

PRODUTO EDUCACIONAL

**DESENVOLVIMENTO DE TITULADOR AUTOMÁTICO BASEADO NA
PLATAFORMA *OPEN SOURCE* ARDUINO COMO FERRAMENTA
INVESTIGATIVA NO ENSINO DE QUÍMICA**

ITERLANDES MACHADO JUNIOR

Orientador: Efraim Lázaro Reis

Coorientadores: César Reis, Per Christian Braathen, Odilaine I. C. Damasceno

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2019**

APÊNDICE I. CÓDIGO FONTE

```
/*-----*/
/*
UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM QUÍMICA - PROFQUI 2017

MESTRANDO: ITERLANDES MACHADO JUNIOR
ORIENTADOR: EFRAIM LÁZARO REIS
COORIENTADOR: CÉSAR REIS

TAMAB - TITULADOR AUTOMÁTICO MICROCONTROLADO POR ARDUINO COM AQUISIÇÃO DE
DADOS VIA BLUETOOTH
Versão 1.0 (21/02/2019)

*/
/*-----( Importar bibliotecas necessárias )-----*/
#include <Wire.h> // Biblioteca para interface TWI/I2C entre dispositivos e sensores
#include <LiquidCrystal_I2C.h> // Biblioteca para controlar displays de cristal líquido (LCD)
#include <SoftwareSerial.h> // Biblioteca para comunicação serial usando pinos digitais
#include <VirtuinoBluetooth.h> // Biblioteca para comunicação serial do módulo Bluetooth
#include <OneWire.h> // Biblioteca para comunicação serial do sensor de temperatura
DS18B20
#include <DallasTemperature.h> // Biblioteca para comunicação serial do sensor de temperatura
DS18B20

/*-----( Definir )-----*/
#define ONE_WIRE_BUS 4 // Porta digital do sensor de temperatura DS18B20
#define agitador 7 // Porta PWM do agitador
#define motorPin 8 // Pino que liga a válvula peristáltica
#define pHpin A0 // pino que envia sinais para o medidor de pH
#define pinLEDVerm 12 // Porta digital do LED vermelho
#define blinkPin 13 // Porta digital do LED verde
#define slope 59.16 // Slope [mv/pH]

/*-----( Declarar objectos )-----*/
// define o endereço do LCD para 0x20 para 20 caracteres e exibição de 4 linhas
LiquidCrystal_I2C lcd(0x3F,2,1,0,4,5,6,7,3, POSITIVE);

SoftwareSerial bluetoothSerial = SoftwareSerial(10,11); // RX, TX

/* Define uma instancia do oneWire para comunicacao com qualquer dispositivo OneWire
(não apenas ICs de temperatura Maxim / Dallas)*/
OneWire oneWire(ONE_WIRE_BUS);
// Decodifica referência oneWire para Dallas Temperature
DallasTemperature sensors(&oneWire);

/*-----( Declarar Variáveis Globais )-----*/

float pHvalue; // lê o valor de pH
float E; // lê a tensão direta da sonda de pH
float volume; // instancia valor inicial do volume
int pHavg[10]; // matriz para encontrar um pH médio de leituras de 10 medições
int temp; // espaço temporário usado para classificar a ordem de pequeno a grande
int estadoValvula; // indica estado da válvula solenoide
```

```

int pH0 = 0;           // instancia limite inferior da escala de pH
int pH14 = 14;         // instancia limite superior da escala de pH
int aliquota = 0;      // instancia valor inicial da alíquota

unsigned long int avgValue;    // armazena o valor médio de pH das 6 leituras da ordem central

unsigned long tempoAnterior = 0; // cria uma variável que guarde o tempo anterior
const long intervalo = 3000;     // indica o intervalo de tempo em milissegundos pretendido para que
                                // o sensor faça a leitura de 0,1 mL da alíquota e guarde o valor.

VirtuinoBluetooth virtuino(blueetoothSerial,9600); // Define a taxa de transmissão do SoftwareSerial.

void setup() /*----(CONFIGURAÇÃO: EXECUÇÃO UMA VEZ) -----*/
{
    Serial.begin(9600);           // inicializa a comunicação serial

    Serial.println("CLEARDATA");  // reset da comunicação serial
    Serial.println("LABEL, Data, Hora, volume(mL), pHvalue"); // Nomeia as colunas

    virtuino.DEBUG=true;          // define este valor TRUE para habilitar o status do monitor serial

    {
        lcd.begin(20,4);          // inicializa o display (20 colunas x 4 linhas)
        lcd.setBacklight(HIGH);
    }

    pinMode(agitador, OUTPUT);    // configura pino 7 como saída do agitador
    pinMode(motorPin, OUTPUT);    // configura pino 8 como saída da valvula peristaltica
    pinMode(pinLEDVerm, OUTPUT);  // configura pino 12 como saída do LED vermelho
    pinMode(blinkPin, OUTPUT);    // configura pino 13 como saída do LED verde

    digitalWrite (agitador, HIGH); // força desligamento do agitador com o valor analógico lido (0-1024)
    digitalWrite (pinLEDVerm, HIGH); // liga o LED vermelho
    digitalWrite (blinkPin, LOW);   // força desligamento de LED verde

    // Enche a linha de injeção
    digitalWrite(motorPin, LOW);
    delay(4000); // Tempo de 4000 ms para injeção de 2,0 mL da solução diluída
    digitalWrite(motorPin, HIGH);
    delay(2000); // Espera 2000 ms antes do início da titulação

    estadoValvula = 1;

    // Apresenta o projeto de pesquisa no módulo LCD:

    lcd.setCursor(4,0);
    lcd.print("PROFQUI 2017");
    lcd.setCursor(9,2);
    lcd.print("UFV");
    delay(3500);

```

```

lcd.clear();

lcd.setCursor(4,0);
lcd.print("BEM VINDO AO");
lcd.setCursor(6,2);
lcd.print("TAMAB 1.0");
delay(3500);
lcd.clear();

lcd.setCursor(5,0);
lcd.print("INICIANDO");
lcd.setCursor(5,2);
lcd.print("TITULADOR");

//Blink
lcd.noDisplay();
delay(750);
lcd.display();
delay(750);
lcd.noDisplay();
delay(750);
lcd.display();
delay(750);
lcd.noDisplay();
delay(750);
lcd.display();
delay(750);
lcd.clear();

}/* --(configuração final)-- */

void loop() /*----( LOOP: FUNCIONA CONSTANTAMENTE ) -----*/
{

    float Volume = aliquota * 0.1;
    float pH = pHvalue * 1;

    int linha = 0; // variavel que se refere as linhas do excel

    // Envia os dados das variáveis tempo e X para a porta serial, que podem ser visualizados na
    planilha do PLX-DAQ.

    linha++; // incrementa a linha do excel para que a leitura pule de linha em linha

    Serial.print("DATA,DATE, TIME,"); //inicia a impressão de dados, sempre iniciando

    Serial.print(Volume);
    Serial.print(",");

    Serial.println(pH);
    Serial.print(",");

    Serial.println(linha);

    if (linha > 100) //laço para limitar a quantidade de dados
    {
        linha = 0;
        Serial.println("ROW,SET,2"); // alimentação das linhas com os dados sempre iniciando
    }

    virtuino.run(); // comando necessário para se comunicar com o aplicativo android Virtuino

    /* Fonte: Arduino Thermometer With DS18B20. Arduino - Project Hub. 2016.

```

Disponível em: <<https://goo.gl/4Ed9ag>>. Salvo em: 22 de jul. 2018 */

// Envia o comando para obter leituras de temperatura:

```
sensors.requestTemperatures();
```

```
float temperature1=sensors.getTempCByIndex(0);
```

// RECURSO PARA DEPURACÃO (DEBUG) VIA MÓDULO LCD E MONITOR SERIAL

// Mostra dados no LCD:

```
lcd.setCursor(0,0);  
  lcd.print("TEMP.: ");  
//Símbolo grau  
lcd.write(223);  
lcd.print("C");  
lcd.setCursor(7,0);  
lcd.print(temperature1);  
lcd.setCursor(0,1);
```

//Mostra dados no monitor serial:

```
Serial.print("TEMP.: ");  
Serial.print(temperature1);  
Serial.print("");
```

/* Fonte: How to use a pH sensor with Arduino. Scidle - Science and technology. 2017.

Disponível em: <<https://goo.gl/uhc9m1>>. Salvo em: 22 de jul. 2018 */

// Mede tensão elétrica e converte para a faixa de pH 0-14:

/*O comando for:

permite executar, repetidamente, um conjunto de comandos de acordo com uma condição*/

/* Forma geral:

```
for (valor inicial; condição; incremento){  
  conjunto de comandos  
} */
```

// Extrai valores centrais do sensor (0-1024) e converte na tensão média (pHVol: 0-5v)

```
for(int i=0; i<10; i++)          // obtém 10 valores de amostra do sensor para suavizar o valor  
{  
  pHavg[i] = analogRead(pHpin); // obter leitura do sensor de pH e colocar em ordem  
  delay(10);                    // pequeno atraso entre leituras  
}  
  
for(int i=0; i<9; i++)           // organiza os valores analógicos em ordem crescente  
{  
  for(int j=i+1; j<10; j++)  
  {  
    if(pHavg[i] > pHavg[j])      // se o valor "i" do array for maior que o valor "j"  
    {  
      temp = pHavg[i];          // atribui "i" a variável temporária  
      pHavg[i] = pHavg[j];      // alterna "j" para a localização "i"  
      pHavg[j] = temp;          // muda de "i" para "j"  
    }  
  }  
}
```

```

    }
}
avgValue = 0;
for(int i=2; i<8; i++)          // pega o valor total das 6 amostras centrais
{
    avgValue += pHavg[i];      // obter total
}

// mapeia o conversor analógico (0-1024) em volt (0-5) e faz a média simples
E =(float)avgValue*4.92*1000/1023/6/6;

/* Avaliação da sensibilidade de resposta do eletrodo de vidro:

slope = 59.16mv/pH (Ideal)

STEP 1 pH=4 => E = 510 mV
OFFSET pH=7 => E = 412 mV

SlopeMedido = dE/dpH = 32.67 mV/pH (Experimental)

Nível de tensão gerado pelo eletrodo comparado com o ideal

    <80%      => Ruim (<47.30 mV/pH)
    80% < Ganho < 90% => Bom   (47.30 mV/pH < Ganho < 53.20 mV/pH)
    >90%      => Ótimo (>53.20 mV/pH)          */

pHvalue = (float) 7 + ((412-E)/32.67);

// RECURSO PARA DEPURACÃO (DEBUG) VIA MÓDULO LCD E MONITOR SERIAL

//Mostra dados no LCD:
lcd.print("          pH:");
lcd.setCursor(7,3);
lcd.print(pHvalue, 2);
lcd.setCursor(8,3);

//Mostra dados no monitor serial:
Serial.print(" E: ");
Serial.print(E);
Serial.print("");
Serial.print(" pH: ");
Serial.println(pHvalue, 2);
Serial.print("");

// Controle do estado do agitador
digitalWrite (agitador, LOW);

// Controle do estado da válvula

byte estadoValvula;

if ((pHvalue > pH0) && (pHvalue < pH14)) {
    estadoValvula = 2;
} else {
    estadoValvula = 1;
}

```

```

}

//Transforma variáveis de estado em situações diferentes

if (estadoValvula == 1) {

//Comando 1: Sem adição do titulante
digitalWrite (pinLEDVerm, HIGH); // liga LED vermelho
digitalWrite (blinkPin, LOW);    // força desligamento de LED verde
}

if (estadoValvula == 2) {
//Comando 2: Adição de 2,0 mL/min. do titulante em alíquotas de 0,1 mL
digitalWrite (pinLEDVerm, LOW); // força desligamento de LED
digitalWrite (blinkPin, HIGH);  // liga LED verde

digitalWrite(motorPin, LOW);
delay(95); //tempo de 95 ms correspondente a injeção de 0,1 mL
digitalWrite(motorPin, HIGH);
delay(950); // Espera 950 ms antes da nova titulação e leitura
}

// Contador de alíquotas
// calcula-se o tempo desde a última execução e usa-se esse valor para o calculo de vazão.

if (millis() - tempoAnterior >= intervalo) {
    aliquota++;
}

float volume = 0.1*aliquota;

// RECURSO PARA DEPURACÃO (DEBUG) VIA SMARTPHONE

//Envia dados via Bluetooth

    virtuino.vMemoryWrite(0,pHvalue); // escreve o pH no pino virtual V0. No painel Virtuino,
    adicione um display de valor ou um instrumento analógico para fixar V0

    virtuino.vMemoryWrite(1,E); // escreve o potencial E no pino virtual V1. No painel Virtuino,
    adicione um display de valor ou um instrumento analógico para fixar V1

    virtuino.vMemoryWrite(2,temperature1); // escreve a temperatura 1 no pino virtual V2. No painel
    Virtuino, adicione um display de valor ou um instrumento analógico para fixar V2

    virtuino.vMemoryWrite(3,Volume); // escreve o volume no pino virtual V3. No painel Virtuino,
    adicione um display de valor ou um instrumento analógico para fixar V3

    //----- evite usar a função delay () no seu código. Use o comando virtuino.vDelay () em vez de
    delay ()

    virtuino.vDelay(1000); // Adicione um atraso de pelo menos 1 segundo de duração.

    delay (4000);

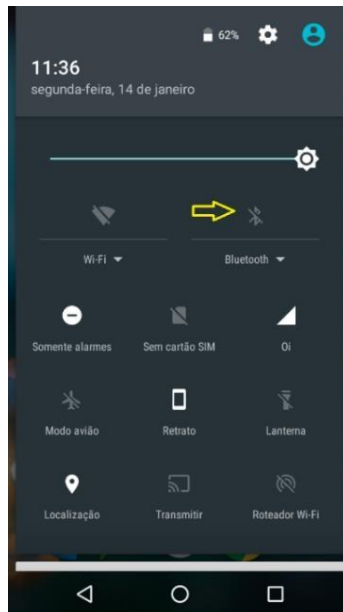
}

/* ( FIM ) */

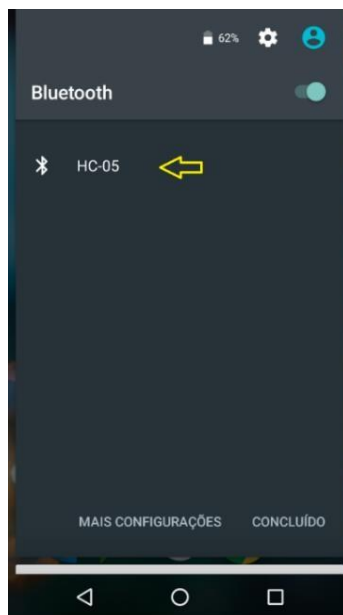
```

APÊNDICE II. Pareando o dispositivo

1. Habilite o Bluetooth no dispositivo Android;



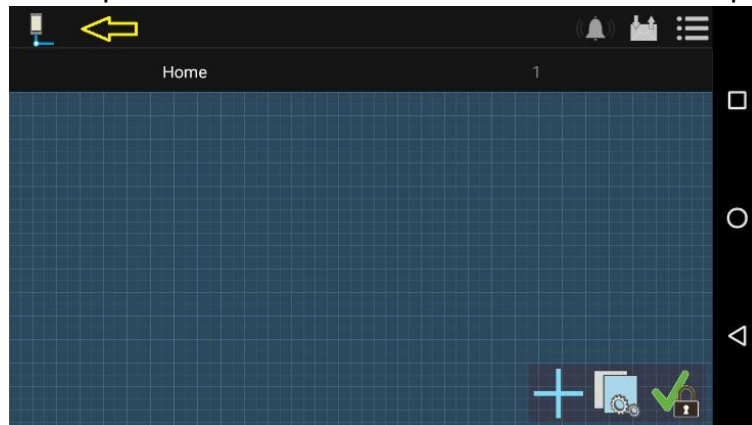
2. Procure pelo dispositivo HC-05;



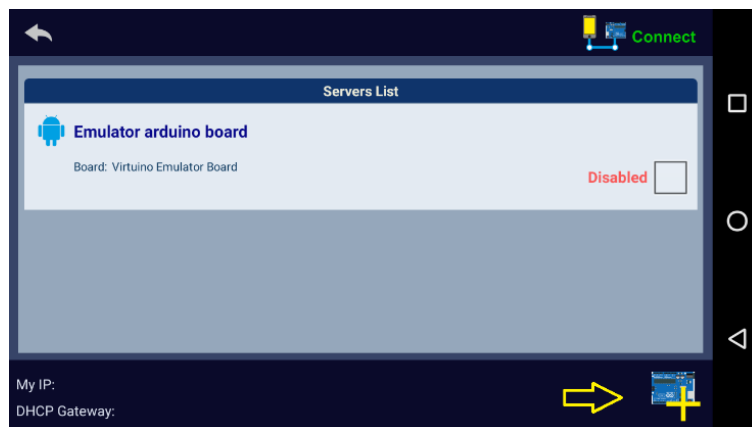
3. Emparelhe o seu dispositivo Android com o módulo Arduino bluetooth.
Obs. A senha usualmente escrita no módulo Bluetooth é 1234.

APÊNDICE III. Configurando o Aplicativo Virtuino

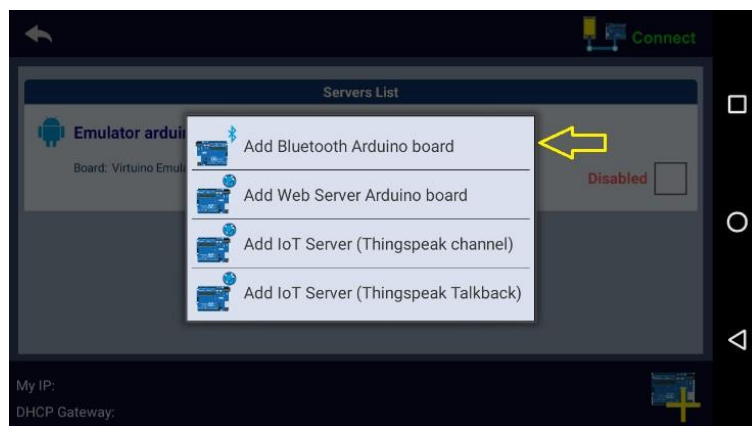
1. Execute o aplicativo Virtuino clicando no ícone indicado pela seta;



2. Clique no ícone para adicionar o Arduino board;



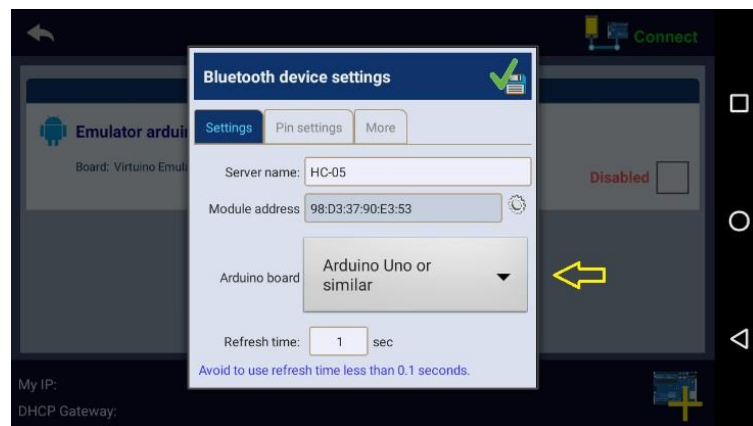
3. Selecione Add Bluetooth Arduino board;



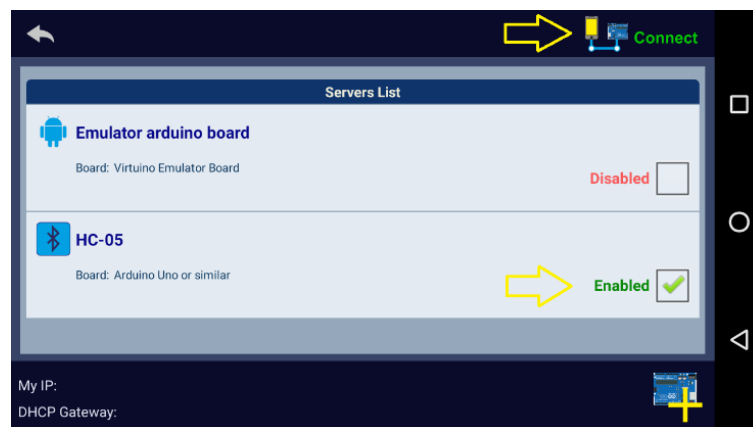
4. Selecione o módulo Bluetooth HC-05;



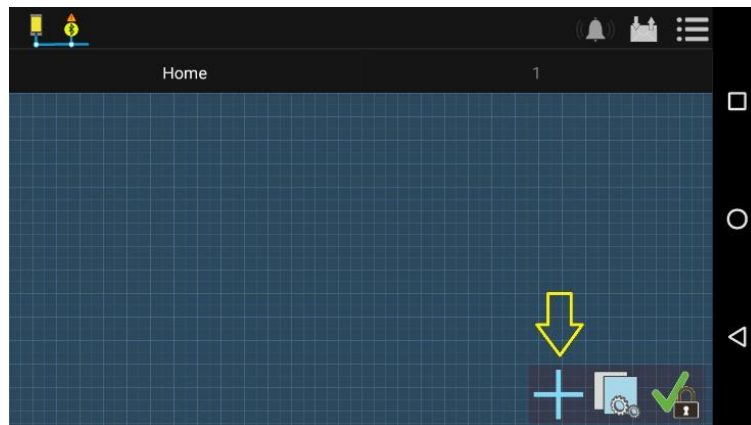
5. Selecione em Arduino board o Arduino Uno ou similar;



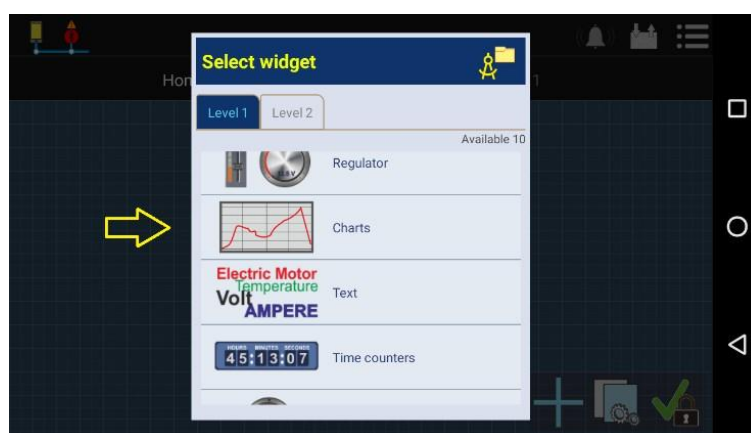
6. Marque o ícone Enable (habilitar) e clique em Connect;



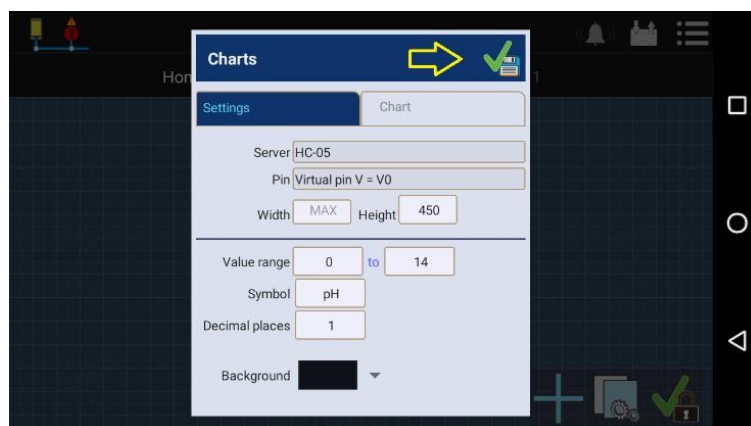
7. Clique para adicionar um componente na tela;



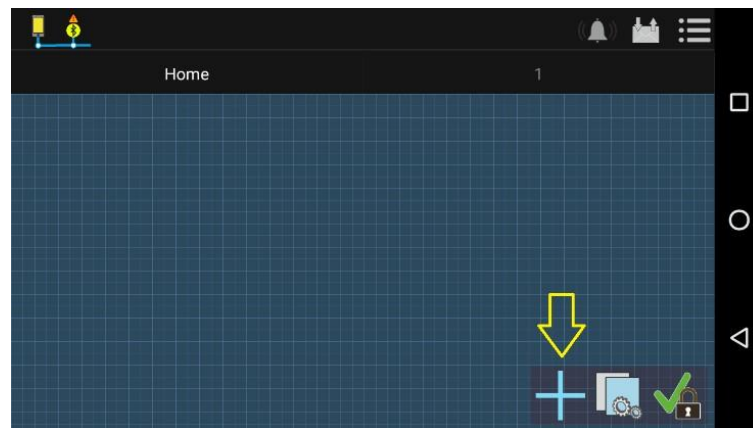
8. Selecione o widget Charts (ferramenta Gráficos);



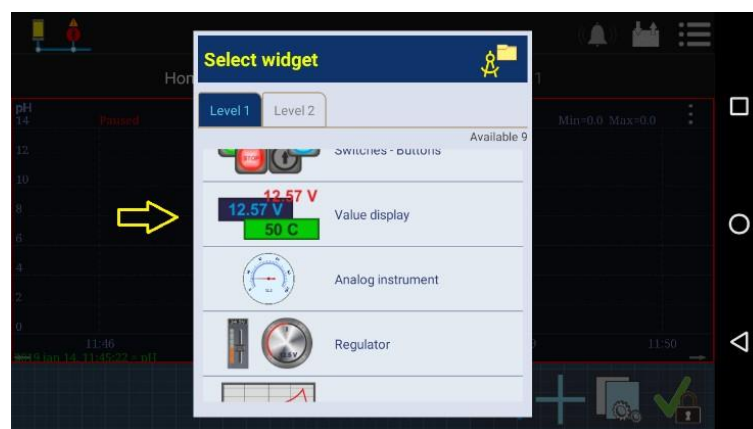
9. Configure o gráfico segundo especificações abaixo e clique em salvar;



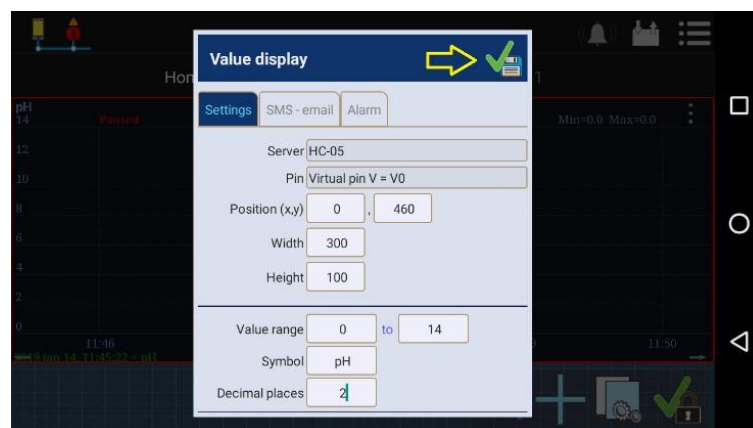
10. Clique para adicionar novo componente na tela;



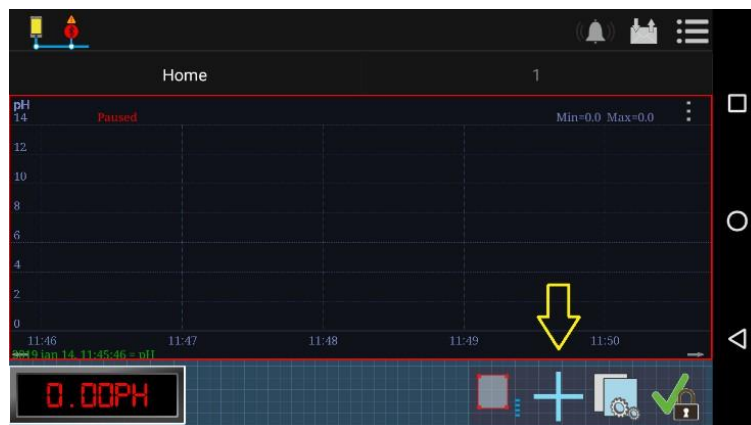
11. Selecione o Value display (exibir valor);



12. Configure a tela de exibição de valor segundo especificações abaixo e clique em salvar;



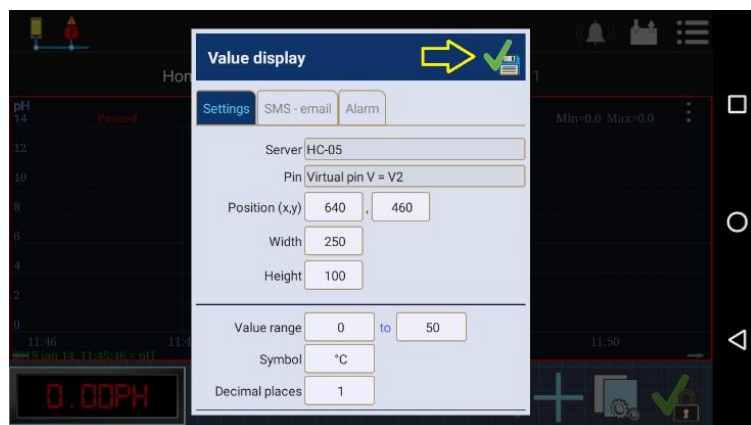
13. Clique para adicionar novo componente na tela;



14. Selecione o Value display (exibir valor);



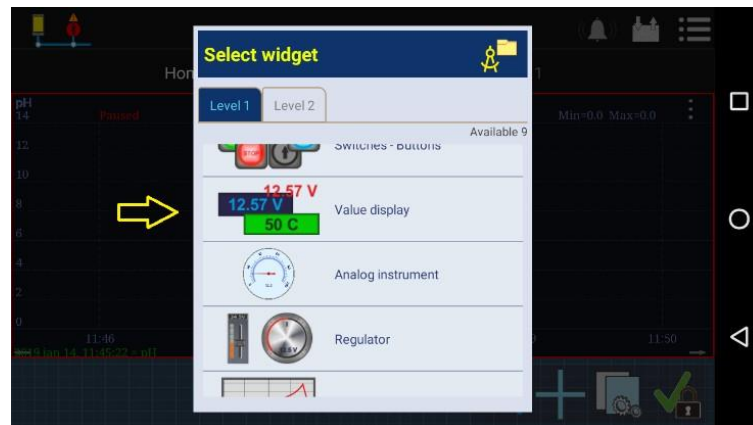
15. Configure a tela de exibição de valor segundo especificações abaixo e clique em salvar;



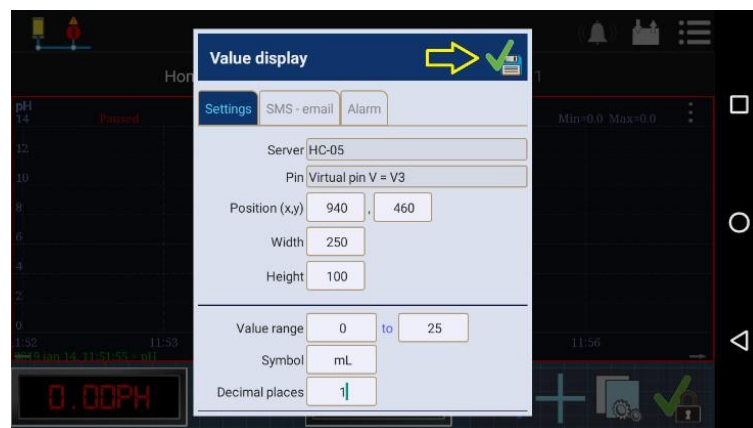
16. Clique para adicionar novo componente na tela;



17. Selecione o Value display (exibir valor);



18. Configure a tela de exibição de valor segundo especificações abaixo e clique em salvar;



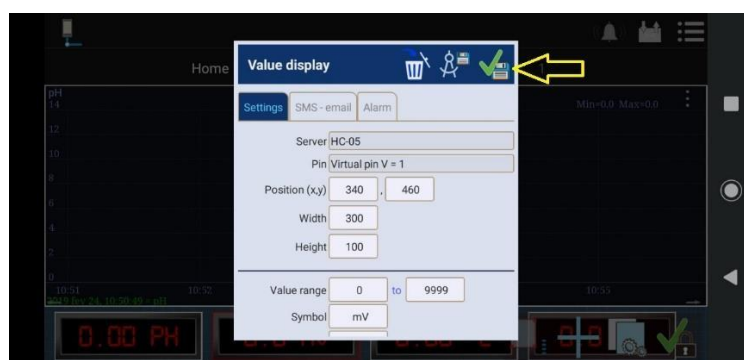
19. Ajuste a posição das telas de exibição de valor (por arraste com o dedo) e clique em adicionar novo componente na tela;



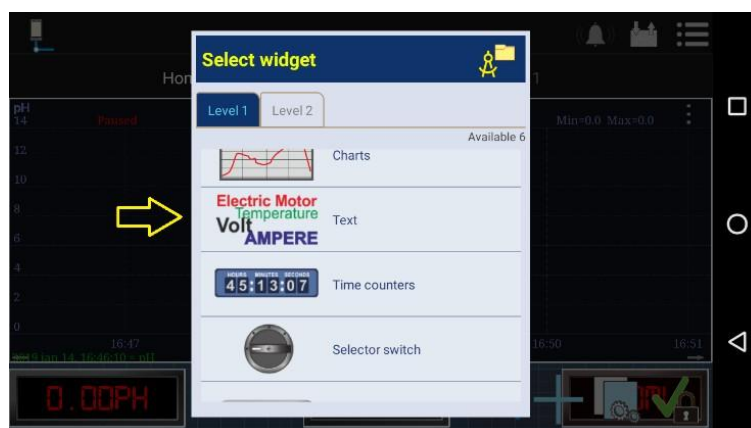
20. Selecione o Value display (exibir valor);



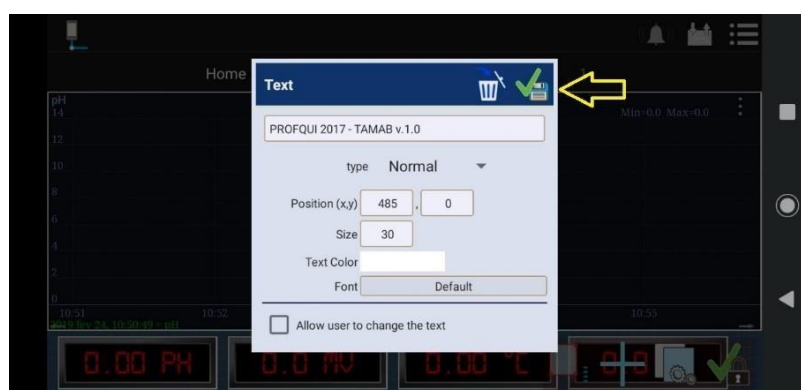
21. Configure a tela de exibição de valor segundo especificações abaixo e clique em salvar;



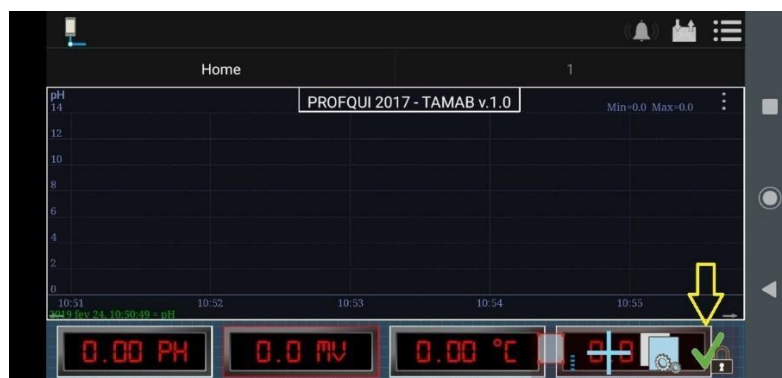
22. Selecione o Text (exibir texto);



23. Configure a tela de exibição de texto segundo especificações abaixo e clique em salvar;



24. Ajuste a posição da tela de exibição de texto (por arraste com o dedo) e clique em salvar todos os componentes de tela;



APÊNDICE IV. PROPOSTA DIDÁTICA

Parte I. Plano de Aula

PLANO DE AULA
TEMA: Determinação potenciométrica de captopril
OBJETIVOS
GERAL: Levantar dados que possibilitem responder a questão: onde o captopril será mais rapidamente absorvido no organismo? ESPECÍFICOS: (a) determinar o teor (mg/comprimido) e o valor de pKa de captopril utilizando-se um titulador automático microcontrolado por Arduino; (b) comparar os resultados obtidos por aproximação ao método da primeira derivada e com o uso do indicador fenolftaleína; (c) prever onde o captopril é mais rapidamente absorvido (na mucosa intestinal ou na mucosa gástrica) com base nos resultados obtidos pelo experimento.
CONTEÚDO
- Equilíbrio ácido-base; - Conceito de pH; - Equação de Henderson-Hasselbalch; - Fundamentos básicos de potenciometria; - Absorção de fármacos; - Características do captopril.
METODOLOGIA
<i>Abordagem teórica:</i> Em aula anterior, o professor deverá entregar um texto que trata da absorção de fármacos no organismo e o roteiro didático para leitura prévia e delinear uma pesquisa solicitando um esquema de ação do captopril. Durante a aula, o professor deverá promover uma discussão acerca do método potenciométrico. Após o experimento, serão apresentadas questões relativas ao problema de estudo para realização em grupo colaborativo. <i>Abordagem representacional:</i> Serão usados equações químicas, funções matemáticas e esquemas relacionados ao tema proposto. <i>Abordagem fenomenológica:</i> O experimento será demonstrativo e os dados obtidos serão tratados pelos grupos de trabalho. Ao final, cada grupo apresentará as suas conclusões e justificativas para o problema de investigação.
RECURSOS DIDÁTICOS
• Texto: "Absorção de fármacos no organismo"; • Questionário; • Roteiro da aula; • Espaço físico: laboratório didático para o desenvolvimento da atividade experimental; • Quadro, pincel e data-show; • Titulador automático;

• Materiais e reagentes.
AVALIAÇÃO
A avaliação será realizada com base na resolução colaborativa do questionário e participação nas discussões durante toda a aula.
REFERÊNCIAS
AZEVEDO, M. C. P. S. Ensino por investigação: problematizando as atividades em sala de aula. <i>In</i>: CARVALHO, A. M. P. Ensino de Ciências: unindo a pesquisa e a prática. São Paulo: Pioneira Thomson, 2004. FERREIRA, L. H.; HARTWIG, D. R.; OLIVEIRA, R. C. Ensino Experimental de Química: uma abordagem investigativa contextualizada. Química Nova, v.32, n.2, 101-106, 2010. LEAL, M.C. Didática da Química: fundamentos e práticas para o Ensino Médio. Belo Horizonte: Dimensão, 2009. 120 p. OLIVEIRA, A.F. Equilíbrio Químico em Solução Aquosa Orientados à Aplicação: Sistemas Ácido-Base De Bronsted e outros Equilíbrios. Campinas: Átomo, 2009. PAULA, W.X.; SINISTERRA, R.D.; DOS SANTOS; R.A.S.; BERALDO, H. A Química Inorgânica no Planejamento de Fármacos Usados no Controle da Hipertensão. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola. n.6, 19-23, 2005. PEREIRA, A.V.; GARABELI, A.A.; SCHUNEMANN, G.D. Determinação da constante de dissociação (Ka) do captopril e da nimesulida: Experimento de química analítica para o curso de farmácia. Química Nova. v.34, n.9, 1656-1660, 2011. 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. Farmacologia UEFS. Absorção. Disponível em: <https://goo.gl/Abma7A> Acesso em: 21 jan 2019.

Fonte: Farmacologia UEFS. Absorção. 2019.

Disponível em:

<<https://farmacologiauefs.wordpress.com/farmacocinetica/absorcao/>> Acesso em: 21 jan 2019

O uso de fármacos na terapêutica implica que o mesmo para exercer sua ação deve, inicialmente, chegar ao seu local de ação, e como a maior parte dos fármacos agem dentro do organismo, espera-se que para agir os fármacos necessitam ser absorvidos pelo organismo. Nem todos os fármacos necessitam atingir a corrente sanguínea para exercer o seu efeito; compostos com ação tópica se enquadram perfeitamente nessa situação.

Ao atingir a corrente sanguínea o fármaco irá se distribuir pelo organismo e durante esta etapa ele atingirá o seu local de ação, logo, percebe-se que a velocidade com que o fármaco atinge o seu local de ação dependerá da absorção e da distribuição. Pode-se definir, resumidamente, a absorção como sendo a passagem do fármaco do local onde foi administrado para a corrente sanguínea, por sua vez, a distribuição seria caracterizada pelo transporte reversível do fármaco para outros sítios do organismo.

A lipossolubilidade refere-se a capacidade de uma substância de se solubilizar em uma fase oleosa, ou a capacidade de se solubilizar em lipídeos, com isso espera-se que quanto maior for essa lipossolubilidade, mais facilmente o fármaco atravessa a membrana. A hidrossolubilidade seria a capacidade de uma substância em se dissolver em meio aquoso. Para permear facilmente pela membrana um fármaco deve ser lipossolúvel, mas para ser absorvido o fármaco deve estar dissolvido em algum fluido corpóreo, logo ele deve ser hidrossolúvel também. No entanto, um fármaco com alta lipossolubilidade possui baixa hidrossolubilidade (abaixo será mostrado o que é alto e baixo), o que pode-se perceber é que a mesma molécula deva possuir características que podem ser opostas entre si, isso é possível devido aos fármacos serem eletrólitos fracos (base ou ácido), assim, a depender de seu pKa e pH do meio, pode-se encontrar o fármaco em sua forma ionizada (hidrossolúvel) ou não-ionizada (lipossolúvel).

Como os fármacos são ácidos ou bases fracas, pode-se utilizar a seguinte relação: quando o pH do meio está acima do pKa de um composto ácido, este encontra-se mais em sua forma iônica, já quando este for uma base, se encontrará em sua forma não iônica, destaca-se que a relação inversa também é possível. Compostos ionizados tendem a apresentar uma hidrossolubilidade maior e

lipossolubilidade menor, mais um fator que corrobora a citação acima, que fármacos com carga elétrica tendem a ter uma passagem pela membrana mais dificultada.

Pode-se estudar a relação entre pKa do fármaco e pH do meio pela equação de Handerson-Hasselbach, essa equação será descrita da seguinte forma:

Para ácidos: $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$ $[\text{A}^-]$ ionizado $[\text{HA}]$ Não ionizado

Para bases: $\text{pOH} = \text{pKb} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$ $[\text{B}]$ Não ionizado $[\text{BH}^+]$ Ionizado

Observando uma situação hipotética para um fármaco ácido com $\text{pKa} = 7,5$ e o pH estomacal de 1,5, têm-se:

$$1,5 = 7,5 + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$-6 = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$10^{-6} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\mathbf{1/1000000 = [A^-]/[HA]}$$

Assim tem-se 1000000 partes da forma HA para cada 1 forma A-, sendo assim a forma não ionizada predomina, logo a absorção é alta nesse meio.

Considerando em outro exemplo um fármaco alcalino com $\text{pKb} = 3$ e em um meio com $\text{pH} = 8$, logo:

$$8 = 3 + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$5 = \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\mathbf{10^5 = [B]/[BH^+]}$$

Para cada 1 forma $[\text{BH}^+]$ (ionizada) há 100.000 na forma $[\text{B}]$ (não ionizada), sendo então a absorção alta nesse meio.

Parte III. Roteiro de aula prática

DETERMINAÇÃO POTENCIOMÉTRICA DE CAPTOPRIL

Objetivos

Geral: Levantar dados que possibilitem responder a questão: onde o captopril será mais absorvido no organismo?

Específicos:

- (a) determinar o valor de pKa de captopril utilizando-se um titulador automático microcontrolado por Arduino;
- (b) comparar os resultados obtidos por aproximação ao método da primeira derivada e com o uso do indicador fenolftaleína;
- (c) fazer uma previsão sobre onde o captopril seria mais absorvido (na mucosa intestinal ou na mucosa gástrica) com base nos resultados obtidos.

Introdução

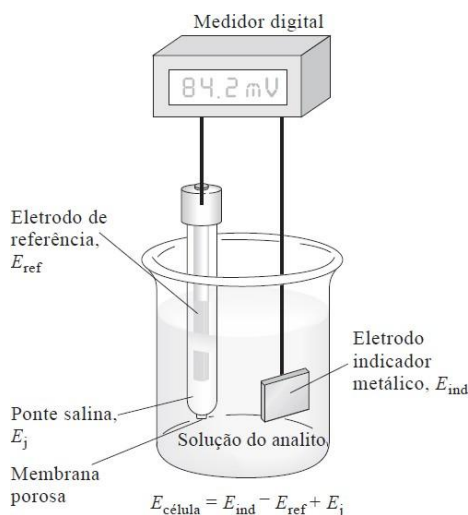
O princípio da potenciometria consiste na medida das diferenças de potenciais de uma cela eletroquímica. Essa cela é construída combinando-se um eletrodo indicador, de potencial dependente da concentração do analito (E_{ind}), com um eletrodo de potencial conhecido (E_{ref}) sendo denominado eletrodo de referência.

Uma ponte salina é criada na junção entre esses dois eletrodos, contendo íons que se difundem nela com diferentes mobilidades. Como resultado, surge um potencial chamado de potencial de junção (E_j).

Fazendo com que os ânions e cátions migrem com velocidades próximas, pode-se minimizar o efeito do potencial de junção. Para tanto, normalmente é usado uma solução saturada de cloreto de potássio ($KCl\ 3,5\ molL^{-1}$).

Uma cela típica para determinações potenciométricas é mostrada na figura 1.

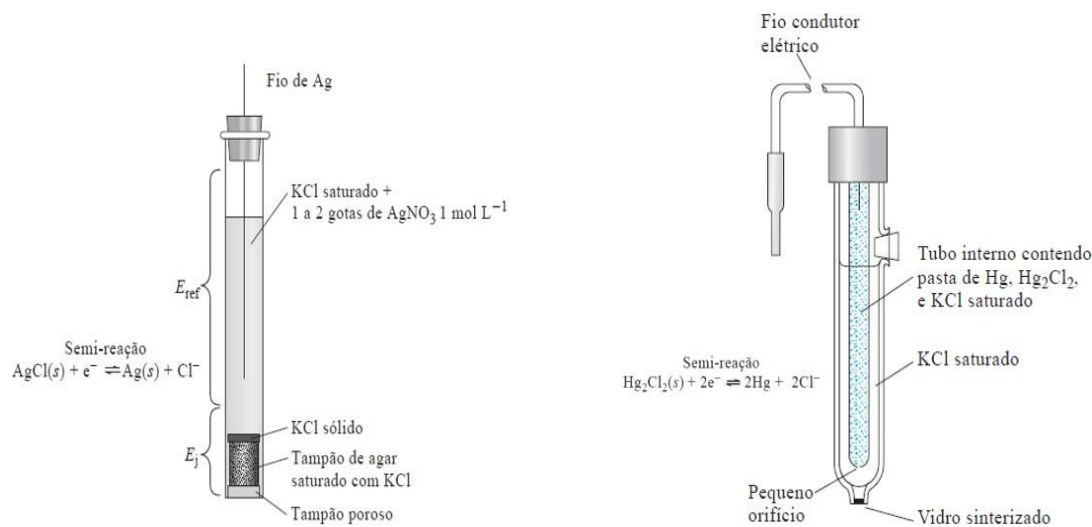
Figura 1. Esquema de uma cela típica para determinações potenciométricas.



Fonte: SKOOG, 2006, p. 554.

Os eletrodos de referência mais conhecidos são construídos com uma pasta de $Hg/Hg_2Cl_2\ 1,0\ molL^{-1}$ (calomelano) ou com um fio de Ag imerso numa solução saturada de KCl contendo duas gotas de $AgNO_3\ 1,0\ molL^{-1}$ (figura 2).

Figura 2. Esquema dos eletrodos de prata-cloreto de prata e de calomelano.



Fonte: SKOOG, 2006, p. 556.

Para soluções de KCl em concentrações diferentes de 1,0 molL⁻¹ o potencial pode ser obtido pela tabela 1.

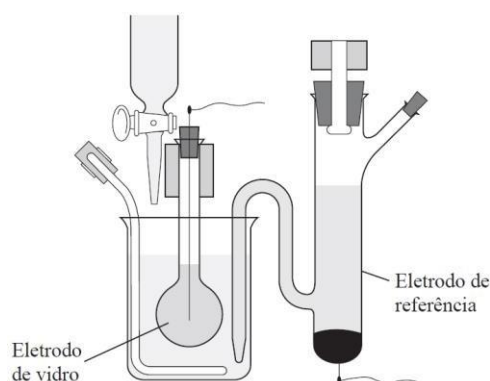
TABELA 1. Potenciais Formais para Eletrodos de Referência em Função da Composição e Temperatura.

Temperatura, °C	Potencial vs. EPH, V				
	Calomelano 0,1 mol L ⁻¹	Calomelano 3,5 mol L ⁻¹	Calomelano Saturado	Ag/AgCl 3,5 mol L ⁻¹	Ag/AgCl Saturado
12	0,3362		0,2528		
15	0,3362	0,254	0,2511	0,212	0,209
20	0,3359	0,252	0,2479	0,208	0,204
25	0,3356	0,250	0,2444	0,205	0,199
30	0,3351	0,248	0,2411	0,201	0,194
35	0,3344	0,246	0,2376	0,197	0,189

Fonte: SKOOG, 2006, p. 556.

Em 1909, Haber e Klemensiewicz verificaram que um bulbo formado por uma fina membrana era seletivamente permeável aos íons H⁺ (figura 3).

Figura 3. Eletrodo de vidro de Haber e Klemensiewicz.

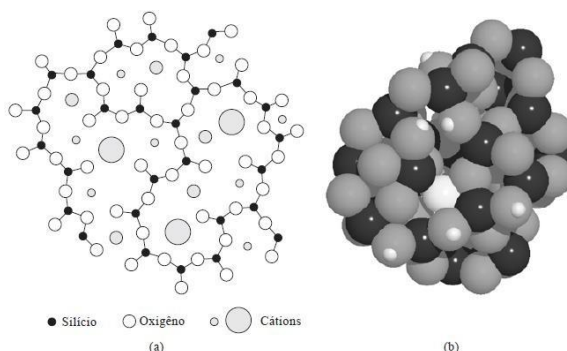


Fonte: SKOOG, 2006, p. 560.

Quando uma membrana de vidro é imersa numa solução, surge um potencial elétrico que é linear frente a concentração do íon H^+ ($E = K + 0,05916 \text{ pH}$), sendo K chamado de potencial de assimetria e é dependente da natureza do vidro. O valor desse potencial deve ser definido experimentalmente através do processo de calibração com soluções-tampão de pH conhecido.

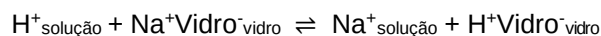
A membrana de vidro, como o Corning 015, apresenta composição aproximada de 22% de Na_2O , 6% de CaO e 72% de SiO_2 (figura 4).

Figura 4. (a) Vista longitudinal da estrutura de um vidro de silicato. (b) Modelo exibindo a estrutura tridimensional da sílica amorfa com íons Na^+ (azul-escuros grande) e vários íons H^+ azul-escuros pequenos incorporados.



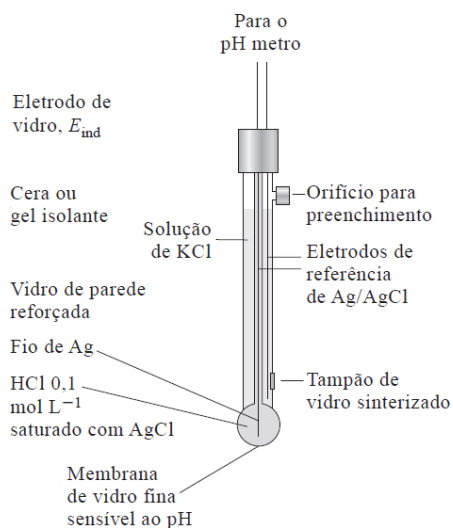
Fonte: SKOOG, 2006, p. 563.

As duas superfícies da membrana de vidro precisam ser hidratadas antes de ela funcionar como um eletrodo de pH. Os vidros não higroscópicos não mostram sensibilidade ao pH. Mesmo os vidros higroscópicos perdem sua sensibilidade ao pH após a desidratação pelo armazenamento em um dessecador. Entretanto, o efeito é reversível e a resposta de um eletrodo de vidro pode ser restaurada quando mergulhado em água.



O eletrodo mais amplamente usado, combina o eletrodo indicador de vidro com o eletrodo de referência de $Ag/AgCl$ (figura 5).

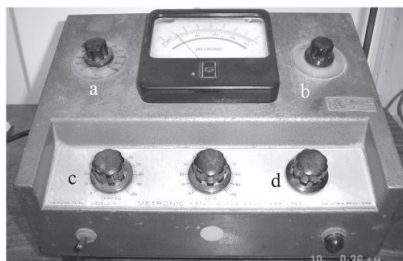
Figura 5. Sistema de eletrodo típico para medida de pH.



Fonte: SKOOG, 2006, p. 561.

Os medidores de pH devem ser ajustados de forma que a sua escala seja corrigida a cada mudança de temperatura. Inicialmente, esse ajuste era manual através de um potenciômetro (figura 6). Atualmente, é realizado de maneira automática.

Figura 6. Primeiro modelo de peagâmetro construído no Brasil, 1964: (a) seletor de temperatura; (b) seletor de escala; (c) seletor de pH de tampão (calibração); (d) ajuste de zero (grosso/fino). O visor mostra escalas de pH e de milivoltagem. Dimensões: 30 cm de comprimento, 28 cm de largura e 20 cm de altura; m = 3,5 kg. Acervo do Museu da Química Professor Athos da Silveira Ramos.



Fonte: GAMA & AFONSO, 2007, p. 238.

A titulação é um dos procedimentos que podem ser usados em química para determinar a concentração de uma substância. Uma reação química é estabelecida entre um volume conhecido de uma solução de concentração desconhecida e um volume conhecido de uma solução com uma concentração conhecida (solução previamente padronizada). Quando a solução de concentração conhecida e a solução de concentração desconhecida reagem ao ponto em que o equivalente molar do ácido é igual ao equivalente molar da base (ou vice-versa), o ponto final da reação é alcançado. O ponto de equivalência de um ácido forte ou de uma base forte ocorrerá em pH 7. Para ácidos e bases fracos, o ponto de equivalência pode ocorrer em pH diferente de 7.

Haverá vários pontos de equivalência para ácidos e bases polipróticos.

Existem dois métodos comuns para estimar o ponto de equivalência:

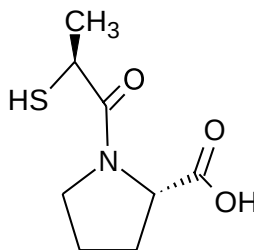
1. **Usa-se um medidor de pH.** Para este método, um gráfico é feito relacionando o pH da solução como uma função do volume de titulante adicionado. A forma sigmoide do gráfico é chamada de curva de titulação.

A primeira derivada é uma boa alternativa para se determinar o volume do ponto final de titulação. Entretanto, para a Educação Básica é conveniente trata-la como o quociente da variação relativa do pH com a média do volume do titulante, podendo ser resolvida através de uma planilha do Microsoft Excel. O uso da segunda derivada na obtenção do volume do ponto final de titulação não será considerado nesse estudo.

2. **Usa-se um indicador ácido-base.** Este método baseia-se em observar uma mudança de cor na solução. Os indicadores são ácidos orgânicos fracos ou bases que apresentam cores diferentes em seus estados dissociados e não dissociados. Por serem usados em baixas concentrações, os indicadores não alteram sensivelmente o ponto de equivalência de uma titulação. O ponto em que o indicador muda de cor é chamado de ponto final. Para uma titulação adequadamente executada, a diferença de volume entre o ponto final e o ponto de equivalência é pequena. Às vezes, a diferença de volume (erro) é ignorada; em outros casos, um fator de correção pode ser aplicado.

O captopril, que corresponde ao D-2-metil-3- mercaptopropanol-L-prolina, possui fórmula química $C_9H_{15}NO_3$, e um peso molecular de $217,3 \text{ g mol}^{-1}$ (figura 7), é um agente anti-hipertensivo ativo oralmente e atua através da inibição competitiva da enzima conversora de angiotensina (ECA). Este fármaco demonstra excelente efetividade no tratamento da hipertensão arterial, sendo considerado o medicamento de primeira escolha. Porém, o seu tempo de ação é limitado, apenas de 6 a 8 horas, e necessita ser administrado três vezes ao dia.

Figura 7. Fórmula estrutural do captopril.



Fonte: Elaboração própria, 2019.

O captopril é um ácido fraco, podendo ser determinado por titulação potenciométrica.

Materiais e equipamentos

- | | |
|--|--|
| • Agitador magnético (IKAC-MAG-HS7) | • 02 Conta gotas |
| • Almofariz com pistilo | • 02 Espátulas |
| • Anel para suporte de funil | • Frasco lavador |
| • Balança analítica (TKS - Modelo FA2204C) | • Funil de vidro |
| • 02 Balão volumétrico de 1,00 L | • Garras |
| • Balão volumétrico de 100,00 mL | • Haste universal |
| • 04 Balão volumétrico de 250,00 mL | • Papel de filtro qualitativo (Qualy) |
| • Barra magnética | • pHmetro (Tecnopon – Modelo 210) |
| • 04 Béqueres de 50 mL | • Pipeta graduada de 2,0 mL |
| • Béquer de forma alta | • Pipeta volumétrica de 20,00 mL |
| • Bureta volumétrica de 50,00 mL | • Sistema proposto para titulação automática |

Reagentes e soluções

A limpeza das vidrarias e preparo das soluções devem ser realizadas com água deionizada (tipo 2).

Reagentes

Os reagentes a serem utilizados são: biftalato de potássio ($\text{KH}(\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4)$, PROQUIMIOS 99,95-100,05 % P.A), hidróxido de sódio (NaOH , PROQUIMIOS 97 % P.A), cloreto de sódio (NaCl , Dinâmica 99%), indicador fenolftaleína ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$, Vetec P.A ACS), indicador alaranjado de metila ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$, Vetec P.A ACS).

Soluções estoque

Preparar 500 mL de uma solução $5,0 \cdot 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ de NaCl ;

Preparar 250 mL de uma solução $2,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ de $\text{KH}(\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4)$;

Preparar 1,0 L de uma solução $2,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ de NaOH ;

Preparar 50 mL do indicador fenolftaleína 1,0%;

Preparar 50 mL do indicador alaranjado de metila 1,0%.

Solução tampão

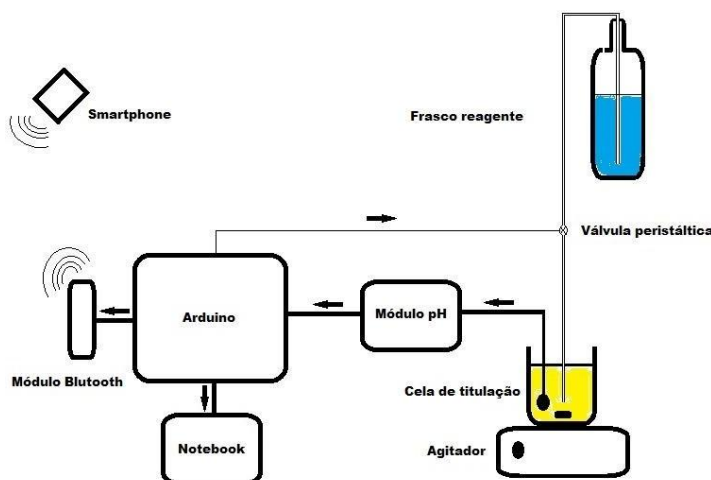
Todos os sais utilizados no preparo das soluções tampão e os demais reagentes devem ser de grau analítico.

Antes da realização dos procedimentos de análise deve-se calibrar o eletrodo com soluções de calibração pH 4,00 e 7,00.

Procedimentos e instrumentação analítica

Os procedimentos serão realizados conforme o esquema de funcionamento do sistema de titulação potenciométrica automatizada representada pela figura 8.

Figura 8. Esquema de funcionamento do sistema de titulação potenciométrica automatizada



Fonte: Elaboração própria, 2019.

1) Preparo da amostra de captopril (CTP $1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$)

Empregar o medicamento genérico captopril 25mg (TEUTO, Brasil) sem purificação adicional;
Pesar 25 comprimidos de captopril 25mg e calcular o peso médio do comprimido;
Pulverizar e homogeneizar os comprimidos;
Pesar uma porção do pó (cerca de 0,5433g) equivalente a 0,1574g de captopril;
Para o preparo da amostra (CTP $1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$), dissolver a porção do pó pesada em 150mL de solução de NaCl $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$, sob agitação, durante 25 minutos;
Filtrar a solução em papel de filtro qualitativo ($205 \mu\text{m}$) para balão volumétrico de 250 mL.
Completar o volume com solução de NaCl $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$.

2) Procedimento I - Padronização de NaOH $2,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$

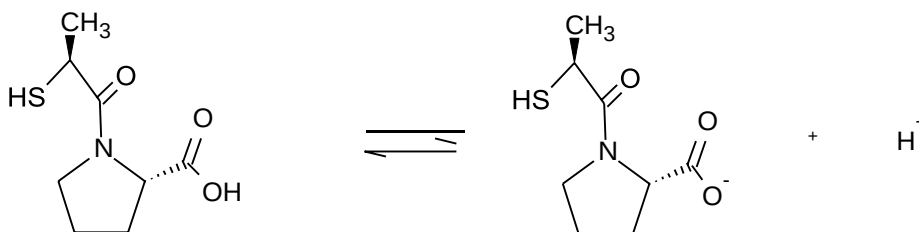
Pipetar uma alíquota de 10,0 mL da solução padrão de bifitalato de potássio $\text{KH}(\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4)$ $2,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ para béquer de forma alta. Adicionar 2 gotas de fenolftaleína. Titular com solução de NaOH. Realizar triplicata.

3) Procedimento II – Determinação de pK_a do captopril (CTP $1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$)

Pipetar uma alíquota de 15,0 mL da solução estoque de captopril para béquer de forma alta. Adicionar 2 gotas de fenolftaleína. Titular com solução de NaOH previamente padronizado. Realizar triplicata.

Parte IV. Questionário

O captopril, que corresponde ao D-2-metil-3-mercaptopropanol-L-prolina, possui fórmula química $C_9H_{15}NO_3$, e um peso molecular de $217,3 \text{ g mol}^{-1}$, é um agente anti-hipertensivo ativo oralmente. O captopril é um ácido fraco, que se dissocia de acordo com a reação abaixo:



- a) Usando os dados obtidos experimentalmente, determine o pka da solução de captopril tal que as concentrações das espécies químicas protonada e desprotonada sejam iguais. Justifique sua resposta.
- b) Usando o valor de pka determinado, indique as cargas elétricas predominantes do captopril em pH 1,5; 7,0 e 10.
- c) Considerando-se que o pH da mucosa gástrica é aproximadamente 1,2 e o pH da mucosa intestinal é próximo a 7,0 e que substâncias eletricamente carregadas encontram mais dificuldade em atravessar a membrana plasmática das células, responda onde o captopril será mais absorvido?