

Artigo

Desenvolvimento de Metodologia para Determinação Combinada das Vitaminas Tiamina (Dicloridrato) e Piridoxina (Cloridrato) em Soluções Aquosas e Amostras Farmacêuticas por Meio de Titulação Potenciométrica e Condutométrica

Amaral, E. I.;* Vaz, G. C. S.; Teixeira, M. A. G.

Rev. Virtual Quim., 2015, 7 (5), 1766-1779. Data de publicação na Web: 17 de julho de 2015

<http://www.uff.br/rvq>

Methodology Development for Combined Determination of Vitamins Thiamine (di-Hydrochloride) and Pyridoxine (Hydrochloride) in Aqueous Solutions and Pharmaceutical Samples by Potentiometric and Conductometric Titrations

Abstract: Vitamins play important roles in our organism and are often marketed in the form of medicines. Several studies propose different methods for the determination of these substances in pharmaceutical samples. However, such papers often make use of expensive and complex methods, either in time or cost. From this observation, we tried to develop a simultaneous determination of vitamins with electroanalytical techniques and simple mathematical treatment, in order to make possible this analysis with a quick and cost-effective method, which is the objective of this study. With the methodology developed we obtained 99.9 % recovery for the potentiometric titration and 101.2 % recovery for the conductometric titration. The results were 104.7 mg mL^{-1} for thiamine and 97.0 mg mL^{-1} for pyridoxine, values similar to those described (100 mg mL^{-1}) in drug leaflet of the formulation used as real sample. We can conclude that the proposed method is effective for its intended purpose.

Keywords: Potentiometric titration; conductometric titration; vitamins determination.

Resumo

As vitaminas desempenham papéis importantes em nosso organismo e são muitas vezes comercializadas sob a forma de medicamentos. Diversos estudos propõem diferentes métodos para a determinação dessas substâncias em amostras farmacêuticas. No entanto, tais trabalhos geralmente fazem uso de métodos dispendiosos e complexos, seja em tempo ou custo. A partir desta observação, se procurou o desenvolvimento de uma determinação simultânea de vitaminas com técnicas eletroanalíticas e tratamento matemático simples, de forma a tornar possível esta análise com um método rápido e economicamente viável, sendo este o objetivo do presente trabalho. Com a metodologia desenvolvida obteve-se 99,9 % de recuperação para a titulação potenciométrica e 101,2 % de recuperação para a titulação condutométrica. Os resultados obtidos foram de $104,7 \text{ mg mL}^{-1}$ para a tiamina e $97,0 \text{ mg mL}^{-1}$ para a piridoxina, valores próximos aos descritos (100 mg mL^{-1}) na bula do medicamento utilizado como amostra real. Com isto pode-se concluir que o método desenvolvido é eficaz para o objetivo proposto.

Palavras-chave: Titulação potenciométrica; titulação condutométrica; determinação de vitaminas.

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Analítica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

✉ erosamaral@id.uff.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20150101](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150101)

Desenvolvimento de Metodologia para Determinação Combinada das Vitaminas Tiamina (Dicloridrato) e Piridoxina (Cloridrato) em Soluções Aquosas e Amostras Farmacêuticas por Meio de Titulação Potenciométrica e Condutométrica

Eros Izidoro Amaral,^{a,*} Gláucia Carla da Silva Vaz,^b Marco Antônio G. Teixeira^a

^a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Analítica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

^b Centro Universitário Plínio Leite, Anhanguera Educacional, Laboratório, Ciências da Saúde, Av. Visconde do Rio Branco, 137, Centro, CEP 24020-270, Niterói-RJ, Brasil.

* erosamaral@id.uff.br

Recebido em 15 de maio de 2015. Aceito para publicação em 14 de julho de 2015

1. Introdução

2. Parte Experimental

2.1. Soluções

2.2. Equipamentos

2.3. Procedimento

3. Resultados e Discussão

3.1. Estudo das relações estequiométricas das reações envolvidas e desenvolvimento de sistemas de equação que permita determinar os teores de tiamina e piridoxina

3.2. Resultados obtidos pelos métodos de adição e recuperação e de amostra simulada

3.3. Resultados obtidos para amostra pura de solução injetável de Dexa-citoneurin[®]

4. Conclusão

1. Introdução

As vitaminas desempenham papéis de extrema importância no nosso organismo. Elas são responsáveis pela manutenção das funções metabólicas atuando principalmente

como coenzimas nos processos biológicos. Apesar dessa relevância, o organismo humano não sintetiza tais substâncias, sendo elas adquiridas principalmente através do consumo de alimentos que as contenham.¹ Em alguns casos mais graves de sua deficiência essas substâncias podem ser adquiridas de forma sintética, administradas

sob a forma de medicamento ou complexo vitamínico. Como exemplo destes casos podem ser citadas as vitaminas B1 - tiamina - (Figura 1a) e B6 - piridoxina - (Figura 1b) que são essenciais para o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. Para que

haja comercialização destas substâncias é necessário um controle de qualidade rigoroso, com análises químicas que possam garantir os teores anunciados nas formulações.¹

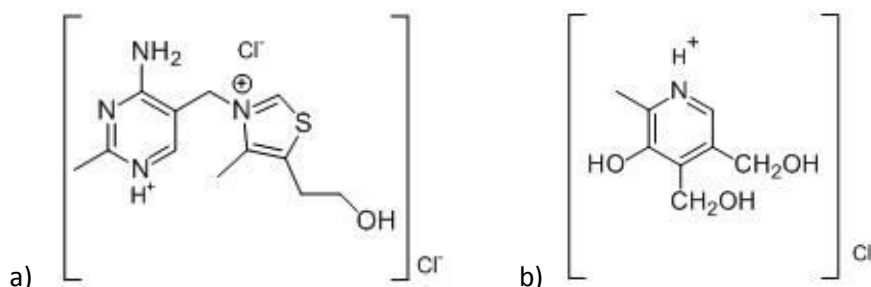


Figura 1. a) fórmula estrutural do dicloridrato de tiamina; b) Fórmula estrutural do cloridrato de piridoxina

Para a análise de vitaminas, por exemplo, o estudo feito por Santos *et al.*² se utilizou da preparação de eletrodos compósitos de parafina e grafite em análise voltamétrica para a determinação do teor de riboflavina e piridoxina com resultados efetivos.

No estudo feito por Fonseca *et al.*³ se fez uso de eletrodos compósitos de grafite e poliuretano em análises voltamétricas a fim de se realizar a determinação de piridoxina. Ocorre que a determinação volumétrica possui um gasto muito menor com equipamentos e treinamento em relação à análise voltamétrica, apesar dos tempos de análise serem curtos em ambos os casos.

Terra e Rossi⁴ fizeram um levantamento histórico acerca do uso da volumetria como método de análise em química. De um início puramente empírico até estudos aprofundados feitos por nomes como Descroizilles, Gay-Lussac e Mohr que levaram a uma gama de publicações como meio de desenvolvimento da técnica, a análise volumétrica sempre esteve intimamente ligada ao desenvolvimento da química como ciência e do crescimento da indústria e, de forma indireta, ao desenvolvimento econômico das nações.

A determinação simultânea de analitos é aplicada com frequência⁵ para a

quantificação de vitaminas do complexo B, dentre elas a tiamina e a piridoxina, conforme estudos feitos por Santos *et al.*⁶ e Barrales *et al.*⁷ Em algumas técnicas analíticas o método de determinação simultânea de dois ou mais analitos dispensa a separação dos mesmos, o que se torna uma vantagem para as amostras de baixa estabilidade e de matrizes complexas como é o caso das vitaminas hidrossolúveis, mantendo assim a integridade das substâncias de interesse.

As titulações potenciométrica e condutométrica vêm, progressivamente, conquistando espaço na quantificação de analitos diversos devido à sua simplicidade, baixo custo e possibilidade de dispensar solventes orgânicos.⁸⁻¹⁰ A aplicação dessas duas técnicas na determinação simultânea de analitos variados em diversos tipos de amostra a partir de reações simples utilizando conceitos básicos de química⁶ vem se tornando uma boa alternativa aos métodos espectrométricos, cromatográficos e eletroforéticos.¹¹

A titulação potenciométrica relaciona a diferença de potencial de uma célula eletroquímica na ausência de corrente elétrica em função da atividade de um dado analito durante uma reação,¹² enquanto a condutimetria baseia-se na medida de condutividade das espécies iônicas em

solução.¹³ Com base em tais conceitos é possível notar que nos dois casos as medidas não são seletivas, isto é, uma série de espécies iônicas são capazes de provocar alterações nos sinais medidos em ambos os métodos de detecção. Surge, desta forma, a possibilidade de utilização das duas técnicas em concomitância para a determinação das vitaminas em questão. Este acoplamento associado ao artifício matemático dos sistemas de equações permite relacionar resultados não seletivos de cada técnica individual a resultados quantitativos para cada analito na amostra estudada.

A análise simultânea aplicada a vitaminas do complexo B vem sendo realizada com frequência por meio do emprego de métodos mais complexos e dispendiosos.^{2,3,7} A partir dessa observação foi proposta a associação de técnicas eletroanalíticas simples e não-seletivas, economicamente mais viáveis e rápidas para o mesmo fim. O presente trabalho visa realizar algumas aplicações combinadas das volumetrias de neutralização e precipitação empregando detecções potenciométricas e condutométricas para a quantificação de tiamina e piridoxina em amostra comercial, adotando a vertente pouco explorada da determinação volumétrica simultânea em formulações farmacêuticas.

2. Parte Experimental

2.1. Soluções

2.1.1. Solução-padrão de tiamina e piridoxina para titulação potenciométrica

Soluções-padrão de ambos os analitos (dicloridrato de tiamina e cloridrato de piridoxina, obtidas da Pharmanostra, Itália) foram preparadas a $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ pela solubilização direta de quantidades apropriadas de seus sólidos em água destilada momentos antes do uso.

2.1.2. Solução-padrão de tiamina e piridoxina para titulação condutométrica

Soluções padrão de ambos os analitos (dicloridrato de tiamina e cloridrato de piridoxina, obtidas da Pharmanostra, Itália) foram preparadas a $2,5 \text{ mmol L}^{-1}$ pela solubilização direta de quantidades apropriadas de seus sólidos em água destilada momentos antes do uso.

2.1.3. Solução titulante de hidróxido de sódio (NaOH)

As soluções de NaOH $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ foram preparadas dissolvendo-se quantidade apropriada do sólido em água destilada previamente fervida para eliminação de $\text{CO}_2(\text{g})$ dissolvido. Estas soluções foram padronizadas com biftalato de potássio para correção do valor de concentração, usando fenolftaleína como indicador.

2.1.4. Solução titulante de nitrato de prata (AgNO_3)

A solução de AgNO_3 $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ foi preparada dissolvendo-se quantidade adequada de nitrato de prata em água destilada. Em seguida, padronizada com solução-padrão de cloreto de sódio. A solução de AgNO_3 deve ser previamente neutralizada com bicarbonato de sódio ou ácido nítrico dependendo do pH que se encontra. O valor de pH ideal se situa na faixa de 6,5 a 10,5.

2.2. Equipamentos

As medidas de condutividade foram efetuadas utilizando-se um condutivímetro Digimed® modelo CD-20 e célula condutométrica constituída por dois

eletrodos de platina separados por 1 cm de distância.

As medidas de pH foram efetuadas com um pH-metro da Analyser® modelo pH300 acoplado a um eletrodo de vidro combinado que utiliza um eletrodo de Ag/AgCl, KCl saturado como eletrodo de referência externo.

2.3. Procedimento

2.3.1. Determinação de tiamina e piridoxina em solução-padrão por titulação potenciométrica

As medidas de pH foram realizadas titulando-se alíquotas de 50,00 mL de solução-padrão de tiamina e piridoxina adicionando incrementos de 0,20 mL de solução padronizada de NaOH 0,2 mol L⁻¹.

2.3.2. Determinação de tiamina e piridoxina em solução injetável de Dexametoneurin® por titulação potenciométrica e condutométrica

2.3.2.1. Método de adição e recuperação

Técnica semelhante à adição de padrão, na qual são utilizadas alíquotas que contém uma parte de amostra e uma parte de solução-padrão e cuja concentração final reproduz a concentração de amostra pura. Para esta análise utilizou-se 50 % de padrão e 50 % de amostra em quantidade de moles de analito. Sendo a amostra utilizada uma ampola de 2 mL de Dexametoneurin®, contendo 100 mg de tiamina e 100 mg de piridoxina, portanto com concentração de 50 mg mL⁻¹ para cada analito. Desta ampola, coletou-se um volume de 0,30 mL da solução injetável, apresentando 7,3 x 10⁻⁵ mol de piridoxina e 4,45 x 10⁻⁵ mol de tiamina, acrescentando 1,50 mL de solução-padrão com a mesma quantidade em número de

moles dos analitos (7,3 x 10⁻⁵ mol de piridoxina e 4,45 x 10⁻⁵ mol de tiamina), adicionando ainda ao sistema 40 mL de água. Somando-se estes valores, obtém-se que o volume total titulado foi de 41,80 mL, com solução-padrão de AgNO₃ 0,05 mol L⁻¹ e NaOH 0,1 mol L⁻¹ para as titulações condutométrica e potenciométrica, respectivamente.

2.3.2.2. Método da amostra simulada

O método da amostra simulada teve como objetivo reproduzir as concentrações da amostra utilizando soluções-padrão de tiamina e piridoxina em uma solução única contendo 1,46 x 10⁻⁴ mol de piridoxina e 8,9 x 10⁻⁵ mol de tiamina, e verificar se a resposta se aproximava da resposta da amostra. Para estas, foram utilizadas alíquotas de 45,00 mL de solução de tiamina e piridoxina preparadas a partir das soluções-padrão das mesmas, de modo que a concentração final da alíquota simulasse a concentração da amostra pura. Mais uma vez as soluções foram submetidas às técnicas de titulação condutométrica e potenciométrica.

2.3.2.3. Determinação das vitaminas em amostra pura de solução injetável de Dexametoneurin®

Esta etapa do desenvolvimento metodológico teve por objetivo aplicar as titulações potenciométrica e condutométrica na determinação dos teores das referidas vitaminas na amostra do medicamento injetável Dexametoneurin®. Para tanto, foi retirada uma alíquota de 1,00 mL de amostra para a realização da titulação potenciométrica, feita em triplicata. Adicionou-se ao béquer 40,00 mL de água destilada. Esta determinação foi feita adicionando-se inicialmente 7,60 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,1 mol L⁻¹ (fc = 1,033) e titulando-se com solução de NaOH 0,1 mol L⁻¹ (fc = 0,954) em incrementos de 0,20 mL.

Para a titulação condutométrica, retirou-

se uma alíquota de 1,00 mL da amostra, que foi levada a béquer de 100 mL. Ao béquer foram adicionados 40,00 mL de água destilada. As medi es de condutividade foram feitas na escala de 20-200 mS cm⁻¹ e foram corrigidas pelos volumes adicionados ao longo da titula o, que foi realizada em incrementos de 0,20 mL com soluço de AgNO₃ 0,05 mol L⁻¹ (fc = 1,082).

A partir da equa o de *Henderson-Hasselbalch* (Equa o 1) foi feito um tratamento matemático com base nas condi es de análise, de modo que:

$$pH = pK_a + \log [Base\ Conjugada]. [ cido]^{-1}$$

Equa o 1. Equa o de Henderson-Hasselbalch

3. Resultados e Discussão

3.1. Estudo das rela es estequiométricas das rea es envolvidas e desenvolvimento de sistemas de equa o que permita determinar os teores de tiamina e piridoxina

Para o presente trabalho foi realizado o estudo do equilíbrio químico da molécula do dicloridrato de tiamina com o objetivo de observar o comportamento da mesma, além de um estudo comparativo com dados da literatura. Para tal, foi utilizado o método da titula o potenciométrica de neutraliza o.

Dessa forma, quando o volume de titulante for a metade de seu valor no ponto de equivalência, temos que:

$$[Base\ Conjugada] = [ cido]$$

logo:

$$pH = pK_a$$

Na análise da molécula de tiamina, para um volume de 2,30 mL no ponto de equivalência o pK_a correspondente   de 4,96, bastante próximo do valor de 4,8 encontrado na literatura.¹⁴ Este resultado   representado pela Figura 2.

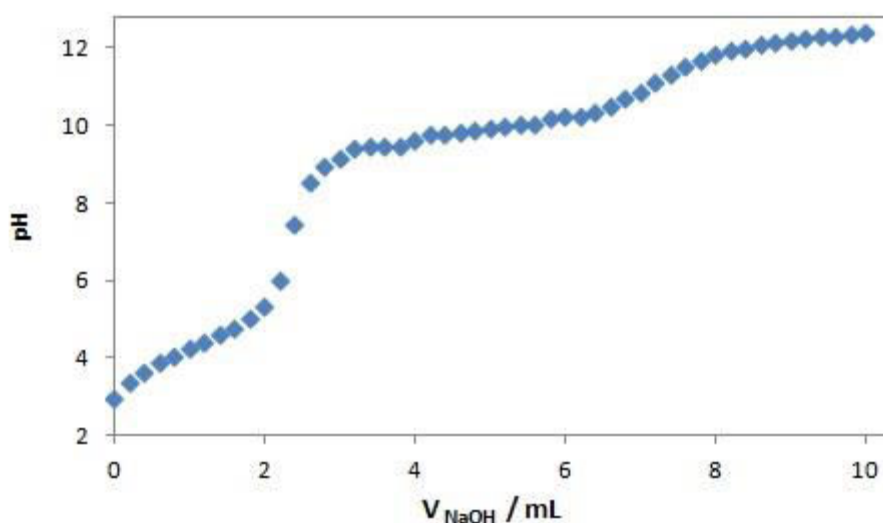


Figura 2. Titula o potenciométrica de neutraliza o da soluço-padrão de tiamina 0,01 mol L⁻¹

Esta Figura mostra o resultado da titulação potenciométrica de neutralização de solução-padrão de tiamina $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ com solução de NaOH $0,2 \text{ mol L}^{-1}$. Nesta, foi observada, além da determinação do valor de pKa, a relação estequiométrica entre a substância de interesse e o titulante. Neste

estudo, observou-se que o volume de NaOH utilizado para neutralizar o dicloridrato de tiamina corresponde, estequiometricamente, a dois hidrogênios ionizáveis. Diante desses dados considerou-se a seguinte possibilidade de comportamento da molécula:

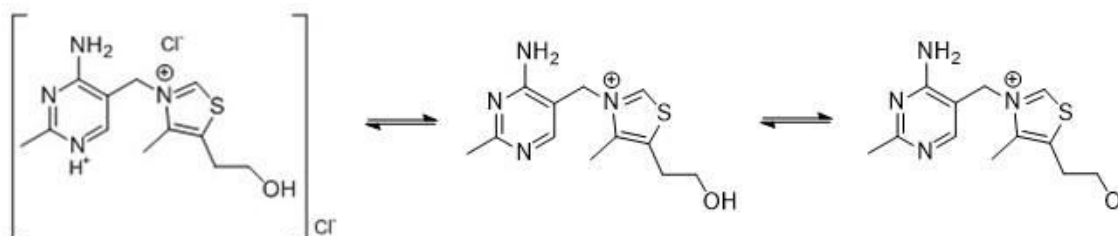


Figura 3. Representação do equilíbrio químico da tiamina

Trabalhou-se então com a possibilidade de existirem dois íons hidrogênio e dois íons cloreto tituláveis quando considerada apenas a estrutura molecular da tiamina. Porém, como se percebe na Figura 2, apenas uma inflexão significativa pode ser observada, considerando-se portanto a possibilidade da razão K_{a1}/K_{a2} ser inferior a 10^4 . Este valor é considerado baixo quando exibido em escala logarítmica, fazendo com que o aparecimento da segunda inflexão na curva

de titulação seja discreta em relação à primeira ou até mesmo inexistente. Por isso, somente um hidrogênio ionizável foi considerado para essa molécula.

A piridoxina apresenta comportamento análogo à tiamina. Esta molécula possui dois valores de pK_a tabelados e isto é confirmado com o aparecimento de uma segunda inflexão de forma discreta, como observado na Figura 4.

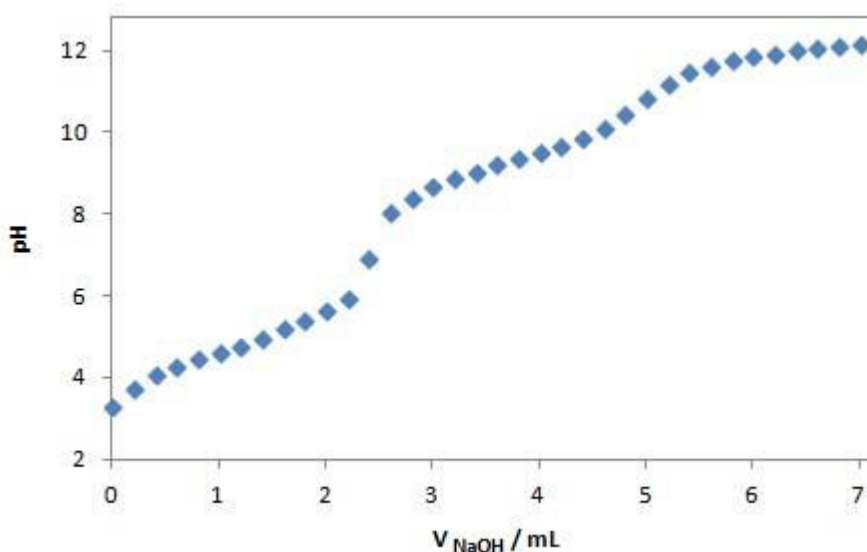


Figura 4. Titulação potenciométrica de neutralização de solução-padrão de piridoxina $0,01 \text{ mol L}^{-1}$

Para o volume no ponto primeiro de equivalência de 2,50 mL o pKa considerado é de 4,7 e para o volume no segundo ponto de equivalência de 4,90 mL o pKa é 9,23, bem próximo aos valores teórico de $pK_1 = 5,2$ e $pK_2 = 9,8$.⁶

Analogamente à tiamina, o volume de NaOH utilizado para neutralizar a piridoxina corresponde estequiometricamente a dois hidrogênios ionizáveis. Diante desses dados considerou-se a seguinte possibilidade de comportamento da molécula, mostrada na Figura 5.

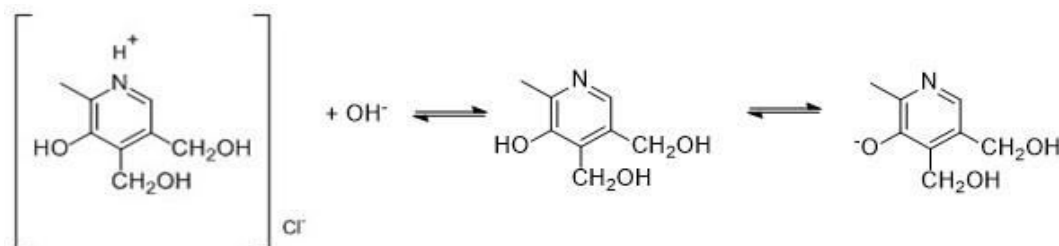


Figura 5. Representação do equilíbrio químico da piridoxina

Neste caso existem um íon cloreto e dois íons hidrogênio tituláveis. Esse comportamento é evidenciado na Figura 4 (titulação potenciométrica de neutralização da piridoxina), onde duas inflexões são observadas. Isso se deve ao fato de o valor da razão K_{a1}/K_{a2} ser superior a 10^4 . Este valor em uma função logarítmica é considerado suficientemente alto para provocar o aparecimento da segunda inflexão na curva de titulação. Seguindo com o estudo, as técnicas de titulação potenciométrica e condutométrica foram utilizadas para determinar a concentração de tiamina e piridoxina simultaneamente em amostra comercial. A titulação realizada em diferentes etapas através de reações simples possibilitou a detecção de variação de uma mesma espécie iônica para cada técnica. Na titulação potenciométrica uma reação de neutralização mediu a variação de concentração de íons H^+ e na titulação

condutométrica uma reação de precipitação mediu a variação da concentração de íons Cl^- . Essa forma de análise torna o método seletivo e a associação das duas técnicas de forma concomitante possibilitou a determinação da concentração dos analitos através de artifícios matemáticos. Mesmo havendo diferenças no comportamento das moléculas em uma solução-padrão em comparação a uma amostra comercial, que invariavelmente apresenta outras substâncias em sua formulação, é possível observar um padrão que possibilita a análise.

A Figura 6 mostra as reações de neutralização que ocorrem na titulação potenciométrica de cada substância, onde tanto a tiamina quanto a piridoxina apresentam a relação estequiométrica de 1:1 com o NaOH, concluindo assim que somente o primeiro hidrogênio ionizável é significativo em sistemas mais complexos.

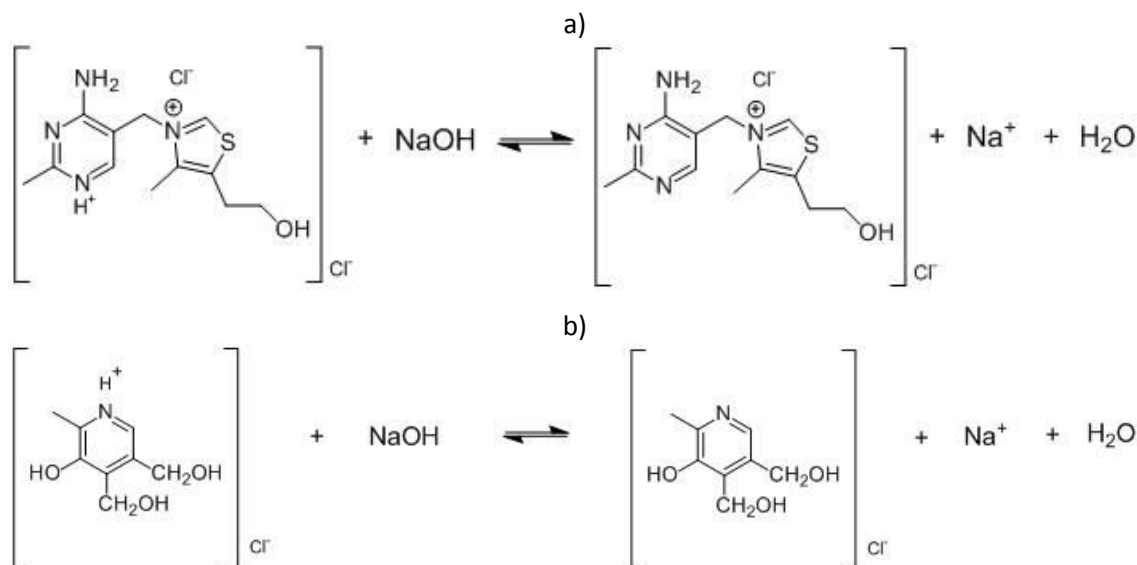


Figura 6. a) Equação da reação de neutralização do dicloridrato de tiamina; b) Equação da reação de neutralização do cloridrato de piridoxina

Na Figura 7 pode-se observar a representação do comportamento das reações de precipitação que ocorrem na titulação condutométrica. Para esse sistema, observa-se que a relação estequiométrica entre o cloridrato de piridoxina e o nitrato de

prata é 1:1, diferentemente da reação ocorrida entre o nitrato de prata e a tiamina, onde a relação estequiométrica é de um mol de dicloridrato de tiamina para dois moles de AgNO_3 .¹¹

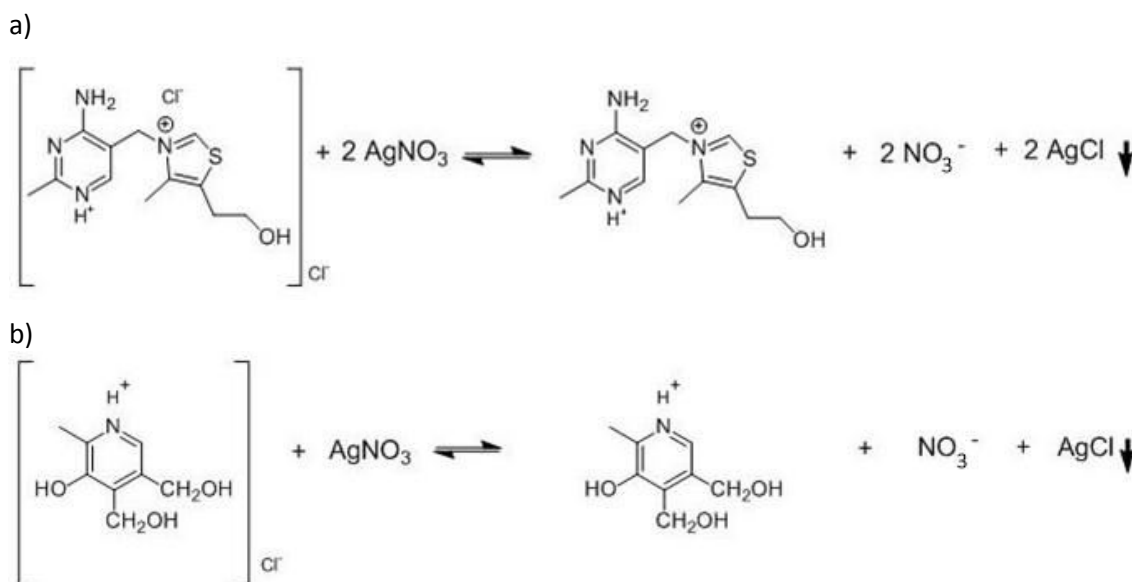


Figura 7. a) Equação da reação global de precipitação do dicloridrato de tiamina; b) Equação da reação de precipitação do cloridrato de piridoxina

A conclusão da relação estequiométrica em cada reação possibilita a formação de sistemas matemáticos como suporte na

determinação da tiamina e piridoxina por dois métodos diferentes: adição e recuperação e a amostra simulada.

$$\begin{cases} \text{Titulação potenciométrica} \\ \text{Titulação condutométrica} \end{cases} \left\{ \begin{array}{l} n_{\text{tia}} + n_{\text{pir}} = n_{\text{H}^+} \\ 2n_{\text{tia}} + n_{\text{pir}} = n_{\text{Cl}^-} \end{array} \right.$$

Equação 2. Sistema de equações obtido para determinação dos teores de tiamina e piridoxina

3.2. Resultados obtidos pelos métodos de adição e recuperação e de amostra simulada

A titulação potenciométrica para o método de adição e recuperação foi feita com solução de NaOH 0,1 mol L⁻¹ e

apresentou resultados compatíveis aos previstos no procedimento de adição de padrão. Tal resultado foi comparado aos obtidos pelo procedimento da amostra simulada, obtendo os dados mostrados na Figura 8.

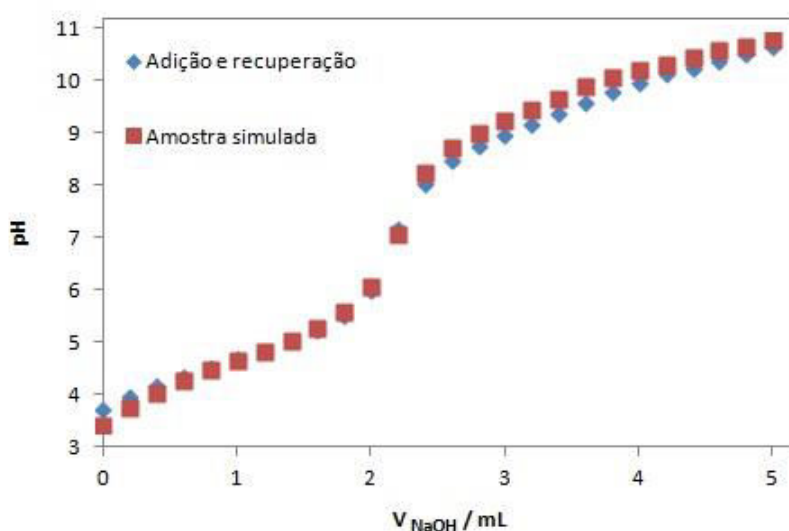


Figura 8. Titulação potenciométrica para o método de adição e recuperação e para o método da amostra simulada

A titulação condutométrica também apresentou resultados semelhantes ao esperado quando comparado o método de adição e recuperação ao método da amostra simulada (Figura 9).

Após tratamento matemático, com base nos pontos finais de cada titulação e avaliação dos equilíbrios químicos envolvidos, foi possível obter os resultados na Tabela 1.

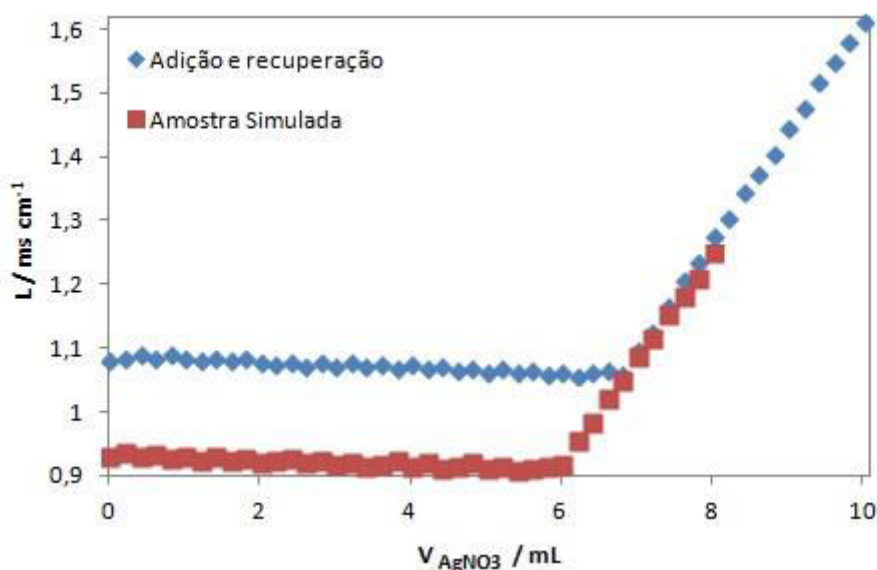


Figura 9. Titulação condutométrica para o método de adição e recuperação e para o método da amostra simulada

Tabela 1. Valores de recuperação encontrados para os analitos nas diferentes condições

Titulação	Adição e recuperação (50:50)	Amostra simulada
Potenciométrica (determinação de H ⁺ total)	100,9 %	108,8 %
Condutométrica (determinação de Cl ⁻ total)	88,1 %	97,2 %

3.3. Resultados obtidos para amostra pura de solução injetável de Dexametasona®

Para o caso da determinação das vitaminas na amostra pura, deve se observar que este procedimento foi realizado em época diferente das etapas anteriores do desenvolvimento do método, de modo que a formulação do referido medicamento foi modificada pelo fabricante ao longo dos anos.

Na primeira etapa deste desenvolvimento (adição/recuperação e amostra simulada), o medicamento apresentava 100 mg de cada uma das vitaminas de interesse em 2 mL de volume total na ampola, como se pode

observar ao verificar as bulas referentes aos anos de 2011¹⁵ e 2013.¹⁶ Já na bula mais atual, do ano de 2014, observa-se que as quantidades de cada vitamina foram mantidas, mas para um volume total de 1 mL.¹⁷ Ou seja, as concentrações das vitaminas foram dobradas no medicamento. Outra observação importante a ser feita é que, como acima mencionado, a partir de 2013, o fabricante passou a utilizar o hidróxido de sódio como um dos excipientes do medicamento, substância que não era presente em 2011. Esta mudança faz com que parte das vitaminas esteja em sua forma desprotonada na apresentação farmacêutica. A partir deste dado foi observada a necessidade de uma estratégia para a determinação dos teores das vitaminas no

medicamento. Foi feita então a adição de uma quantidade conhecida de ácido clorídrico padronizado em número de moles próximo ao esperado para as vitaminas. Assim esperava-se que a titulação potenciométrica apresentasse duas inflexões; uma referente à neutralização dos íons H^+ provenientes do HCl em excesso e uma segunda referente aos íons H^+ oriundos das vitaminas em suas formas protonadas, com volumes gastos de titulante próximos entre si. Esta adição inicial de HCl foi feita para que

as vitaminas desprotonadas fossem convertidas novamente a seu estado protonado, de forma que todos íons H^+ a elas associados se tornassem tituláveis e fosse possível correlacionar este dado com o teor de tiamina e piridoxina no medicamento, de acordo com a equação 2.

Com este procedimento, descrito detalhadamente no item 2.3.2.3 do presente artigo, foram obtidos os resultados a seguir, conforme mostrado nas Figuras 10 e 11 e Tabela 2.

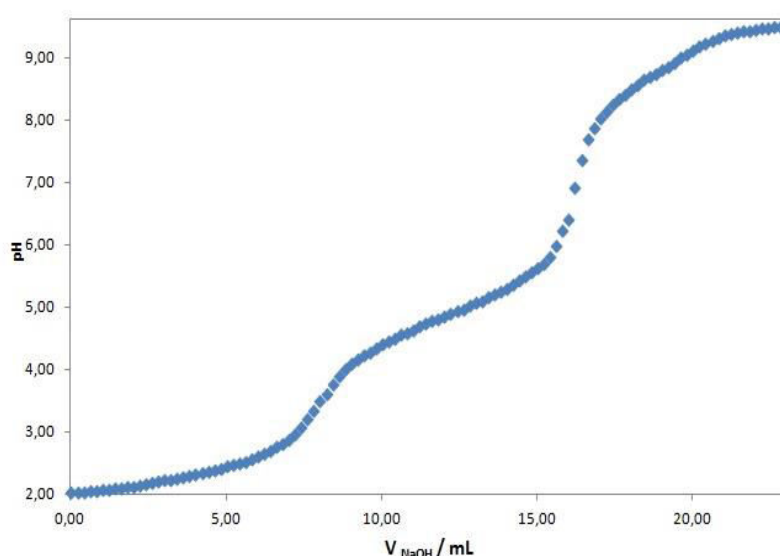


Figura 10. Titulação potenciométrica para a determinação de H^+ total na amostra pura de Dexa-citoneurin®

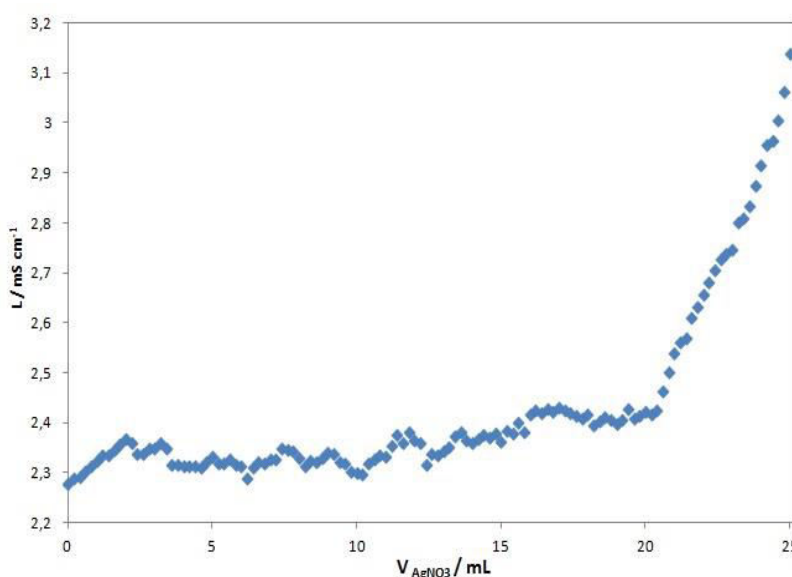


Figura 11. Titulação condutométrica para a determinação de Cl^- total na amostra pura de Dexa-citoneurin®

Tabela 2. Valores de recuperação encontrados para a amostra real pura

Titulação	Amostra pura
Potenciométrica (determinação de H ⁺ total)	99,9 %
Conduutométrica (determinação de Cl ⁻ total)	101,2 %

A partir dos pontos finais obtidos em cada uma das titulações (7,90 e 16,10 mL na titulação potenciométrica e 20,20 mL na titulação conduutométrica), se chegou aos valores experimentais de n_{H^+} e n_{Cl^-} (0,7823 e 1,0928 mmols, respectivamente). Comparando estes valores com os esperados (0,7829 e 1,0784 mmols), chegou-se aos valores de recuperação expressos na Tabela 2. Aplicando ainda tais valores ao sistema de equações (Equação 2), pode-se obter os teores de cada vitamina separadamente, que foram de 104,7 mg mL⁻¹ de tiamina (4,7 % de diferença em relação à bula do medicamento¹⁷) e 97,0 mg mL⁻¹ de piridoxina (3,0 % de diferença em relação à bula do medicamento¹⁷).

As diferenças entre os métodos de adição e recuperação e amostra simulada foram considerados aceitáveis, de modo que se pode afirmar que não houve interferência de matriz, isto é, não houve diferença significativa entres os métodos de análise. Logo, foi possível a determinação dos analitos em amostra farmacêutica comercial pura através do método desenvolvido.

4. Conclusão

Com base nos valores obtidos em cada etapa do desenvolvimento do presente método de análise pode-se concluir que a aplicação das volumetrias de neutralização e precipitação com detecções potenciométrica e conduutométrica para determinação simultânea das vitaminas tiamina e piridoxina em formulações farmacêuticas é completamente viável para o fim a que se propõe. Nota-se também pelo presente trabalho que se trata de um procedimento relativamente rápido, de baixo custo e que

apresenta resultados efetivos, com bons valores de recuperação e sem efeito considerável de matriz.

Referências Bibliográficas

- ¹ da Paixão, J. A.; Stamford, T. L. M. Vitaminas lipossolúveis em alimentos - uma abordagem analítica. *Química Nova* **2004**, *27*, 96 [CrossRef]
- ² dos Santos, T. A. D.; Barreto, L. M.; Ritta, A. G. S. L.; de Meneses, W. S.; Nunes, R. S.; Semaan, F. S. Cost-effective composite electrode for the fast voltammetric determination of riboflavin (B2) and pyridoxine (B6) in pharmaceuticals. *Revista Virtual de Química* **2013**, *5*, 548. [CrossRef]
- ³ Fonseca, C. A.; Vaz, G. C. S.; Azevedo, J. P. A.; Semaan, F. S. Exploiting ion-pair formation for the enhancement of electroanalytical determination of pyridoxine (B6) onto polyurethane-graphite electrodes. *Microchemical Journal* **2011**, *99*, 186. [CrossRef]
- ⁴ Terra, J.; Rossi, A. V. Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais. *Química Nova* **2005**, *28*, 166 [CrossRef]
- ⁵ Barthus, R. C; Mazo, L. H.; Poppi, R. J. Aplicação de métodos de calibração multivariada para a determinação simultânea de riboflavina (VB2), tiamina (VB1), piridoxina (VB6) e nicotinamida (VPP). *Química Nova* **2007**, *30*, 1638. [CrossRef]
- ⁶ dos Santos, T. A. D.; da Costa, D. O.; Pita, S. S. R.; Semaan, F. S. Potentiometric and conductimetric studies of chemical equilibria for pyridoxine hydrochloride in aqueous solutions: simple experimental determination of pK_a values and analytical applications to pharmaceutical analysis. *Eclética Química* **2010**, *35*, 81. [CrossRef]

- ⁷ Barrales, P. O.; Vidal, A. D.; de Córdova, M. L. F.; Díaz, A. M. Simultaneous determination of thiamine and pyridoxine in pharmaceuticals by using a single flow-through biparameter sensor *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2001**, *25*, 619. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ Küchler, I. L.; Silva, F. A. M. Método potenciométrico para determinação de cobre em cachaça. *Química Nova* **1999**, *22*, 339. [CrossRef]
- ⁹ Sartori, E. R.; Soares, W. T.; Fatibelo-Filho, O. Determinação condutométrica de cloridrato de metformina em formulações farmacêuticas empregando nitrato de prata como titulante. *Química Nova* **2009**, *32*, 1947. [CrossRef]
- ¹⁰ Martins, J. V.; de Souza, A. P. R.; Salles, M. O.; Serrano, S. H. P. Determinação de ácido acético em amostra de vinagre adulterada com ácido clorídrico - um experimento integrado de titulação potenciométrica e condutométrica. *Química Nova* **2010**, *33*, 755. [CrossRef]
- ¹¹ Caetano, F. R.; Gevaerd, A.; Bergamini, M. F.; Marcolino-Junior, L. H. A fast and simple conductometric method for verapamil hydrochloride determination in pharmaceutical formulations. *Current Pharmaceutical Analysis* **2011**, *7*, 275. [CrossRef]
- ¹² Skoog, D. A.; West, D. M.; Hooler, F. J.; *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 7a. ed., Saunders College Publishing: Philadelphia, 1997.
- ¹³ Lourenção, B. C.; Marcolino-Junior, L. H.; Fatibello-Filho, O. Determinação condutométrica de captopril em formulações farmacêuticas utilizando sulfato de cobre(II) como titulante. *Química Nova* **2008**, *31*, 349. [CrossRef]
- ¹⁴ Pérez-Caballero, G.; Pérez-Arévalo, J.F.; Morales-Hipólito, E. A. Carbajal-Arenas, M. E.; Rojas-Hernández, A. Potentiometric study of acid-base properties of thiamine hydrochloride and thiamine mononitrate in aqueous medium. *Journal of the Mexican Chemical Society* **2011**, *55*, 126. [Link]
- ¹⁵ Sítio de bulas do SaúdeDireta.com. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/dexacitoneurin.pdf>>. Acesso em: 20 abril 2015
- ¹⁶ Sítio de bulas da Farmadelivery.com. Disponível em: <<http://www.farmadelivery.com.br/media/upload/pdf/BULAS/MERCK/Dexa-Citoneurin.pdf>>. Acesso em: 20 abril 2015
- ¹⁷ Sítio da Merck Farmacêutica. Disponível em: <<http://www2.merck.com.br/bulario/pdf.php?t=med&id=89>>. Acesso em: 20 abril 2015.