

Artigo Científico

USO DE IMAGENS DIGITAIS BASEADAS EM SMARTPHONES PARA MONITORAR TITULAÇÕES FOTOMÉTRICAS NA DETERMINAÇÃO DE VITAMINA C EM COMPRIMIDOS

Application of smartphone-based digital images to monitor photometric titrations for determination of vitamin C in tablets

Eduarda Alexandra da Silva Fernandes¹, Samuel David de Carvalho Dos Santos¹,
Andréa Almeida Mello¹, Elaine Rocha da Luz^{1*}

¹Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *campus* Nilópolis, RJ, Brasil.

Submetido em: 13.10.2023; Aceito em: 18.11.2023; Publicado em: 08.12.2023.

*Autor para correspondência: elaine.luz@ifrj.edu.br

Resumo: O ácido ascórbico (AA), também conhecido como vitamina C, é provavelmente a vitamina mais conhecida dentre todas. Devido a sua grande importância, sua análise quantitativa é bastante explorada em várias áreas da química analítica. Um procedimento de titulação fotométrica para a determinação de vitamina C em fármacos, baseado na decomposição do complexo $[\text{Fe}(\text{SCN})]^{2+}$ pela redução com AA foi proposto. O objetivo deste estudo foi acompanhar o desaparecimento gradual da coloração do complexo com a adição do AA como titulante, usando a câmera de um celular e o aplicativo PhotoMetrix PRO® como detector. O método foi aplicado à determinação do teor de vitamina C em comprimidos de 500 mg e os resultados foram comparados com o método iodométrico de referência. Os melhores resultados foram obtidos com o parâmetro G, do sistema de cores RGB: desvio padrão relativo de 4,4% e recuperação em relação ao método de referência igual a 95,8%. Além disso, os resultados foram considerados equivalentes a um nível de 95% de confiança, tanto para variância quanto para média. A titulação fotométrica com o uso de imagens digitais baseadas em *smartphones* é de fácil montagem e operação, além de baixo custo. Além disso, a exatidão, a precisão e a economia de reagentes evidenciaram que o sistema proposto é vantajoso para determinação de vitamina C em comprimidos, com resultados comparáveis a outros métodos apresentados na literatura científica.

Palavras-chave: vitamina C; titulação fotométrica, *smartphone*, PhotoMetrix PRO®.

Abstract: Ascorbic acid (AA), also known as vitamin C, is probably the best-known vitamin of all. Due to its great importance, its quantitative analysis is widely explored in several areas of analytical chemistry. A photometric titration procedure for the determination of vitamin C in pharmaceuticals, based on the decomposition of the $[\text{Fe}(\text{SCN})]^{2+}$ complex by reduction with AA, was proposed. The objective of this study was to monitor the gradual disappearance of the complex's color with the addition of AA as a titrant, using a cell phone camera and the PhotoMetrix PRO® application as a detector. The method was applied to determine the vitamin C content in 500 mg tablets and the results were compared with the reference iodometric method. The best results were obtained with the G parameter, of the RGB color system: relative standard deviation of 4.4% and recovery in

relation to the reference method equal to 95.8%. Furthermore, the results were considered equivalent to a 95% confidence level, both for variance and mean. Photometric titration using digital images based on smartphones is easy to assemble and operate, as well as low cost. Furthermore, the accuracy, precision and economy of reagents showed that the proposed system is advantageous for determining vitamin C in tablets, with results comparable to other methods presented in the scientific literature.

Keywords: vitamin C, photometric titration, smartphone, PhotoMetrix PRO®.

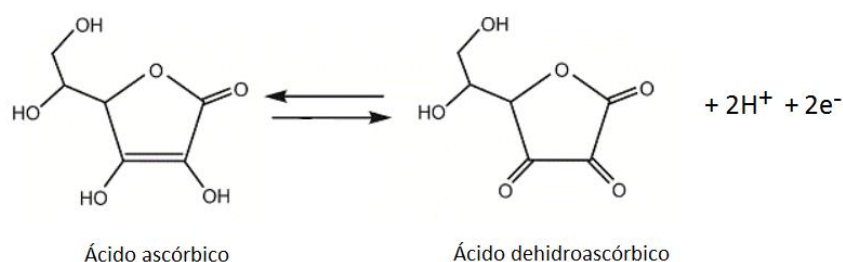
INTRODUÇÃO

O ácido ascórbico (AA), também conhecido como vitamina C, é provavelmente a vitamina mais conhecida dentre todas. Mesmo antes de sua descoberta em 1932, médicos reconheciam que deveria haver uma substância presente em frutas cítricas que prevenia o escorbuto, doença que matou até dois milhões de marinheiros entre 1500 e 1800 (Pathy, 2018).

A vitamina C é uma vitamina hidrossolúvel necessária para o crescimento e reparação de tecidos em todas as partes do corpo, além de ter uma grande importância nos processos de oxidação e redução no organismo humano, participando de diversas reações metabólicas. O AA é frequentemente usado para a prevenção e tratamento do resfriado comum, doenças mentais, infertilidade, câncer e AIDS (Davies, Austin e Partridge, 1991).

Devido à grande importância do AA para o ser humano, a sua análise quantitativa ganhou relevância crescente em várias áreas da química analítica, com aplicações farmacêuticas, alimentícias e em análises clínicas. São diversas as técnicas que possibilitam a quantificação da vitamina C, e, sejam elas clássicas ou instrumentais, as propriedades de redução do ácido ascórbico são, geralmente, o princípio dos procedimentos para a sua determinação (Hoehne e Marmitt, 2019). Vários trabalhos podem ser encontrados na literatura científica apresentando propostas para a determinação de vitamina C em diferentes matrizes e em diferentes níveis de concentração. Muitas técnicas analíticas, que vão de volumetria de oxirredução (Lizeiro *et al.*, 2017; Rocha, Lopes e Bernal, 2020; Melo *et al.*, 2020) a métodos instrumentais como cromatografia (Klimczak e Gliszczynska-Świgło, 2015), espectrofotometria (Bartlová *et al.*, 2021), espectrometria de massa (Xing *et al.*, 2021), injeção de fluxo (Hassan e Faizullah, 2011), fluorescência (Dilgin e Nişli, 2005) e métodos eletroquímicos (Baghizadeh *et al.*, 2014) já foram utilizadas.

O ácido L-ascórbico é um agente redutor poderoso em solução aquosa. A excepcional facilidade com que essa vitamina é oxidada faz com que ela funcione como um bom antioxidante: um composto que pode proteger outras espécies químicas de possíveis oxidações, devido ao seu próprio sacrifício. A primeira etapa de sua oxidação é facilmente reversível e produz o ácido dehidroascórbico, como representado pela Reação 1.

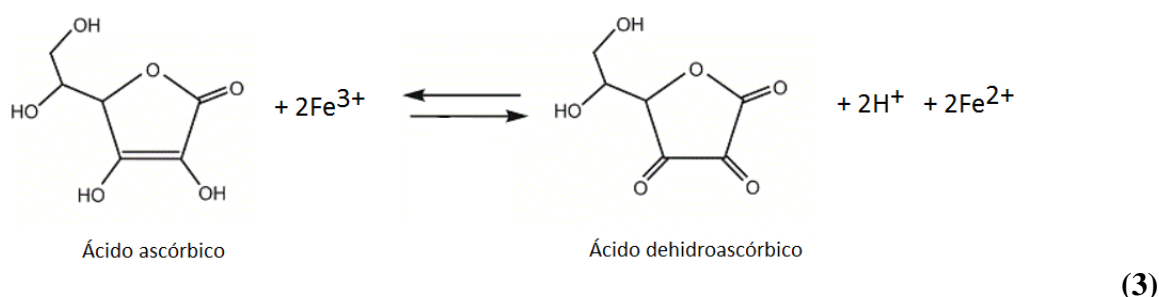


(1)

A reação entre os íons férrico (Fe^{3+}), de coloração amarela pálida, e o tiocianato (SCN^-), incolor, forma um complexo de coloração vermelho-sangue, de acordo com a Reação 2. Os íons Fe^{3+} presentes no meio são complexados com os íons tiocianato (SCN^-), formando seis complexos possíveis, sendo três aniônicos, $\text{Fe}(\text{SCN})_4^-$, $\text{Fe}(\text{SCN})_5^{2-}$ e $\text{Fe}(\text{SCN})_6^{3-}$, um neutro, $\text{Fe}(\text{SCN})_3$, e dois catiônicos, $\text{Fe}(\text{SCN})_2^+$ e $\text{Fe}(\text{SCN})_2^+$. Em concentrações superiores a $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de íons tiocianato a espécie $\text{Fe}(\text{NCS})_6^{3-}$ é predominante. No entanto, em concentrações menores, é predominante a espécie $\text{Fe}(\text{SCN})_2^+$. Já a reação do SCN^- com íons ferroso (Fe^{2+}) um único complexo é formado, o $\text{Fe}(\text{SCN})^+$, e sua conversão não é favorável (Lourenço *et al.*, 2021).



Um procedimento de titulação fotométrica para a determinação de ácido ascórbico (AA) em fármacos, baseado na decomposição do complexo $[\text{Fe}(\text{SCN})]^{2+}$ pela redução com AA (Reação 3), foi proposto.



A determinação fotométrica do ponto final de uma titulação está baseada na diferença das absorvidades molares das várias espécies presentes no meio reacional, e da variação de suas concentrações, quando uma luz monocromática atravessa a solução. Ou seja, o desaparecimento ou a formação de uma espécie que absorve luz no comprimento de onda selecionado provoca mudanças nos valores de absorvância medidos ao longo da titulação (Mendham *et al.*, 2002). Assim, numa titulação onde o titulante, o reagente ou o produto da reação absorve a radiação luminosa, a curva de absorvância *versus* o volume de titulante adicionado consistirá, se a reação for completa e a variação de volume for pequena, de duas linhas retas que se interceptam no ponto final da titulação (Pereira *et al.*, 2011).

Os complexos formados entre os íons Fe^{3+} e o tiocianato apresentam uma forte coloração vermelha característica com máximo de absorção em 460 nm (Quináia e Ferreira, 2007). Na titulação fotométrica de uma solução padrão de Fe^{3+} , em presença de excesso de tiocianato, a cor do complexo $[\text{Fe}(\text{SCN})]^{2+}$ desaparece gradualmente com a aproximação do ponto final quando utiliza-se o AA como titulante.

Métodos baseados na obtenção de imagens digitais, principalmente usando *smartphones*, têm sido frequentemente desenvolvidos para análise química quantitativa. A imagem digital tornou-se uma alternativa interessante como detector para várias medições analíticas devido a possibilidade de medidas simples, rápidas e de baixo custo (Chanla *et al.*, 2019; Soares, Fernandes e Rocha, 2023).

Uma imagem digital é composta de pixels e pode ser definida como uma função bidimensional da intensidade da luz refletida ou emitida por uma cena, definida como uma distribuição de energia luminosa, na qual parte dessa energia é absorvida, parte é transmitida e parte é refletida, e estas duas últimas partes podem ser capturadas por um dispositivo como a câmera de um *smartphone* para fornecer dados de cores RGB (Helfer *et al.*, 2017).

O sistema de cores RGB (Figura 1) consiste em três componentes de cores primárias, vermelho (R), verde (G) e azul (B), e a mistura destas cores em cada pixel é utilizada em diversas aplicações gráficas digitais. As cores RGB são combinadas em diferentes intensidades com valores que variam de 0 a 255 (8 bits) por cor. Assim, o número total de cores possíveis da combinação de cores primárias é igual a 16.777.216, equivalente a $2^8 \times 2^8 \times 2^8$ (Byrne *et al.*, 2000). Com essa grande variação de valores, é possível utilizar medidas baseadas no sistema de cores RGB como resposta a mudanças em medições analíticas (Chanla *et al.*, 2019), como por exemplo para obtenção de curvas analíticas e curvas de titulação em sistemas que envolvam um cromóforo que absorva radiação na região do espectro visível.

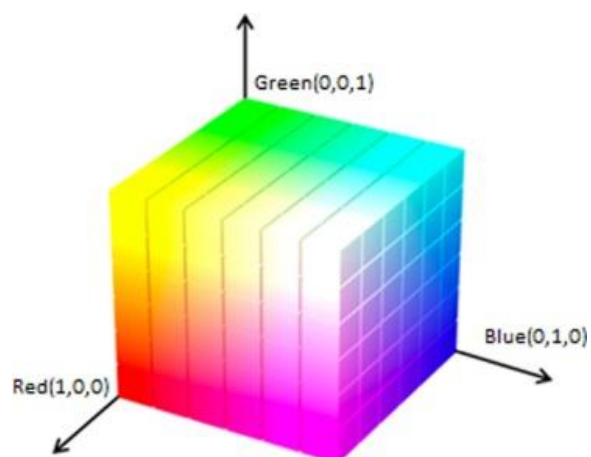


Figura 1: Espaço de cores RGB (FAN *et al.*, 2021).

Diversos aplicativos para celular já foram desenvolvidos para capturar a cor dos objetos e fornecer valores relativos ao sistema de cores RGB. Uma ferramenta móvel de análise colorimétrica, o aplicativo PhotoMetrix PRO®, permite a aquisição, o processamento e a apresentação dos resultados a partir da decomposição de imagens digitais adquiridas usando a câmera principal de um *smartphone*. Ele permite que os dados da imagem sejam capturados pela câmera do aparelho celular e convertidos em histogramas vermelho, verde e azul (RGB) (Böck *et al.* 2020; Helfer *et al.*, 2017).

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi avaliar o uso da câmera de um celular associada ao aplicativo Photometrix PRO® para a determinação de vitamina C em medicamentos, através de titulações fotométricas. A titulação iodométrica (Método de Balentine) foi utilizada como método de referência (Instituto Adolfo Lutz, 2008).

MATERIAL E MÉTODOS

Todas as análises foram realizadas no laboratório de Análise Instrumental do *campus* Nilópolis do Instituto Federal do Rio de Janeiro. Todos os cálculos, tabelas, gráficos e testes estatísticos foram feitos usando o Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (Versão 2111 Build 16.0.14701.20206).

As amostras de medicamento (comprimidos contendo 500 mg de vitamina C) foram adquiridas em farmácias locais. A água utilizada nos experimentos foi obtida de um ultra purificador de água Millipore. Os demais reagentes foram utilizados sem nenhuma purificação adicional e estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Lista dos reagentes utilizados nos experimentos.

Reagente	Finalidade
Ácido sulfúrico P.A. (QHEMIS)	Solução de ácido sulfúrico a 20% v/v
Iodeto de potássio P.A. (Dinâmica)	Solução de iodeto de potássio a 10% m/v
Amido Solúvel P.A. (Synth)	Solução de amido a 1% m/v
Iodato de Potássio P.A. (Synth)	Solução padrão de iodato de potássio 0,002 mol L ⁻¹
Solução padrão de Fe (III) 1001 mg L ⁻¹ em HNO ₃ 5% (SpecSol)	Solução estoque de Fe (III) (SE)
Tiocianato de potássio P.A. (Synth)	Formação do complexo [Fe(SCN)] ²⁺
Ácido ascórbico P. A. (Synth)	Solução padrão de vitamina C 1 g L ⁻¹

Preparo de soluções

Solução padrão de vitamina C 1 g L⁻¹: cerca de 0,1 g de ácido ascórbico foram dissolvidos com água em um béquer. Após a dissolução completa, a solução foi transferida para um balão volumétrico de 100 mL, e avolumado com água.

Tiocianato de potássio 0,1 mol L⁻¹: cerca de 4,9 g de KSCN foram dissolvidos com água em um béquer. Após a dissolução completa, a solução foi transferida para um balão volumétrico de 500 mL, e avolumado com água.

Solução padrão de iodato de potássio 0,002 mol L⁻¹: 5 g de KIO₃ foram secos em estufa a 110 °C e resfriados em dessecador até temperatura ambiente. Aproximadamente 3,6 g foram pesados, transferidos para um balão volumétrico de 1000 mL, que foi avolumado com água. Para a obtenção da solução padrão de KIO₃ 0,002 mol/L, 10 mL da solução anterior foram diluídos até 100 mL com água em balão volumétrico.

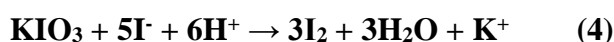
Solução indicadora de amido a 1 % m/v: 1 g de amido P. A. foi transferido para béquer de 250 mL, ao qual foram adicionados cerca de 15 mL de água para formar uma pasta. Em seguida, foi acrescentado água fervente suficiente para completar 100 mL, mantendo em ebulição até resultar uma solução transparente. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e sempre utilizada recém preparada.

Iodeto de potássio a 20% m/v: 2 g de KI foram dissolvidos em 10 mL de água.

Ácido sulfúrico 20% v/v: 20 mL de H₂SO₄ concentrado foram dissolvidos até 100 mL com água.

Titulação com iodato de potássio

O método tem como princípio a oxidação da vitamina C pela titulação com iodato de potássio, em meio ácido, na presença de iodeto de potássio e solução de amido (Instituto Adolfo Lutz, 2008). Quando a solução é titulada, forma-se o iodo pela reação entre o iodato e iodeto (Reação 4), que realiza a oxidação do ácido ascórbico (Reação 5). Após toda vitamina C ser consumida, o iodo gerado reage com o amido e origina um complexo de coloração azul (Hoehne e Marmitt, 2019).



As amostras de comprimidos de ácido ascórbico foram preparadas em triplicata, sendo triturados os 20 comprimidos de uma mesma embalagem usados na determinação da massa média. Em seguida, pesou-se a massa referente a um comprimido (500 mg de ácido ascórbico) e transferiu-se quantitativamente para um balão volumétrico de 500 mL utilizando água como diluente. O balão foi avolumado e a solução resultante foi denominada solução amostra (SA). 1,00 mL de SA foi transferido para erlenmeyer de 300 mL, adicionou-se 100 mL de água isenta de dióxido de carbono, 25 mL da solução de ácido sulfúrico 10% (m/v), 1 mL da solução de iodeto de potássio 10% (m/v) e 3 mL da solução indicadora de amido 1% (m/v). Titulou-se com a solução de iodato de potássio $0,002 \text{ mol L}^{-1}$ até o aparecimento de uma coloração azul.

Titulações fotométricas

Teste preliminar: solução padrão de ácido ascórbico *versus* solução padrão de ferro

Em um béquer de 50 mL foram adicionados 1 mL da solução padrão de ferro 1001 mg L^{-1} , $500 \mu\text{L}$ da solução de KSCN $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e 25 mL de água. À solução resultante, sob agitação, adicionou-se um volume medido do titulante (solução padrão de ácido ascórbico $1,013 \text{ g L}^{-1}$) com o auxílio de uma micropipeta de 100 a $1000 \mu\text{L}$. Após cada adição efetuou-se as leituras de RGB, usando a câmera de um telefone celular, conforme esquema mostrado na Figura 2. A operação foi repetida além do ponto de equivalência.

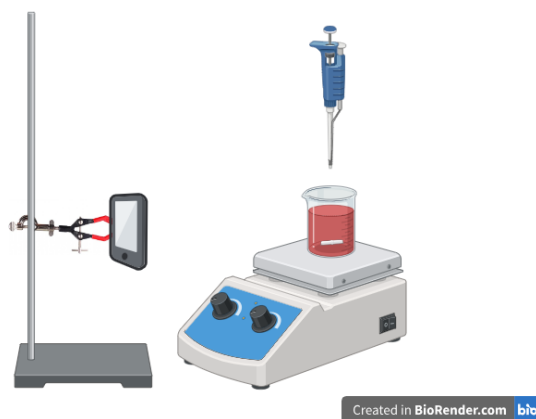


Figura 2. Diagrama do sistema de titulação fotométrica.

Em paralelo, uma curva de titulação espectrofotométrica, sob as mesmas condições, foi obtida realizando as medidas de absorvância em 475 nm com um espectrofotômetro Varian Cary 50 Conc. O comprimento de onda utilizado foi escolhido com base no espectro de absorção obtido para o complexo $[\text{Fe}(\text{SCN})]^{2+}$, apresentado na Figura 3. Como não dispúnhamos de uma bomba peristáltica para aspiração das soluções em titulação, foram tomadas alíquotas durante o processo de titulação para a verificação das absorvâncias a cada adição de titulante. As alíquotas eram então retornadas ao frasco de titulação para a próxima adição de titulante.

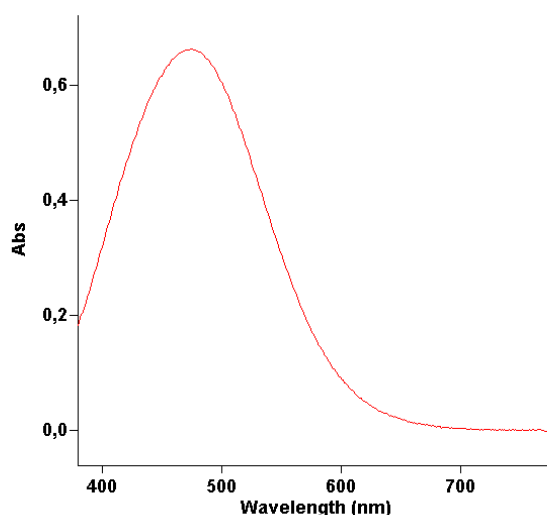


Figura 3. Espectro de absorção molecular para o complexo $[\text{Fe}(\text{SCN})]^{2+}$.

Aplicação em amostra de medicamento: vitamina C em comprimidos de 500 mg

As mesmas amostras usadas na titulação com iodato de potássio, descritas no item 2.2, foram utilizadas nesta etapa. Em um béquer de 50 mL foram adicionados 1 mL da solução padrão de ferro 1001 mg L^{-1} , $500 \mu\text{L}$ da solução de KSCN $0,1 \text{ ml L}^{-1}$ e 25 mL de água. A solução resultante foi titulada com a solução amostra (SA) do mesmo modo descrito para a solução padrão de ácido ascórbico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sexta edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019) descreve dois procedimentos para o doseamento de ácido ascórbico em comprimidos, ambos baseados em volumetria de oxirredução: titulação com solução de iodo $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ na presença de amido e titulação com sulfato cérico amoniacal $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, utilizando ferroína como indicador. No entanto, como depende da determinação visual do ponto final da titulação, a volumetria clássica é mais suscetível a erros sistemáticos provenientes do analista, além de consumir uma quantidade considerável de reagentes.

As titulações espectrofotométricas têm diversas vantagens sobre as titulações clássicas e determinações colorimétricas diretas.

Além de não depender da acuidade visual do analista, a presença de outras substâncias que absorvem no mesmo comprimento de onda não provoca, necessariamente, interferências, pois somente a variação de absorvância é significativa (Johansson e Ingman, 1977; Pereira, Beltrame e Garrido, 2011). Nesse sentido, a utilização da câmera do celular como detector para titulações fotométricas inclui ainda as vantagens de tornar o método mais simples e barato, além de não necessitar de uma bomba peristáltica para aspiração das soluções.

Como avaliação preliminar da técnica empregada optou-se por realizar uma titulação com soluções padrão de titulante (ácido ascórbico) e titulado (complexo entre Fe^{3+} e tiocianato). As curvas de titulação obtidas com as medidas realizadas com o celular, parâmetros R, G e B, e com o espectrofotômetro estão apresentadas na Figura 4. Em cada curva, o ponto de encontro entre as duas retas forneceu o volume final da titulação, a partir do qual as concentrações puderam ser calculadas. Os resultados obtidos, apresentados na Tabela 2, mostraram que os parâmetros G e B forneceram resultados compatíveis ao valor esperado (apenas 6 e 5% abaixo, respectivamente) e bem próximos do obtido com os valores de absorvância (menos que 5% acima).

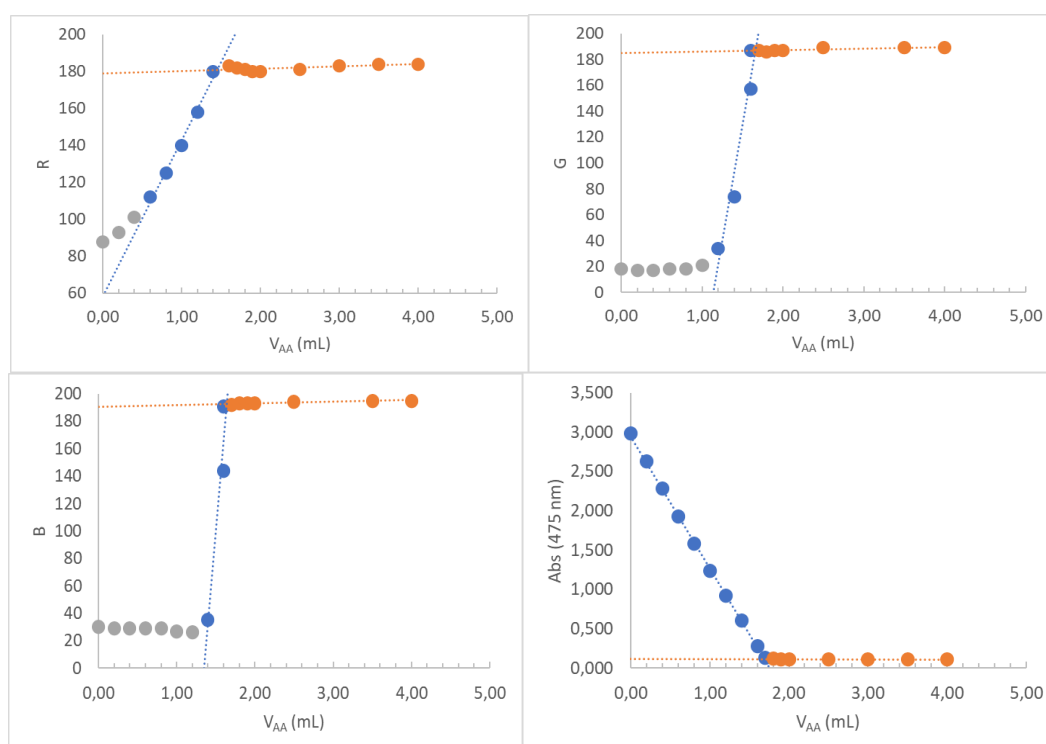


Figura 4: Curvas da titulação fotométrica de 1,00 mL da solução do complexo $\text{Fe}[(\text{SCN})]^{2+}$ $1,792 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ com a solução padrão de ácido ascórbico $5,752 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Tabela 2: Resultados da titulação fotométrica para a determinação de vitamina C em solução padrão de ácido ascórbico.

	[AA] g/L	ER% ^(a)	ER% ^(b)
R	1,091	8	17
G	0,953	-6	2
B	0,964	-5	3
Abs	0,935	-8	referência

ER% = (Valor obtido – Valor esperado)/Valor esperado * 100.

- (a) Valor esperado = concentração nominal da solução padrão de ácido ascórbico (1,013 g L⁻¹).
 (b) Valor esperado = valor obtido com as medidas de absorvância.

O sistema de titulação fotométrico desenvolvido foi aplicado na determinação do teor de vitamina C em comprimidos de 500 mg. A amostra foi preparada em triplicata e analisada, em paralelo, pelo método iodométrico de referência. As curvas de titulação obtidas estão apresentadas na Figura 5 e os resultados calculados a partir delas na Tabela 3.

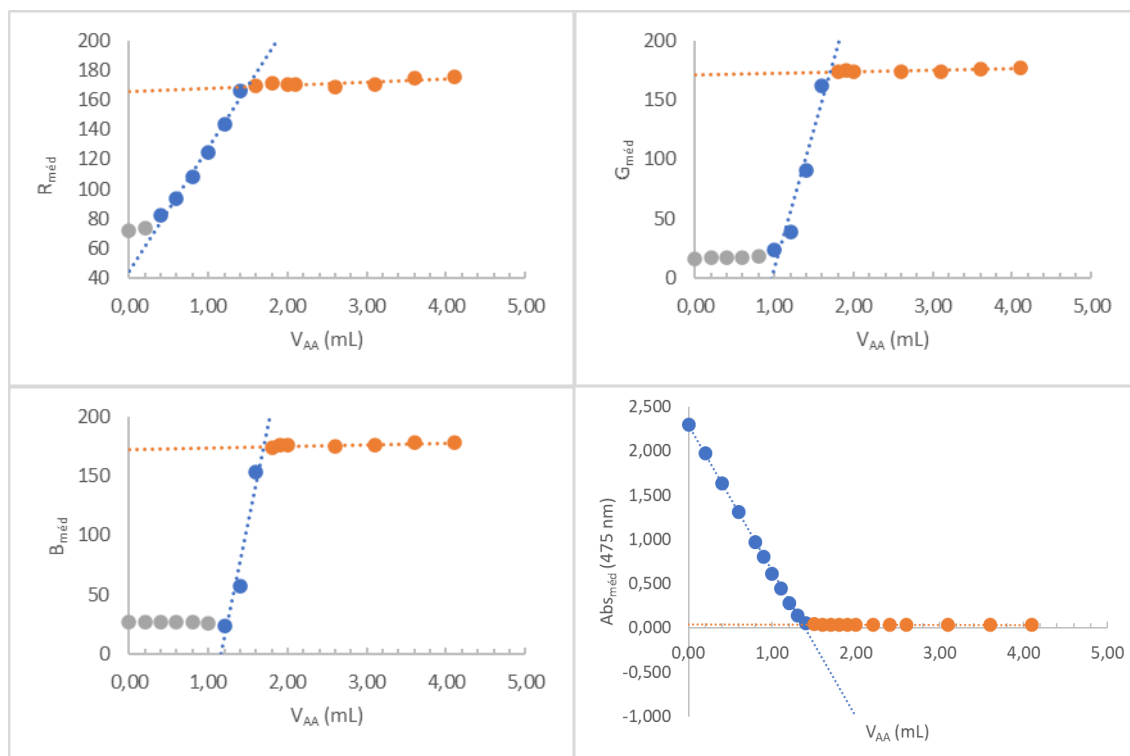


Figura 5: Curvas da titulação fotométrica de 1,00 mL da solução do complexo $Fe[(SCN)]^{2+}$ $1,792 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ com a solução amostra (SA).

A exatidão de um método analítico é avaliada numericamente por meio da tendência e um dos meios normalmente utilizados para determiná-la é a comparação com um método de referência (INMETRO, 2020). A tendência pode ser expressa como recuperação analítica, definida conforme a Equação 1.

$$Rec\% = \frac{Valor_{obtido}}{Valor_{referência}} \times 100$$

Equação 1

Sendo:

$Valor_{obtido}$ = média dos valores obtidos pelo método testado.

$Valor_{referência}$ = média dos valores obtidos pelo método de referência.

Os valores de recuperação obtidos indicaram que o método proposto apresenta exatidão satisfatória, principalmente quando utilizado o parâmetro G, com valor igual a 95,8%. Além disso, aplicando-se o Teste-F (duas amostras para variâncias) e o Teste-t (duas amostras presumindo variâncias equivalentes), encontrou-se que os resultados são concordantes a um nível de 95% de confiança, tanto para variância quanto para média. Ou seja, como os valores de p obtidos foram maiores que 0,05 não há evidências que os resultados sejam estatisticamente diferentes. Além disso, os valores de desvio padrão relativo demonstram uma boa precisão para a titulação fotométrica com valores menores que 5%.

Tabela 3: Resultados das determinações de AA em comprimidos de 500 mg obtidos com as titulações fotométricas e o método iodométrico de referência.

	[AA] mg/comprimido*	DPR%	Rec%	$p_{bicaudal}$ (Teste t) $\alpha = 0,05$
R	527 ± 20	3,8	106,3	0,06
G	475 ± 21	4,4	95,8	0,17
B	465 ± 19	4,1	93,8	0,06
Abs	493 ± 10	2,0	99,4	0,74
Balentine	496 ± 7	1,4	referência	

*Média ± desvio padrão, n = 3.

DPR = desvio padrão relativo; Rec = recuperação.

Um ponto interessante a ser destacado é o fato de ser o parâmetro G (verde) aquele que forneceu os melhores resultados para acompanhar o desaparecimento da cor vermelha do complexo formado entre o ferro e o tiocianato. Podemos considerar que isso seria equivalente a realizar uma medida espectrofotométrica num comprimento de onda próximo ao de máxima absorção do cromóforo. De acordo com Skoog (2006), uma solução contendo $Fe(SCN)^{2+}$ é vermelha porque absorve o verde da radiação branca que incide sobre o recipiente e transmite o componente vermelho de forma inalterada. Assim, em uma determinação colorimétrica de ferro baseada no seu complexo com tiocianato, o máximo de absorção ocorre na região do espectro eletromagnético correspondente ao verde. Na Figura 3 podemos observar o espectro de absorção do complexo com o máximo de absorbância na faixa de 450 a 500 nm. Ainda de acordo com Skoog (2006), em geral, a radiação empregada em uma análise colorimétrica deve ser a cor complementar da solução do analito. A Tabela 4 mostra essa relação para várias partes do espectro visível.

Tabela 4: Relação entre a cor complementar e a cor da luz absorvida.

Região de Comprimento de Onda Absorvida, nm	Cor da Luz Absorvida	Cor Complementar Transmitida
400–435	Violeta	Amarela-esverdeada
435–480	Azul	Amarela
480–490	Azul-esverdeada	Laranja
490–500	Verde-azulada	Vermelha
500–560	Verde	Púrpura
560–580	Amarela-esverdeada	Violeta
580–595	Amarela	Azul
595–650	Laranja	Azul-esverdeada
650–750	Vermelha	Verde-azulada

FONTE: SKOOG *et al.* (2006).

Com o objetivo de fazer uma breve comparação com a literatura científica, a ferramenta “Google Acadêmico” foi utilizada para uma busca com os termos “determinação de vitamina C (ou ácido ascórbico) em comprimidos”, “vitamina C (ou ácido ascórbico) e *smartphone*”, além dos termos correlatos em inglês. A Tabela 5 apresenta uma comparação das características do método aqui proposto com os métodos apresentados em sete artigos selecionados.

Abbaspour, Khajehzadeh e Noori (2008) desenvolveram um método para a determinação de ácido ascórbico em comprimidos de vitamina C baseado em um desenho simples de paptodos (optodos feitos com tiras de papel). No sensor proposto, o ferro (III) era diretamente reduzido a ferro (II) pelo ácido ascórbico, que reagia com 2,2'-bipiridina previamente imobilizada no substrato de papel para formar um complexo vermelho. Em seguida, as tiras eram secas à temperatura ambiente e uma imagem de cada tira era gravada usando um scanner. As cores das manchas eram analisadas para valores de vermelho, verde e azul (sistema RGB) com um software especial escrito em mídia Visual Basic 6. O método desenvolvido foi aplicado em duas amostras reais e os valores obtidos com o parâmetro G estavam em estreita concordância com os valores expressos nos rótulos dos medicamentos, com recuperação de 99,1 e 102%, respectivamente. Esse trabalho apresenta uma proposta semelhante à do presente estudo, ou seja, de obter um método simples e de baixo custo, mas os resultados obtidos não foram comparados com um método de referência e a precisão do método não foi avaliada. Interessante notar que, assim como no presente trabalho, o parâmetro G forneceu os melhores resultados para a medida de um cromóforo vermelho.

Tabela 5: Comparação do método proposto com outros métodos descritos na literatura para determinação do teor de vitamina C em comprimidos.

Referência	Técnica ^(a)	n	DPR%	Rec%
Método proposto	PT-SDI	3	4,4	95,8 ^(b)
Guan <i>et al.</i> , 2023	PAD-SDI	3	0,56 - 3,24	96,69 - 104,61
Aguirre <i>et al.</i> , 2019	DLLME-SDI	3	1,7	98
Oliveira <i>et al.</i> , 2018	ePAD	3	---	95 - 115
Coutinho <i>et al.</i> , 2017	ECM-SDI	3	6,1 - 7,2	93,7 - 111,2 ^(c)
Wabaidur, Alothman e Khan, 2013	UPLC-MS/MS	5	1,7	99,8
Ensafi <i>et al.</i> , 2010	DPV	3	1,3	93,7
Abbaspour, Khajehzadeh e Noori, 2008	Paptode-RGB	3	---	99,1 - 102 ^(c)

(a) PT-SDI: photometric titration and smartphone-based digital images; PAD-SDI: paper-based analytical device and smartphone-based digital images; DLLME-SDI: dispersive liquid-liquid microextraction and smartphone-based digital images; ePAD: electrochemical paper-based analytical device; ECM-SDI: enzymatic colorimetric method and smartphone-based digital images; UPLC-MS/MS: ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; DPV: differential pulse voltammetry; Paptode-RGB: paper optode support for RGB color measurement. (b) Com relação ao método de referência. (c) Com relação ao valor nominal no medicamento.

Wabaidur, Alothman e Khan (2013) desenvolveram um método sensível usando cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectroscopia de massas sequencial (UPLC-MS/MS, do termo em inglês “*ultra performance liquid chromatography-tandem*”) para a determinação simultânea de ácido ascórbico e ácido acetilsalicílico em comprimidos efervescentes de aspirina C. Dentre os sete artigos analisados, esse foi o que apresentou o método com melhor desempenho, obtendo recuperação de 99,8% num ensaio de fortificação e DPR igual a 1,7%. No entanto, esse método apresenta a desvantagem considerável de depender de instrumentos caros e sofisticados.

Dois trabalhos usando voltametria foram selecionados. No primeiro, Ensafi e colaboradores (2010) desenvolveram um método eletroquímico altamente seletivo para a determinação simultânea de ácido ascórbico, dopamina e ácido úrico usando um eletrodo de carbono vítreo modificado com a polimerização eletroquímica de sulfonazo III. Os resultados confirmaram alta seletividade e boa sensibilidade com resultado satisfatório para a determinação de vitamina C em comprimidos, com recuperação de 93,7%. No entanto, devido à complexidade do método, podemos considerar que ele é mais indicado para amostras onde interferentes ou as três substâncias analisadas estejam presentes, enquanto o presente método é muito mais simples e acessível, com valor de recuperação em relação ao método de referência igual a 95,8%.

Em outro trabalho usando voltametria, um grupo de pesquisadores brasileiros (Oliveira *et al.*, 2018) descreveu o uso de dispositivos analíticos eletroquímicos em papel (ePADs, do termo em inglês “*electrochemical paper-based analytical devices*”) desenhados com lápis de grafite para a determinação de AA em comprimidos. Esse trabalho também tinha como objetivo propor um método analítico mais simples e de menor custo e apresentou resultados satisfatórios. A exatidão dos dispositivos propostos foi investigada através de ensaios de fortificação em três níveis de concentração e apresentou valores entre 95 e 115%, o que pode ser considerado equivalente ao que encontramos aqui. No entanto, a precisão do método não foi avaliada.

Outro grupo de pesquisadores brasileiros (Coutinho *et al.*, 2017) relatou um método simples, utilizando análise de imagens digitais baseadas em *smartphones* para quantificação de AA com base no seu efeito interferente na detecção colorimétrica enzimática de glicose (ECM-SDI, do termo em inglês “*enzymatic colorimetric method and smartphone-based digital images*”). O método foi aplicado em três diferentes marcas de comprimidos de vitamina C com recuperação entre 93,7 e 111,2% e DPR 6,1 e 7,4%, resultados similares aos que obtivemos com a titulação fotométrica.

Aguirre e colaboradores (2019) aplicaram um instrumento de detecção espectrométrica portátil integrado a um *smartphone*, desenvolvido pelo mesmo grupo de pesquisa (Long *et al.*, 2017), em uma metodologia para quantificação de AA. Eles utilizaram a reação de oxirredução entre o ácido ascórbico e o azul de metileno, seguida por uma microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME, do termo em inglês “*dispersive liquid-liquid microextraction*”) para extrair o azul de metileno da fase aquosa para meio orgânico. Como medições direto da fase orgânica não eram compatíveis com os cartuchos de acrílico usados no analisador, uma retroextração era necessária para transferir o azul de metileno de volta para o meio aquoso. Após a retro extração o sobrenadante aquoso era analisado pelo sistema espectrométrico baseado em *smartphone*. Ensaio de fortificação com comprimidos de vitamina C resultaram em recuperação de 98% e um DPR de 1,7% foi obtido. O objetivo dos autores era desenvolver um método “pronto para o uso”, tanto para preparação quanto para medição de amostras e que utilizasse pequenos volumes de reagentes e amostras. No entanto, embora tal objetivo tenha sido atingido e o desempenho do método tenha sido muito bom, tal método só pode ser considerado simples se você já tem o aparato desenvolvido em mãos.

Por último, Guan e colaboradores (2023) realizaram um estudo no qual uma plataforma de detecção foi proposta para determinação quantitativa de ácido ascórbico usando ensaio colorimétrico com imagens digitais baseadas em *smartphone*. Foi construído um chip microfluídico em papel, com base em nanopartículas de ouro, simulando um método colorimétrico enzimático para a detecção de ácido ascórbico. A estratégia foi considerada simples e demonstrou potencial para o desenvolvimento de kits de detecção de ácido ascórbico. O método foi aplicado em comprimidos efervescentes de vitamina C com valores de recuperação entre 96,69 e 104,61% obtidos através de ensaios de fortificação. No entanto, podemos apontar como desvantagem o uso de reagentes caros como o cloreto de ouro (III) e, assim como no trabalho de Aguirre e colaboradores (2019), o método só pode ser considerado simples se você já tem o aparato desenvolvido.

Através dessa breve comparação entre diferentes métodos para determinação de vitamina C foi possível observar que há uma tendência pela busca de ferramentas analíticas mais simples e de menor custo, com uso de menores quantidades de reagentes, materiais alternativos e dispositivos domésticos. Dos oito trabalhos analisados, incluindo este, apenas dois não seguiam essa tendência.

Diante do exposto, podemos considerar que o presente trabalho apresentou um método simples e acessível, podendo ser executado em qualquer laboratório apenas com um telefone celular e uma placa de agitação, com resultados comparáveis aos apresentados na literatura. Além disso, podemos destacar que o método proposto, para cada determinação, utilizou apenas 1 mL de solução padrão de ferro e 500 μ L da solução de KSCN, pequenos volumes de reagentes quando comparados à titulação clássica e aos métodos espectrofotométricos. As próximas etapas do trabalho incluem tentar diminuir ainda mais os volumes de reagentes e amostra utilizados, determinar outros parâmetros analíticos de mérito como limites de detecção e quantificação, além de aplicar em diferentes amostras.

CONCLUSÃO

A titulação fotométrica com o uso de imagens digitais baseadas em *smartphones* mostrou-se uma alternativa viável e promissora para determinação de vitamina C em comprimidos. O método proposto utiliza pequenos volumes de reagentes, possibilita maior rapidez nas análises e elimina erros sistemáticos que podem ocorrer durante a determinação do AA pelas técnicas de volumetria clássica. Além disso, quando comparada com as titulações espectrofotométricas, inclui ainda as vantagens de tornar o método mais simples e barato, além de não necessitar de uma bomba peristáltica para aspiração das soluções. Para a determinação do teor de vitamina C em comprimidos de 500 mg, o procedimento de titulação fotométrica proposto, baseado na decomposição do complexo $[\text{Fe}(\text{SCN})]^{2+}$ pela redução com AA, apresentou resultados equivalentes aos do método iodométrico de referência, a um nível de 95% de confiança, e comparáveis aos apresentados na literatura. Além disso, a abordagem aqui proposta pode contribuir para o desenvolvimento e consolidação de um novo campo para análise química, que inclui determinações quantitativas de um amplo espectro de analitos através de imagens digitais baseadas em *smartphones*.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao IFRJ campus Nilópolis pelo financiamento da pesquisa e à equipe do Laboratório de Análise Instrumental por todo apoio durante a execução do projeto, em especial aos monitores Viktor Dimitri Borges dos Santos e Pedro Henrique Lessa Vieira.

REFERÊNCIAS

- ABBASPOUR, A; KHAJEHZADEH, A e NOORI, A. A Simple and Selective Sensor for the Determination of Ascorbic Acid in Vitamin C Tablets Based on Paptode. **Analytical Sciences** 24, 721-725, 2008.
- AGUIRRE, MA *et al.* Point-of-use detection of ascorbic acid using a spectrometric smartphone-based system. **Food Chemistry** 272, 141–147, 2019.
- BAGHZADEH, A; KARIMI-MALEH, H; KHOSHNAME, Z *et al.* A Voltammetric Sensor for Simultaneous Determination of Vitamin C and Vitamin B6 in Food Samples Using ZrO_2 Nanoparticle/Ionic Liquids Carbon Paste Electrode. **Food Anal. Methods** 8, 549–557, 2015.
- BARTLOVÁ, M *et al.* Determination of carrageenan in jellies with new methylene blue dye using spectrophotometry, smartphone-based colorimetry and spectrophotometric titration. **Food Science and Technology** 41 (1), 81-90, 2021.
- BÖCK, FC *et al.* PhotoMetrix and colorimetric image analysis using smartphones. **Journal of Chemometrics**, e3251, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume I. Brasília, 2019. 873 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acessado em 15 de outubro de 2023.
- BYRNE, L *et al.*, Digital imaging as a detector for generic analytical measurements, **Trends in Analytical Chemistry** 19 (8), 2000.
- CHANLA, J *et al.* Application of Smartphone as a Digital Image Colorimetric Detector for Batch and Flow-based Acid-Base Titration. **Chiang Mai J. Sci.** 46 (5), 975-986, 2019.
- CORTES, MS; RAMOS, LA e CAVALHEIRO, ETG. Titulações espectrofotométricas de sistemas ácido-base utilizando extrato de flores contendo antocianinas. **Quim. Nova** 30, No. 4, 1014-1019, 2007.

- COUTINHO, MS *et al.* Colorimetric Determination of Ascorbic Acid Based on Its Interfering Effect in the Enzymatic Analysis of Glucose: An Approach Using Smartphone Image Analysis. **J. Braz. Chem. Soc.** **28**, No. 12, 2500-2505, 2017.
- DAVIES, MB; AUSTIN, J; PARTRIDGE, AS. Vitamin C: Its Chemistry and Biochemistry, **The Royal Society of Chemistry**, Cambridge, 1991.
- DILGIN, Y and NIŞLI, G. Fluorimetric Determination of Ascorbic Acid in Vitamin C Tablets Using Methylene Blue. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin** **53** (10), 1251-1254, 2005.
- DOS SANTOS, SDC. *et al.* Determinação colorimétrica do teor de ferro em formulações farmacêuticas utilizando a câmera de um *smartphone* associada a aplicativos de medição de cores. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia** **13**, 197-207, 2021.
- ENSAFI *et al.* Highly selective determination of ascorbic acid, dopamine, and uric acid by differential pulse voltammetry using poly(sulfonazo III) modified glassy carbon electrode. **Sensors and Actuators B** **147**, 213–221, 2010.
- FAN, Y *et al.* Digital image colorimetry on smartphone for chemical analysis: A review. **Measurement** **171**, 2021.
- GUAN, H. *et al.* A rapid and sensitive smartphone colorimetric sensor for detection of ascorbic acid in food using the nanozyme paper-based microfluidic chip. **LWT - Food Science and Technology** **184**, 115043, 2023.
- HASSAN, RO; FAIZULLAH, AT. Reverse-FIA with spectrophotometric detection method for determination of vitamin C. **Journal of the Iranian Chemical Society** **8**, 662–673, 2011.
- HELPER, GA *et al.* PhotoMetrix: An Application for Univariate Calibration and Principal Components Analysis Using Colorimetry on Mobile Devices. **J. Braz. Chem. Soc.** **28** (2), 328-335, 2017.
- HOEHNE, L e MARMITT, LG. Métodos para a determinação de vitamina c em diferentes amostras. **Revista Destaques Acadêmicos** **11** (4), 36-55, Lajeado, 2019.
- INMETRO. Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos. **Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial**, DOQ-CGCRE-008, 9ª revisão, 2020.
- INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz**. Métodos químicos e físicos para análise de alimentos. 4ª Edição, 1ª Edição Digital. p. 670. São Paulo, 2008.
- JOHANSSON, A e INGMAN, F. Photometric Titrations. **Essays on Analytical Chemistry**, 189–204, 1977.
- KLIMCZAK, I; GLISZCZYŃSKA-ŚWIGŁO, A. Comparison of UPLC and HPLC methods for determination of vitamin C. **Food Chemistry** **175** (15), 100-105, 2015.
- LIZEIRO, DFP *et al.* Metodologia simplificada para doseamento de ácido ascórbico em extratos vegetais. **Revista Brasileira Multidisciplinar** **20** (2), 2017.
- LONG, KD *et al.* Multimode smartphone biosensing: The transmission, reflection, and intensity spectral (TRI)-analyzer. **Lab on a Chip** **17**, 3246–3257, 2017.
- MELO *et al.*, 2021. Controle de qualidade de comprimidos efervescentes de vitamina C comercializados no município de Manaus – AM. **Research, Society and Development** **10** (15), e586101523487, 2021.
- MENDHAM, J; DENNEY, RC.; BARNES, JD; THOMAS VOGEL, MJK. **Análise Química Qualitativa**, 6ª Ed., Tradução de J. C. Afonso, P. F. de Aguiar e R. B. de Alencastro, LTC, Rio de Janeiro, 2002.
- PATHY, K. Process for Preparation of Vitamin C and Method for Determination of Vitamin C in Tablets. **SciFed Journal of Chemical Research** **2** (1), 2018.
- PEREIRA, AP; VALUS, N; BELTRAME, FL; GARRIDO, LH. Determinação de ferro (III) em produtos farmacêuticos por titulação fotométrica, **Acta Scientiarum. Health Sciences** **33** (1), p. 65-70, Maringá, 2011.
- OLIVEIRA *et al.*, 2018. Determination of Ascorbic Acid in Commercial Tablets Using Pencil Drawn Electrochemical Paper-based Analytical Devices. **Analytical Sciences** **34**, 91–95, 2018.
- QUINAIA, SP e FERREIRA, M. Determinação de Ácido Ascórbico em Fármacos e Sucos de Frutas por Titulação Espectrofotométrica. **Revista Ciências Exatas e Naturais** **9** (1), Jan/Jun 2007.
- ROCHA, TS; LOPES, EC; BERNAL, LPT. Análise de qualidade de formulações farmacêuticas líquidas de vitamina c comercializadas em Dourados - MS. **Brazilian Journal of Development** **6** (12), 101288-101294, 2020.

SKOOG, DA; WEST, DM; HOLLER, FJ; CROUCH SR. **Fundamentos de Química Analítica**. Editora Thomson, tradução da 8ª edição, Philadelphia, 2006.

SOARES, S; FERNANDES, GM; ROCHA, FRP. Smartphone-based digital images in analytical chemistry: Why, when, and how to use. **Trends in Analytical Chemistry** **168**, 117284, 2023.

WABAI DUR, SM; ALOTHMAN, ZA e KHAN, MR. A rapid method for the simultaneous determination of L-ascorbic acid and acetylsalicylic acid in aspirin C effervescent tablet by ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy** **108**, 20–25, 2013.

XING, Y *et al.* Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** **196** (20), 2021.

