



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

# DETERMINAÇÃO COULOMÉTRICA DE SULFAMETOXAZOL EM MEDICAMENTOS

Márcia Michele Fialho Farias

Florianópolis – SC  
2008



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

## DETERMINAÇÃO COULOMÉTRICA DE SULFAMETOXAZOL EM MEDICAMENTOS

Márcia Michele Fialho Farias

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de Química  
da Universidade Federal de Santa Catarina  
como um dos requisitos para a obtenção do  
Título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Almir Spinelli

Co-orientador: Mestrando Otoniel Braga

Florianópolis – SC  
2008

“O segredo da existência humana reside não só em viver, mas também em saber para que se vive.”

Fiodor Dostoievski

Aos meus pais, Fernando e Naula, pelo amor incondicional, incentivo e conselhos.

Ao amor da minha vida, Kalil Salim, por ser o homem que sempre almejei ter ao meu lado.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado no GEPEEA – Grupo de Estudos de Processos Eletroquímicos e Eletroanalíticos, situado no laboratório 310 do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, sob orientação do Prof. Dr. Almir Spinelli.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Departamento de Química pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao professor Almir pelos ensinamentos, dedicação e pela contribuição na minha formação acadêmica.

Ao co-orientador deste trabalho, Otoniel Braga, pela dedicação, apoio, paciência e conselhos.

Ao professor Ivan por possibilitar a realização de um dos objetivos deste trabalho - a titulação coulométrica utilizando o detector amperométrico para medir o ponto final -, pois o detector amperométrico utilizado foi feito por ele.

Aos amigos de laboratório Fernanda, Fernando, Keliana, Giovana, Iolana e Leone pela troca de informações, pela convivência agradável e amizade.

À Marilene, funcionária do Departamento de Química, pelas conversas, risadas e conselhos.

Aos meus irmãos (Pablo e Fernanda), cunhado (Luciano) e sobrinhos (Lucca e Sabrina) por serem pessoas tão enriquecedoras tornando-me uma pessoa cada vez melhor.

Aos meus grandes amigos Adriano Zanella, Ana Farias, Maria Adelaida, Juliana Perez, Luiza Muller, Marta, Michele Ribas, Glauceia, Franciéle Pereira e Renata Mior por serem pessoas tão especiais em minha vida transmitindo tanta alegria e companheirismo.

A todos que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>IX</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>X</b>
<b>RESUMO</b>	<b>XII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>2</b>
2.1. FÁRMACOS E MEDICAMENTOS	2
2.1.1. SULFONAMIDAS – HISTÓRICO	3
2.1.2. ASSOCIAÇÃO SULFAMETOXAZOL – TRIMETOPRIMA	5
2.1.3. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	8
2.1.4. EFEITOS TÓXICOS DO SULFAMETOXAZOL	9
2.2. ANÁLISE DE FÁRMACOS – TÉCNICAS ANALÍTICAS	9
2.2.1. TÉCNICA ELETROANALÍTICA – COULOMETRIA	10
2.2.1.1. TITULAÇÃO COULOMÉTRICA COM CORRENTE CONSTANTE E TESTE DE INDICADORES QUÍMICOS PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL	11
2.2.1.2. TITULAÇÃO COULOMÉTRICA COM CORRENTE CONSTANTE E DETECTOR AMPEROMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL	12
2.2.1.3. COULOMETRIA COM POTENCIAL CONTROLADO	14
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>17</b>
4.1. REAGENTES E SOLUÇÕES / EQUIPAMENTOS	17
4.1.1. REAGENTES E SOLUÇÕES	17
4.1.2. EQUIPAMENTOS	17

<b>4.2. TITULAÇÃO COULOMÉTRICA COM CORRENTE CONSTANTE</b>	<b>18</b>
<b>4.2.1. TESTE DE INDICADORES QUÍMICOS PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL</b>	<b>18</b>
<b>4.2.1.1. TESTE DO INDICADOR FLUORESCÉINA PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL</b>	<b>19</b>
<b>4.2.1.2. TESTE DO INDICADOR ALARANJADO DE METILA PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL</b>	<b>20</b>
<b>4.2.2. UTILIZAÇÃO DO DETECTOR AMPEROMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL</b>	<b>20</b>
<b>4.3. COULOMETRIA COM POTENCIAL CONTROLADO</b>	<b>21</b>
<b><u>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</u></b>	<b><u>23</u></b>
<b>5.1. TITULAÇÃO COULOMÉTRICA COM CORRENTE CONSTANTE</b>	<b>23</b>
<b>5.1.1. TESTE DE INDICADORES QUÍMICOS PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL</b>	<b>23</b>
<b>5.1.1.1. TESTE DO INDICADOR FLUORESCÉINA PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL</b>	<b>23</b>
<b>5.1.1.2. TESTE DO INDICADOR ALARANJADO DE METILA PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL</b>	<b>26</b>
<b>5.1.1.3. RELAÇÃO COMPARATIVA ENTRE OS INDICADORES FLUORESCÉINA E ALARANJADO DE METILA</b>	<b>28</b>
<b>5.1.2. UTILIZAÇÃO DO DETECTOR AMPEROMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL</b>	<b>29</b>
<b>5.2. COULOMETRIA COM POTENCIAL CONTROLADO</b>	<b>30</b>
<b><u>6. CONCLUSÃO</u></b>	<b><u>35</u></b>
<b><u>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b><u>36</u></b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\Delta E$	variação do potencial
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DNA	ácido desoxirribonucleico
I	corrente
M	concentração molar ( $\text{mol.L}^{-1}$ )
$\text{mmol.L}^{-1}$	milimol por litro
mA	miliampére
mg	miligramas
mV	milivolt
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PABA	ácido p-aminobenzóico (do inglês “p-aminobenzoic acid”)
Q	carga
RNA	ácido ribonucleico
s	segundo
SMX	sulfametoxazol
t	tempo
TMP	trimetoprima
V	volt



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol padrão utilizando fluoresceína para determinação do ponto final.	<b>25</b>
<b>Tabela 2</b> - Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol em comprimidos utilizando fluoresceína para determinação do ponto final.	<b>25</b>
<b>Tabela 3</b> - Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol em suspensão utilizando fluoresceína para determinação do ponto final.	<b>26</b>
<b>Tabela 4</b> - Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol padrão utilizando alaranjado de metila para determinação do ponto final.	<b>27</b>
<b>Tabela 5</b> - Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol em comprimidos utilizando alaranjado de metila para determinação do ponto final.	<b>28</b>
<b>Tabela 6</b> - Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol em suspensão utilizando alaranjado de metila para determinação do ponto final.	<b>28</b>
<b>Tabela 7</b> - Resultados experimentais da coulometria com potencial controlado para determinação de sulfametoxazol padrão.	<b>32</b>
<b>Tabela 8</b> - Resultados experimentais da coulometria com potencial controlado para determinação de sulfametoxazol em comprimidos.	<b>34</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química do prontosil rubrum.	<b>04</b>
<b>Figura 2</b> - Sulfas utilizadas como medicamentos.	<b>05</b>
<b>Figura 3</b> - Estrutura química do sulfametoxazol.	<b>06</b>
<b>Figura 4</b> - Estrutura química da trimetoprima.	<b>06</b>
<b>Figura 5</b> - Esquema simplificado do sinergismo entre o sulfametoxazol (SMX) e a trimetoprima (TMP).	<b>07</b>
<b>Figura 6</b> - Comportamento das sulfas em soluções alcalinas e ácidas.	<b>08</b>
<b>Figura 7</b> - Esquema genérico da reação das sulfonamidas com o bromo.	<b>11</b>
<b>Figura 8</b> - Reação do sulfametoxazol com bromo.	
<b>Figura 9</b> - Reação da fluoresceína com o bromo.	<b>12</b>
<b>Figura 10</b> - Reação do alaranjado de metila com bromo.	<b>12</b>
<b>Figura 11</b> - Curvas de titulação amperométricas típicas: <b>(a)</b> o analito é reduzido e o reagente não; <b>(b)</b> o reagente é reduzido e o analito não; <b>(c)</b> o reagente e o analito são reduzidos.	<b>13</b>
<b>Figura 12</b> - Gráfico corrente <i>versus</i> tempo para coulometria de potencial controlado.	<b>14</b>
<b>Figura 13</b> - Potenciostato/galvanostato EG & GPARC™, modelo 263 A.	<b>18</b>
<b>Figura 14</b> - Ultra-som.	<b>18</b>
<b>Figura 15</b> - pHmetro.	<b>18</b>
<b>Figura 16</b> - Célula de titulação coulométrica.	<b>19</b>
<b>Figura 17</b> - Utilização do ultra-som para eliminar possíveis interferentes no eletrodo de trabalho.	<b>20</b>
<b>Figura 18</b> - Célula eletroquímica utilizada para determinação amperométrica de sulfametoxazol em medicamentos.	<b>21</b>
<b>Figura 19</b> - Célula de coulometria com potencial controlado.	<b>22</b>
<b>Figura 20</b> - Visualização da mudança de coloração, ocasionando a determinação do ponto final da reação através da fluoresceína.	<b>23</b>
<b>Figura 21</b> - Cálculos para determinação de sulfametoxazol.	<b>24</b>

<b>Figura 22</b> - Visualização da mudança de coloração, ocasionando a determinação do ponto final da reação através do alaranjado de metila.	<b>27</b>
<b>Figura 23</b> - Voltamogramas de onda quadrada do branco (tampão fosfato e etanol), do sulfametoxazol padrão e do sulfametoxazol em comprimido.	<b>30</b>
<b>Figura 24</b> - Curvas da coulometria com potencial controlado do SMX padrão demonstrando o decaimento da corrente versus tempo.	<b>31</b>
<b>Figura 25</b> - Visualização da coloração da solução <b>(a)</b> antes da eletrólise e <b>(b)</b> após a eletrólise.	<b>32</b>
<b>Figura 26</b> - Gráficos da coulometria com potencial controlado do SMX em comprimidos.	<b>33</b>

## RESUMO

O sulfametoxazol contido em medicamentos foi eletroanaliticamente quantificado utilizando duas técnicas coulométricas: as titulações coulométricas com corrente constante – utilização de indicadores químicos e detector amperométrico para determinação do ponto final – e a coulometria com potencial controlado. Para determinação do sulfametoxazol foi utilizado eletrodo de platina como eletrodo de trabalho em KBr 0,5 M; KNO<sub>3</sub> 1,0 M e HOAc 1,0 M e 3 gotas de fluoresceína ou alaranjado de metila, sendo estes, utilizados como indicadores colorimétricos na determinação do ponto final da titulação coulométrica com corrente constante. Na coulometria com potencial controlado foi utilizado eletrodo de grafite como eletrodo de trabalho e solução tampão fosfato 0,05 mol.L<sup>-1</sup>/ etanol numa proporção 50/50 v/v em pH 6,0. Os resultados obtidos em ambas as técnicas foram satisfatórios em relação à exatidão – com exceção da utilização do indicador alaranjado de metila que apresentou um erro de até 10,5%. A coulometria com potencial controlado demonstrou ser também uma técnica com boa precisão, resultando em um desvio padrão igual a 1% nas triplicatas realizadas na determinação de sulfametoxazol em comprimidos. E, sua exatidão se refere à obtenção de erros inferiores a +1,25%. Os valores obtidos nas determinações eletroanalíticas demonstraram que a coulometria provou ser um ótimo método, podendo ser utilizado no controle de qualidade dos medicamentos contendo sulfametoxazol.

**Palavras-chave:** Sulfametoxazol, eletroanalítica e coulometria.

## 1. Introdução

---

A química analítica se defronta com desafios procedentes das mais variadas áreas da ciência, sempre com o objetivo de contribuir com o estabelecimento de metodologias analíticas cada vez mais sensíveis, seletivas, confiáveis e de menor custo. É de suma importância o controle da qualidade dos medicamentos, tornando-os eficazes e confiáveis, pois é de conhecimento público que o Brasil é um dos maiores consumidores, na maioria das vezes utilizando-os sem prescrição médica. Com o surgimento dos medicamentos genéricos e pelo consumo excessivo relatado acima se tornou mais iminente a necessidade de um rígido controle de qualidade.

Segundo a lei nº. 6.360 de 23 de setembro de 1976 ficam sujeitos à Vigilância Sanitária os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, sendo assim, se faz necessárias metodologias analíticas fidedignas, rápidas e de baixo custo para controlar com êxito a produção e fiscalização dos mesmos. Por conseguinte, na química analítica ressaltamos os métodos eletroanalíticos e eletroquímicos por apresentarem uma série de características relacionadas acima que possibilitam o seu uso em rotinas de análises químicas.

O antibiótico Sulfametoxazol (SMX) é uma sulfonamida de amplo espectro, sendo esta, utilizada no tratamento de diversas infecções sendo prescrita por vários médicos brasileiros. Ora com a finalidade de tratamento de ataque, em casos ainda não tratados, ora para contornar a sulfarresistência, que se verificou em alguns doentes.

Neste trabalho foram utilizadas duas técnicas coulométricas para a determinação de sulfametoxazol em medicamentos: as titulações coulométricas com corrente constante – utilização de indicadores químicos e detector amperométrico para determinação do ponto final – e a coulometria com potencial controlado.

## 2. Revisão da Literatura

---

### 2.1. FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

O Brasil tem muitas urgências, entre elas as relativas à inovação e ao desenvolvimento tecnológico e à conseqüente possibilidade de transformar o conhecimento produzido em nossos centros de ensino e pesquisa em riqueza, isto é, em valor econômico e social. Já se disse e tem-se repetido à exaustão que, no cenário da economia globalizada, é cada vez mais incerto e inseguro o futuro dos países exportadores de matéria prima e que a produção de valor agregado é o único caminho viável para a competitividade de nossos produtos nos mercados internacionais. E para isso, o conhecimento é indispensável e o domínio de todo o processo que vai dele ao produto final comercializável é intrinsecamente constitutivo dessa imperiosa necessidade. Assim, ciência, tecnologia e inovação são peças fundamentais dessa arquitetura que hoje liga o conhecimento à riqueza das nações.<sup>1</sup>

Entre os setores em que essas urgências nacionais se mostram ainda mais fortes e prementes está o da produção de fármacos e medicamentos. Os desafios para o setor não são poucos e a necessidade de congregar esforços, agregando valor, é das mais urgentes.<sup>2</sup>

O controle da qualidade dos medicamentos é realizado através de leis nacionais interagindo no cenário mundial, pois cada país apresenta características específicas.<sup>3</sup> Para análise desse controle, no Brasil, há vários aspectos essenciais: a viabilidade legal, ou seja, o conjunto de leis vigentes no país que regulam a viabilidade econômica e financeira, com a descentralização do sistema de saúde; a viabilidade política, a qual contrasta muitos interesses. A respeito da viabilidade política, o controle da segurança dos medicamentos discorre sobre dois temas: os programas implementados e a criação da ANVISA ligada à fiscalização e ao controle de qualidade e a legislação sanitária e os problemas relacionados para aplicação em diversos países. O último aspecto essencial refere-se às estratégias de atuação da OMS e OPAS, organismos

internacionais, em relação à legislação nacional, visando-se à sua harmoniosa convivência.<sup>4</sup>

O Brasil é o país das farmácias, quando se trata de saúde, o brasileiro não pode reclamar de pelo menos uma coisa: a falta de farmácia; o Brasil tem hoje 53 mil farmácias, uma para cada grupo de pouco mais de 3.200 habitantes. Cerca de 75% dos estabelecimentos são de pequeno porte e o setor movimenta R\$ 16 bilhões ao ano.<sup>5</sup>

A falsificação e a Lei dos Genéricos trouxeram à memória da sociedade e à sua cultura a verdade de que o medicamento não é um produto qualquer, pois está sujeito a se interagir com outros medicamentos, com alimentos, podendo ter o seu efeito diminuído ou potencializado, o que causa graves conseqüências ao seu usuário.<sup>6</sup>

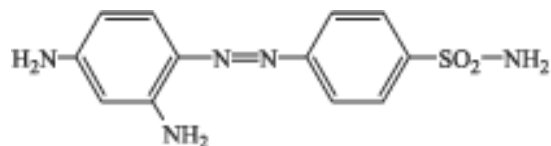
Em função do consumo excessivo e não orientado de medicamentos e do surgimento de produtos mais baratos, às vezes de qualidade duvidosa, a necessidade de um rigoroso controle de qualidade é bastante evidente.<sup>2</sup>

A legislação Brasileira, redigida pelo Ministério da Saúde e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), institui regulamentações para a inspeção dos produtos farmacêuticos.<sup>3</sup> Embora exista obrigatoriedade no envio de relatórios ao Ministério da Saúde, esta estratégia nem sempre garante a qualidade ideal dos produtos, pois a fiscalização é precária e ineficiente.<sup>2</sup>

### **2.1.1. SULFONAMIDAS – HISTÓRICO**

A descoberta da atividade antibacteriana das sulfas foi oficializada em 1935 com a publicação do trabalho "Uma Contribuição à Quimioterapia das Infecções Bacterianas", no qual foi descrita a atividade biológica da *p*-sulfamidocrisoidina (Prontosil Rubrum®), pelo patologista e bacteriologista alemão Gerhardt Domagk. Esta substância havia sido sintetizada em 1932 por Mietsch e Klarer (Bayer), com base na química clássica de corantes têxteis, especificamente para ser testada

como antibacteriano. O crédito por essa descoberta deu a Domagk o prêmio Nobel de Medicina em 1939.<sup>7</sup>



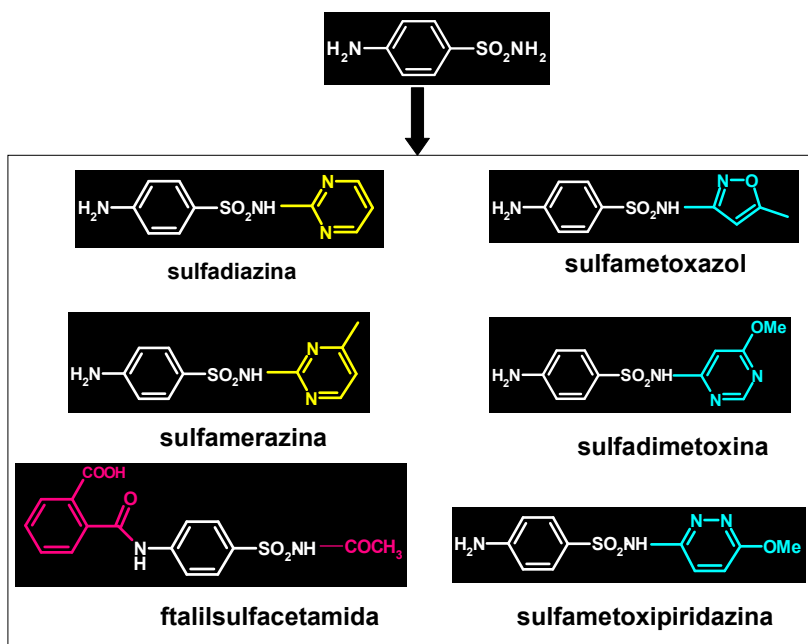
**FIGURA 1.** Estrutura química do prontosil rubrum.

Forneau e colaboradores<sup>8,7</sup>, analisando metabólitos no sangue e urina de pacientes em tratamento com Prontosil<sup>®</sup>, detectaram a presença de sulfanilamida (substância conhecida desde 1908). Foi concluído através deste estudo que a parte ativa da molécula era a sulfanilamida e que os vários quimioterápicos antibacterianos até então bem conhecidos, somente agiam devido à presença do grupo farmacofórico sulfonamídico, cujo mecanismo de ação foi posteriormente elucidado e relacionado à inibição da enzima diidropteroato sintetase bacteriana.

As sulfonamidas foram os primeiros agentes eficazes a serem utilizados por via sistêmica na prevenção e cura das infecções bacterianas em seres humanos. A literatura relata algumas sulfonamidas que também apresentam atividade antifúngica.<sup>9</sup>

A figura 2 demonstra algumas sulfas que são utilizadas como medicamentos:



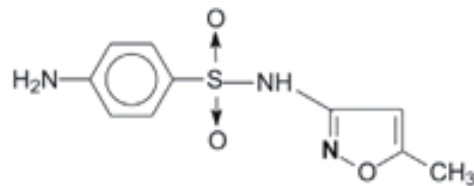


**FIGURA 2.** Sulfas utilizadas como medicamentos.

### 2.1.2. ASSOCIAÇÃO SULFAMETOXAZOL – TRIMETOPRIMA

Sulfametoxazol (SMX) mostrado na Figura 3 é uma sulfonamida de amplo espectro. Numerosas teorias foram emitidas, sobre o mecanismo de ação antibacteriana das sulfas. A mais aceita é a proposta em 1940 por Woods-Fildes, baseada no antagonismo metabólico; as sulfas combinam-se com o sistema enzimático que normalmente atua sobre o ácido p-aminobenzoico, para a síntese do ácido fólico, metabólito essencial para o crescimento das bactérias.<sup>10</sup>

O sulfametoxazol é um análogo estrutural do ácido para-aminobenzoico (PABA) e inibe de forma competitiva uma enzima bacteriana, a diidropteroato sintetase, que é responsável pela incorporação do PABA ao ácido diidrofólico (ácido fólico). Dessa forma, bloqueia a síntese do ácido diidrofólico e diminui a quantidade de ácido tetraidrofólico metabolicamente ativo (co-fator na síntese de purinas, timidina e DNA). As bactérias, ao contrário de células eucarióticas, não utilizam ácidos fólicos pré-formados e necessitam sintetizá-lo a partir do PABA, por esta razão o sulfametoxazol se mostra eficiente no combate a microrganismos desta origem.<sup>2</sup>

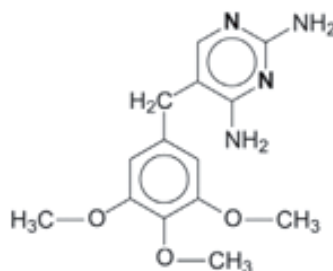


**FIGURA 3.** Estrutura química do sulfametoxazol.

O sulfametoxazol é a 5-metil 3-sulfanilamido-isoxazol, trata-se de uma sulfamida de ação intermediária entre as de ação prolongada e as sulfas comuns, pois o seu tempo de semi-depuração é de cerca de 12 horas.<sup>10</sup>

As sulfonamidas, só exercem ação bacteriostática, quando entram em contato com as bactérias em quantidade e durante um tempo suficiente. Portanto, são necessárias concentrações elevadas e longa persistência no sangue, a par de uma boa tolerância.<sup>10</sup>

A Trimetoprima (TMP), mostrada na Figura 4, é uma base fraca lipofílica, com ação bacteriostática, estruturalmente relacionada com a pirimetamina. Une-se reversivelmente à enzima bacteriana diidrofolato redutase, inibindo-a. Sua afinidade a essa enzima bacteriana é até 100.000 vezes maior que pela enzima humana equivalente. Exerce seu efeito num estado da biossíntese do folato imediatamente posterior ao estado em que atua o Sulfametoxazol, ocorrendo assim uma ação sinérgica entre ambos.<sup>11</sup>

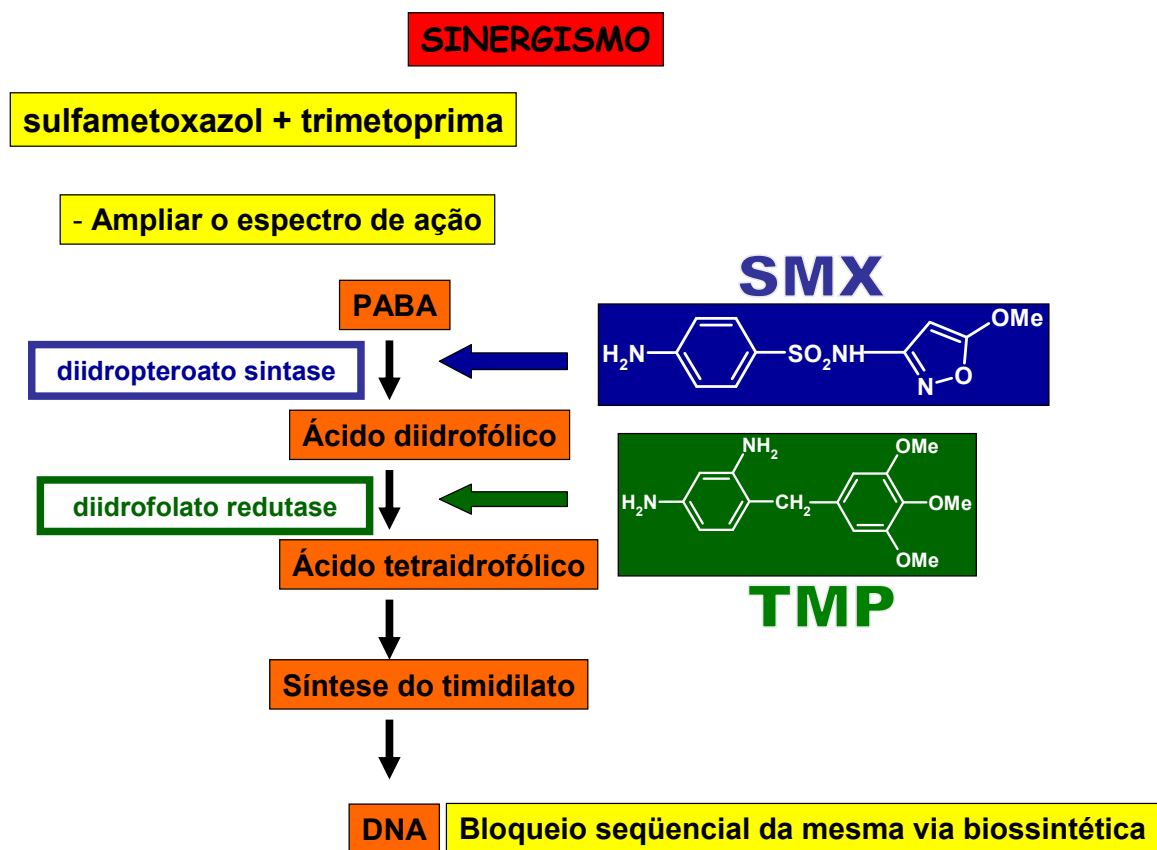


**FIGURA 4 .** Estrutura química da trimetoprima.

A trimetoprima - potencializa a ação das sulfonamidas, várias pesquisas se processaram para o estudo do sinergismo dessas drogas. A sulfonamida preferida

para a combinação foi o sulfametoxazol. As investigações mostraram que há, na fisiologia dos germes sensíveis, uma ação conjugada de bloqueio: do sulfametoxazol sobre a sintetase e da trimetoprima sobre a redutase do ácido dihidrofólico, inibindo a síntese das purinas, conseqüentemente impedindo a produção do DNA e do RNA. Há, portanto, sinergismo das duas drogas.<sup>12</sup>

A Figura 5 mostra um esquema simplificado do sinergismo entre o sulfametoxazol e a trimetoprima.



**FIGURA 5:** Esquema simplificado do sinergismo entre o sulfametoxazol (SMX) e a trimetoprima (TMP).

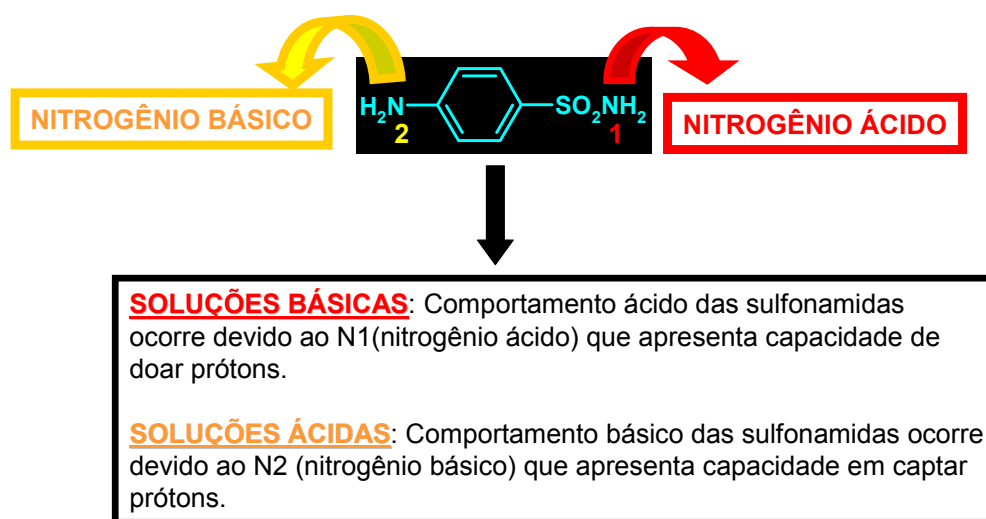
A associação sulfametoxazol-trimetoprima passou à clínica no tratamento de várias infecções, bem como de micoses profundas, tratadas com sulfonamidas. Tem sido prescritas por vários médicos brasileiros. Ora com a finalidade de tratamento de ataque, em casos ainda não tratados, ora para contornar a sulfarresistência, que se verificou em alguns doentes.<sup>13</sup> O composto

sulfametoxazol-trimetoprima é bastante utilizado para o tratamento de diversas doenças infecciosas, sendo efetivo para bactérias gram-positivas e gram-negativas.<sup>14</sup>

O uso de sulfametoxazol com trimetoprima é utilizado na prevenção de infecção em neurocirurgia<sup>15</sup>, em pacientes transplantados e com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e quando apresentam pneumonia por *Pneumocystis carinii*.<sup>16</sup> Em infecções do trato respiratório superior e inferior: exacerbações agudas de quadros crônicos de bronquite, bronquiectasia, faringite, sinusite, otite média, aguda em crianças; em infecções do trato urinário e renais: cistites agudas e crônicas, pielonefrites, uretrites, prostatites; infecções genitais em ambos os sexos, inclusive uretrite gonocócica. Infecções gastrintestinais, incluindo febre tifóide e paratifóide, e tratamento dos portadores, cólera (como medida conjunta à reposição de líquidos e eletrólitos), diarreia dos viajantes causada pela *Escherichia coli*, shigellose e em infecções da pele e tecidos moles: piodermite, furúnculos, abscessos e feridas infectadas.<sup>17</sup>

### 2.1.3. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O sulfametoxazol é um pó cristalino branco, relativamente insolúvel em água e com comportamento anfotérico (formação de sais em soluções fortemente ácidas ou básicas).



**FIGURA 6.** Comportamento das sulfas em soluções básicas e ácidas.

Após a absorção, os sulfamídicos apresentam ampla e uniforme distribuição, levados pela corrente circulatória, sendo a distribuição dos sulfamídicos relacionada com sua capacidade em ligar-se a proteínas plasmáticas após a absorção – os mais fortemente ligados a essas proteínas serão menos difusíveis – o sulfametoxazol tem 68% de ligação às proteínas plasmáticas.<sup>18</sup>

#### **2.1.4. EFEITOS TÓXICOS DO SULFAMETOXAZOL**

A toxicidade pode ser aguda ou crônica. A toxicidade aguda é bastante rara e normalmente está associada a altas doses ou então à administração rápida da sulfa pela via intravenosa. Os sintomas são aumento de salivação, diarreia, hiperpnéia, excitação, fraqueza muscular e ataxia.<sup>19</sup>

A toxicidade crônica mais comumente observada é a cristalúria sulfonamídica – com sinais de diminuição da micção e dor – e cristalúria, sendo este efeito relacionado com a precipitação da sulfa e principalmente de seus metabólitos acetilados nos túbulos contorcidos renais.<sup>19</sup>

## **2.2. ANÁLISE DE FÁRMACOS – TÉCNICAS ANALÍTICAS**

O método oficial de análises para as sulfonamidas, baseado na farmacopéia britânica<sup>20</sup> é a titulação amperométrica; baseado na farmacopéia americana<sup>21</sup> é a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês “high performance liquid chromatography”, sigla HPLC) e baseado na farmacopéia dos Estados Unidos Mexicanos<sup>22</sup> é a potenciometria.

As técnicas analíticas evoluem de acordo com as necessidades da época. Atualmente, por exemplo, existe um consenso universal a respeito da necessidade de se monitorar de forma contínua a produção de fármacos, de maneira a garantir o cumprimento das especificações pré-estabelecidas. Em função da seriedade que este tipo de controle reveste, grande parte das propostas analíticas está fundamentada em técnicas instrumentais modernas, muitas vezes demoradas e onerosas, dentre as quais se destacam a

cromatografia líquida de alta eficiência, a cromatografia gasosa, a eletroforese capilar e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear.<sup>2</sup>

Na análise de drogas, a química eletroanalítica mostrou ser um método excepcional e frequentemente superior aos métodos clássicos e aos métodos espectrométricos.<sup>23</sup> Estudos de processos de oxidação e redução em vários meios, de adsorção em superfícies e de mecanismo de transferência de elétrons, inclusive com a utilização de eletrodos modificados, exemplificam algumas das numerosas aplicações atuais das chamadas técnicas eletroanalíticas.<sup>24</sup>

### 2.2.1. TÉCNICA ELETROANALÍTICA – COULOMETRIA

Os métodos coulométricos são realizados por meio da medida da quantidade de carga elétrica requerida para converter uma amostra de um analito quantitativamente a um diferente estado de oxidação.<sup>24</sup>

A coulometria emprega uma *corrente constante* ou um *potencial controlado*. Se conhecemos a corrente e o tempo de reação, sabemos quantos coulombs foram necessários para completar a reação.<sup>25</sup>

$$Q = I \cdot t$$

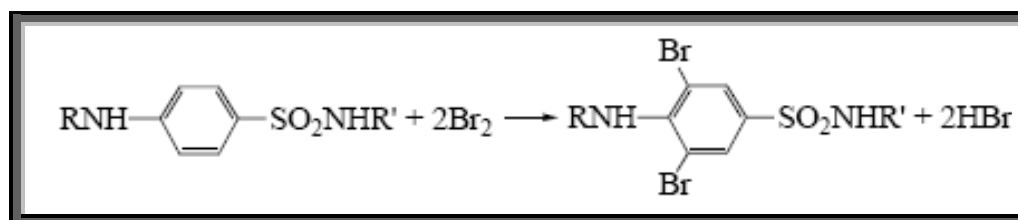
A coulometria com potencial controlado (com eletrodos de trabalho, de referência e auxiliares) é mais seletiva do que a coulometria de corrente constante. Na coulometria de potencial controlado, a corrente diminui exponencialmente à medida que a concentração do constituinte em análise diminui. Como a corrente não é constante, a carga é medida pela integração da corrente sobre o tempo da reação.<sup>25</sup>

$$Q = \int_0^t i \, dt$$

Uma condição necessária para a análise coulométrica é que a reação analítica proceda com eficiência eletroquímica de 100%. Isto é, todos os elétrons que fluem através do circuito devem resultar na oxidação ou redução do constituinte em análise.<sup>25</sup>

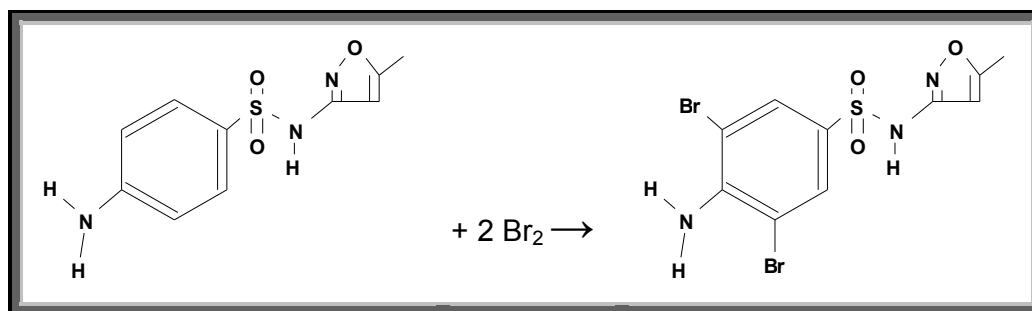
### 2.2.1.1. TITULAÇÃO COULOMÉTRICA COM CORRENTE CONSTANTE E TESTE DE INDICADORES QUÍMICOS PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL

As sulfonamidas são facilmente bromadas e esta reação fornece à base para procedimentos coulométricos simples e sensíveis para sua determinação. Fato este observado a seguir no esquema genérico da reação das sulfonamidas com bromo<sup>26</sup>.



**FIGURA 7.** Esquema genérico da reação das sulfonamidas com o bromo.

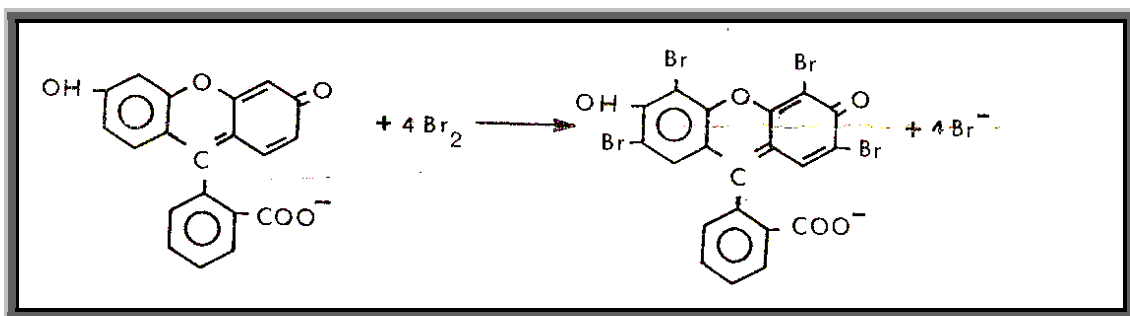
Sendo assim, o sulfametoxazol é facilmente bromado possibilitando a sua determinação por titulação coulométrica (Figura 8):



**Figura 8.** Reação do sulfametoxazol com bromo.

Titulações coulométricas, assim como as titulações volumétricas, requerem um meio de se determinar quando a reação entre o analito e o reagente se completa<sup>16</sup>. Portanto, para a determinação do bromo em excesso, a fluoresceína pode ser empregada, sendo assim, o ponto final pode ser encontrado.

O bromo livre combina-se com a fluoresceína (amarelo fluorescente) dando eosina (tetrabromofluoresceína) de cor laranja rosado.<sup>27</sup>

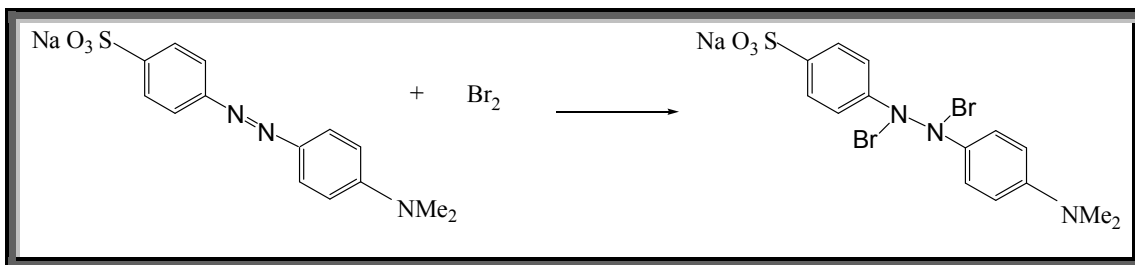


**FIGURA 9.** Reação da fluoresceína com o bromo.

Segundo a literatura<sup>28</sup>, o intervalo de viragem de pH do indicador fluoresceína é de 4,0 à 6,0.

Em contrapartida à fluoresceína, foi possível utilizar também o indicador alaranjado de metila, sendo frequentemente escolhido por causa de sua clara mudança de coloração do vermelho para o amarelo.<sup>29</sup> O intervalo de viragem de pH do indicador alaranjado de metila é 3,1 – 4,4 (vermelho → amarelo). Contudo, uma desvantagem no uso deste indicador reside no fato da viragem ser muito lenta.<sup>30</sup>

A Figura 10 abaixo, ilustra a reação do alaranjado de metila com bromo:



**FIGURA 10.** Reação do alaranjado de metila com bromo.

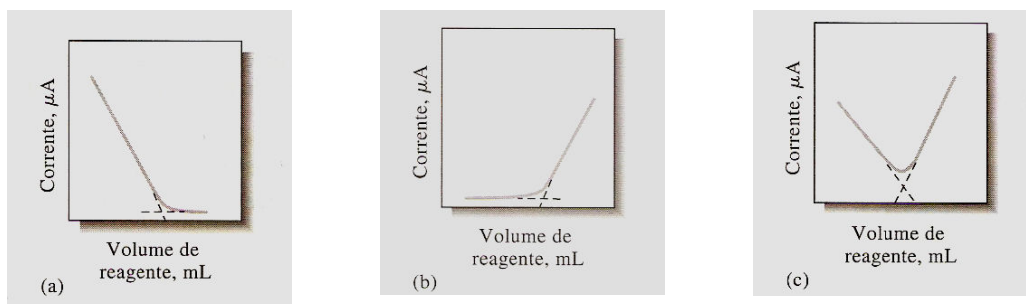
### 2.2.1.2. TITULAÇÃO COULOMÉTRICA COM CORRENTE CONSTANTE E DETECTOR AMPEROMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL

A determinação do ponto final amperometricamente permite determinar o tempo final da reação, baseado na medida de intensidade de corrente. A intensidade de corrente depende não só do potencial eletrolítico como também da concentração das substâncias eletroativas presentes na solução. Assim, sob



condições controladas, a medida da intensidade da corrente de eletrólise permite avaliar o ponto final da reação. Por conseguinte, determinando o tempo de reação.

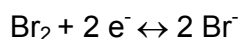
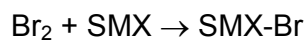
Tipicamente, as curvas de titulação amperométrica têm uma das formas mostradas na Figura 11.<sup>24</sup>



**FIGURA 11.** Curvas de titulação amperométricas típicas: **(a)** o analito é reduzido e o reagente não; **(b)** o reagente é reduzido e o analito não; **(c)** o reagente e o analito são reduzidos.

Dois tipos de sistemas de eletrodos amperométricos são encontrados. Um emprega um único eletrodo de trabalho polarizável ligado a um eletrodo de referência; o outro utiliza um par de eletrodos de estado sólido imerso em uma solução mantida sob agitação.<sup>24</sup> Foi utilizado este último tipo de detecção amperométrica mencionado.

Esta detecção amperométrica consiste na detecção do excesso de bromo, sendo este, reduzido ocasionando um aumento da corrente.



### 2.2.1.3. COULOMETRIA COM POTENCIAL CONTROLADO

Na coulometria de potencial controlado, o potencial do eletrodo de trabalho é mantido em um nível constante de forma que apenas o analito seja responsável pela condução de carga na interface eletrodo/solução. Então, a carga (Q) requerida para converter o analito ao seu produto de reação é determinada registrando-se e integrando-se a curva corrente *versus* tempo, durante a eletrólise.<sup>24</sup>

Para uma corrente que varia com o tempo, a quantidade de carga Q em um tempo t é a área sombreada sob a curva, obtida pela integração da curva corrente-tempo (Figura 12).<sup>24</sup>

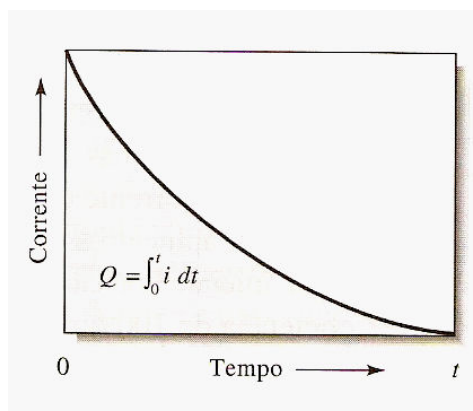


FIGURA 12. Gráfico corrente *versus* tempo para coulometria de potencial controlado.

A célula de **três eletrodos** mantém um *potencial de ânodo constante* e desse modo aumenta muito a seletividade da eletrólise. O eletrodo no qual a reação de interesse ocorre é chamado de **eletrodo de trabalho**. Um eletrodo de calomelano serve como **eletrodo de referência** em relação ao qual o potencial do eletrodo de trabalho pode ser medido. O **eletrodo auxiliar** (também chamado de contra-eletrodo) é o suporte de corrente associado do eletrodo de trabalho.<sup>25</sup>

Uma corrente significativa flui entre os eletrodos auxiliar e de trabalho. Uma corrente desprezível flui até o eletrodo de referência; seu potencial, portanto, não é afetado pelo potencial ôhmico, pela polarização de concentração e pela

sobrevoltagem. Ele realmente mantém um potencial de referência constante. Em uma *eletrólise com potencial controlado*, o potencial entre os eletrodos de referência e de trabalho é mantido *constante* por um sistema eletrônico chamado potenciostato.<sup>25</sup> Na coulometria com potencial controlado, a eletrólise é considerada completa quando a corrente decai até 99% do seu valor inicial.

### 3. Objetivos

---

O propósito deste trabalho de conclusão de curso foi estudar a determinação de sulfametoxazol em medicamentos, desenvolvendo procedimentos para sua determinação eletroanalítica.

Em função deste objetivo geral, surgiram os objetivos específicos descritos a seguir:

i. Titulação coulométrica com corrente constante e utilização de indicadores químicos para determinação do ponto final. Foram testados os indicadores fluoresceína e alaranjado de metila.

ii. Titulação coulométrica com corrente constante e utilização de detector amperométrico para determinação do ponto final;

iii. Coulometria com potencial controlado até o decaimento total da corrente.

## 4. Parte Experimental

---

### 4.1. REAGENTES E SOLUÇÕES / EQUIPAMENTOS

#### 4.1.1. REAGENTES E SOLUÇÕES

O fármaco empregado neste trabalho foi o Sulfametoxazol (SMZ: 4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil) benzenossulfonamida) fornecido pelo laboratório SIGMA.

Os medicamentos contendo sulfametoxazol são genéricos e fabricados pelo laboratório BACFAR.

Os reagentes empregados neste estudo foram todos de procedência analítica adquiridos do GRUPO QUIMICA (KBr), da BIOTEC (KNO<sub>3</sub>), da QUIMEX (HOAc), da Maia (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

Água destilada e desionizada foram empregadas para a preparação de todas as soluções.

Todas as soluções foram preparadas utilizando-se vidraria analítica, incluindo balões, buretas e pipetas volumétricas previamente calibradas.

A solução tampão usada como eletrólito suporte foi preparada da seguinte forma:

Tampão fosfato 0,05 mol.L<sup>-1</sup>: mistura de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> e Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> ambos 0,05 mol.L<sup>-1</sup>. Quando necessário, o pH foi ajustado com H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ou NaOH. O eletrólito suporte foi misturado a etanol numa proporção 50/50 v/v.

#### 4.1.2. EQUIPAMENTOS

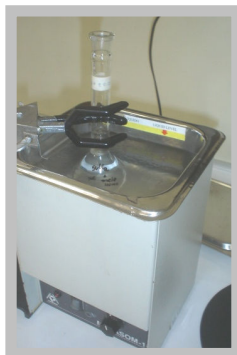
As análises foram realizadas em um equipamento Potenciostato/galvanostato EG & GPARC<sup>TM</sup>, modelo 263 A, em conjunto ao software M 270 acoplado a um computador comercial, conforme a Figura 13 a seguir:



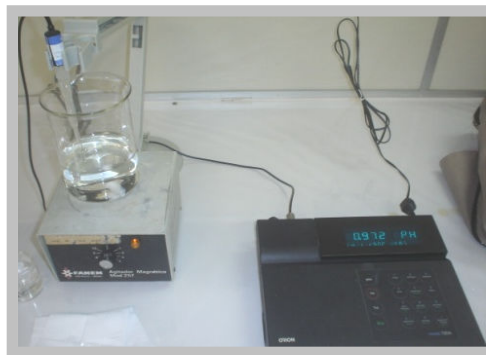
**FIGURA 13.** Potenciostato/galvanostato EG & GPARC™, modelo 263 A.

Nas etapas de preparação das soluções foram utilizados os equipamentos abaixo, ilustrados nas Figuras 14 e 15:

- Ultrassom Metasom-14.
- pHmetro da marca Orion model 720 A.



**FIGURA 14.** Ultra-som.



**FIGURA 15.** pHmetro.

## **4.2. TITULAÇÃO COULOMÉTRICA COM CORRENTE CONSTANTE**

### **4.2.1. TESTE DE INDICADORES QUÍMICOS PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL**

Para o desenvolvimento da titulação coulométrica com corrente constante e utilização de indicadores químicos para determinação do ponto final foram testados dois indicadores, sendo estes: fluoresceína e alaranjado de metila em soluções  $5,0 \cdot 10^{-4}$  M de sulfametoxazol.

A Figura 16 exibe a célula de titulação coulométrica utilizada, que consiste em um eletrodo de trabalho feito de platina no qual o bromo é produzido, um eletrodo de referência de calomelano e um contra-eletrodo de grafite (eletrodo auxiliar) para completar o circuito. O eletrodo de trabalho empregado para gerar reagentes *in situ* é frequentemente denominado eletrodo-gerador.

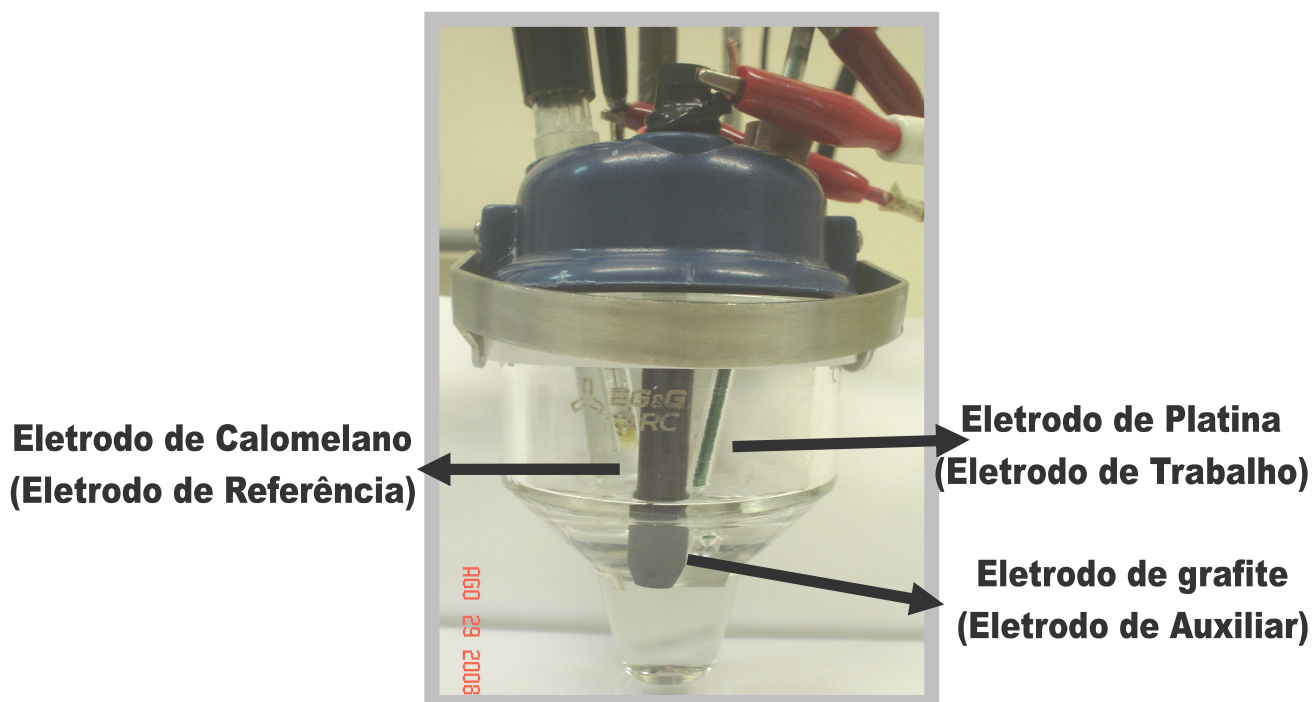
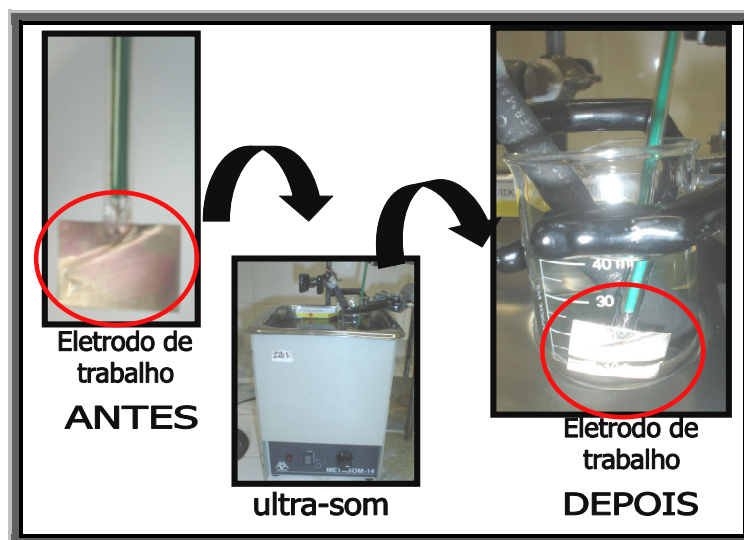


FIGURA 16. Célula de titulação coulométrica.

#### 4.2.1.1. TESTE DO INDICADOR FLUORESCÉINA PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL

Foi utilizado KBr 0,5 M; KNO<sub>3</sub> 1,0 M e HOAc 1,0 M e 3 gotas de fluoresceína para a determinação de sulfametoxazol. A corrente aplicada no eletrodo de trabalho foi de 10 mA. Sendo o pH da solução de 4,2.

O eletrodo de trabalho foi disposto em um banho de ultra-som para remover possíveis interferentes (Figura 17) e, em seguida, foi lavado com água desionizada.



**FIGURA 17.** Utilização do ultra-som para eliminar possíveis interferentes no eletrodo de trabalho.

#### **4.2.1.2. TESTE DO INDICADOR ALARANJADO DE METILA PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL**

Foi utilizado KBr 0,5 M;  $\text{KNO}_3$  1,0 M e HOAc 1,0 M e 3 gotas de alaranjado de metila em pH 3,2 para a determinação de sulfametoxazol. A corrente aplicada no eletrodo de trabalho foi de 10 mA.

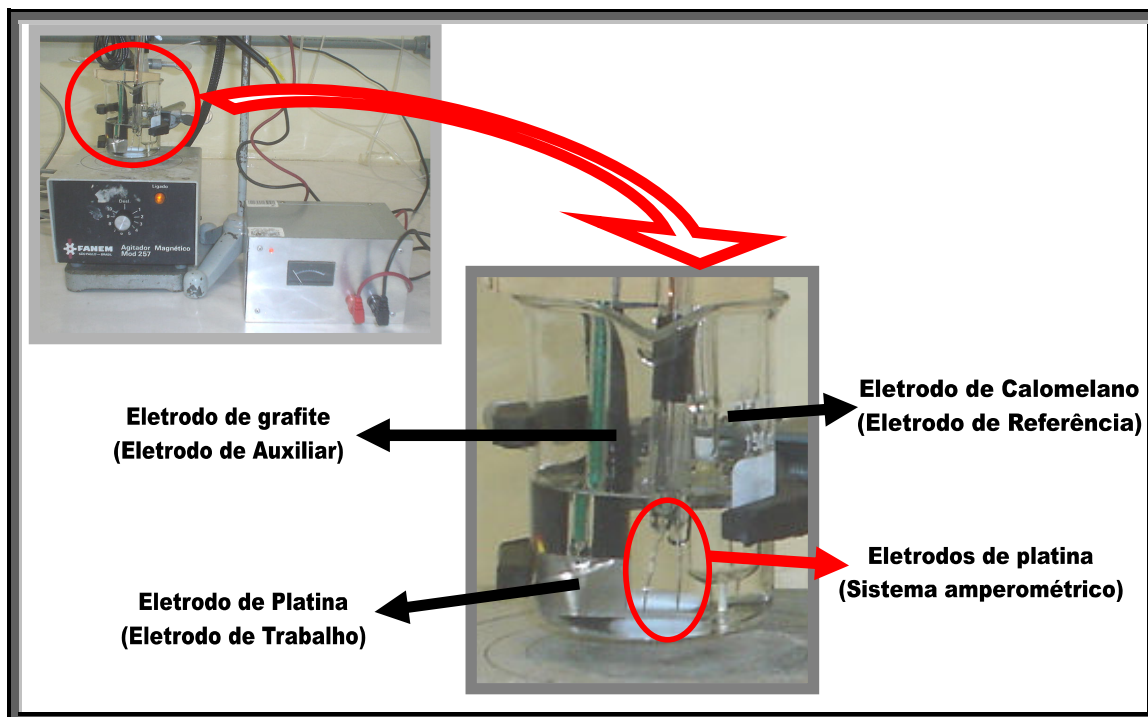
#### **4.2.2. UTILIZAÇÃO DO DETECTOR AMPEROMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL**

Para o desenvolvimento da titulação coulométrica com corrente constante e utilização do detector amperométrico para determinação do ponto final foram utilizados três eletrodos – o eletrodo de platina como eletrodo de trabalho, o eletrodo de calomelano como eletrodo de referência e o eletrodo de grafite como contra-eletrodo – em uma solução aquosa contendo 0,2 M de KBr e 0,1 M de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . A titulação coulométrica foi conduzida galvanotasticamente sob uma



corrente de 5 mA, sendo o ponto final determinado amperometricamente através de dois eletrodos de platina polarizados com uma variação de potencial de 300 mV conforme o procedimento descrito na literatura.<sup>26</sup>

A Figura 18 a seguir ilustra a célula eletroquímica utilizada neste procedimento e os respectivos eletrodos mencionados anteriormente.



**FIGURA 18.** Célula eletroquímica utilizada para determinação amperométrica de sulfametoxazol em medicamentos.

#### 4.3. COULOMETRIA COM POTENCIAL CONTROLADO

Para a coulometria com potencial controlado – eletrólise com potencial controlado – a solução utilizada foi numa proporção 50/50 v/v tampão fosfato 0,05 mol.L<sup>-1</sup>/ etanol . O pH da solução foi pH 6,0 conforme descrito na literatura como faixa de pH excelente para trabalhar com SMX no meio descrito acima.

Foi utilizada uma célula eletroquímica (Figura 19) contendo dois compartimentos, no ânodo, estavam o eletrodo de trabalho - consistia de dois cilindros de grafite - e o eletrodo de referência de calomelano saturado. E, no cátodo estava o eletrodo auxiliar, sendo este, um único cilindro de grafite.



**FIGURA 19.** Célula de coulometria com potencial controlado.

O contato elétrico entre o ânodo e o cátodo foi obtido através de uma ponte salina, sendo esta, preenchida com KCl saturado e suas extremidades foram vedadas com feltro, impedindo deste modo o contato direto da solução com o KCl. A Figura 19 acima mostra o sistema e os eletrodos utilizados na eletrólise com potencial controlado.

## 5. Resultados e Discussão

---

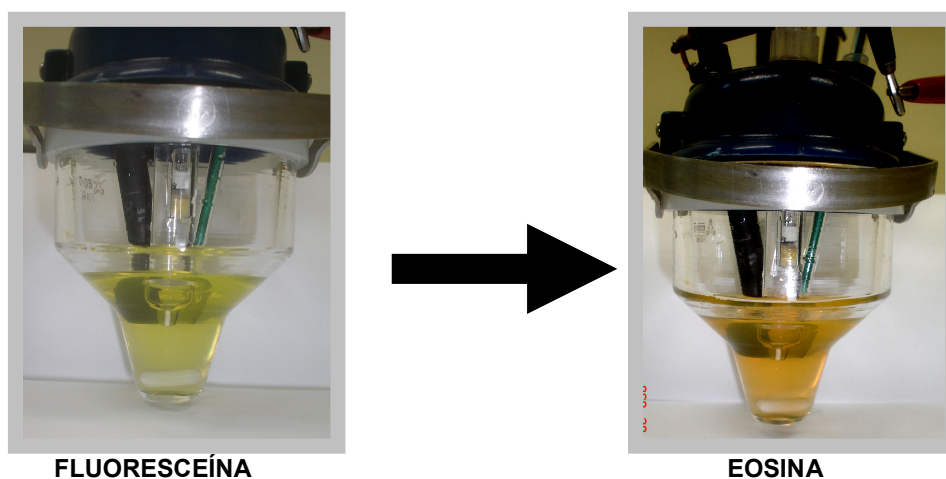
### 5.1. TITULAÇÃO COULOMÉTRICA COM CORRENTE CONSTANTE

#### 5.1.1. TESTE DE INDICADORES QUÍMICOS PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL

##### 5.1.1.1. TESTE DO INDICADOR FLUORESCÉINA PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL

Para as análises do comprimido utilizando a titulação coulométrica e determinando o ponto final através do indicador fluoresceína foram feitos três brancos, isto é, apenas o eletrólito (KBr 0,5 M; KNO<sub>3</sub> 1,0 M e HOAc 1,0 M) e o indicador inseridos na célula coulométrica. A finalidade do branco foi estudar o comportamento do indicador e avaliar se o mesmo funcionava conforme descrito na literatura.

Sendo assim, foi observado que o bromo gerado no eletrodo de trabalho imediatamente combinava-se com a fluoresceína originando a tetrabromofluoresceína (eosina). Fato este observado pela mudança de coloração, Figura 20 abaixo:



**FIGURA 20.** Visualização da mudança de coloração, ocasionando a determinação do ponto final da reação através da fluoresceína.

Foi possível determinar a quantidade de sulfametoxazol existente na célula eletroquímica, pois pela literatura é conhecido que o sulfametoxazol é facilmente bromado e esta reação fornece a base para procedimentos coulométricos simples e sensíveis para sua determinação sob circunstâncias galvanostáticas. Isto é, utilizando corrente constante.

O bromo gerado no eletrodo de trabalho reage com o sulfametoxazol e após o término desta reação, o bromo em excesso reage com o indicador ocasionando a mudança de coloração da solução, possibilitando a determinação do ponto final e o tempo necessário para todo o sulfametoxazol ser bromado.

Com o conhecimento do tempo necessário para o término da reação do sulfametoxazol com o bromo foi possível calcular através de cálculos simples a quantidade de sulfametoxazol contido na célula eletroquímica. Os cálculos realizados estão descritos na Figura 21 abaixo:

### Cálculos

1º passo:  $Q = i \times t$

2º passo:  $Q = F (96485 \text{ C}) \times n^\circ e^-$  utilizados pelo bromo na reação.

3º passo: 1 mol de sulfametoxazol ----- 2 mols de  $e^-$  de  $\text{Br}_2$   
 $x$  -----  $n^\circ e^-$   
 $x = n^\circ$  mols de sulfametoxazol

4º passo: 1 mol de sulfametoxazol ----- 253,28 g  
 $x$  -----  $y$   
 $y = n^\circ$  gramas contidas de SMX  
na célula eletroquímica.

**FIGURA 21.** Cálculo para determinação de sulfametoxazol.

Após a realização dos brancos, foram feitas três titulações coulométricas utilizando sulfametoxazol padrão, conforme a Tabela abaixo:

**TABELA 1.** Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol padrão utilizando fluoresceína para determinação do ponto final.

	<b>SMX PADRÃO adicionado</b>	<b>SMX PADRÃO encontrado</b>	<b>ERRO EXPERIMENTAL</b>
<b>1ª titulação</b>	3,17 mg	3,20 mg	+ 0,95 %
<b>2ª titulação</b>	3,17 mg	3,16 mg	- 0,32 %
<b>3ª titulação</b>	3,17 mg	3,15 mg	- 0,63 %
<b>Média ± desvio padrão</b>		<b>3,17 ± 0,03</b>	

Por conseguinte, foram realizadas três titulações, sendo as três em comprimidos contendo sulfametoxazol, os valores encontrados estão listados conforme a Tabela abaixo:

**TABELA 2.** Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol em comprimidos utilizando fluoresceína para determinação do ponto final.

	<b>SMX em comprimido rotulado</b>	<b>SMX em comprimido encontrado</b>	<b>ERRO EXPERIMENTAL</b>
<b>1ª titulação</b>	400 mg	397 mg	- 0,75 %
<b>2ª titulação</b>	400 mg	395 mg	- 1,25 %
<b>3ª titulação</b>	400 mg	397 mg	- 0,75 %
<b>Média ± desvio padrão</b>		<b>396 ± 1</b>	

Por fim, foram realizadas três titulações, sendo as três em suspensão farmacêutica contendo sulfametoxazol, os valores encontrados estão listados conforme a Tabela a seguir:

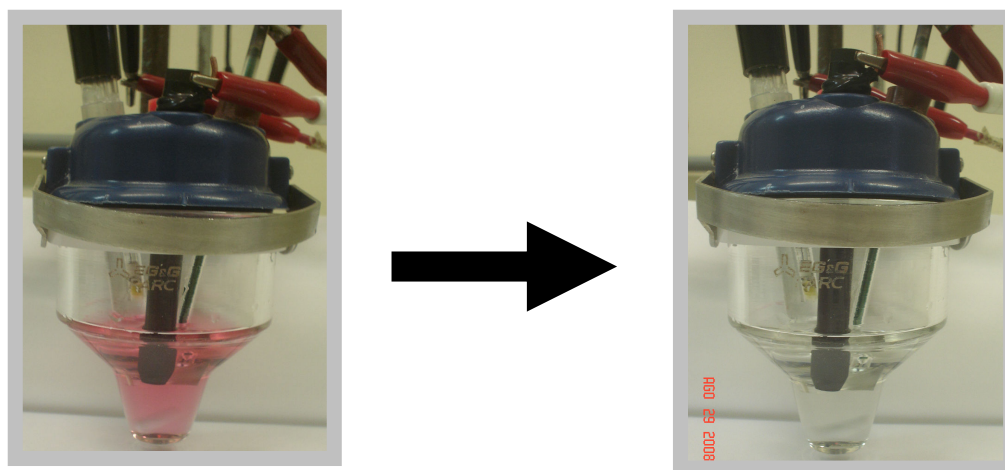
**TABELA 3.** Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol em suspensão utilizando fluoresceína para determinação do ponto final.

	SMX em suspensão rotulado	SMX em suspensão encontrado	ERRO EXPERIMENTAL
1ª titulação	200 mg	194 mg	- 3,00 %
2ª titulação	200 mg	200 mg	----
3ª titulação	200 mg	197 mg	- 1,50 %
<b>Média ± desvio padrão</b>		<b>197 ± 3</b>	

#### 5.1.1.2. TESTE DO INDICADOR ALARANJADO DE METILA PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL

Para as análises do comprimido utilizando a titulação coulométrica e determinando o ponto final através do indicador alaranjado de metila foram feitos três brancos, isto é, apenas o eletrólito e o indicador inseridos na célula coulométrica. Sendo os três brancos em meio KBr 0,5 M; KNO<sub>3</sub> 1,0 M e HOAc 1,0 M. A finalidade do branco foi estudar o comportamento do indicador e avaliar se o mesmo funcionava conforme descrito na literatura assim como o estudo realizado com o indicador fluoresceína.

Sendo assim, foi observado que o bromo gerado no eletrodo de trabalho imediatamente combinava-se com o alaranjado de metila ocasionando a mudança na coloração da solução, fato este ilustrado na Figura 22 abaixo:



**FIGURA 22.** Visualização da mudança de coloração, ocasionando a determinação do ponto final da reação através do alaranjado de metila.

**TABELA 4.** Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol padrão utilizando alaranjado de metila para determinação do ponto final.

	<b>SMX PADRÃO adicionado</b>	<b>SMX PADRÃO encontrado</b>	<b>ERRO EXPERIMENTAL</b>
<b>1ª titulação</b>	3,17 mg	3,25 mg	+ 2,52 %
<b>2ª titulação</b>	3,17 mg	3,25 mg	+ 2,52 %
<b>3ª titulação</b>	3,17 mg	3,25 mg	+ 2,52 %
	<b>Média ± desvio padrão</b>	<b>3,25 ± 0,0</b>	

Por conseguinte, foram realizadas três titulações, sendo as três em comprimidos contendo sulfametoxazol, os valores encontrados estão listados conforme a Tabela 5:

**TABELA 5.** Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol em comprimidos utilizando alaranjado de metila para determinação do ponto final.

	SMX em comprimido adicionado	SMX em comprimido encontrado	ERRO EXPERIMENTAL
1ª titulação	400 mg	430 mg	+ 7,50 %
2ª titulação	400 mg	437 mg	+ 9,25 %
3ª titulação	400 mg	434 mg	+ 8,50 %
<b>Média ± desvio padrão</b>		<b>433 ± 3</b>	

Por fim, foram realizadas três titulações, sendo as três em suspensão farmacêutica contendo sulfametoxazol, os valores encontrados estão listados na Tabela 6:

**TABELA 6.** Resultados experimentais da titulação coulométrica de sulfametoxazol em suspensão utilizando alaranjado para determinação do ponto final.

	SMX em suspensão adicionado	SMX em suspensão encontrado	ERRO EXPERIMENTAL
1ª titulação	200 mg	221 mg	+ 10,5 %
2ª titulação	200 mg	219 mg	+ 9,50 %
3ª titulação	200 mg	221 mg	+ 10,5 %
<b>Média ± desvio padrão</b>		<b>220 ± 1</b>	

### 5.1.1.3. RELAÇÃO COMPARATIVA ENTRE OS INDICADORES FLUORESCÉINA E ALARANJADO DE METILA

De acordo com os dados relatados nas duas últimas subseções, a utilização do indicador fluoresceína apresenta resultados mais expressivos que o



indicador alaranjado de metila, pois, o erro ocasionado na determinação de SMX foi inferior ao erro apresentado pela utilização do indicador alaranjado de metila.

Todavia, a visualização pelo indicador fluoresceína do excesso de bromo na solução – ocasionado pelo fim da reação entre o SMX e o bromo gerado no eletrodo de trabalho – é um pouco dificultada pelas nuances de cores produzidas até a formação da eosina (solução levemente roseada).

Por conseguinte, a utilização do indicador alaranjado de metila demonstra uma melhor visualização do ponto de viragem – excesso de bromo na solução – pois sua respectiva coloração varia de vermelho a incolor. Contudo, os valores obtidos na determinação de SMX não foram tão satisfatórios, deve-se ao fato da reação entre o alaranjado de metila e o bromo ser lenta dificultando a determinação exata do ponto final. Sendo assim, o valor de massa de SMX calculada será acima do valor de massa contida realmente na célula.

### **5.1.2. UTILIZAÇÃO DO DETECTOR AMPEROMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO PONTO FINAL**

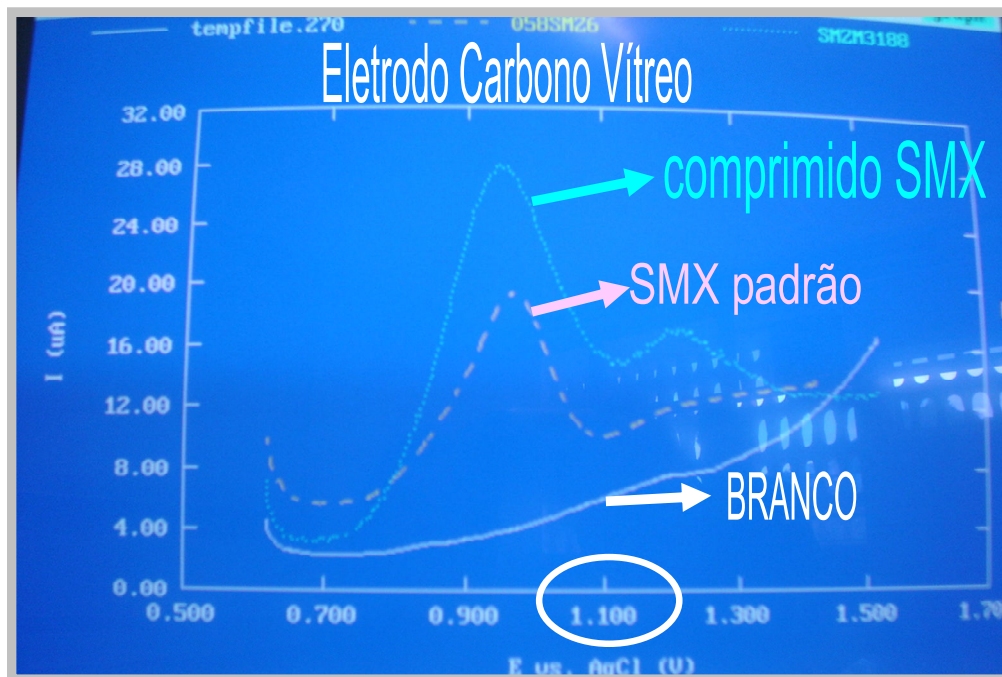
Para as análises do comprimido utilizando a titulação coulométrica e determinando o ponto final através do detector amperométrico foram feitos doze brancos, sendo estes, realizados em três etapas – com um intervalo de uma semana entre elas.

Ocorreu uma discrepância entre os resultados de tempo dos doze brancos – os valores variaram entre 170 e 320 s – não possibilitando o desenvolvimento deste experimento. Sendo assim, não foram obtidos resultados reprodutíveis para dar continuidade às análises.

Por fim, não foi possível otimizar o procedimento em tempo hábil para este trabalho de conclusão de curso.

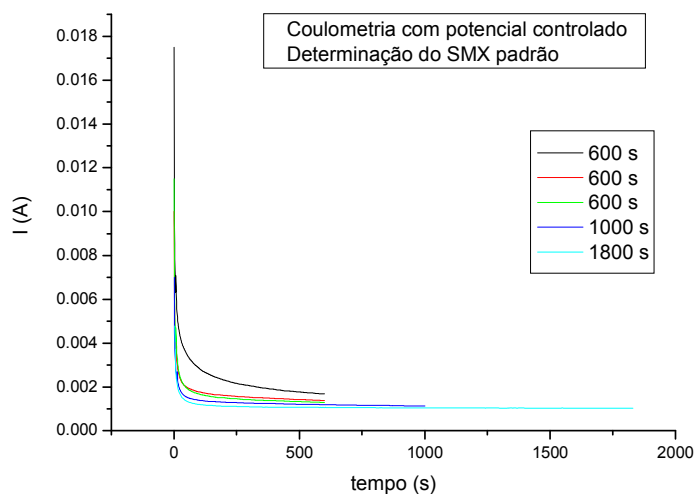
## 5.2. COULOMETRIA COM POTENCIAL CONTROLADO

Para utilização da coulometria de potencial controlado – eletrólise, foi feito anteriormente um estudo de potencial de oxidação do sulfametoxazol através da voltametria de onda quadrada, sendo assim, foi possível verificar que até o potencial de 1,2 V apenas o sulfametoxazol era oxidado, permitindo isentar possíveis interferentes. Fato este observado pela Figura 23 abaixo:



**FIGURA 23:** Voltamogramas de onda quadrada do branco (tampão fosfato e etanol), do sulfametoxazol padrão e do sulfametoxazol em comprimido.

A Figura 24 a seguir apresenta o gráfico da coulometria com potencial controlado realizada para determinar a quantidade de sulfametoxazol padrão:



**FIGURA 24:** Curvas da coulometria com potencial controlado do SMX padrão demonstrando o decaimento da corrente versus tempo.

A eletrólise foi finalizada quando a corrente apresentou um decréscimo de 97% de seu valor inicial. A carga total consumida foi obtida pela integração da curva resultante (variação de  $i / \text{mA}$  em função de  $t / \text{minutos}$ , sendo que o potencial aplicado foi de 1,1 V versus ECS).

Através da técnica da coulometria com potencial controlado foi possível determinar que são dois mols de elétrons envolvidos na reação de oxidação do sulfametoxazol. Fato este observado durante a primeira eletrólise que resultou numa carga de 7,371 Coulombs e onde foi utilizado uma massa de 9,67 mg de sulfametoxazol em uma célula de 73,5 mL. Sendo assim:

$$1 \text{ mol de elétrons} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 96485 \text{ Coulombs}$$

$$x \text{ mol de elétrons} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 7,37 \text{ Coulombs}$$

$$x = 7,64 \times 10^{-5} \text{ mol de elétrons}$$

$$9,67 \times 10^{-3} \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 7,64 \times 10^{-5} \text{ mol de elétrons}$$

$$253,28 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad n$$

$$n = 2,00 \text{ mols de elétrons}$$

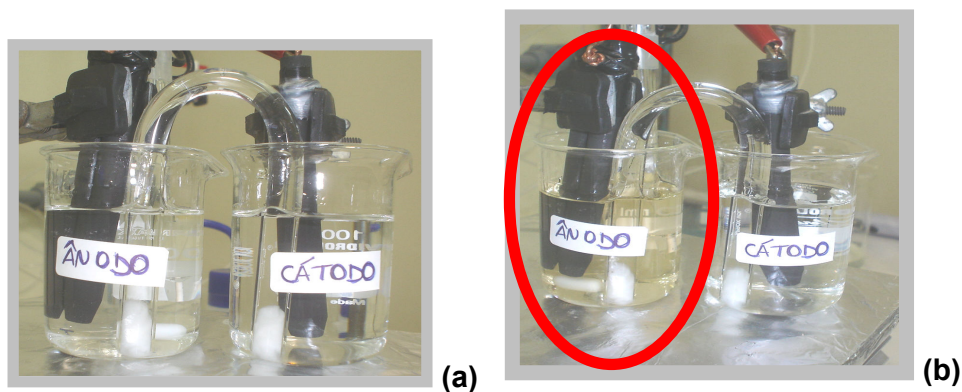
A Tabela 7 demonstra os resultados das três eletrólises feitas em sulfametoxazol padrão:

**TABELA 7.** Resultados experimentais da coulometria com potencial controlado para determinação de sulfametoxazol padrão.

	SMX PADRÃO adicionado	SMX PADRÃO encontrado	ERRO EXPERIMENTAL
1ª titulação	9,67 mg	9,72 mg	+ 0,52 %
2ª titulação	9,67 mg	9,71 mg	+ 0,41 %
3ª titulação	9,67 mg	9,69 mg	+ 0,20 %
<b>Média ± desvio padrão</b>		<b>9,70 ± 1,73</b>	

É importante ressaltar que a montagem da célula a fim de evitar possíveis erros foi muito importante para obtermos resultados tão satisfatórios. Pois, foi utilizado um volume de reagente que deixasse toda a área dos eletrodos imersa aumentando desta forma o contato elétrico entre os eletrodos e a solução. A ponte salina – meio iônico com uma parede semipermeável em cada ponta – foi feita com muita atenção para não ocasionar o aparecimento de bolhas, sendo estas, interferentes no contato elétrico entre o cátodo e o ânodo.

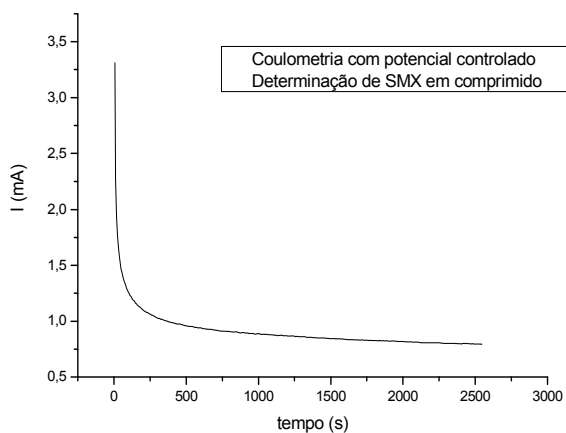
A eletrólise do sulfametoxazol ocasiona uma coloração amarelada na solução, fato este observado na Figura 25:



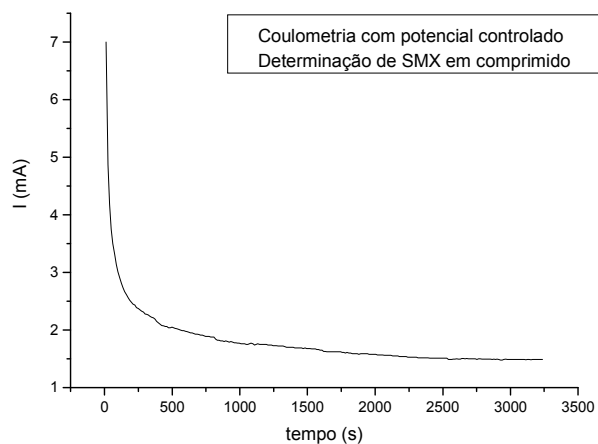
**FIGURA 25.** Visualização da coloração da solução (a) antes da eletrólise e (b) após a eletrólise.

Os gráficos obtidos na determinação de sulfametoxazol em comprimidos estão ilustrados abaixo:

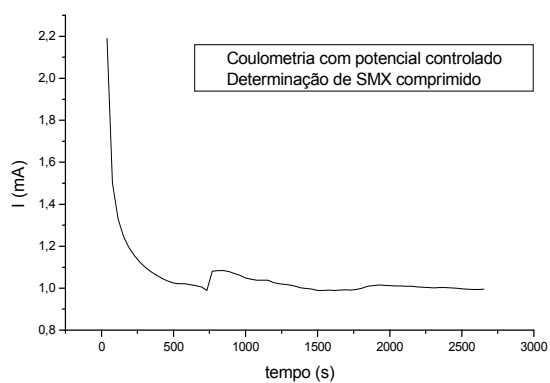
1ª determinação:



2ª determinação:



3ª determinação:



**Figura 26.** Gráficos da coulometria com potencial controlado do sulfametoxazol em comprimidos.

**TABELA 8.** Resultados experimentais da coulometria com potencial controlado para determinação de sulfametoxazol em comprimidos.

	<b>SMX em comprimido rotulado</b>	<b>SMX em comprimido encontrado</b>	<b>ERRO EXPERIMENTAL</b>
<b>1ª titulação</b>	400 mg	405 mg	+ 1,25 %
<b>2ª titulação</b>	400 mg	407 mg	+ 1,75 %
<b>3ª titulação</b>	400 mg	405 mg	+ 1,25 %
<b>Média ± desvio padrão</b>		<b>405 ± 1</b>	

A coulometria com potencial controlado apesar de ser uma técnica relativamente morosa – duração de cada análise aproximadamente 2 h – ela é bastante sensível, fato este observado pelos valores encontrados de SMX.

## 6. Conclusão

---

Neste trabalho, foram descritas duas técnicas eletroanalíticas para determinação de sulfametoxazol – titulação coulométrica com corrente constante e coulometria com potencial controlado – ambas obtiveram êxito na determinação de sulfametoxazol em medicamentos.

Conforme os resultados obtidos em ambas as técnicas foi observado resultados satisfatórios em relação à exatidão – com exceção da utilização do indicador alaranjado de metila que apresentou um erro de até 10,5%.

Todavia, dou ênfase à titulação coulométrica com corrente constante, pois demonstrou ser também uma técnica com boa precisão, pois os valores das medidas das massas de SMX encontradas são concordantes entre si.

Sendo assim, a utilização da técnica de titulação coulométrica com corrente constante utilizando o indicador fluoresceína é uma excelente técnica para determinação do sulfametoxazol.

## 7. Referências Bibliográficas

---

1. VOGT, C.; <http://www.comciencia.br/reportagens/farmacos/farma01.htm>; acessado em 21 de abril de **2008**.
2. CORDEIRO, G. A.; *Desenvolvimento de Metodologias Espectroscópicas multivariadas para quantificação de fármacos em formas farmacêuticas*, **2006** – Curitiba.
3. BRASIL. *Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 1976.*
4. ROSENBERG, F. J.; *Revista de Direito Sanitário*, **2001**, março 2, 102-112.
5. ORSINI, S.; [www.investnews.com.br](http://www.investnews.com.br)
6. BRANDÃO, A.; *Pharmacia Brasileira*, **2004**; 11-12.
7. BORGES, A. D. L.; PONTE, G.; CARVALHO I.; *Química Nova* **2005**, 28, 727-731.
8. FORNEAU, E.; TRÉFOUËL, J.; NITTI, F.; BOVET, D.; *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.* **1936**, 122, 652.
9. AMIM, R. S.; *Transition Metal Chemistry* **2006**, 31, 1071-1074.
10. MATTOS, O.; *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **1997**, volume 43, nº3.



11. CORDOVA, M. L.;BARRALES, P. O.; A flow injection sensor for simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim by using Sephadex SP C-25 for continuous on-line separation and solid phase UV trasduction. *J Pharm. Biomed. Anal.*; 31,**2002**, 669.
12. GRUMBERG, E. & DE LORENZO, W.F. - Potentiation of sulphonamides and antibiotics by trimethoprim (2,4-Diamino-5-3,4,5-trimethoxybenzyl pyrimidine). *Antimicrobial Agents and Chemoth.*,**1966**; 420-433.
13. LOPES, C.F.; CISALPINO, E.O.; PORTO, R.V.;MAIA, F.A.A. & PEIXOTO, Y. - Associação sulfametoxazol-trimetoprim no tratamento da blastomicose sul-americana. Memoria VII Congresso Del Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatologia. Caracas, pag. 880-85, **1971**.
14. SALTER A.J. Trimethoprim-sulfamethoxazole: An assessment of more than 12 years of use. *Rev Infect Dis.* **1982**; 4:196-236.
15. KRAEMER, J. L; PETRILLO, V. F; LAGO, P. C; CASTRO, J. C; BRASIL, A. V. B.; WAGNER, M. B.; FERREIRA, N. P.; *Prophylatic use of sulfamethoxazole with trimethoprim in neurosurgery, Rev. AMRIGS*; **1990**, 34(1):24-6, jan.-mar.
16. MEDINA I.; MILLS J.; LEOUNG G.; HOPEWELL P.C.; PHARM B.L.; MODIN G.; BENOWITZ N.L.; WOFYSY C.B.; Oral therapy for pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* **1990**; 323:776-782.
17. <http://www.farmacopeia.org.br/>, acessado em 21 de abril de **2008**.
18. Valle, L. B.; Oliveira, R. M.; *Farmacologia integrada – Fundamentos farmacológicos da Terapêutica* vol II – **1995**.
19. <http://ynardelli.wordpress.com/2008/05/15/quimioterapicos-2/> acessado em 10 de junho de **2008**.
20. *British Pharmacopoeia* Volume I, Majesty’s Stationery Office, London, **1988**.

- 21.** *United States Pharmacopeia National Formulary XXXIII*, Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, **1995**.
- 22** *Farmacopea de los Estados Únicos Mexicanos*, Quinta Edición, Dr. Mario Lieberman L. (Director General de Control de insumos para la salud) **1988**.
- 23.** CATARINO, R. I. L.; CONCEIÇÃO, A. C. L.; GARCIA, B. Q.; GONÇALVES, M. L. S.; LIMA, J. L. F. C.; SANTOS, M. M. C. DOS; *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2003**, 33, 571 -580.
- 24.** SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; *Fundamentos de Química Analítica*, 8ª ed., **1998**, 627.
- 25.** HARRIS, D. C.; *Análise Química Quantitativa*, 5ª ed., **1999**, 392.
- 26.** Abdulin, I. F.; Chernysheva N. N.; Budnikov G. K.; *Journal of Analytical Chemistry*, **2002**, 57, 629-631.
- 27.** MARTÍ, F. B.; CONDE, F. L.; JIMENO, S. A.; MÉNDEZ, J. H.; *Química Analítica cualitativa*, **2005**; 891-893.
- 28.** MORITA, T.; ASSUMPÇÃO, R. M. V.; *Manual de Soluções, Reagentes e Solventes – padronização, preparação e purificação*. Ed. Blucher, 2ª ed., **2007**, 172.
- 29.** MORRISON, R.; BOYD R.; *Química Orgânica*, 4ª ed.; **1972**, 324.
- 30.** BACAN, N.; *Química Analítica Quantitativa elementar*, Ed. Blucher; 1ª ed., **1979**, 48-49.

