

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E
TECNOLOGIA DA BAHIA
CAMPUS VITÓRIA DA CONQUISTA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

VITOR DUTRA CABRAL

**PROPOSTA DE MÉTODO PADRÃO PARA DETERMINAÇÃO DE
ÁCIDO FOSFÓRICO**

Vitória da Conquista – BA

2024

VITOR DUTRA CABRAL

**PROPOSTA DE MÉTODO PADRÃO PARA DETERMINAÇÃO DE
ÁCIDO FOSFÓRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação da Licenciatura em Química, como requisito para a obtenção do título de Licenciado em Química pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia *campus* Vitória da Conquista.

Orientador: Professor Msc. Alessandro Santos Santana

Vitória da Conquista – BA

2024

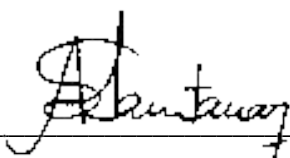
FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS DO IFBA,
COM OS DADOS FORNECIDOS PELO(A) AUTOR(A)

C117p Cabral, Vitor Dutra
Proposta de método padrão para determinação de ácido fosfórico: / Vitor Dutra Cabral; orientador Alessandro Santos Santana -- Vitória da Conquista: IFBA, 2024.
46 p.
Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) -- Instituto Federal da Bahia, 2024.
1. Método padrão 2. Ácido Fosfórico. I. Santos, Alessandro Santana, orient. II. TÍTULO.
CDD/CDU

PROPOSTA DE MÉTODO PADRÃO PARA DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO FOSFÓRICO

Trabalho final de curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia como requisito parcial para a conclusão da graduação em Licenciatura em Química sob orientação do Prof. Me. Alessandro Santos Santana.

Vitória da Conquista, 08 de fevereiro de 2024.



Prof. Me. Alessandro Santos Santana
Orientador – IFBA *campus* Vitória da Conquista



Prof^a. Ma. Jeane Carla de Oliveira Padre
IFBA *campus* Vitória da Conquista



Prof^a. Dra. Rossana Borges Cavalcante Vilar
IFBA *campus* Vitória da Conquista

AGRADECIMENTOS

À minha família por todo o apoio e esforço.

Ao meu orientador, Prof. Msc. Alessandro Santos Santana, pela orientação.

A todos os meus amigos que sempre torceram pela realização desse trabalho, sobretudo, Bruno, Esther, Gabriel, Sidiney e Tâmara.

Ao IFBA Campus Vitória da Conquista e ao corpo docente, por toda a construção acadêmica durante o período de graduação. Especialmente aos professores Fernando Azevedo, Rossana Borges e Wdson Costa.

Aos colegas da química do IFBA Campus Vitória da Conquista: pela amizade e companheirismo.

Sou imensamente grato a todos que contribuíram e torceram por esse marco em minha vida acadêmica.

CABRAL, Vitor. Dutra. **Proposta de método padrão para determinação de ácido fosfórico**. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Licenciatura em Química. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia, Vitória da Conquista, 2024.

RESUMO

A Química Analítica visa desenvolver equipamentos e métodos que facilitem cada vez mais os processos de análise química, sendo a frequência analítica de suma importância para tal. Nessa área, o termo "método padrão" refere-se a um procedimento sistemático e padronizado para realizar uma análise química. Esse método é cuidadosamente desenvolvido e validado para garantir resultados confiáveis e precisos na determinação da quantidade ou concentração de uma substância específica em uma amostra.

Exemplos de métodos padrão podem incluir técnicas como titulação, cromatografia, espectroscopia, entre outras. Esses métodos são fundamentais para a obtenção de dados confiáveis em análises químicas, seja para controle de qualidade, pesquisa científica ou outras aplicações analíticas.

O método segue um conjunto específico de etapas, reagentes e condições experimentais, garantindo consistência e reprodutibilidade nos resultados. Todavia, nem sempre as substâncias possuem esse método, portanto, esse trabalho visa alcançar o objetivo de propor um método padrão para a determinação de ácido fosfórico, para tal, foram realizados em laboratório as titulações de neutralização e a potenciométrica para constatação do enquadramento dentro dos padrões analíticos esperados.

Palavras-chave: Ácido Fosfórico; Titulação; Método Padrão.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FB	Farmacopeia Brasileira
H₃PO₄	Ácido fosfórico
IFBA	Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
K_a	Constante de Acidez
NaOH	Hidróxido de sódio
P.E	Ponto de Equilíbrio
pH	Potencial de Hidrogênio

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Relação entre Química analítica com outras áreas da ciência.	12
Figura 2 — Esquema de realização de uma titulação.	16
Figura 3 — Atividade dos íons hidrogênio.	17
Figura 4 — Relação entre pH e o grau de acidez, neutralidade ou basicidade de uma solução	17
Figura 5 — Aparato para uma titulação potenciométrica.	19
Figura 6 — Técnicas potenciométricas e técnicas relacionadas.	20
Figura 7 — Curva de titulação.	21
Figura 8 — Curva da primeira derivada.	22
Figura 9 — Curva da segunda derivada.	22
Figura 10 — Curvas de titulações de ácidos polipróticos.	24
Figura 11 — Faixa de viragem do Verde de Bromocresol.	25
Figura 12 — Faixa de viragem da Timolftaleína.	25
Figura 13 — Ponto final da titulação de neutralização do ácido fosfórico a partir do hidróxido de sódio.	25
Figura 14 — Titulador Potenciométrico Q799D	28
Figura 15 — Curva de titulação potenciométrica do ácido fosfórico com hidróxido de sódio.	36
Figura 16 — Segunda derivada para o primeiro hidrogênio (primeira réplica).	37
Figura 17 — Segunda derivada para o primeiro hidrogênio (segunda réplica).	38
Figura 18 — Segunda derivada para o primeiro hidrogênio (terceira réplica).	39
Figura 19 — Segunda derivada para o segundo hidrogênio (primeira réplica).	41
Figura 20 — Segunda derivada para o segundo hidrogênio (segunda réplica).	42
Figura 21 — Segunda derivada para o segundo hidrogênio (terceira réplica).	43

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 — Características de um padrão primário.	15
Quadro 2 — Etapas de dissociação do Ácido Fosfórico e seus respectivos valores de K_a .	23
Quadro 3 – Dados obtidos através da titulação do hidróxido de sódio com o biftalato de potássio.	30
Quadro 4 – Padronização do hidróxido de sódio.	32
Quadro 5 – Determinação através do 1º hidrogênio.	34
Quadro 6 – Determinação através do 2º hidrogênio.	35
Quadro 7 – Determinação potenciométrica através do 1º hidrogênio.	40
Quadro 8 – Determinação potenciométrica através do 2º hidrogênio.	44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 TITULAÇÕES	15
3.1.1 Titulação de neutralização	16
3.1.2 Titulação potenciométrica	16
3.2 ÁCIDOS POLIPRÓTICOS	24
4 METODOLOGIA	26
4.1 MATERIAIS, REAGENTES E EQUIPAMENTOS	26
4.1.1 Materiais	26
4.1.2 Reagentes	26
4.1.1 Equipamentos	27
4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	27
4.2.1 Padronização do hidróxido de sódio	27
4.2.2 Titulação de neutralização do ácido fosfórico	27
4.2.3 Titulação potenciométrica do ácido fosfórico	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1 PADRONIZAÇÃO DO HIDRÓXIDO DE SÓDIO	31
5.2 CÁLCULO DA MOLARIDADE DE ÁCIDO FOSFÓRICO	32
5.2.1 Determinação através da titulação de neutralização	33
5.2.1.1 Determinação da concentração de H_3PO_4 no 1° hidrogênio (1° P.E) ..	33
5.2.1.2 Determinação da concentração de H_3PO_4 no 2° hidrogênio (2° P.E) ..	34
5.2.2 Determinação através da titulação potenciométrica	35
5.2.1.1 Determinação da concentração de H_3PO_4 no 1° hidrogênio (1° P.E) ..	36
5.2.1.2 Determinação da concentração de H_3PO_4 no 2° hidrogênio (2° P.E) ..	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1 INTRODUÇÃO

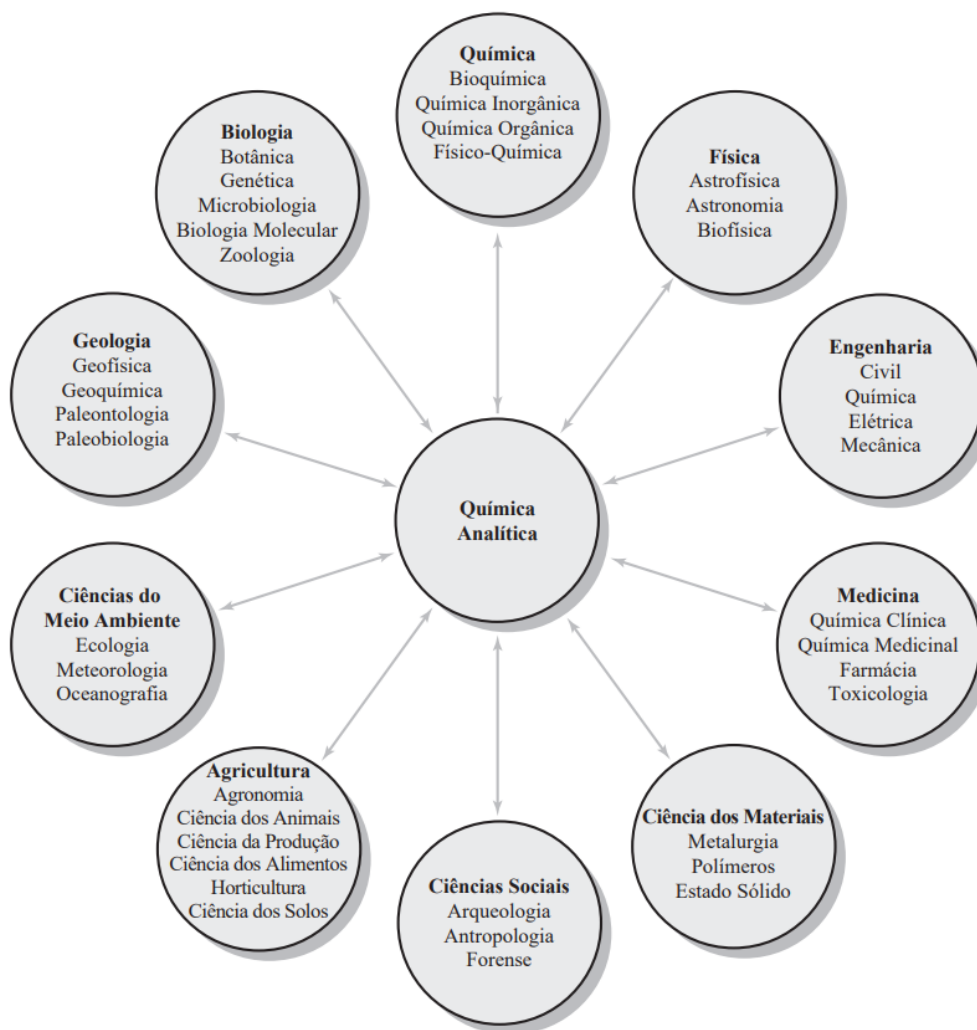
No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela elaboração, atualização e publicação da Farmacopeia Brasileira (FB). As farmacopeias abordam extensivamente métodos de determinação para garantir a qualidade e conformidade dos produtos farmacêuticos. Esses métodos são projetados para avaliar diversas características dos medicamentos e substâncias relacionadas, como identificação, pureza, potência, uniformidade e estabilidade.

A ANVISA desempenha um papel fundamental na regulação e controle de produtos sujeitos à vigilância sanitária, incluindo medicamentos e insumos farmacêuticos. A FB contém normas técnicas e padrões de qualidade para garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos no país.

A Química Analítica desempenha um papel crucial em diversos setores, como indústria e medicina, além de em várias outras ciências. Por exemplo, amostras de sangue são analisadas diariamente para determinar as concentrações de oxigênio e dióxido de carbono, auxiliando no diagnóstico e tratamento de doenças. Os fazendeiros planejam a programação da fertilização e a irrigação para satisfazer as necessidades das plantas, durante a estação de crescimento, que são avaliadas a partir de análises quantitativas nas plantas e nos solos nos quais elas crescem (Skoog, 2006).

As medidas analíticas quantitativas também desempenham um papel fundamental em muitas áreas de pesquisa na química, bioquímica, bromatologia, geologia, física e outras áreas da ciência. Segundo a figura 1 abaixo, muitos químicos, bioquímicos e químicos medicinais despendem bastante tempo no laboratório reunindo informações quantitativas sobre sistemas que são importantes e interessantes para eles, dessa forma, todos os ramos da Química baseiam-se nas ideias e nas técnicas da química analítica.

Figura 1 — Relação entre Química analítica com outras áreas da ciência.



Fonte: Skoog (2006).

O ácido fosfórico desempenha um papel essencial em inúmeras aplicações, sendo presente em vários dos campos da ciência apontados acima, além das áreas tecnológica e industrial. Por exemplo, pode-se utilizar uma solução de ácido fosfórico para acidificar solos alcalinos enquanto é fornecido um dos elementos essenciais para o desenvolvimento das plantas, o fósforo.

Entretanto, na FB não consta um método padrão de determinação para o ácido fosfórico, o que submete o Brasil aos métodos adotados pelas farmacopeias estrangeiras, como a dos Estados Unidos, gerando uma incerteza em relação as qualidades exigidas pelo órgão regulador do país, afinal, os produtos que circulam no mercado interno devem se adequar a realidade brasileira, principalmente no que se trata das áreas de saúde e alimentícia.

Assim, este trabalho se propõe a apresentar dois métodos plausíveis para serem adotados como um método padrão para a determinação do ácido

fosfórico, sendo estes a titulação de neutralização e a titulação potenciométrica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Propor um método padrão para determinação de ácido fosfórico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Padronizar o hidróxido de sódio;
- Titular o ácido fosfórico através dos métodos de neutralização e potenciométrico.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 TITULAÇÕES

Também conhecidas como técnicas de volumetria, as titulações se apresentam como um método primário de análise e são muito utilizadas para validar outros métodos secundários, principalmente se tratando de métodos quantitativos (Terra; Rossi, 2005). Devido ao conhecimento limitado sobre os sistemas reacionais na época, por volta do século XVIII (Andrade, 2020), a precisão e a confiabilidade desses métodos eram frequentemente questionadas.

Somente no começo do século XX, com o aprimoramento dos instrumentos utilizados, a qualidade dos resultados nas técnicas volumétricas melhorou consideravelmente, a ponto de equiparar-se àquela alcançada pelos métodos gravimétricos. Foi então que a titulação ganhou ampla aceitação e passou a ser amplamente utilizada como uma técnica analítica confiável (Andrade, 2020), sendo adotada como método padrão para determinação de diversas substâncias.

A Química Analítica é essencial na identificação e quantificação de substâncias em uma amostra, no contexto analítico, padrões desempenham um papel crucial como referências para garantir resultados precisos e confiáveis. Existem dois tipos principais de padrões: os primários e os secundários. De acordo com Skoog (2006), os padrões primários são substâncias quimicamente puras, altamente estáveis e facilmente quantificáveis. Sua concentração é determinada por métodos gravimétricos ou volumétricos altamente confiáveis. Suas principais características estão dispostas no quadro 1 abaixo:

Quadro 1 — Características de um padrão primário.

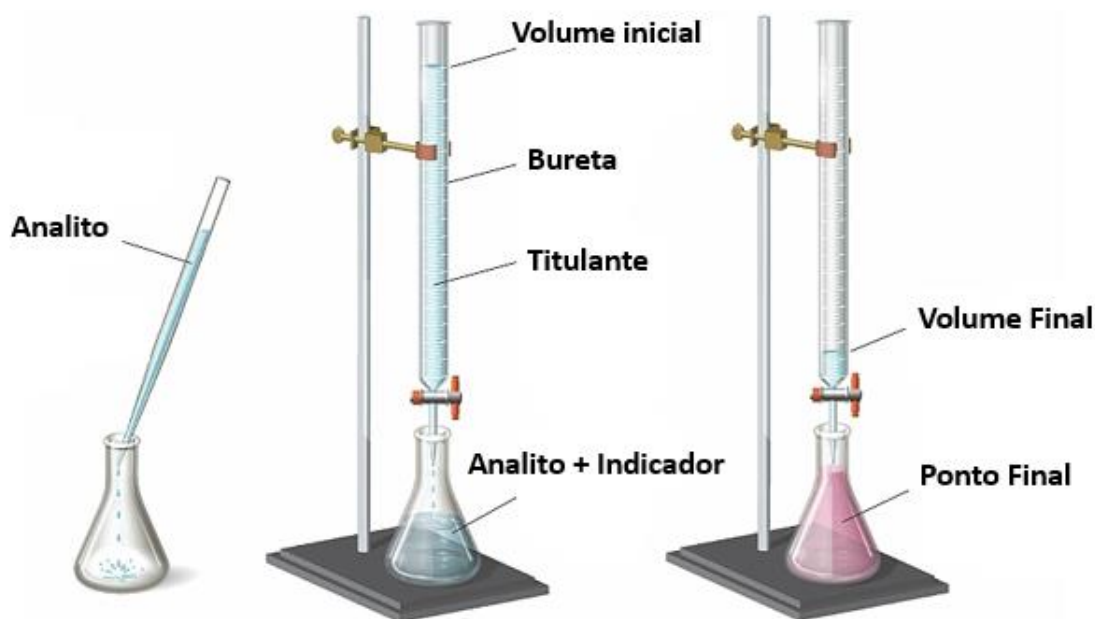
Características de um padrão primário	
1	Ser de fácil obtenção, purificação e secagem
2	Ser fácil de testar e eliminar eventuais impurezas
3	Ser estável ao ar sob condições ordinárias, senão por longos períodos, pelo menos durante a pesagem
4	Possuir grande massa molar, pois desta forma o erro relativo a sua pesagem será pequeno ou desprezível

Fonte: Adaptado de Andrade (2020).

Exemplos incluem o íon de hidrogênio (H^+) em solução aquosa, utilizado como padrão primário em titulações ácido-base. Por outro lado, os padrões

secundários são preparados a partir de padrões primários. Sua concentração é determinada por comparação com um padrão primário. A preparação dos padrões secundários exige cuidado para garantir rastreabilidade à concentração do padrão primário (Skoog, 2006). Essa técnica de titulação, quando manual, é realizada seguindo o esquema da figura 2:

Figura 2 — Esquema de realização de uma titulação.



Fonte: Smaira (2019).

3.1.1 Titulação de neutralização

Como qualquer titulação, esta técnica depende da reação entre analito e reagente padrão, sendo utilizado o volume para determinar a quantidade da substância de interesse. Segundo Skoog (2006), o ponto de equivalência em uma titulação é um ponto teórico alcançado quando a quantidade adicionada de titulante é quimicamente equivalente à quantidade de analito da amostra, não sendo possível defini-lo experimentalmente, apenas de forma aproximada.

Para facilitar a determinação desse ponto é possível utilizar métodos visuais ou instrumentais. No método visual, são impregnadas substâncias orgânicas do tipo ácido fraco ou base fraca como compostos auxiliares, estes mudam de cor em um intervalo de pH que deve coincidir com o da mistura

reagente quando o equilíbrio é atingido (Andrade, 2020). A escala de pH é um método para avaliar a atividade de íons hidrogênio em soluções, indicando se uma solução é ácida ou alcalina (IUPAC), sendo definida na figura 3 mostrada abaixo:

Figura 3 — Atividade dos íons hidrogênio.

$$\text{pH} = -\lg[a(\text{H}^+)] = -\lg[m(\text{H}^+)\gamma_m(\text{H}^+)/m^\ominus]$$

Fonte: IUPAC (2014).

O intervalo usual de pH é determinado pelo produto iônico da água que, a 25° C (298,15 K), é $K_{\text{H}_2\text{O}} = 1,008 \times 10^{-14}$ (Andrade, 2010). Portanto, a partir da equação mostrada na figura 3 é que, nestas condições, define-se a relação entre o pH e o grau de acidez conforme figura 4:

Figura 4 — Relação entre pH e o grau de acidez, neutralidade ou basicidade de uma solução.

pH < 7,00 solução ácida
 pH = 7,00 solução neutra
 pH > 7,00 solução básica (ou alcalina)

Fonte: Andrade (2010).

Entender o grau de acidez das soluções é fundamental para a determinação colorimétrica do pH em soluções, visto que esta é executada por meio de indicadores, que podem ser de ampla ou estreita faixa de ação. A maioria dos indicadores exibe duas cores distintas, uma antes e outra após o ponto de viragem, esse ponto ocorre em um valor específico de pH para cada tipo de indicador. Ao selecionar o indicador apropriado, é possível inferir o valor do pH pela análise da cor da solução. Entretanto, fora dos intervalos de viragem, as cores permanecem inalteradas. Desse modo, é viável determinar qualitativamente o valor do pH somente na proximidade da faixa de viragem (Skoog, 2006).

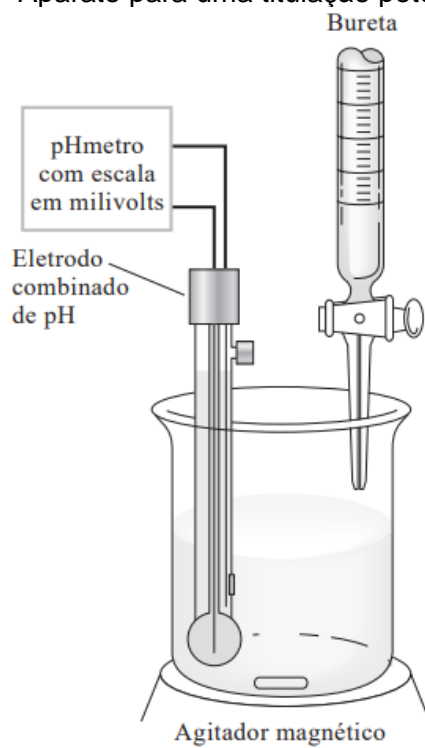
3.1.2 Titulação potenciométrica

Essa titulação segue o mesmo princípio da técnica anterior, com a diferença que é medido o potencial de um eletrodo indicador adequado em função do volume do titulante, sendo que esta utiliza de métodos instrumentais, ou seja, são necessários equipamentos como o titulador potenciométrico para determinar o ponto final da titulação. As vantagens deste método incluem dados mais confiáveis que aqueles gerados por titulações que empregam indicadores químicos, conseqüentemente, são úteis com soluções coloridas ou turvas, sendo que uma das desvantagens é que, em comparação, quando manuais, as titulações potenciométricas consomem mais tempo (Skoog, 2006).

O titulador potenciométrico é um aparelho que mede e registra o potencial da célula (em unidades de milivolts ou pH, conforme for apropriado) após cada adição do reagente. O titulante é adicionado inicialmente em grandes quantidades que são gradualmente reduzidas ao se aproximar do ponto final (indicado por grandes variações na resposta por unidade de volume) (Skoog, 2006). Essas adições são realizadas dessa forma pois, inicialmente, grandes variações de volume do titulante geram pequenas variações do potencial da célula e quanto mais próximo do ponto final da titulação mesmo pequenos volumes de titulante geram uma grande variação do potencial da célula.

As titulações manuais são realizadas através do aparato ilustrado na figura 5 e o perfil de curva que se espera para uma titulação potenciométrica, adotando-se o volume como variável independente, está representado pelo item 3 da figura 6:

Figura 5 — Aparato para uma titulação potenciométrica.



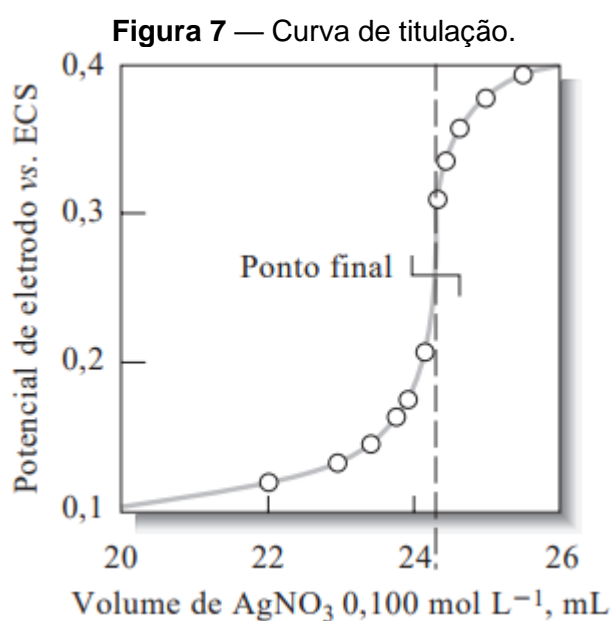
Fonte: Skoog (2006).

Figura 6 — Técnicas potenciométricas e técnicas relacionadas.

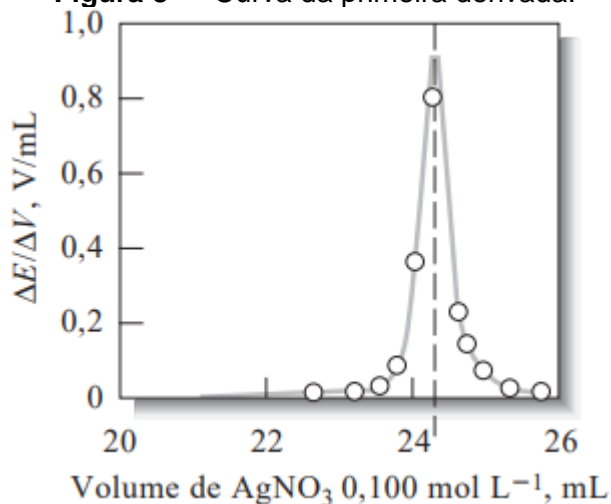
Recommended Name of Technique	Excitation Signal (Constant)	Independent Variable	System	Measured Response	Typical Response Curve	Remarks
Potentiometry	Current, $i(I) = 0$	Concentration c	One indicator electrode and one reference electrode (or two indicator electrodes) in the same solution	Potential, $E = f(c)$		A measure of the potential difference between an indicator electrode and a reference electrode (or another indicator electrode) in solution, while the current is held at zero. Because no faradaic current flows, the potential is usually controlled by the thermodynamic properties of the system. The terms “zero-current potentiometry” and “null-current potentiometry” are not recommended. No special terminology is recommended for measurements of pH and similar quantities.
Differential potentiometry			Two indicator electrodes in separate solutions joined by an ionic conductor	Potential, $E = f(c, c')$		The term “precision null-point potentiometry” is not recommended.
Potentiometric titration	As for potentiometry	Volume V (or otherwise measured amount) of added reagent	As for potentiometry	Potential, $E = f(V)$		The terms “zero-current potentiometric titration” and “null-current potentiometric titration” are not recommended.
Differential potentiometric titration			As for differential potentiometry	Potential, $E = f(V)$		

Fonte: IUPAC (2000).

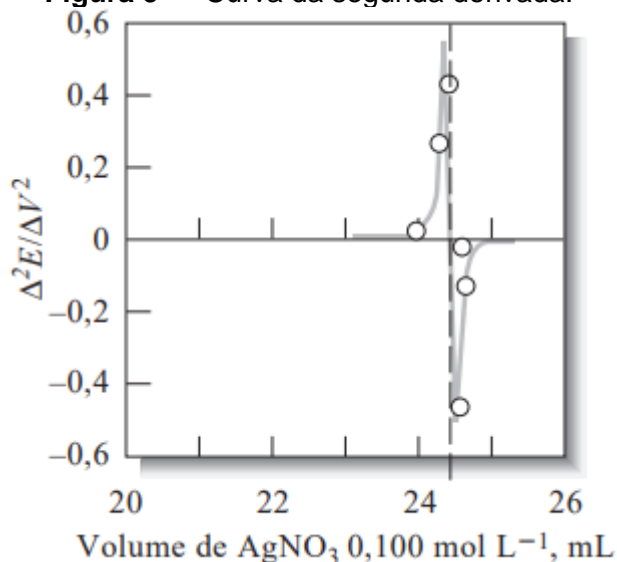
Segundo Skoog (2006), existem diversos métodos que podem ser utilizados para determinar o ponto final de uma titulação potenciométrica, para gráficos com uma boa simetria é possível estimar visualmente o ponto de inflexão na porção mais vertical da curva e então tomá-lo como ponto final. Outra possibilidade seria aplicar a primeira derivada, onde o ponto de máxima inclinação coincide com o ponto de equivalência. Alguns tituladores empregam a segunda derivada como sinal analítico, onde o ponto no qual a segunda derivada passa pelo zero é o ponto de inflexão, sendo este o ponto final da titulação. As figuras 7 a 9 representam os gráficos de uma titulação potenciométrica de 2,433 mmol de íons cloreto com nitrato de prata 0,1000 mol/L e elucida os métodos de determinação apresentados:



Fonte: Skoog (2006).

Figura 8 — Curva da primeira derivada.

Fonte: Skoog (2006).

Figura 9 — Curva da segunda derivada.

Fonte: Skoog (2006).

É importante salientar que esses métodos só funcionam para curvas de titulação que apresentem simetria nas proximidades do ponto de equivalência e que a inflexão da curva corresponda a esse ponto, sendo que o analito e o titulante devem reagir numa razão 1:1 e a reação de eletrodo deve ser reversível (Skoog, 2006).

3.2 ÁCIDOS POLIPRÓTICOS

Os ácidos polipróticos contêm mais de um átomo de hidrogênio substituível por molécula. Devido a esta característica, é preciso se atentar as condições necessárias para se titular devidamente. De modo geral, as constantes de acidez são constantes

de equilíbrio que exprimem o grau de dissociação para um dado ácido numa reação de equilíbrio químico, para o caso do ácido fosfórico, cada valor de K_a corresponde a um hidrogênio ionizável. Para que se possa titular o primeiro hidrogênio ionizável separadamente do segundo, a divisão das constantes de acidez K_{a1}/K_{a2} deve situar-se, pelo menos, ao redor de 10^5 (Skoog, 2006). O ácido fosfórico é um ácido poliprótico que possui três etapas de dissociação, descrito pelo quadro 2 abaixo:

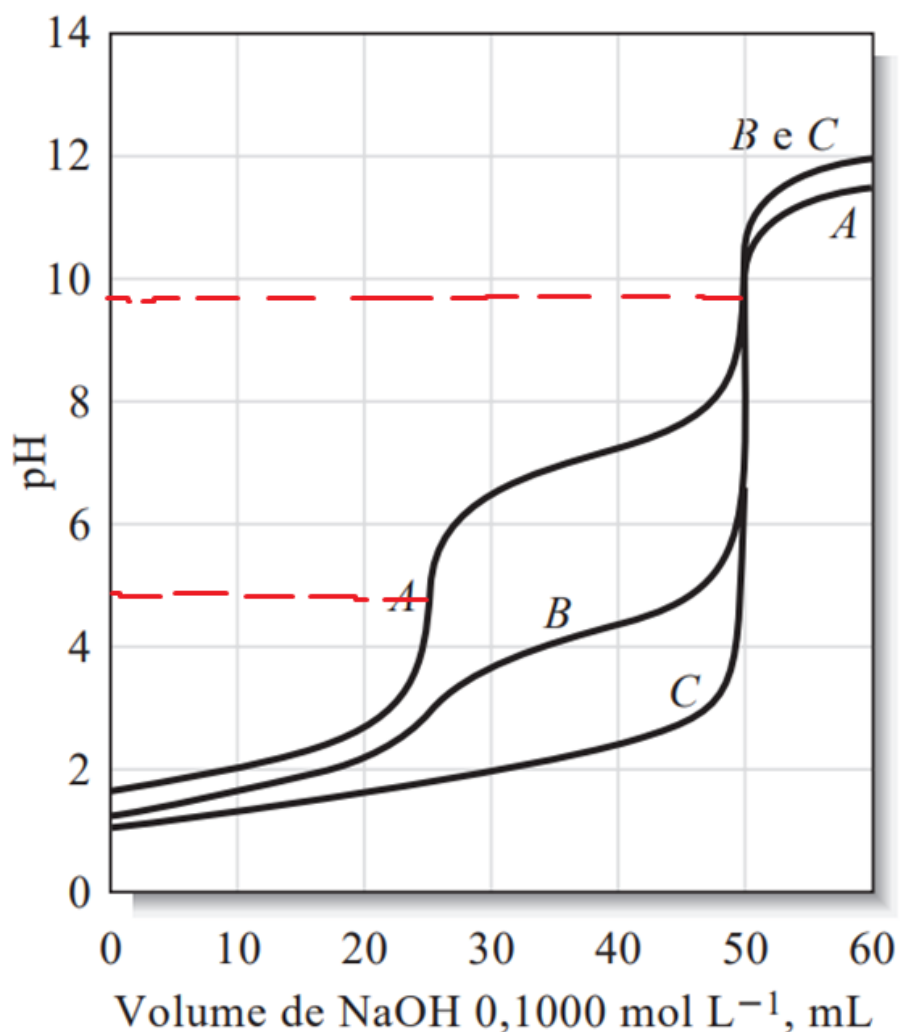
Quadro 2 — Etapas de dissociação do Ácido Fosfórico e seus respectivos valores de K_a .

$H_3PO_4 \rightleftharpoons H^+ + H_2PO_4^-$	$K_{a1} = 7,11 \cdot 10^{-3}$
$H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$	$K_{a2} = 6,32 \cdot 10^{-8}$
$HPO_4^{2-} \rightleftharpoons H^+ + PO_4^{3-}$	$K_{a3} = 4,50 \cdot 10^{-13}$

Fonte: Adaptado de Skoog (2006).

Analisando os valores de K_a de cada etapa, é esperado que a titulação desse ácido forneça três pontos finais, entretanto, mesmo que a relação K_{a2}/K_{a3} esteja na grandeza mencionada acima, a terceira constante possui valor tão pequeno que não se tem interesse analítico pela mesma, visto que nenhum ponto final prático pode ser associado com sua neutralização (Skoog, 2006). Esse fato fica mais evidenciado ao se observar sua curva de titulação representada na figura 10, onde uma solução de NaOH 0,1000 mol/L foi empregada para titular 25,00 mL de ácido fosfórico 0,1000 mol/L (curva A), ácido oxálico 0,1000 mol/L (curva B) e ácido sulfúrico 0,1000 mol/L (curva C):

Figura 10 — Curvas de titulações de ácidos polipróticos.



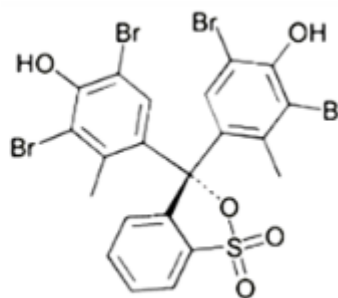
Fonte: Adaptado de Skoog (2006).

A partir desse gráfico, é possível perceber que os pontos para os dois hidrogênios ionizáveis se encontram em pH = 4,6 para o primeiro e em pH = 9,5 para o segundo, portanto, pode-se utilizar os indicadores alaranjado de metila ou verde de bromocresol para o primeiro ponto de equivalência e timolftaleína ou azul de timol para o segundo.

Neste trabalho, foram utilizados os indicadores timolftaleína e verde de bromocresol, suas faixas de viragem, bem como o ponto final da titulação são apresentadas nas figuras 11 e 12 a seguir:

Figura 11 — Faixa de viragem do verde de bromocresol.

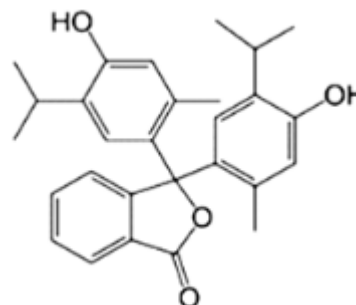
Transição do Verde de Bromocresol
 ΔpH : 3,8 a 5,4
 amarelo-Azul
 (pH = 3,8) - (pH = 5,4)



Fonte: Andrade (2020).

Figura 12 — Faixa de viragem da timolftaleína.

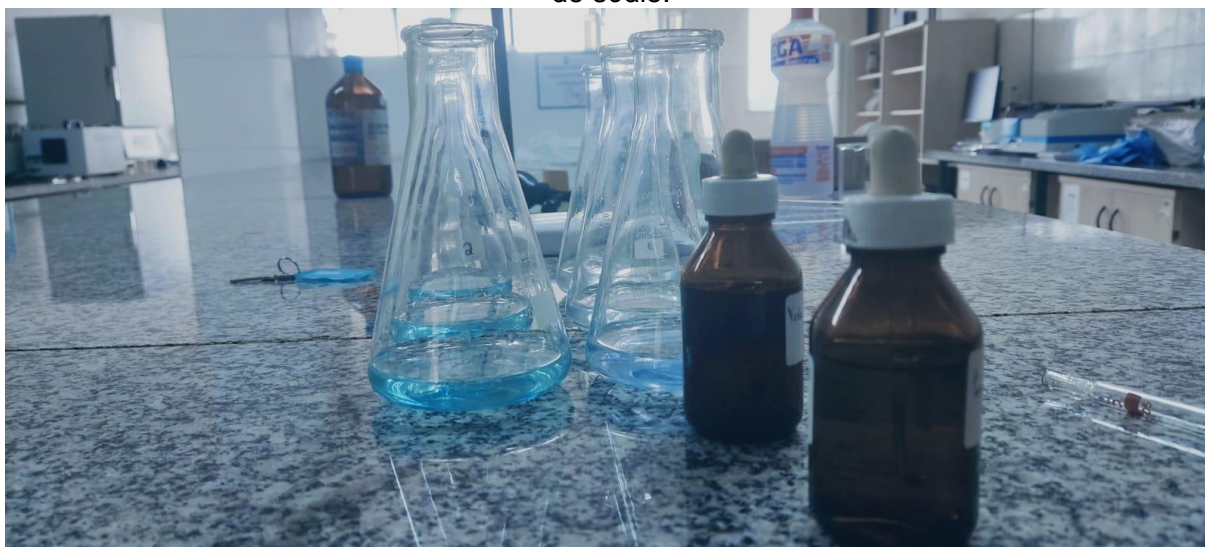
Transição da Timolftaleína
 ΔpH : 9,4 a 10,6
 Incolor-Azul
 (pH = 9,4) - (pH = 10,6)



Fonte: Andrade (2020).

Devido esses dois indicadores transicionarem para a mesma coloração, como é percebido na figura 13, foram realizadas duas titulações, uma para o verde de bromocresol e outra para a timolftaleína.

Figura 13 — Ponto final da titulação de neutralização do ácido fosfórico a partir do hidróxido de sódio.



Fonte: Autoria própria

4 METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Química de Analítica do Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia, *Campus* Vitória da Conquista, localizado na av. Sérgio Vieira de Melo, 3150, Zabelê.

Devido a natureza experimental, de acordo com Gil (2002), a presente pesquisa caracteriza-se como explicativa.

O titulador potenciométrico do laboratório de química analítica do IFBA Campus Vitória da Conquista – BA é o modelo Q799D da QUIMIS®, este aparelho mede e registra o potencial da célula (em unidades de milivolts ou pH, conforme for apropriado) após cada adição do reagente. O titulante é adicionado inicialmente em incrementos grandes que são reduzidos à medida que se aproxima do ponto final (indicado por grandes variações na resposta por unidade de volume).

4.1 MATERIAIS, REAGENTES E EQUIPAMENTOS

Os materiais, reagentes e equipamentos utilizados na pesquisa são descritos abaixo:

4.1.1 Materiais

- Balão volumétrico de 250 mL;
- Béquer de 50 mL e de 1L;
- Bureta de 25 mL;
- Erlenmeyers de 250 mL;
- Frascos de vidro âmbar;
- Garra metálica;
- Pipeta Volumétrica de 25 mL;
- Suporte universal.

4.1.2 Reagentes

- Álcool etílico absoluto (P.A. 99,8%);
- Ácido Fosfórico (H_3PO_4) (P.A. 85%);
- Água destilada;
- Água de osmose reversa;
- Biftalato de potássio ($C_8H_5KO_4$);

- Hidróxido de sódio (NaOH) \cong 0,1 mol/L;
- Solução de fenolftaleína (C₂₀H₁₄O₄);
- Timolftaleína (C₂₈H₃₀O₄);
- Verde de bromocresol (C₂₁H₁₄Br₄O₅S).

4.1.3 Equipamentos

- Balança analítica;
- Dessecador;
- Estufa;
- Titulador potenciométrico.

4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.2.1 Padronização do hidróxido de sódio

Foram secados em estufa cerca de 1g de biftalato de potássio a 110°C durante 2 horas e então resfriado em dessecador. Após ferver cerca de 1 L de água destilada e aguardar até que fosse atingida temperatura ambiente, foi preparado 1 L de solução de NaOH \cong 0,1 mol/L e armazenada em um recipiente adequado.

Foram pesadas aproximadamente 0,2000 g de biftalato de potássio e anotado o valor exato, essa massa foi transferida para um erlenmeyer de 250 mL, sendo adicionadas 3 gotas de fenoltaleína e 50 mL de água destilada e fervida.

Por fim, conforme figura 2 (página 16), foi realizada em triplicata a titulação com o hidróxido de sódio até se atingir o ponto final da titulação, determinado visualmente ao observar a mudança de coloração para a cor característica do indicador ácido-base utilizado. Os resultados foram registrados.

4.2.2 Titulação de neutralização do ácido fosfórico

Inicialmente foram preparadas em frasco de vidro âmbar as soluções dos indicadores verde de bromocresol e timolftaleína conforme o Manual de Soluções, Reagentes e Solventes (Morita; Assumpção, 1968).

Devido a indisponibilidade de água destilada durante a prática, foi utilizada água de osmose reversa para as titulações.

Assim, utilizando água de osmose reversa, 1 mL de ácido fosfórico (85% P.A)

foi diluído em um balão volumétrico de 250 mL. Foram transferidos 10 mL da solução diluída e 25 mL de água de osmose reversa para 6 erlenmeyers, sendo adicionadas 2 gotas de verde de bromocresol em uma metade e 3 gotas de timolftaleína na outra.

Foram realizadas as titulações em triplicata para o primeiro e para o segundo ponto de equivalência, utilizando a solução de hidróxido de sódio padronizada como titulante. Os resultados foram anotados.

4.2.3 Titulação potenciométrica do ácido fosfórico

Para a titulação potenciométrica do ácido fosfórico foi utilizado o titulador potenciométrico de modelo Q799D da QUIMIS®, representado pela figura 14 abaixo:

Figura 14 — Titulador Potenciométrico Q799D



Fonte: Manual de instruções titulador potenciométrico Q799D (QUIMIS®)

Visto que este modelo é um semiautomático, foi montado o sistema conforme figura 5 (página 19), sendo utilizada água de osmose reversa para emergir o eletrodo de pH na solução. Conforme manual, o aparelho foi devidamente calibrado antes de seguir para a prática, após isso, conforme instruído pela fabricante, foi realizada a

titulação manual do ácido fosfórico, sendo anotados os respectivos resultados do pH registrado e de volume de NaOH adicionado.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PADRONIZAÇÃO DO HIDRÓXIDO DE SÓDIO

Inicialmente foi realizada a padronização do hidróxido de sódio para que este pudesse servir como padrão primário para a titulação do ácido fosfórico. O nº de mols dos reagentes se iguala, conforme a equação 1 abaixo:

$$1n_{\text{Biftalato de potássio}} = 1n_{\text{NaOH}}$$

(equação 1)

Dessa forma, a equação 1 pode ser reorganizada, dando origem a equação 2 a seguir:

$$M_{\text{NaOH}} * V_{\text{NaOH}} = \frac{m_{\text{Biftalato de potássio}}}{mM_{\text{Biftalato de potássio}}}$$

(equação 2)

Dessa forma, foram anotadas a massa de biftalato de potássio pesado e o volume de hidróxido de sódio utilizado durante a titulação, conforme disposto no quadro 3:

Quadro 3 – Dados obtidos através da titulação do hidróxido de sódio com o biftalato de potássio.

Massa de Biftalato de potássio	Volume gasto de NaOH
0,2003 g	0,01038 L
0,1999 g	0,01055 L
0,2001 g	0,01058 L

Fonte: Autoria própria.

Os dados do quadro 3 foram utilizados em conjunto a equação 2 para obter-se as molaridades obtidas em cada réplica, segundo as equações de 4 a 6 mostradas a seguir:

$$M_{\text{NaOH}} * 0,01038 \text{ L} = \frac{0,2003 \text{ g}}{204,22 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}}$$

(equação 3)

$$M_{\text{NaOH}} \cong 0,0944 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ (Réplica 1)}$$

(equação 4)

$$M_{\text{NaOH}} \cong 0,0929 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ (Réplica 2)}$$

(equação 5)

$$M_{\text{NaOH}} \cong 0,0927 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ (Réplica 3)}$$

(equação 6)

A média das molaridades e seu desvio padrão foram calculados utilizando as equações 7 e 8, respectivamente.

$$\bar{V} = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 0,0944 + 0,0929 + 0,0927 \cong 0,0933 \text{ M}$$

(equação 7)

$$S = \sqrt{\frac{1}{3-1} \sum_{i=1}^3 (0,0944 - 0,0933)^2 + (0,0929 - 0,0933)^2 + (0,0927 - 0,0933)^2}$$

$$\cong 9,30 * 10^{-4} \text{ M}$$

(equação 8)

Portanto, a molaridade real, erro absoluto e erro relativo encontrados pela padronização da solução de NaOH é demonstrada através das equações 9 a 11 a seguir:

$$M_{\text{NaOH}} = 0,09 \pm 9,30 * 10^{-4} \text{ M}$$

(equação 9)

$$\text{Erro Absoluto } (\Delta x) = |0,0933 - 0,1| = 0,0067$$

(equação 10)

$$\text{Erro Relativo} = \left| \frac{0,0067}{0,1} \right| \times 100 = 6,7\%$$

(equação 11)

Assim, os resultados encontrados para a média, desvio padrão e erro relativo das réplicas 1, 2 e 3 foram organizados no quadro 4 a seguir:

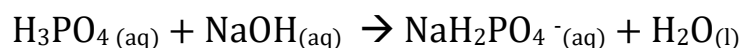
Quadro 4 – Padronização do hidróxido de sódio.

Amostra	Concentração (mol/L)	Média (mol/L)	Desv/Padrão (mol/L)	Erro Relativo (%)
1	0,0944	0,0933	0,0009	6,7
2	0,0927			
3	0,0929			

Fonte: Autoria própria.

5.2 CÁLCULO DA MOLARIDADE DO ÁCIDO FOSFÓRICO

Como já abordado, o ácido fosfórico deve apresentar apenas dois pontos de equivalência, segundo as reações mostradas nas equações 12 e 13 a seguir:



(equação 12)



(equação 13)

Assim, através das reações 12 e 13 é possível estabelecer as relações das equações 14 e 15 para determinar a molaridade do ácido fosfórico:

$$n_{\text{NaOH}} = n_{\text{H}_3\text{PO}_4}$$

(equação 14)

$$M_{NaOH} * V_{NaOH} = M_{H3PO4} * V_{H3PO4}$$

(equação 15)

5.2.1 Determinação através da titulação de neutralização

Diferentemente do hidróxido de sódio, o ácido fosfórico possui sua concentração em 85% m/m, o que significa que sua determinação não pode ocorrer da mesma maneira. É necessária a correlação entre 1 mol de ácido fosfórico e o seu peso molecular para que se possa fazer uma comparação direta em % de massa.

5.2.1.1 Determinação da concentração de H₃PO₄ através do 1º hidrogênio (1º P.E)

Para determinar a concentração de ácido fosfórico através do 1º hidrogênio ionizável foi utilizado o volume de hidróxido de sódio obtido através da titulação de neutralização, dessa forma, as equações 16 e 17 abaixo representadas demonstram como obter a molaridade real de ácido fosfórico, sendo adotado o valor da primeira réplica para demonstrar o cálculo:

$$0,0933 \text{ mol de NaOH} \times 6,1 \text{ mL} = M_2 \times 10 \text{ mL MH}_3\text{PO}_4 = \text{MH}_3\text{PO}_4$$

(equação 16)

$$\text{H}_3\text{PO}_4 \times \text{fator de diluição (250)} = \text{Molaridade real de ác. fosfórico}$$

(equação 17)

A densidade informada no frasco de ácido fosfórico (85% P.A) é de 1,71 g/cm³, isso significa que é preciso se adequar a essa unidade de medida para que se possa comparar os resultados obtidos com o resultado esperado. Considerando que 1cm³ equivale a 1mL, o valor encontrado pela equação 17 se encontra em mol/L, assim, é necessário utilizar as equações 18 e 19 para encontrar a concentração equivalente em gramas:

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de } H_3PO_4 \text{ ----- } 98 \text{ g} \\ M \text{ H}_3PO_4 \text{ ----- } x \end{array}$$

(equação 18)

$$\begin{array}{l} 1,71 \text{ g ----- } 100\% \\ \frac{x}{1000} \text{ g ----- } y \end{array}$$

(equação 19)

Deste modo, utilizando o mesmo princípio das equações 8, 9 e 11, em conjunto a equação 19, foi elaborado a quadro 5 contendo as informações da titulação de neutralização para o ácido fosfórico:

Quadro 5 – Determinação através do 1º hidrogênio.

Amostra	Concentração (% m/m)	Média (% m/m)	Desv/Padrão (% m/m)	Erro Relativo (%)
1	81,28%	82,06%	0,45	3,45
2	82,45%			
3	82,45%			

Fonte: Autoria própria.

5.2.1.2 Determinação da concentração de H_3PO_4 através 2º hidrogênio (2º P.E)

Similar a equação 16, a equação 20 demonstra como obter a molaridade real de ácido fosfórico, sendo adotado o valor da primeira réplica para demonstrar o cálculo:

$$0,0933 \text{ mol de } NaOH \times 12,5 \text{ mL} = M_2 \times 10 \text{ mL } MH_3PO_4 = MH_3PO_4$$

(equação 20)

Através da equação 17 encontra-se a molaridade real de ácido fosfórico para o 2º hidrogênio e a equação 13 (página 32) demonstra que a proporção estequiométrica

da reação para esse ponto é de 1 mol de ácido fosfórico para 2 de hidróxido de sódio, portanto, a molaridade real de ácido fosfórico deverá ser dividida por 2 e então convertida para g/L, como demonstrado nas equações 21 e 22:

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de } H_3PO_4 \text{ ----- } 98 \text{ g} \\ M/2 \text{ H}_3\text{PO}_4 \text{ ----- } x \end{array}$$

(equação 21)

$$\begin{array}{l} 1,71 \text{ g ----- } 100\% \\ \frac{x}{1000} \text{ g ----- } y \end{array}$$

(equação 22)

Assim, seguindo o mesmo processo utilizado no quadro 5, o quadro 6 foi elaborado:

Quadro 6 – Determinação através do 2º hidrogênio.

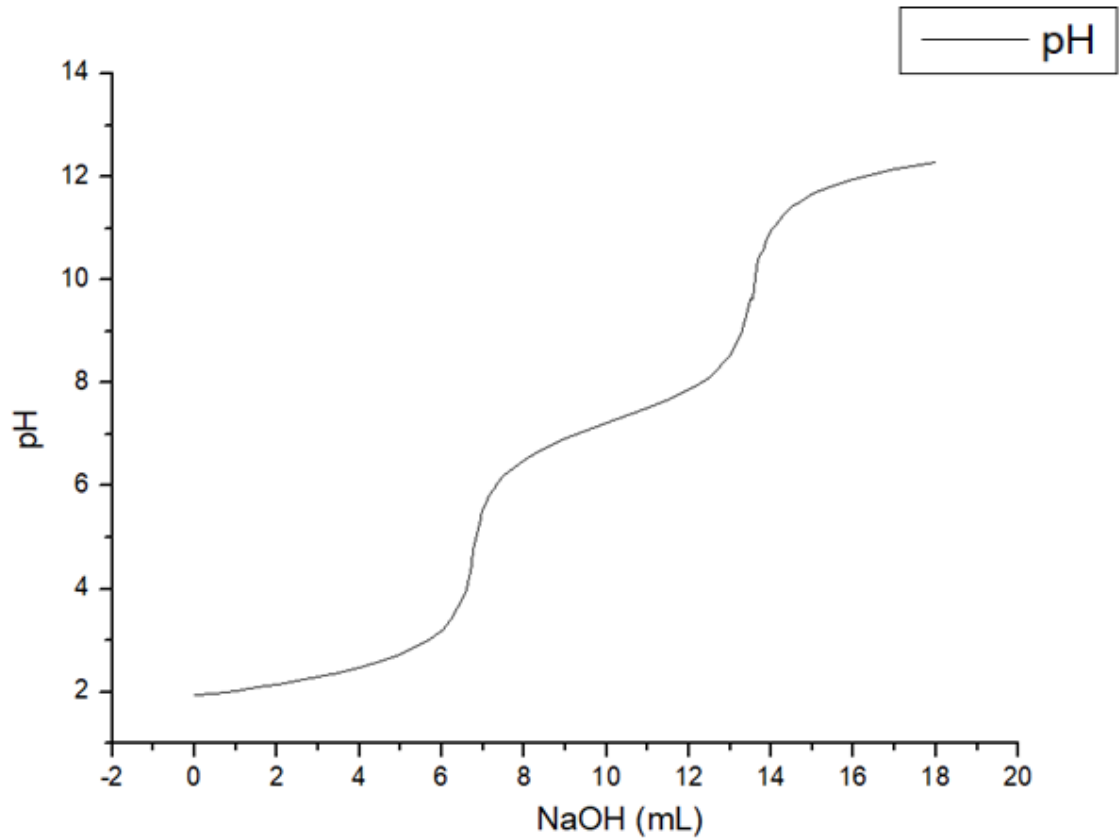
Amostra	Concentração (% m/m)	Média (% m/m)	Desv/Padrão (% m/m)	Erro Relativo (%)
1	83,04%	82,45%	0,34	3,00
2	81,87%			
3	82,45%			

Fonte: Autoria própria.

5.2.2 Determinação através da titulação potenciométrica

Para essa técnica, foi utilizado o programa Origin® para gerar os gráficos e aplicar o método da segunda derivada. O gráfico representado na figura 15 demonstra que a curva gerada neste trabalho se comportou conforme esperado na literatura, foram utilizados ao total 62 pontos para gerar os perfis das curvas, desse modo, as imprecisões foram amenizadas.

Figura 15 – Curva de titulação potenciométrica do ácido fosfórico com hidróxido de sódio.

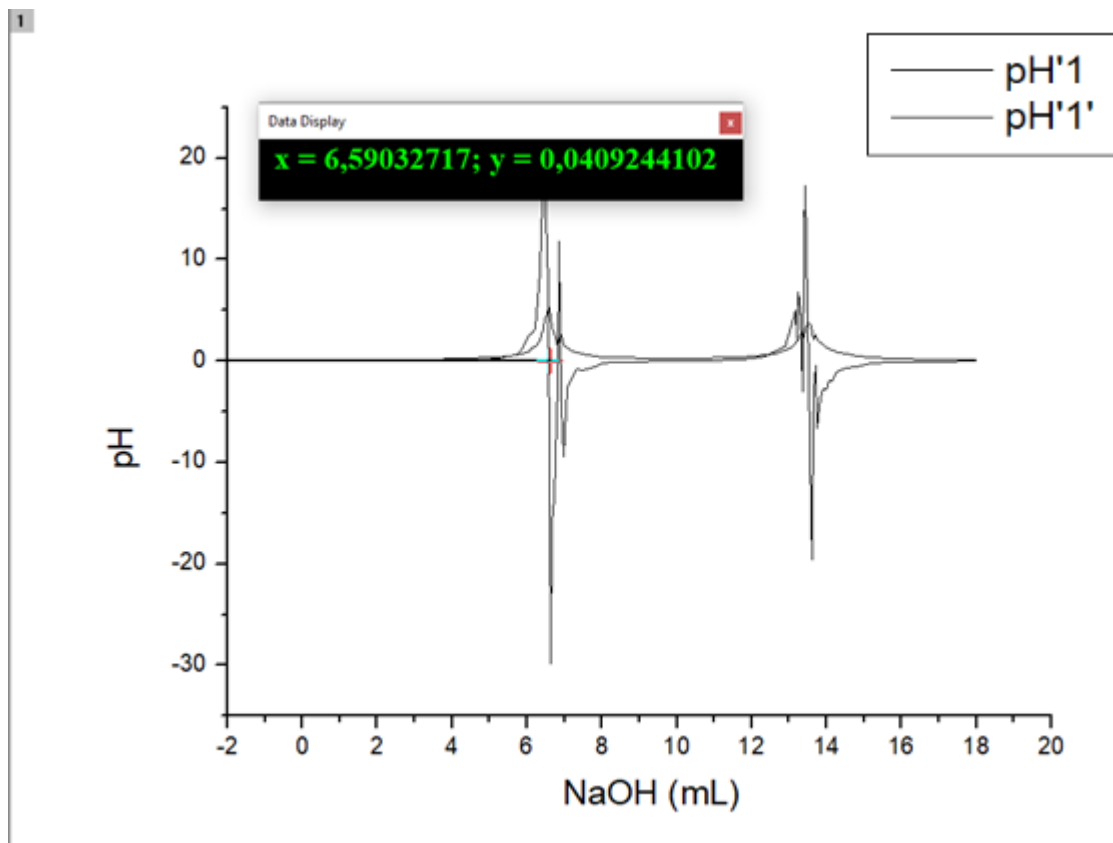


Fonte: Autoria própria.

5.2.2.1 Determinação da concentração de H_3PO_4 através 1° hidrogênio (1° P.E)

A partir da figura 15, foi utilizado o método da segunda derivada em conjunto as equações já apresentadas para todas as determinações seguintes.

Figura 16 – Segunda derivada para o primeiro hidrogênio (primeira réplica).



Fonte: Autoria própria.

$$0,0933 \text{ mol de NaOH} \times 6,59 \text{ mL} = M2 \times 10 \text{ mL MH}_3\text{PO}_4 = \text{MH}_3\text{PO}_4$$

(equação 23)

$$0,0614 \times \text{fator de diluição (250)} = \text{Molaridade real de ác. fosfórico}$$

(equação 24)

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de H}_3\text{PO}_4 \text{ --- } 98 \text{ g} \\ 15,37 \text{ mol de H}_3\text{PO}_4 \text{ --- } x \end{array}$$

(equação 25)

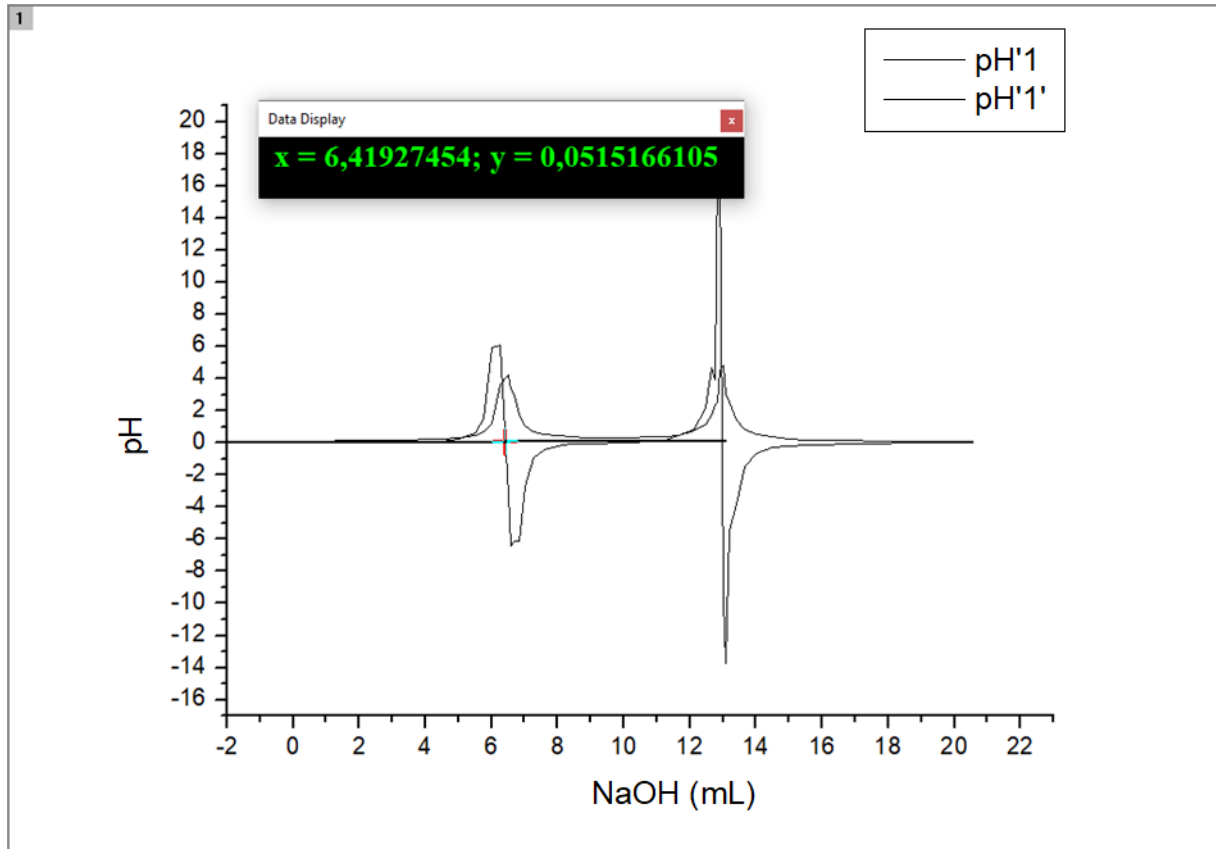
$$\begin{array}{l} 1,71 \text{ g} \text{ --- } 100\% \\ 1,50 \text{ g} \text{ --- } y \end{array}$$

(equação 26)

$$Y_1=87,71\%$$

(equação 27)

Figura 17 – Segunda derivada para o primeiro hidrogênio (segunda réplica).



Fonte: Autoria própria.

$$0,0933 \text{ mol de NaOH} \times 6,41 \text{ mL} = M_2 \times 10 \text{ mL MH}_3\text{PO}_4 = \text{MH}_3\text{PO}_4$$

(equação 28)

$$0,0598 \times \text{fator de diluição (250)} = \text{Molaridade real de } \acute{\text{a}}\text{c. fosf} \acute{\text{o}}\text{rico}$$

(equação 29)

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de H}_3\text{PO}_4 \text{ --- } 98 \text{ g} \\ 14,95 \text{ mol de H}_3\text{PO}_4 \text{ --- } x \end{array}$$

(equação 30)

$$1,71 \text{ g} \text{ ----- } 100\%$$

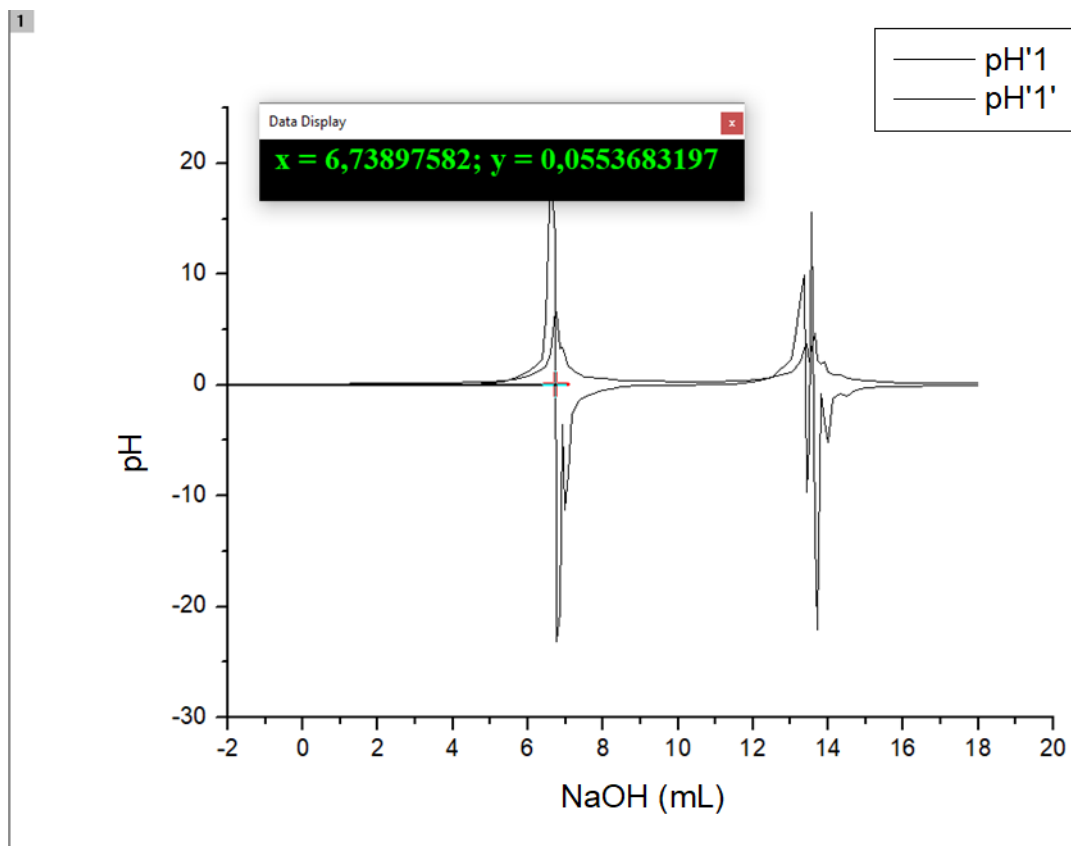
$$1,46 \text{ g} \text{ ----- } y$$

(equação 31)

$$Y_2 = 85,38\%$$

(equação 32)

Figura 18 – Segunda derivada para o primeiro hidrogênio (terceira réplica).



Fonte: Autoria própria.

$$0,0933 \text{ mol de NaOH} \times 6,73 \text{ mL} = M_2 \times 10 \text{ mL MH}_3\text{PO}_4 = \text{MH}_3\text{PO}_4$$

(equação 33)

$$0,0627 \times \text{fator de diluição (250)} = \text{Molaridade real de } \acute{\text{a}}\text{c. fosf} \acute{\text{o}}\text{rico}$$

(equação 34)

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de } H_3PO_4 \text{ ----- } 98 \text{ g} \\ 15,69 \text{ H}_3\text{PO}_4 \text{ ----- } x \end{array}$$

(equação 35)

$$\begin{array}{l} 1,71 \text{ g ----- } 100\% \\ 1,53 \text{ g ----- } y \end{array}$$

(equação 36)

$$Y_3 = 89,47\%$$

(equação 37)

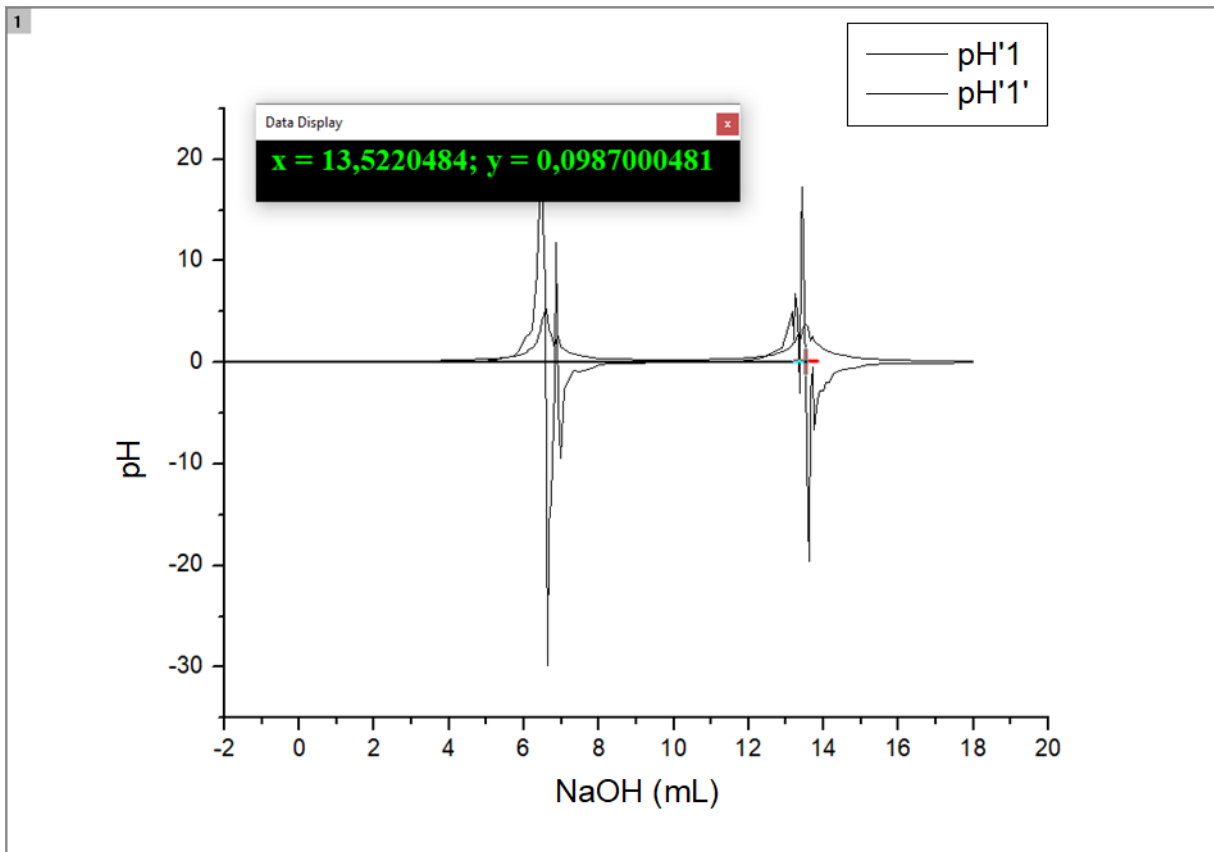
Quadro 7 – Determinação potenciométrica através do 1º hidrogênio.

Amostra	Concentração (% m/m)	Média (% m/m)	Desv/Padrão (% m/m)	Erro Relativo (%)
1	87,71%	87,52%	4,20	2,96
2	85,38%			
3	89,47%			

Fonte: Autoria própria.

5.2.2.2 Determinação da concentração de H_3PO_4 através 2º hidrogênio (2º P.E)

Figura 19 – Segunda derivada para o segundo hidrogênio (primeira réplica).



Fonte: Autoria própria.

$$0,0933 \text{ mol de NaOH} \times 13,52 \text{ mL} = M2 \times 10 \text{ mL MH}_3\text{PO}_4 = \text{MH}_3\text{PO}_4$$

(equação 38)

$$0,1261 \times \text{fator de diluição (250)} = \text{Molaridade real de \acute{a}c. fosf\acute{o}rico}$$

(equação 39)

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de H}_3\text{PO}_4 \text{ --- } 98 \text{ g} \\ \frac{31,53}{2} \text{ mol de H}_3\text{PO}_4 \text{ --- } x \end{array}$$

(equação 40)

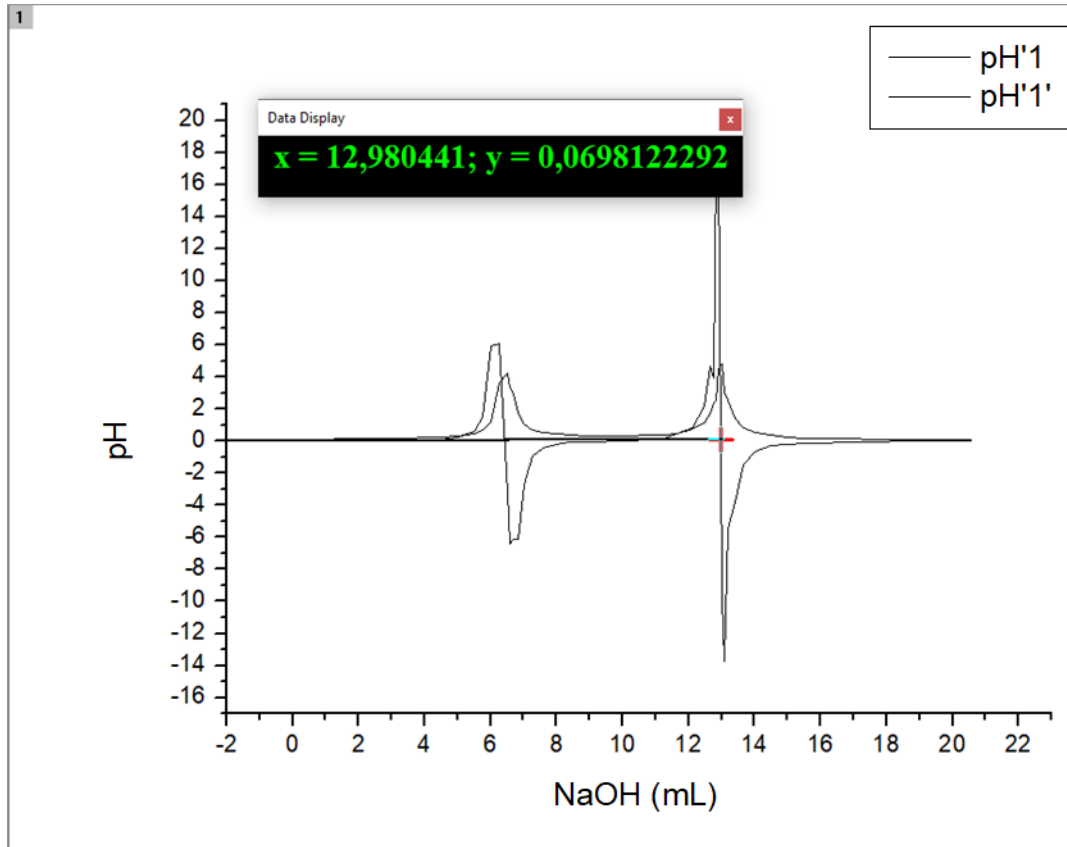
$$\begin{array}{l} 1,71 \text{ g --- } 100\% \\ 1,54 \text{ g --- } y \end{array}$$

(equação 41)

$$Y_1 = 90,05\%$$

(equação 42)

Figura 20 – Segunda derivada para o segundo hidrogênio (segunda réplica).



Fonte: Autoria própria.

$$0,0933 \text{ mol de NaOH} \times 12,98 \text{ mL} = M_2 \times 10 \text{ mL MH}_3\text{PO}_4 = \text{MH}_3\text{PO}_4$$

(equação 43)

$$0,1211 \times \text{fator de diluição (250)} = \text{Molaridade real de \acute{a}c. fosf\acute{o}rico}$$

(equação 44)

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de H}_3\text{PO}_4 \text{ --- --- --- --- --- } 98 \text{ g} \\ \frac{30,27}{2} \text{ mol de H}_3\text{PO}_4 \text{ --- --- --- --- --- } x \end{array}$$

(equação 45)

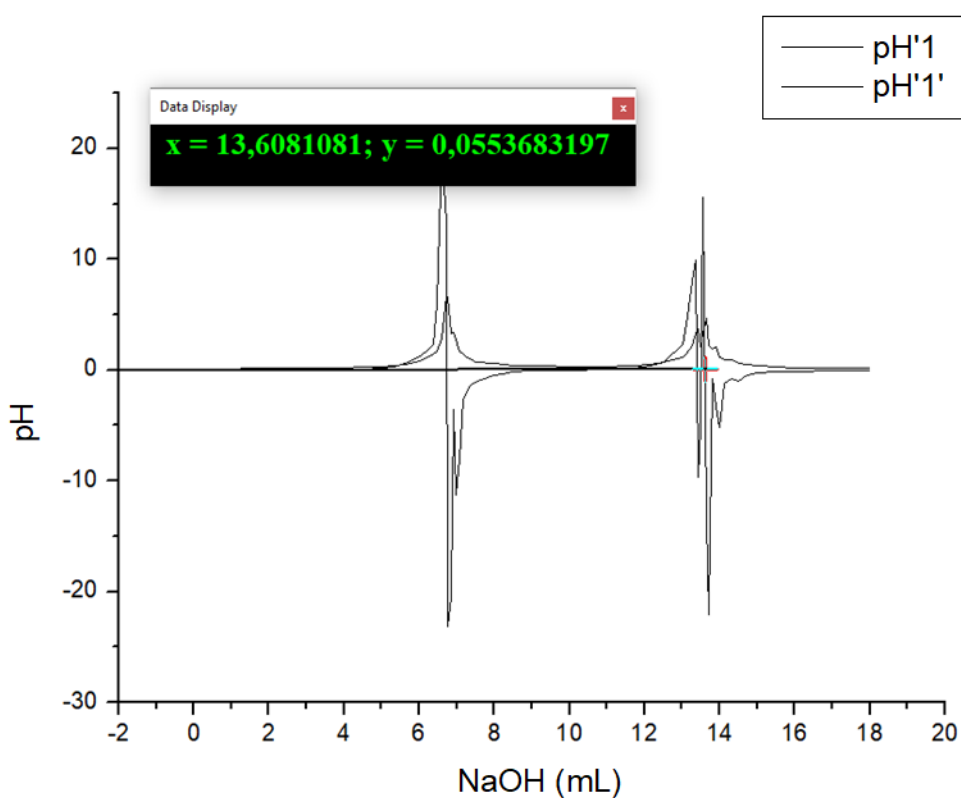
$$\begin{aligned} 1,71 \text{ g} & \text{-----} 100\% \\ 1,48 \text{ g} & \text{-----} y \end{aligned}$$

(equação 46)

$$Y_2 = 86,54\%$$

(equação 47)

Figura 21 – Segunda derivada para o segundo hidrogênio (terceira réplica).



Fonte: Autoria própria.

$$0,0933 \text{ mol de NaOH} \times 13,60 \text{ mL} = M_2 \times 10 \text{ mL MH}_3\text{PO}_4 = \text{MH}_3\text{PO}_4$$

(equação 48)

$$0,1268 \times \text{fator de diluição (250)} = \text{Molaridade real de \acute{a}c. fosf\acute{o}rico}$$

(equação 49)

$$\frac{31,72}{2} \text{ mol de } H_3PO_4 \text{ ----- } x$$

$$1 \text{ mol de } H_3PO_4 \text{ ----- } 98 \text{ g}$$

(equação 50)

$$1,71 \text{ g ----- } 100\%$$

$$1,55 \text{ g ----- } y$$

(equação 51)

$$Y_1 = 90,64\%$$

(equação 52)

Quadro 8 – Determinação potenciométrica através do 2º hidrogênio.

Amostra	Concentração (% m/m)	Média (% m/m)	Desv/Padrão (% m/m)	Erro Relativo (%)
1	90,05%	89,07%	4,91	4,78
2	86,54%			
3	90,64%			

Fonte: Autoria própria.

Ambos os métodos apresentaram resultados satisfatórios, com menos de 5% de erro, sendo que em ambos os casos o segundo hidrogênio apresentou um melhor sinal analítico, mesmo esperando-se que ambos os sinais fossem equivalentes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As farmacopeias brasileiras ainda não possuem um método padrão de determinação definido para o ácido fosfórico concentrado, o que leva o país a se submeter as normas estabelecidas pelo mercado estrangeiro.

Através da padronização do hidróxido de sódio, foi possível realizar as titulações inicialmente propostas para este trabalho, sendo alcançado do objetivo de propor métodos padrões viáveis para a determinação de ácido fosfórico.

Ao analisar os resultados obtidos foi possível apontar ambas as titulações de neutralização e potenciométrica como propostas viáveis a serem aplicadas para sanar a problemática apontada, visto que ambos os métodos apresentaram erro relativo inferior a 5%, estabelecendo-se dentro dos padrões de exatidão definidos pela farmacopeia dos Estados Unidos (United States Pharmacopeia Convention, 2021).

Apesar dos resultados, a metodologia deve ser replicada em laboratórios renomados para que o método se enquadre dentro dos termos dos órgãos reguladores (INMETRO e ANVISA) e possa enfim ser validado, afinal, são necessários uma série de testes para avaliar como a metodologia se comporta em diferentes ambientes, bem como deve ser verificada sua reprodutibilidade e incertezas associadas. Assim, somente após a realização dessas etapas extensivas é que se pode adotar oficialmente uma metodologia para uma determinada aplicação (Perez, 2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, J. C. (2020). **Química Analítica Básica: Volumetria de Neutralização - conceitos e curvas de titulação**. Chemkeys. Disponível em <https://econtents.bc.unicamp.br/inpec/index.php/chemkeys/article/view/13737/9023>. Acesso em: 20 nov. 2023.

ANDRADE, JC de; César J. **Análise Volumétrica: Técnica Básica de Uso Multidisciplinar**, IN: Ensino a distância: Material Instrucional de Química Geral Experimental para a Universidade Aberta do Brasil, 2009, p.87. ISBN 978-85-85783-20-4.

BACCAN N; ANDRADE JC de; GODINHO OES; BARONE JS. **Química Analítica Quantitativa Elementar**, 3ª ed. revisada, 5ª reimpressão, São Paulo, Editora Edgard Blucher, 2008.

GIL, A. A. et al. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

IUPAC. **Compendium of Analytical Nomenclature: Definitive Rules 1977**. Elsevier Science. ISBN 978-1-4831-5089-5.
Harvey D. **Titrimetric Methods of Analysis**, IN: Modern Analytical Chemistry, McGraw-Hill, p. 273-367, 2000.

IUPAC. **International Union of Pure and Applied Chemistry**, 2014. Disponível em: <https://goldbook.iupac.org/terms/view/P04524>. Acesso em: 22 nov. 2023.

MORITA, Tokio; ASSUMPÇÃO, Rosely Maria Viegas. **Manual de soluções, reagentes e solventes: padronização, preparação, purificação**. São Paulo, SP: E. Blücher, 1968.

PEREZ, Mary Ângela Fávaro. **Validação de métodos analíticos: Como fazer? Por que ela é importante?**. In: Instituto de Tecnologia de Alimentos. ISSN 2175-5000, vol. 22 nº 3, 2010.

SKOOG, A. D.; WEST, M. D.; HOLLER; CROUCH, S. R. **Fundamentos de química analítica**. 8. ed. São Paulo: Thomson, 2006.

SMAIRA, André. **Titulação**. In: Passei Direto. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/70561226/titulacao>. Acesso em: 18 nov. 2023.

TERRA J; ROSSI, AV. **Sobre o Desenvolvimento da Análise Volumétrica e Algumas Aplicações Atuais**. Quim. Nova, 2005, 28: 166-171.

United States Pharmacopeia Convention. (2021). **Statistical Tools for Procedure Validation**. In United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 44-NF 39). Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention.