

Artigo

Determinação Condutométrica de Cloridratos em Comprimidos como Proposta de Atividade Experimental

Gois, L. C., de Borba, W. G., Silva, J. G. *

Rev. Virtual Quim., 2019, 11 (3), 958-969. Data de publicação na Web: 17 de junho de 2019<http://rvq.s bq.org.br>**Conductometric Determination of Hydrochlorides in Tablet Formulations as Proposal of Experimental Activity**

Abstract: In the present article it is described the quantification of cyclobenzaprine, metformin, metoclopramide and ranitidine hydrochlorides in tablet formulations using silver nitrate as titrant and conductometric titration, as a suggestion for an experimental activity in graduate courses. The conductometric titration was applied for hydrochlorides determination in four tablet formulations and the results are in good accordance with the declared values of manufacturers, at a 95 % confidence level. The experimental activity is simple and low cost, which enables it to be used in experimental activities on teaching laboratories improve student learning.

Keywords: Hydrochlorides; conductometric titration; tablet formulation; teaching laboratories.

Resumo

No presente artigo é descrito a quantificação dos cloridratos de ciclobenzaprina, metformina, metoclopramida e ranitidina em comprimidos, empregando-se a titulação condutométrica com o titulante nitrato de prata, como uma sugestão de atividade experimental para disciplinas de cursos de graduação. O método foi aplicado para a determinação de cloridratos em quatro formulações farmacêuticas na forma de comprimidos e os resultados estão de acordo com os valores declarados pelos fabricantes, a um nível de confiança de 95 %. A atividade experimental é simples e de baixo custo, permitindo sua aplicação em atividades experimentais em laboratórios de ensino, podendo ocasionar um ganho pedagógico para os estudantes.

Palavras-chave: Cloridratos; titulação condutométrica; comprimidos; laboratórios de ensino.

* Universidade Federal do Oeste da Bahia, Campus Reitor Edgard Santos, Rua Bertioga, 892, Morada Nobre I, CEP 47810-059, Barreiras-BA, Brasil.

✉ gomes.jonatas@gmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20190066](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190066)

Determinação Condutométrica de Cloridratos em Comprimidos como Proposta de Atividade Experimental

Lucas de C. Gois,^a Wellington G. de Borba,^a Jonatas G. da Silva^{b,*}

^a Universidade Católica de Brasília, QS 07 lote 01 EPCT, Águas Claras, CEP 71966-700, Taguatinga-DF, Brasil.

^b Universidade Federal do Oeste da Bahia, Campus Reitor Edgard Santos, Rua Bertioga 892, Morada Nobre I, CEP 47810-059, Barreiras-BA, Brasil.

* gomes.jonatas@gmail.com

Recebido em 11 de dezembro de 2018. Aceito para publicação em 17 de maio de 2019

1. Introdução

2. Parte Experimental

2.1. Equipamentos

2.2. Reagentes, soluções e amostra

2.3. Quantificação de cloridratos em amostras comerciais utilizando-se a titulação condutométrica

3. Resultados e Discussão

4. Conclusão

1. Introdução

Cloridrato de ciclobenzaprina

O cloridrato de ciclobenzaprina (cloridrato de 3 - (5H-dibenzo [α , d] ciclohepten-5-ilideno) -N-N - dimetil - 1- propanamina) (Figura 1) é um relaxante muscular de ação central, comumente usado para o tratamento de dores nas costas, pescoço e miofascial, sendo quimicamente relacionado com os antidepressivos tricíclicos e podendo causar sonolência, boca seca e náuseas. O cloridrato de ciclobenzaprina parece agir principalmente inibindo receptores serotoninérgicos

presentes nas vias descendentes da medula espinhal, sendo utilizado como medicamento adjuvante, que quando administrado com algum outro reforça a ação no tratamento sintomático da condição musculoesquelética associada a espasmos musculares dolorosos.¹⁻

² A quantificação do cloridrato de ciclobenzaprina pelo método de titulação não-aquosa é descrita na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP).³ A farmacopeia brasileira descreve os métodos titulométrico não-aquoso e cromatográfico líquido de alta eficiência.⁴ O emprego de métodos analíticos como o cromatográfico^{1,2} e o potenciométrico⁵ são descritos na literatura para a quantificação do cloridrato de ciclobenzaprina em comprimidos.

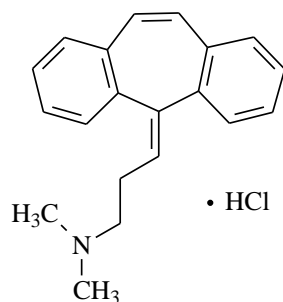


Figura 1. Estrutura química do cloridrato de ciclobenzaprina

Cloridrato de metformina

O cloridrato de metformina, quimicamente conhecido como cloridrato de *N,N*-dimetilimidodicarbonimídico diamida (Figura 2), é um fármaco antidiabético oral que faz parte da classe das biguanidas, atuando como um agente anti-hiperglicêmico que melhora a tolerância à glicose, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, diminuindo seu nível plasmático basal e pós-prandial.⁶ A principal característica da diabetes mellitus tipo 2 é o aumento da glicose no sangue, ou também

denominado de hiperglicemia, e ocorre por conta de falhas na secreção ou ação do hormônio insulina.^{7,8} As farmacopeias dos Estados Unidos e da Europa descrevem para a quantificação do cloridrato de metformina o método de titulação não-aquosa.^{3,9} A farmacopeia brasileira descreve os métodos titulométrico não-aquoso e o espectrofotométrico na região do UV.⁴ Na literatura os métodos espectroscópico,^{6,10} cromatográfico,¹¹ potenciométrico¹² e voltamétrico¹³ são empregados para essa finalidade.

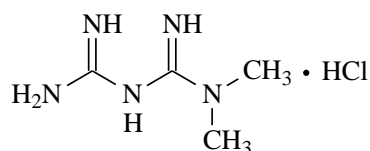


Figura 2. Estrutura química do cloridrato de metformina

Cloridrato de metoclopramida

O cloridrato de metoclopramida, quimicamente, o cloridrato de 4-amino-5-cloro- [2- (dietilamino) etil] - 2-metoxibenzamida (Figura 3) é empregado no alívio de certos problemas de estômago e esôfago, como gastroparesia diabética e distúrbio de refluxo gastroesofágico, na dispepsia, náusea e vômito, e para a prevenção de êmese induzida pela

quimioterapia.^{14,15} Muitos métodos analíticos foram desenvolvidos para a quantificação do cloridrato de metoclopramida, em formulações farmacêuticas, sendo baseados nas técnicas espectrofotométrica,¹⁶ cromatográfica¹⁷ e voltamétrica.¹⁸ Os métodos oficiais das farmacopeias dos Estados Unidos,³ da Europa⁹ e do Brasil,⁴ para a quantificação do cloridrato de metoclopramida, são baseados em titulação potenciométrica, espectrofotometria no UV ou cromatografia.

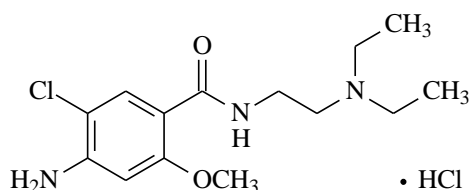


Figura 3. Estrutura química do cloridrato de metoclopramida

Cloridrato de ranitidina

O cloridrato de ranitidina, cloridrato de *N'*-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]-metil]tio]etil]-*N*-metil-2-nitro-1,1-etanodiamina (Figura 4), é o composto ativo de algumas formulações farmacêuticas, sendo indicado para o tratamento de úlcera gástrica e duodenal e refluxo gastroesofágico, atuando como antagonista dos receptores histamínico H₂, com efeito rápido e intenso na inibição da secreção gástrica ácida, assim, o volume e o

conteúdo de pepsina ácida são reduzidos.¹⁹ A quantificação do cloridrato de ranitidina em diferentes matrizes tem sido realizada por meio de técnicas eletroanalítica,²⁰ espectrofotométrica²¹ e cromatográfica.²² A farmacopeia brasileira recomenda que a quantificação seja realizada empregando as técnicas espectrofotométrica no UV ou cromatográfica.⁴ As farmacopeias dos Estados Unidos³ e da Europa⁹ descrevem para a quantificação do cloridrato de ranitidina os métodos cromatográfico e potenciométrico, respectivamente.

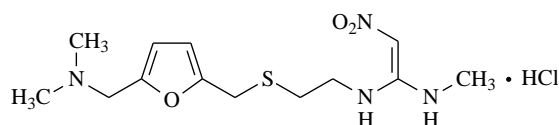


Figura 4. Estrutura química do cloridrato de ranitidina

Condutometria

A condutância elétrica de uma solução iônica está relacionada com a migração de íons positivos e negativos dentro dessa solução como resultado de uma aplicação de um campo eletrostático. Diversos fatores podem alterar a condutância de uma solução iônica, como por exemplo, o número de íons presentes, das suas cargas e da mobilidade dos íons. A condutometria pode ser classificada em duas técnicas analíticas: a condutometria direta e a titulação condutométrica. A técnica com um campo mais amplo de aplicação é a titulação condutométrica, uma vez que o aumento ou a diminuição dos valores de condutância estão diretamente ligados a concentração de íons presentes na reação envolvida na solução.^{23,24}

Em titulações, a condutância é medida conforme os íons formados se movimentam em direção aos eletrodos após reagirem com a solução titulante. Esse processo exige uma facilidade de adição da solução titulante e sucessivas medidas de condutância empregando um condutivímetro, capaz de prover à célula uma corrente alternada com a frequência de aproximadamente 1000 Hz, dessa forma reduzindo as chances de ocorrer eletrólise, o que causaria a polarização dos eletrodos. Os eletrodos correspondem a duas lâminas ou discos de platina com áreas de superfícies de 1 cm², dispostas verticalmente a fim de evitar deposição sobre elas durante a titulação (Figura 5). É importante ressaltar que os eletrodos devem permanecer fixos durante toda a titulação.²³⁻²⁶

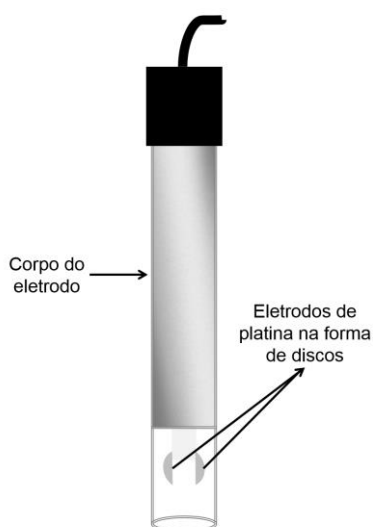


Figura 5. Célula condutométrica com dois eletrodos de platina em forma de discos postos paralelamente

Na titulação condutométrica, o ponto final é marcado pela descontinuidade na curva de condutância *versus* volume. As reações acontecem a partir da adição de um eletrólito a uma solução de outro eletrólito, onde haverá variação da condutância da solução, em virtude da ocorrência de reações iônicas. O princípio básico da titulação condutométrica está fundamentado na substituição de íons, com valor de condutividade característico, por outros de condutividade diferente. Os dados da titulação são tratados graficamente com a relação condutância-volume. A medida exata do ponto final requer uma série de medidas consecutivas de condutância antes e depois do mesmo, e deseja-se que se forme um ângulo indicando a descontinuidade na curva de condutância *versus* volume. Quando a

reação envolve eletrólitos fortes, os segmentos gerados no gráfico são linhas retas, e quando envolve eletrólitos fracos, são curvilíneas (Figura 7), exigindo um número maior de medidas.²³

As reações de precipitação, embora envolvam íons com mobilidades pequenas em relação aos íons das reações de neutralização e apresentam uma cinética de reação lenta, podem ser empregadas em titulações condutométricas obtendo-se resultados analíticos com erros satisfatórios. Na titulação de uma solução de cloreto de sódio (NaCl) com a solução de nitrato de prata (AgNO₃) ocorre a precipitação do cloreto de prata (AgCl, $K_{ps} = 1,8 \times 10^{-10}$, a 25 °C), como descrito na reação química da Figura 6.

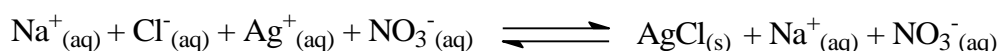


Figura 6. Reação química da titulação da solução de NaCl com a solução de AgNO₃

A condutância medida antes da adição de AgNO₃ deve-se aos íons Na⁺ e Cl⁻ presentes na célula condutométrica. Até o ponto final, a titulação envolve a precipitação dos íons Cl⁻ com Ag⁺ que possui uma solubilidade baixa.

Como a condutância do NO₃⁻ ($\lambda_{\infty} = 71,4 \text{ S cm}^2$) é um pouco menor do que a de Cl⁻ ($\lambda_{\infty} = 73,6 \text{ S cm}^2$), até que o ponto final seja alcançado, observa-se uma pequena variação na condutância com a substituição do íon Cl⁻ pelo

íon NO_3^- . Após o ponto final, a condutância aumenta devido ao excesso de íons Na^+ ($\lambda_o^+ = 50,1 \text{ S cm}^2$) e NO_3^- . O volume do ponto final é

determinado pela interseção das retas extrapoladas (Figura 7).^{23,24}

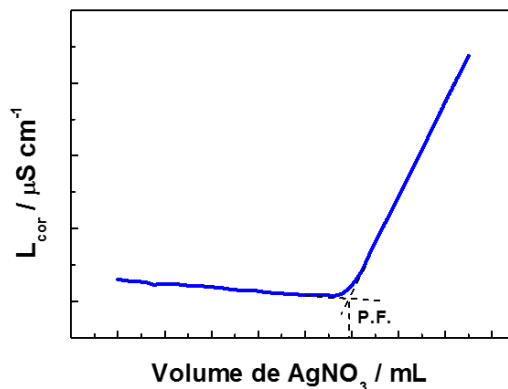


Figura 7. Medidas consecutivas de condutância por volume e determinação do ponto final (P.F.)

A titulação condutométrica é uma técnica analítica rápida e precisa que pode ser empregada nas análises de rotina, exigindo uma instrumentação simples e de baixo custo. Alguns exemplos do emprego de titulações condutométricas na quantificação dos cloridratos de fluoxetina,²⁷ metformina,²⁸ propranolol,²⁹ tetraciclina³⁰ e verapamil³¹ em formulações farmacêuticas, utilizando-se o nitrato de prata como titulante, podem ser encontrados na literatura.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo realizar a quantificação dos cloridratos de ciclobenzaprina, metformina, metoclopramida e ranitidina na forma de comprimidos, empregando-se a titulação condutométrica com o titulante nitrato de prata, como uma sugestão de atividade experimental para disciplinas de cursos de graduação.

2. Parte Experimental

2.1. Equipamentos

A quantificação dos cloridratos em comprimidos, empregando-se o método condutométrico, foi realizada em triplicata, utilizando-se o condutivímetro DM 31 (Digimed®) e uma célula de condutividade DMC-010M (Digimed®, $K = 1,0 \text{ cm}^{-1}$) formada por dois discos de platina, a qual foi calibrada antes das medidas com solução padrão de condutividade ($1413 \mu\text{S cm}^{-1}$). As soluções foram mantidas sob agitação constante a uma temperatura de $23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1$ durante todas as medidas. A Figura 8 apresenta o sistema utilizado na titulação condutométrica. Todas as medidas de massa foram realizadas em balança analítica Explorer (Ohaus®). A bureta de 25,00 mL utilizada na titulação foi previamente calibrada empregando-se o método gravimétrico.

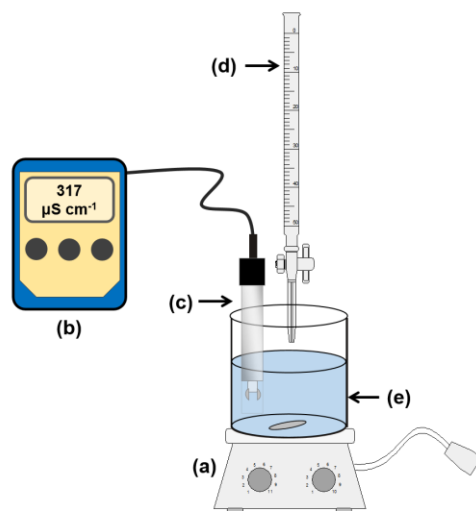


Figura 8. Sistema utilizado na titulação condutométrica: a) agitador magnético; b) condutivímetro; c) célula de condutividade; d) bureta; e) béquer

2.2. Reagentes, soluções e amostra

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico e as soluções foram preparadas em água deionizada. O nitrato de prata (AgNO_3) 99,5 % e o cloreto de sódio (NaCl) 99 %, foram adquiridos da Vetec e Quimex (Brasil), respectivamente. A solução estoque de $\text{AgNO}_3 \approx 5,00 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ foi preparada dissolvendo-se uma massa adequada deste sal em água deionizada sendo, em seguida, padronizada por titulação de precipitação com NaCl . As formulações farmacêuticas contendo os cloridratos de ciclobenzaprina ($10 \text{ mg comprimido}^{-1}$), metformina ($500 \text{ mg comprimido}^{-1}$), metoclopramida ($10 \text{ mg comprimido}^{-1}$) e ranitidina ($300 \text{ mg comprimido}^{-1}$) foram adquiridas em comércio local.

2.3 Quantificação de cloridratos em amostras comerciais utilizando-se a titulação condutométrica

Os comprimidos de cada amostra comercial tiveram o seu conteúdo pesado, pulverizado e homogeneizado. Para a análise, foram medidas diferentes massas (2000 mg - ciclobenzaprina, 60 mg - metformina, 600 mg - metoclopramida e 100 mg - ranitidina) das amostras contendo os cloridratos, em seguida foram transferidas, separadamente, para balões volumétricos de $100,00 \text{ mL}$ e os volumes completados com água deionizada. Após homogeneização, cada solução contendo a amostra foi transferida para um béquer de 150 mL e, em seguida, introduziu-se nesse béquer a célula condutométrica (previamente calibrada) e titulou-se com solução padrão de AgNO_3 , adicionando-se incrementos de $0,50 \text{ mL}$ do titulante. Esse procedimento foi repetido para todas as amostras. Os valores das condutâncias obtidos experimentalmente foram corrigidos em função do volume de titulante adicionado de acordo com a Equação 1.

$$L_{\text{cor}} = L_{\text{exp}} \left(\frac{V_i + V_a}{V_i} \right) \quad (1)$$

Onde: L_{cor} a condutância corrigida; L_{exp} condutância experimental; V_i volume inicial; e V_a volume adicionado.

Por meio do gráfico de condutância corrigida em função do volume de solução padrão de $AgNO_3$, determinou-se o volume do ponto final e, em seguida, as concentrações dos cloridratos nos comprimidos.

3. Resultados e Discussão

A Figura 9 apresenta a curva de titulação condutométrica obtida na padronização da solução estoque de $AgNO_3$ utilizando-se como padrão primário o $NaCl$.

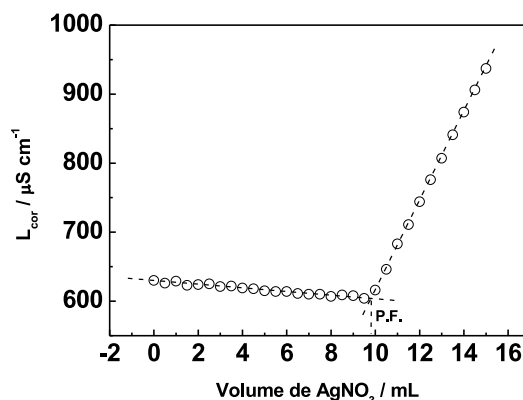


Figura 9. Titulação condutométrica de 100 mL da solução de $NaCl\ 5,01 \times 10^{-3}\ mol\ L^{-1}$ utilizando-se a solução estoque de $AgNO_3$

A condutância medida antes da adição de $AgNO_3$ deve-se aos íons Na^+ e Cl^- presentes na cela condutométrica. Até o ponto final, a titulação envolve a precipitação dos íons Cl^- com Ag^+ (Figura 6) que possui uma solubilidade baixa ($1,3 \times 10^{-5}\ mol\ L^{-1}$, a $25\ ^\circ C$ e $\mu = 0$). Como a condutância do NO_3^- é um pouco menor do que a de Cl^- , até que o ponto final seja alcançado, observa-se uma pequena variação na condutância com a substituição do íon Cl^- pelo íon NO_3^- . Após o ponto final, a condutância aumenta devido ao excesso de íons Na^+ e NO_3^- . O volume do ponto final foi determinado pela interseção das retas extrapoladas. Utilizando-se a titulação condutométrica na padronização da solução estoque de $AgNO_3$ obteve-se uma concentração de $5,11 \times 10^{-2} \pm 3,48 \times 10^{-4}\ mol\ L^{-1}$ ($n = 3$).

Após a padronização, a solução de $AgNO_3$ foi utilizada na quantificação dos cloridratos de ciclobenzaprina, metformina, metoclopramida e ranitidina em diferentes comprimidos e os resultados foram comparados com os valores descritos nos

rótulos. A Figura 10 apresenta as curvas das titulações condutométricas obtidas para a quantificação dos cloridratos nas amostras comerciais.

As condutâncias medidas antes da adição de $AgNO_3$ devem-se às moléculas dos fármacos e íons provenientes dos excipientes na célula condutométrica. Até o ponto final, a titulação envolve a formação do precipitado de $AgCl$ (Figura 11). Esperava-se uma inclinação no primeiro segmento da curva condutométrica, devido à alta condutividade iônica dos íons H_3O^+ , no entanto, os íons H_3O^+ provavelmente protonam os grupos aminos das moléculas dos fármacos acarretando assim a diminuição da inclinação do primeiro segmento da curva da titulação condutométrica. A ausência dessa inclinação pode ser atribuída à pequena concentração de íons H_3O^+ livres na solução e também ao aumento da concentração dos íons NO_3^- do titulante, com condutância menor que a dos íons Cl^- .²⁸⁻³⁰ Após o ponto final, a condutância aumenta devido ao excesso da solução de $AgNO_3$ adicionado. O volume do ponto final foi

determinado pela interseção dos dois segmentos lineares.

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos nas análises das amostras comerciais empregando-se a titulação condutométrica.

O teste t^{26} foi aplicado para comparar as médias obtidas empregando-se a titulação condutométrica com os valores indicados pelo fabricante, resultando em valores de t calculados menores que o valor de t_{tabelado} (4,303) para as amostras comerciais, indicando que não existem diferenças significativas, a um nível de confiança de 95 %, entre as médias dos resultados obtidos utilizando-se a titulação condutométrica com os valores indicados pelos fabricantes dos comprimidos.

A atividade experimental sugerida utilizando-se a titulação condutométrica na

quantificação de cloridratos em diferentes comprimidos, aplicada pelo docente da disciplina de Análise Instrumental dos cursos de graduação em Química e Farmácia com quinze estudantes cada turma, mostrou-se simples, rápida, segura e de baixo custo e quando aplicada proporcionou aos estudantes o contato com a técnica condutométrica, promovendo a discussão e a compreensão dessa técnica e de conceitos importantes das disciplinas de química analítica como titulações de precipitação com solução padrão de AgNO_3 e condutométrica, ponto final e sua detecção, erro relativo, testes estatísticos além da confecção e utilização de planilhas do Excel® para a obtenção das curvas de titulação, cálculos para a determinação das concentrações dos cloridratos nos comprimidos e testes estatísticos (disponíveis nas Informações Suplementares).

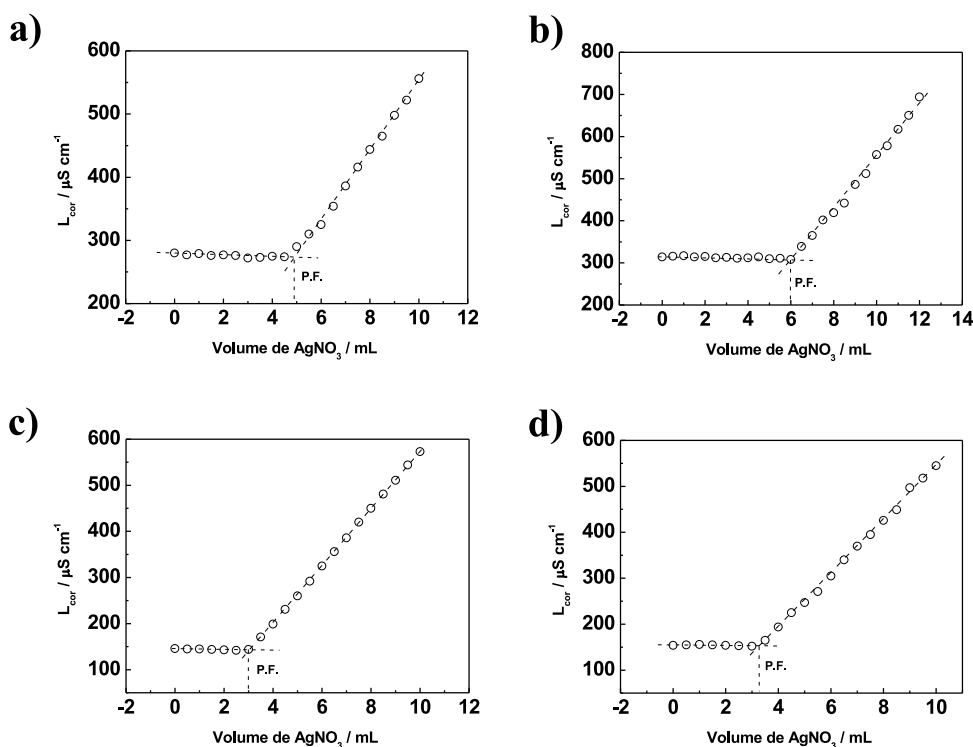


Figura 10. Titulações condutométrica dos comprimidos contendo os cloridratos de ciclobenzaprina (a), metformina (b), metoclopramida (c) e ranitidina (d) utilizando-se a solução padrão de AgNO_3 $5,11 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$

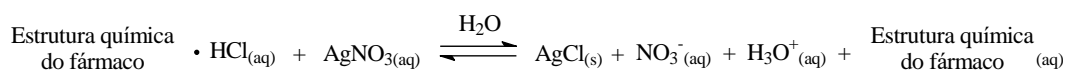


Figura 11. Reação química da titulação condutométrica do cloridrato com a solução padronizada de AgNO₃

Tabela 1. Resultados obtidos nas análises dos comprimidos empregando-se o a titulação condutométrica (n = 3)

Amostras	Cloridrato (mg comprimido ⁻¹)		Erro relativo (%) ^a	Teste t ^b t _{calculado}
	Valor indicado pelo fabricante	Titulação condutométrica		
Ciclobenzaprina	10 ^c	10,1 ± 0,1	0,9	1,732
Metformina	500 ^d	503 ± 2	0,6	2,598
Metoclopramida	10 ^e	10,2 ± 0,1	1,6	3,464
Ranitidina	336 ^f	338 ± 1	0,7	3,464

^a Erro Relativo = [(titulação condutométrica – valor no rótulo) / valor no rótulo] x 100;

^b t_{tabelado} = 4,303;

^c 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina equivalem a 8,83 mg de ciclobenzaprina;

^d Cada comprimido revestido contém: 500 mg de cloridrato de metformina correspondente a 390 mg de metformina;

^e Cada comprimido contém: 10,53 mg de cloridrato de metoclopramida monoidratado equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida anidro;

^f Cada comprimido revestido contém: 336 mg de cloridrato de ranitidina correspondente a 300 mg de ranitidina.

4. Conclusão

A atividade experimental proposta para a quantificação de cloridratos em amostras comerciais empregando-se a titulação condutométrica é simples, rápida, segura e de baixo custo, o que permitiu sua aplicação com poucos recursos em laboratório de ensino, favorecendo o processo de ensino-aprendizagem dos estudantes de graduação. Por meio da experimentação, aliou-se prática à teoria, que possibilitou o desenvolvimento de habilidade manuais e intelectuais, a argumentação, a resolução de problemas e a compreensão de conceitos.

Agradecimentos

Ao apoio financeiro da Universidade Católica de Brasília (UCB).

Referências Bibliográficas

¹ Rowayda, M. F.; Nesrin, K. R.; Tagreed, A. M. Azza, A. M. Stability-Indicating High-Performance Liquid Chromatography and Thin-Layer Chromatography Methods for the Determination of Cyclobenzaprine Hydrochloride and Asenapine Maleate. *Journal of Planar Chromatography* **2017**, *4*, 313. [CrossRef]

² Xiang, Y.; Zhou, L.; Qian, Z.; Peng, K.; Li, D.; Chen, X.; Jiang, H.; Zheng, H. Determination of

- cyclobenzaprime in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography* **2011**, *26*, 1083. [CrossRef]
- ³ U.S. Pharmacopeia, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2007, p. 1846.
- ⁴ Farmacopeia Brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Brasília, 2010, 863. [Link]
- ⁵ Ramadan, N. K.; Zaazaa, H. E.; Merey, H. A. Microsized Graphite Sensors for Potentiometric Determination of Cyclobenzaprime Hydrochloride in Pure Powder, Tablets, and Plasma. *Journal of AOAC International* **2011**, *94*, 1807. [CrossRef]
- ⁶ Yuvraj, D. D.; Sandip, M. H.; Somnath, D. B., Vijay, R. S.; Dhanraj, R. J. Development and Validation of UV-Spectrophotometric Method for Estimation of Metformin in Bulk and Tablet Dosage Form. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* **2017**, *51*, s754. [CrossRef]
- ⁷ Araujo, L. M. B.; Britto, M. M. S.; Porto da Cruz, T. R. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. *Archives of Endocrinology and Metabolism* **2000**, *44*, 509. [CrossRef]
- ⁸ Rang, H.P.; Dale, M. M.; Ritter, J.M.; Flower, R.J.; Henderson, G. *Farmacologia*. 2007, *6*, 391.
- ⁹ EP. European Pharmacopoeia, 9th ed.; Council of Europe, Strasbourg, 2017.
- ¹⁰ Abdalla, O. M.; Abdel-Megied, A. M.; Saad, A. S.; Soliman, S. S. Simultaneous spectrophotometric determination of compounds having relatively disparate absorbance and concentration ranges; application to antidiabetic formulation of linagliptin and metformin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2018**, *203*, 112. [CrossRef]
- ¹¹ Arayne, M. S.; Sultana, N.; Zuberi, M. H. Development and Validation of RP-HPLC Method for the Analysis of Metformin. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* **2006**, *19*, 231. [Link]
- ¹² Hassan, S. S. M.; Elmosallamy, M. A. F.; Mahmoud, W. H.; Othman, A. H. M. Determination of metformin in pharmaceutical preparations using potentiometry, spectrofluorimetry and UV±visible spectrophotometry. *Analytica Chimica Acta* **1999**, *378*, 299. [CrossRef]
- ¹³ Mirzajani, R.; Karimi, S. Preparation of γ -Fe₂O₃/hydroxyapatite/Cu(II) magnetic nanocomposite and its application for electrochemical detection of metformin in urine and pharmaceutical samples. *Sensors & Actuators: B. Chemical* **2018**, *270*, 405. [CrossRef]
- ¹⁴ Silva, I. S.; Saraiva, M. F. S. L.; Santos L. M. J.; Lima J. L. F. C. Sequential Injection Spectrophotometric Determination of Metoclopramide in Pharmaceutical Preparations. *Spectroscopy Letters* **2007**, *40*, 51. [CrossRef]
- ¹⁵ Devi, O. Z.; Basavaiah, K.; Vinay, K. B.; Revanasiddappa, H. D. Determination of Metoclopramide Hydrochloride in Pharmaceuticals and Spiked Human Urine through Diazotization Reaction. *Journal of Food and Drug Analysis* **2012**, *20*, 454. [CrossRef]
- ¹⁶ Fan, J.; Wang, A.; Feng, S.; Wang, J. Non-equilibrium determination of metoclopramide and tetracaine hydrochloride by sequential injection spectrophotometry. *Talanta* **2005**, *66*, 236. [CrossRef]
- ¹⁷ Bayrak, Z.; Kurbanoglu, S.; Savaser, A.; Ozkan, S. A.; Altunay, H.; Tas, C.; Kose C. O.; Ozkan Y. LC-MS Method for the Sensitive Determination of Metoclopramide: Application to Rabbit Plasma, Gel Formulations and Pharmaceuticals. *Chromatographia* **2014**, *77*, 99. [CrossRef]
- ¹⁸ Shahrokhian, S.; Naderi, L.; Ghalkhani, M. Nanocellulose/Carbon Nanoparticles Nanocomposite Film Modified Electrode for Durable and Sensitive Electrochemical Determination of Metoclopramide. *Electroanalysis* **2015**, *27*, 2637. [CrossRef]
- ¹⁹ Moldovan, Z.; Aboul-Enein, H. Y. Spectrophotometric Procedure for Indirect Determination of Ranitidine in Pharmaceutical

- Formulation Using Fluorescein Sodium. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2012**, *9*, 851. [CrossRef]
- ²⁰ Pinar, P. T.; Yardım, Y.; Şentürk. Z. Electrochemical Oxidation of Ranitidine at Poly(dopamine) modified Carbon T Paste Electrode: Its Voltammetric Determination in Pharmaceutical and Biological Samples Based on the Enhancement Effect of Anionic Surfactant. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2018**, *273*, 1463. [CrossRef]
- ²¹ Abdel-Ghany, F. M.; Abdel-Aziz, O.; Mohammed, Y. Y. Validation of Four Different Spectrophotometric Methods for Simultaneous Determination of Domperidone and Ranitidine in Bulk and Pharmaceutical Formulation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2015**, *149*, 30. [CrossRef]
- ²² Modi, D. K.; Patel, B. H. Simultaneous Determination of Metformin Hydrochloride and Glipizide in Tablet Formulation by HPTLC. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* **2012**, *35*, 28. [CrossRef]
- ²³ Ohlweiler, O. A.; *Fundamentos de análise instrumental*, Livros Técnicos e Científicos: Rio de Janeiro, 1981.
- ²⁴ Cienfuegos, F.; Vaitsman, D.; *Análise instrumental*, Interciência: Rio de Janeiro, 2000.
- ²⁵ Gonçalves, M. L. S. S.; *Métodos Instrumentais para Análise de Soluções: Análise Quantitativa*, 4a. Ed., Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2001.
- ²⁶ Jeffery, G. H.; Bassett, J.; Mendham, J.; Denney, R. C.; *Análise Química Quantitativa*, 5a. ed., Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1992.
- ²⁷ Sartori, E. R.; Suarez, W. T.; Fatibello-Filho, O. Conductometric Determination of Fluoxetine Hydrochloride in Pharmaceutical Formulations. *Analytical Letters* **2009**, *42*, 659. [CrossRef]
- ²⁸ Sartori, E. R.; Suarez, W. T.; Fatibello-Filho, O. Determinação Condutométrica de Cloridrato de Metformina em Formulações Farmacêuticas Empregando Nitrato de Prata como Titulante. *Química Nova* **2009**, *32*, 1947. [CrossRef]
- ²⁹ Sartori, E. R.; Barbosa, N. V.; Faria, R. C., Fatibello-Filho, O. Conductometric Determination of Propranolol Hydrochloride in Pharmaceuticals. *Eclética Química* **2011**, *36*, 110. [CrossRef]
- ³⁰ Goes Junior, E. J. A.; Roeder, J. S.; da Silva, J. G. Determinação Condutométrica de Cloridrato de Tetraciclina em Formulações Farmacêuticas. *Química Nova* **2017**, *40*, 952. [CrossRef]
- ³¹ Caetano, F. R.; Gevaerd, A.; Bergamini, M. F.; Marcolino-Junior, L. H. A Fast and Simple Conductometric Method for Verapamil Hydrochloride Determination in Pharmaceutical Formulations. *Current Pharmaceutical Analysis* **2011**, *7*, 275. [CrossRef]