻⁵ – 6,2 x 10 ⁻³	25	<2%	0,999	6
Amperometria	5,0 x 10 ⁻⁵ – 5,0 x 10 ⁻³	18,9	0,3%	0,999	3
Quimiluminescência	1,9 x 10 ⁻⁶ – 3,3 x 10 ⁻⁴	1,3	1,1%	0,998	8
Fluorimetria	4,4 x 10 ⁻⁵ – 5,3 x 10 ⁻⁴	13,2	2,5%	-	10
Voltametria em Pulso Diferencial	1,0 x 10 ⁻⁶ – 2,0 x 10 ⁻³	0,3	1,9%	0,999	13
Voltametria Cíclica	1,2 x 10 ⁻⁴ – 2,5 x 10 ⁻³	69	1,1%	0,996	14
Voltametria de Redissolução Adsorptiva	1,0 x 10 ⁻⁸ – 2,0 x 10 ⁻⁷	0,01	-	0,998	15
Reação Química Oscilante	3,69 x 10 ⁻⁶ – 3,69 x 10 ⁻⁵	3,69	2,34%	0,9956	Este Trabalho

Legenda: LOD = Limite de Detecção; R.S.D = Desvio padrão relativo; r² = Coeficiente de determinação; Ref.= Referência

A análise da tabela 7 nos permite inferir que o limite de detecção para o método proposto foi inferior a muitos citados nessa tabela. Além disso, os resultados obtidos através da reação química oscilante BZ estão em boa concordância com as demais técnicas, concluindo assim que o método estudado foi eficaz na determinação de paracetamol.

5.7. Aplicação em Amostras de Medicamentos

Quatro amostras comerciais foram preparadas de acordo com o procedimento descrito no item 4.5.1. em triplicata e injetadas na cela, de acordo com o item 4.4. Os resultados são mostrados na tabela 8. Estes resultados demonstram a aplicabilidade do procedimento à determinação de paracetamol em amostras de medicamentos.

Tabela 8. Resultados das determinações de paracetamol em amostras de medicamentos utilizando o sistema BZ

Amostra	Apresentação	Valor Rotulado (mg)	Valor Encontrado ^a (mg)	Desvio Padrão	Resultado Final
Resfedril	Comprimido	400	409,04	5,31	409,04 ± 5,31
Gripeol	Comprimido	400	438,59	9,47	438,59 ± 9,47
Paracetamol	Tablete	500	517,90	5,37	517,90 ± 5,37
Paracetamol	Tablete	750	800,25	11,46	800,25 ± 11,46

^aMédia de três determinações

Neste trabalho não foi realizado um estudo detalhado de possíveis espécies interferentes na resposta analítica. Segundo os resultados expressos na tabela 8, os medicamentos Gripeol e Paracetamol 750 mg tiveram seus valores superestimados pelo procedimento analítico. A causa provável desses resultados pode ser devido à interferência dos veículos de transporte e excipientes presentes nesses medicamentos já que na pesagem desses observaram-se valores bem acima do valor rotulado. Nos outros dois medicamentos foi observada uma boa concordância nos valores rotulados com os resultados encontrados pela reação BZ.

5.8. Determinação de Paracetamol por Espectrofotometria UV

As análises de medicamentos foram também realizadas utilizando o método espectrofotométrico com detecção no ultravioleta para fins de comparação com os resultados obtidos pelo método proposto. O procedimento do item 4.5.2. segundo a Farmacopéia Brasileira (1977) foi rigidamente obedecido para construção de uma curva analítica de referência e análise das amostras de medicamentos. Os espectros foram obtidos realizando uma varredura no ultravioleta entre 300 e 210 nm utilizando para isso um espectrofotômetro HITACHI, modelo U-2000 e um software desenvolvido em Quick-basic para a aquisição de dados. A curva analítica foi plotada a partir das absorvâncias de pico no comprimento de onda de máxima absorção do paracetamol contra a concentração dessa espécie. Os resultados estão expressos nas figuras 31 e 32.

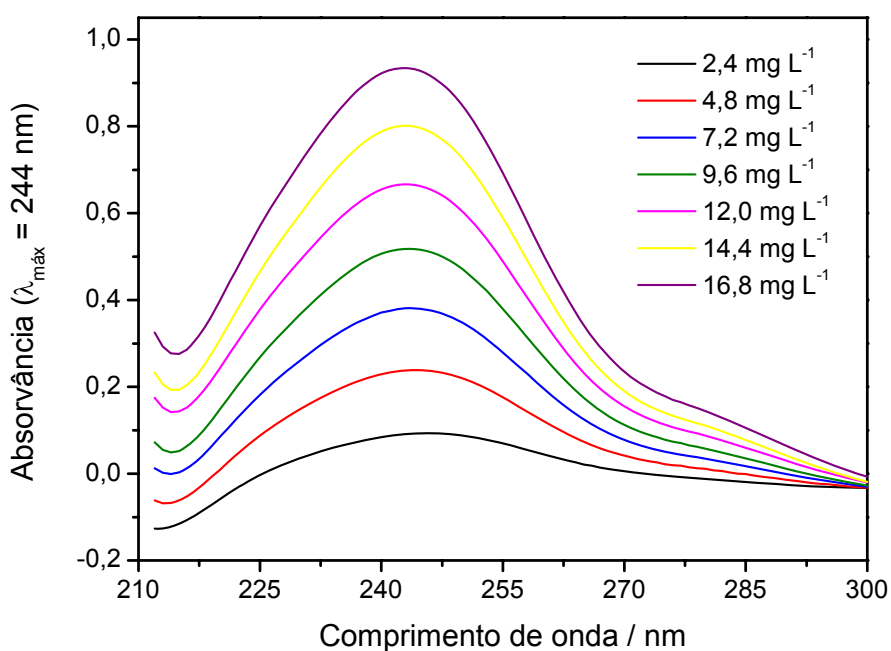


Figura 31. Espectro eletrônico das soluções de paracetamol.

Analisando a figura 31 o comprimento de onda de máxima absorção encontrado foi igual a 244 nm e este foi utilizado para construção da curva analítica

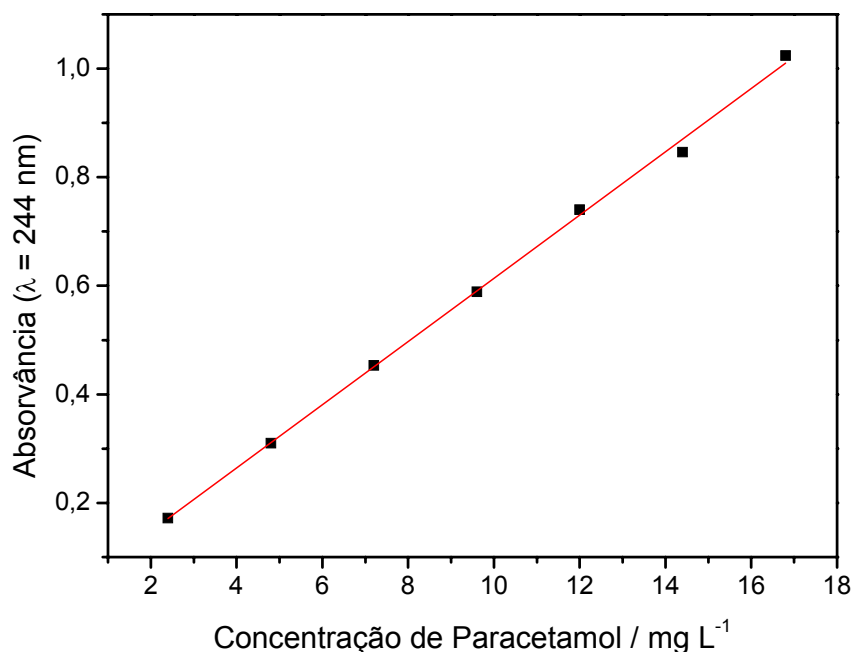


Figura 32: Curva analítica de referência para o doseamento de paracetamol

As características da curva analítica (figuras de mérito) para determinação de paracetamol pelo método oficial são mostradas na tabela 9.

Tabela 9. Características analíticas da determinação de paracetamol utilizando espectrofotometria

Determinação de Paracetamol	
Equação da curva	$A = 0,03129 + 0,05826C$
Coeficiente de correlação (r^2)	0,9981
Precisão, % (R.S.D)*	0,4 ^a e 0,25 ^b

Legenda: A, absorvância; C, concentração de paracetamol, mg L⁻¹; * Desvio padrão relativo; a, 2,4 mg L⁻¹; b, 7,2 mg L⁻¹; n = 7 determinações.

Os resultados obtidos para a análise dos medicamentos pelo método oficial foram colocados na tabela 10 juntamente com os fornecidos pelo método proposto.

Tabela 10. Comparação dos resultados obtidos nas determinações de paracetamol

Medicamentos	Massa de Paracetamol*					
	Valor Rotulado	Método Oficial ^a	Método Proposto ^a	ER ₁ (%)	ER ₂ (%)	ER ₃ (%)
(1) Resfedril	400	399,48 ± 2,36	409,04 ± 5,31	-0,13	+2,26	+2,39
(2) Gripeol	400	398,97 ± 1,27	438,59 ± 9,47	-0,26	+9,65	+9,93
(3) Paracetamol	500	491,73 ± 2,21	517,90 ± 5,37	-1,7	+3,58	+5,32
(4) Paracetamol	750	746,31 ± 1,82	800,25 ± 11,46	-0,49	+6,70	+7,23

*Amostras sólidas - tabletes orais e comprimidos (mg); ^amédia de três determinações ± estimativa do desvio padrão; ER₁: erro relativo referente ao valor tabelado e o resultado obtido pelo método oficial; ER₂: erro relativo referente aos resultados obtidos entre o método proposto e valor rotulado; ER₃: erro relativo referente aos resultados obtidos entre o método proposto e o método oficial.

A Farmacopéia Americana USP XXI (1985) preconiza que tabletes de medicamentos contendo paracetamol devem conter não menos que 95,0 % e não mais que 105,0 % do valor rotulado do fármaco. Assim, como exemplo, para todas as amostras sólidas analisadas que rotulavam um valor igual a 400,0 mg de paracetamol, os resultados segundo esta Farmacopéia não deveriam ser inferiores a 380 mg ou superiores a 420 mg. Desta forma todas as amostras estão dentro deste intervalo de concentração e, portanto, aprovadas considerando as análises pelo método oficial (Farmacopéia Brasileira) e segundo o preconizado pela Farmacopéia Americana. Se a mesma comparação for realizada considerando os resultados proporcionados pelo método proposto, as amostras 2 e 4 estariam reprovadas nas análises. Os prováveis motivos para essa reprovação já foram anteriormente citados.

Comparando-se os resultados obtidos pelo método proposto e pelo método oficial para as amostras 1 e 3 podemos observar que os erros relativos variaram entre 2,39 a 5,32 %, o que demonstra resultados comparáveis entre os dois métodos.

5.9. Discussão do Mecanismo de Ação do Paracetamol no Sistema Oscilante BZ

Faremos aqui uma breve discussão teórica sobre o provável mecanismo de ação do paracetamol no sistema oscilante. Discussões mais detalhadas como resultados de experimentos planejados visando elucidar tais mecanismos não fazem parte dos nossos objetivos.

Segundo o mecanismo global das reações oscilantes (equações 2 a 4), as oscilações são possíveis devido a mudanças nas concentrações de intermediários da reação com o tempo, como as espécies Br^- e o par redox Ce(IV)/Ce(III) . Essas mudanças de concentração causam variações no potencial global medido. Substâncias estranhas ao sistema químico oscilante quando adicionadas podem ou não reagir com os reagentes, produtos ou intermediários dessas reações, provocando alterações no potencial.

A adição de paracetamol ao sistema provocou a diminuição do potencial, perturbando o padrão de oscilação. Ao analisarmos a estrutura química do paracetamol, verificamos dois prováveis sítios de oxidação dessa molécula, mostrados na figura 33.

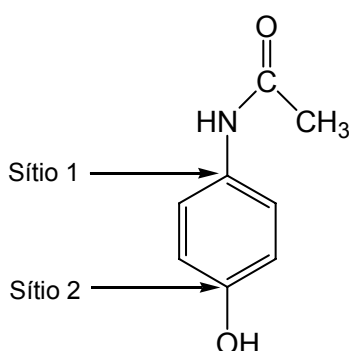


Figura 33. Estrutura química do paracetamol com prováveis sítios de oxidação.

Esta molécula pode sofrer oxidação em meio ácido através de ataque eletrolítico nos sítios localizados no anel aromático com remoção de dois elétrons e dois prótons, produzindo a *N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina (figura 34).

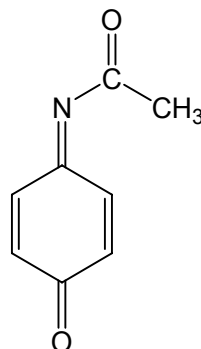


Figura 34. Estrutura química da *N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina.

Duas espécies químicas existentes, cério(IV) e bromato, no sistema de reações oscilantes poderiam provocar a oxidação do paracetamol a *N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina. É pouco provável que o abaixamento do potencial seja pela reação do bromato com o paracetamol. Apesar de ser um agente oxidante forte, o bromato está numa concentração de $0,22 \text{ mol L}^{-1}$ e o paracetamol está aproximadamente entre 5×10^{-6} e $4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ou seja, em relação ao KBrO_3 , o paracetamol está muito diluído no sistema BZ. Já para o Ce(IV) que está numa concentração de $0,008 \text{ mol L}^{-1}$, a oxidação é mais provável de acontecer.

5.9.1. Oxidação do Paracetamol pelo cério(IV)

O elemento cério existe somente em dois estados de oxidação, a forma reduzida com o estado de oxidação +3 ou a forma oxidada +4. Uma provável oxidação do paracetamol pelo cério é possível formando a *N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina, conforme a equação da reação química da figura 35.

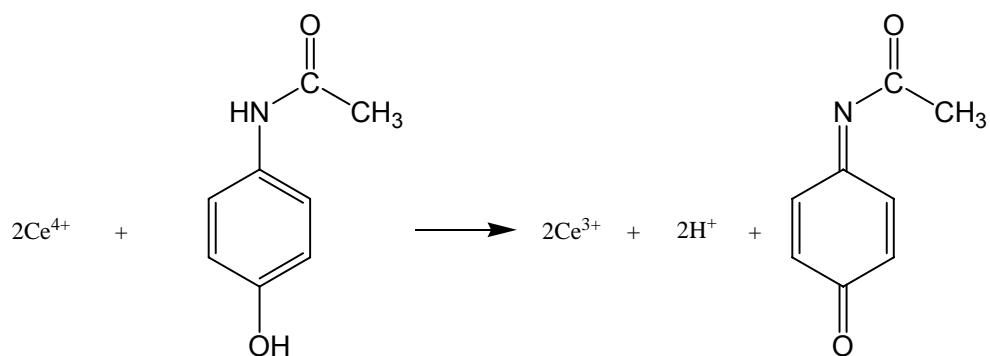


Figura 35. Reação proposta entre cério(IV) e o paracetamol.

Na ocorrência da reação mostrada na figura 35, a concentração da espécie cério(IV) diminui e conseqüentemente há um aumento da concentração de cério(III) no meio reacional. O resultado disso é o aumento da razão $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$, então o valor de $\ln([\text{ce(III)}]/[\text{ce(IV)}])$ na equação de Nernst (equação 5) aumenta causando uma diminuição do potencial medido, como foi verificado nos experimentos anteriores.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A técnica potenciométrica aplicada ao estudo da reação oscilante Belousov-Zhabotinsky na presença de paracetamol permitiu a determinação deste com elevada precisão.

A mudança substancial na amplitude de oscilação da reação BZ causada pela introdução de paracetamol ao sistema foi relacionada com a concentração dessa substância. A reação oscilante foi realizada em um sistema dinâmico, com os reagentes sendo introduzidos continuamente.

O estudo das condições ótimas para o sistema proporcionou uma avaliação de todos os parâmetros envolvidos e uma discussão detalhada sobre a influência destes no sistema oscilante. As variáveis otimizadas juntamente com o sistema em linha permitiu a obtenção de oscilações regulares.

Ao conferir-se as figuras de mérito do procedimento analítico desenvolvido com outras descritas em literatura (Tabela 7, seção 5.6; p. 65), pode-se observar que os parâmetros analíticos alcançados no presente trabalho são comparáveis com os demais.

Os resultados obtidos com as análises das amostras comerciais pelo método potenciométrico mostraram que os teores de paracetamol nas formulações farmacêuticas, com exceção das amostras 2 e 4 (Tabela 10, seção 5.8, p. 69), estavam de acordo com as especificações farmacopéias e não diferiram significativamente do método oficial de análise.

Dentre as vantagens observadas com o método proposto estão; boa precisão (repetibilidade); boa sensibilidade para propósitos de controle de qualidade; não exigiu um tratamento prévio das amostras analisadas (apenas um processo de dissolução e diluição), equipamentos simples e de baixo custo, assim como os reagentes envolvidos.

RECOMENDAÇÕES FUTURAS

7. RECOMENDAÇÕES FUTURAS

As perspectivas futuras do presente trabalho, relacionadas à parte experimental podem ser assim descritas:

- Avaliar a seletividade do procedimento proposto frente ao analito de interesse visando desta forma a possibilidade de ampliar o número de amostras que poderão ser analisadas através do procedimento desenvolvido. Para isso deve ser realizado um estudo de espécies interferentes, visando avaliar de forma mais consistente a interferência promovida pelos constituintes químicos presentes nos excipientes e veículos das amostras analisadas, identificando desta forma os componentes e as concentrações dos mesmos capazes de gerar erros significativos nas análises;
- Realizar um estudo mais detalhado sobre o mecanismo de ação do paracetamol no sistema de reações oscilantes BZ. Para isso pode ser efetuado experimentos planejados em voltametria cíclica descobrindo quais as possíveis espécies que interagem com o analito.

Já com relação ao sistema de aquisição de dados:

- Recomenda-se o desenvolvimento ou a aquisição de um único programa computacional para visualização das oscilações em tempo real na tela do microcomputador, facilitando assim a aquisição e visualização de dados durante as reações, não sendo necessário a utilização de dois programas como empregado nesse trabalho.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] DOS SANTOS, L.O.. Estudo Comparativo Entre as Técnicas de Voltametria em Pulso Diferencial, Espectrofotometria no Ultravioleta e Visível e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência como Metodologias Analíticas no Doseamento da Substância Química Paracetamol. Tese de Mestrado, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, 2003.
- [2] BOSCH, M. E.; SÁNCHEZ, A. J. R.; ROJAS, F. S.; Ojeda, C. B.. Determination of Paracetamol: Historical Evolution, Review, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 42 p. 291, 2006.
- [3] CERVINI, P.; CAVALHEIRO, É. T. G.. Determination of Paracetamol at a Graphite-Polyurethane Composite Electrode as an Amperometric Flow Detector. Journal of Brazilian Chemical Society, v. 19, n. 5, p. 836, 2008.
- [4] GONSALVES, A. A.. Desenvolvimento de um Procedimento Analítico Para Determinação de Paracetamol em Formulações Farmacêuticas Empregando Análise por Injeção em Fluxo e Detecção Espectrofotométrica. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Alagoas, 2008.
- [5] ANICETO, C.; FATIBELLO-FILHO, O.. Determinação Espectrofotométrica por Injeção em Fluxo de Paracetamol (Acetaminofeno) em Formulações Farmacêuticas. Química Nova, v. 25, n. 3, p. 387, 2002.
- [6] SUAREZ, W. T.; VIEIRA, H. J.; FATIBELLO-FILHO, O.. Determinação de Paracetamol em Produtos Farmacêuticos Empregando um Sistema de Análise por Injeção em Fluxo com Geração de Ácido Nitroso. Eclética Química, v. 30, n. 1, p. 21, 2005.
- [7] FILIK, H.; SENER, I.; CEKIÇ, S. D.; KILIÇ, E.; APAK, R.. Spectrophotometric Determination of Paracetamol in Urine with Tetrahydroxycalix[4]arene as a

Coupling Reagent and Preconcentration with Triton X-114 Using Cloud Point Extraction. *Chemical Pharmaceutical Bull*, v. 54, n. 6, p. 891, 2006.

- [8] RUENGSIAGOON, W.; LIAWRUANGRATH. S.; TOWNSHEND, A.. Flow Injection Chemiluminescence Determination of Paracetamol. *Talanta*, v. 69, p. 976, 2006.
- [9] OLIVAC, M. A.; OLSINA, R. A.; MASI, A. N.. Selective Spectrofluorimetric Method for Paracetamol Determination Through Coumarinic Compound Formation. *Talanta*, v. 66, p. 229, 2005.
- [10] LLORENT-MARTÍNEZ, E. J.; SATÍNSKÝ, D.; SOLICH, P.; ORTEGA-BARRALES, P.; MOLINA-DÍAZ, A.. Fluorimetric SIA optosensing in pharmaceutical analysis: Determination of paracetamol. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 45, p. 318, 2007.
- [11] PEREZ, J. L.; ANGEL, B. M.. Determination of Paracetamol in Dosage Forms by Non-Suppressed Ion Chromatography. *Talanta*, v. 48, n. 5, p. 1199, 1999.
- [12] NÉMETH, T.; JANKOVICS, P.; NÉMETH-PALOTÁS, J.; KOSZEGI-SZALAI, H.. Determination of paracetamol and its main impurity 4-aminophenol in analgesic preparations by micellar electrokinetic chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 47 p. 746, 2008.
- [13] SHANGGUAN, X.; ZHANG, H.; ZHENG, J.. Electrochemical Behavior and Differential Pulse Voltammetric Determination of Paracetamol at a Carbon Ionic Liquid Electrode. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 391, p. 1049, 2008.
- [14] VIEIRA, I. C.; LUPETTI, K. O.; FATIBELLO-FILHO, O.. Determinação de Paracetamol em Produtos Farmacêuticos usando um Biossensor de Pasta de Carbono (*Cucurbita pepo*). *Química Nova*, v. 26, v. 1, p. 39, 2003.

- [15] KACHOOSANGI, R. T.; WILDGOOSE, G. G.; COMPTON, R. G.. Sensitive Adsorptive Stripping Voltammetric Determination of Paracetamol at Multiwalled Carbon Nanotube Modified Basal Plane Pyrolytic Graphite Electrode. *Analytica Chimica Acta*, v. 618, p. 54, 2008.
- [16] JIMÉNEZ-PRIETO, R.; SILVA, M.; PÉREZ-BENDITO, D.. Application of Oscillating Reaction-based Determinations to the Analysis of Real Samples. *Analyst*, v. 122, p. 287, 1997.
- [17] PEJIC, N.; KOLAR-ANIC, L.; ANIC, S.; STANISAVLJEV, D.. Determination of Paracetamol in Pure and Pharmaceutical Dosage Forms by Pulse Perturbation Technique. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 41 p. 610, 2006.
- [18] STRIZHAK, P. E.; DIDENKO, O. Z.; IVASHCHENKO, T. S.. Determination of Traces of Thallium using the Transient Chaotic Regime in the Belousov-Zhabotinsky Oscillating Chemical Reaction. *Analytica Chimica Acta*, n. 428, p. 15, 2001.
- [19] JIMÉNEZ-PRIETO, R.; SILVA M.; PÉREZ-BENDITO, D.. Analyte Pulse Perturbation Technique - A Tool for Analytical Determinations in Far-From-Equilibrium Dynamic-Systems, *Analytical Chemistry*, v. 67, n. 04, p. 729, 1995.
- [20] CHOW, C. W. K.; KOLEV, S. D.; DAVEY, D. E.; MULCAHY, D. E.. Determination of copper in natural waters by batch and oscillating flow injection stripping potentiometry, *Analytica Chimica Acta*, v. 330, n.01, p. 79, 1996.
- [21] KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H.. *Química Farmacêutica*, Guanabara Dois: Rio de Janeiro, p. 159, 1982.

- [22] BRUNTON, L. L. *et al.* Goodman & Gilman as Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro, Ed. McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 601p, 2006.
- [23] BERTOLINI, A.; FERRARI, A.; OTTANI, A.; GUERZONI, S.; TACCHI, R.; LEONE, S.. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Reviews*. v. 12, n. 3, p. 250, 2006.
- [24] KHOSHAYAND M.R.; ABDOLLAHI H.; SHARIATPANAHI M.; SAADATFARD A.; MOHAMMADI A.. Simultaneous Spectrophotometric Determination of Paracetamol, Ibuprofen and Caffeine in Pharmaceuticals by Chemometric Methods, *Spectrochimica Acta Part A* , v. 70, p. 491, 2008.
- [25] JIMÉNEZ-PRIETO, R.; SILVA, M.; PÉREZ-BENDITO, D.. Approaching the use of Oscillating Reactions for Analytical Monitoring, *Critical Review, Analyst*, v. 123, p. 1R, 1998.
- [26] TOKORO, G.; OLIVEIRA, H. C. L.; VARELA, H.. Dinâmica Complexa no Sistema Bromato/Hipofosfito/Acetona/Manganês e Ferroína. *Química Nova*, v. 30, n. 8, p. 1930, 2007.
- [27] FARIA, R. B.. Introdução aos Sistemas Químicos Oscilantes, *Química Nova*, v 18, n. 3, p. 281, 1995.
- [28] FIELD, R. J.; KOROS, E.; NOYES, R. M.; Oscillations in Chemical Systems. 11. Thorough Analysis of Temporal Oscillation in the Bromate-Cerium-Malonic Acid System. *Journal Of The American Chemical Society*. v. 94, n. 25, p. 8649, 1972.
- [29] GAO, J.; YANG, H.; LIU, X.; REN, J.; LU, X.; HOU, J.; KANG, J.. Kinetic determination of ascorbic acid by the BZ oscillating chemical system. *Talanta*, v. 55, p. 99, 2001.

- [30] TOLEDO, R.; SILVA, M.; KHAVRUS, V. O.; STRIZHAK, P. E.. Potential of the Analyte Pulse Perturbation Technique for the Determination of Polyphenols Based on The Belousov–Zhabotinskii Reaction, *Analyst*, v. 125, n. 11, p. 2118, 2000.
- [31] GAO, J.; WEI, X.; YANG, W.; LV, D.; QU, J.; CHEN, H.; DAI, H.. Determination of 1-Naphthylamine by Using Oscillating Chemical Reaction, *Journal of Hazardous Materials*, v. 144, p.67, 2007.
- [32] GAO, J.; CHEN, H.; DAI, H.; LV D.; REN, J.; WANG, L.; YANG, W.. Improved Sensitivity For Transition Metal Ions by use of Sulfide In The Belousov–Zhabotinskii Oscillating Reaction, *Analytica Chimica Acta*, v.571, p.150, 2006.
- [33] HUA, G.; CHENA, P.; WANG, W.; HUB, L.; SONG, J.; QUI, L.; SONG, J.. Kinetic Determination of Pyrogallol by a Novel Oscillating Chemical Reaction Catalyzed By a Tetraazamacrocyclic Complex, *Electrochimica Acta*, v.52, p.7996, 2007.
- [34] WANG J.; YANG S.; CAI, R.; LIN, Z.; LIU, Z.. A New Method For Determination of Uric Acid by the Lactic Acid - Acetone - BrO_3^- - Mn^{2+} - H_2SO_4 Oscillating Reaction Using The Analyte Pulse Perturbation Technique, *Talanta*, v. 65, p. 799, 2005.
- [35] OJANI, R.; RAOOF, J.; MAHDAVI, F.. The Potentiometric Effect of As(III) Ion on a Belousov–Zhabotinskii Oscillating Chemical Reaction. Application To The Determination of As(III), *Bulletin Chemical Society. Japan.*, v. 76, p. 2117, 2003.
- [36] GAO, J.; WANG, L.; YANG, W.; YANG, F.. Kinetic Determination of Indium Ion Based on The B-Z Oscillating Chemical System, *Journal Brazilian Chemical Society.*, v. 17, n. 3, p.458, 2006.

- [37] Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S. R.. Fundamentos de Química Analítica. Tradução da 8ª edição norte americana, São Paulo, Editora Thonson Learning, 999p, 2006.
- [38] FERNANDES, J. C. B.; KUBOTA, L. T.; NETO, G. DE O.. Eletrodos íon-seletivos: histórico, mecanismo de resposta, seletividade e revisão dos conceitos, Química Nova, v. 24, n. 01, p. 120, 2001.
- [39] OLIVEIRA, C. C. de. Digestão de amostra em sistemas de análises químicas por injeção seqüencial. Tese de Doutorado, Centro de Energia Nuclear na Agricultura/Universidade de São Paulo, Piracicaba, 1999.
- [40] CERDA, V.; ESTELA, J. M.; FORTEZA, R.; CLADERA, A.; BECERRA, E.; ALTIMIRA, P.; SITJAR, P.. Flow techniques in water analysis. Talanta, v. 50, p. 695, 1999.
- [41] PEREIRA, A. V.; PENCKOWSKI, L.; VOSGERAU, M.; SASSÁ, M. F.. Determinação espectrofotométrica de dipirona em produtos farmacêuticos por injeção em fluxo pela geração de íons triiodeto. Química Nova, v. 25, n.4, p. 553, 2002.
- [42] SMIDERLE, M.; TOMAZZINI, M. C.; REIS, B. F.. Desenvolvimento de um micro-aquecedor para sistemas de análise química em fluxo. Determinação espectrofotométrica de manganês em plantas. Química Nova, v. 27, n. 1, p. 50, 2004.
- [43] LUPETTI, K. O.; RAMOS, L. A.; FATIBELLO-FILHO, O.. Determinação enzimática de dopamina em formulações farmacêuticas utilizando sistema de análise por injeção em fluxo com extrato bruto de abacate (*Persea americana*). Química Nova, v. 26, n. 2, p. 1971, 2003.
- [44] VIEIRA, H. J.; FATIBELLO-FILHO, O.. Determinação indireta de nacetil-l-cisteína por injeção em fluxo empregando Ce(IV) e ferroína. Química Nova, v. 8, n. 5 p. 797, 2005.

[45] MAZALLA, W.J.; SCHUCHARDT, U.; PAOLI, M. A. de. Reações Oscilantes: Revisão e Demonstração Experimental. Química Nova, p.9, outubro, 1978.

APÊNDICE

9. APÊNDICE

Segue abaixo uma descrição detalhada do certificado de análises do controle de qualidade da substância paracetamol realizado pelo laboratório DEG-Importação de Produtos Químicos Ltda, localizado em São Paulo e fornecido pelo laboratório Saint Charbel em Viçosa, Minas Gerais.

Insumo: Paracetamol

Origem: China

Lote: 0611355

Procedência: Nacional

Fórmula: $C_8H_9NO_2$

P.M: 151,2

DCB: 06827

C.A.S: 103-90-2

Fabricação: 27/09/2006

Validade: 27/09/2009

Ensaio	Especificação	Resultado
Descrição	Pó cristalino branco, inodoro e levemente amargo	De acordo
Solubilidade	- Ligeiramente solúvel, - Facilmente solúvel em Alcool 98%, - Muito pouco solúvel em éter e cloreto de metileno	De acordo
Identificação	a) Ponto de Fusão: 168°C – 172°C	170,8°C
Identificação	b) Por espectrofotometria no UV/Visível c) Por espectrofotometria no infravermelho d) Reação característica	De acordo
Perda por Secagem	No máximo 0,5% em 1000g a 100 – 105°C	0,15%
Cinza Sulfatada	No máximo 0,1% em 1,000g	0,06%
Doseamento	99,0 – 101,0% em Substância seca	99,5%
Densidade	Aparente	0,3664 g/mL
Metais Pesados	Máximo 20 ppm	<20 ppm
<i>p</i> -aminophenol	Não mais que 0,005%	<0,005%