

Determinação do coeficiente de difusão do metamizol sódico (dipirona comercial) utilizando método de condutivimetria e monitoramento por micro controlador Arduino

Dirceu C S Júnior*, Matheus M Massardi, Thaynara R Mendonça, Ricardo A S Mendonça, Isabela C Matosinhos, Antonio M O Siqueira

Departamento de Química - UFV (DEQ/UFV) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa - MG, 36570-900 - Brasil
dirceu.silva@ufv.br

RESUMO: A dipirona comercial é um dos analgésicos mais utilizados no Brasil e poucos estudos foram realizados para determinar o mecanismo de difusão no organismo. Nesse estudo utilizou-se uma célula de difusão, mediu-se a concentração de dipirona por condutivimetria e monitorou-se a temperatura e o pH através de micro controladores. Os dados obtidos foram usados para determinar o coeficiente de transferência de massa da dipirona em água com temperatura e pH constantes. A partir de uma modelagem matemática baseada em equações da transferência de massa e análises de incertezas, obteve-se que o coeficiente de difusão da dipirona é $(1,26 \cdot 10^{-6} \pm 2,6 \cdot 10^{-9}) \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

PALAVRAS-CHAVE: Arduino. Coeficiente de difusão. Condutividade. Dipirona. Transferência de massa..

ABSTRACT: Commercial dipyrone is one of the most commonly used analgesics in Brazil and few studies have been performed to determine its mass transfer in the human organism. In this study, a diffusion cell was used, the concentration of dipyrone was measured by conductivity and the temperature and pH were monitored by microcontrollers. The data obtained were used to determine the mass transfer coefficient of dipyrone in water with constant temperature and pH. From a mathematical modeling based on mass transfer equations and analysis of uncertainties it was obtained that the diffusion coefficient of dipyrone is $(1,26 \cdot 10^{-6} \pm 2,6 \cdot 10^{-9}) \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

KEYWORDS: Arduino. Conductivity. Diffusion coefficient. Dipyrone. Mass transfer. .

1. Introdução

A transferência de massa é um fenômeno frequentemente encontrado em diversas áreas da engenharia, tais como em reatores químicos, separações, dentre outras. Esse processo tem como força motriz o gradiente de concentração, ou seja, ele acontece apenas se houver diferença de concentração entre duas regiões, e ocorre da região mais concentrada para a menos concentrada [1]. O transporte da

massa pode ocorrer por meio da difusão, no interior de sólidos, de líquidos e gases. Nesse caso, as partículas são transportadas de maneira a diminuir o gradiente de concentração que existe no meio. Um estudo aprofundado sobre como ocorre esse fenômeno e de suas aplicações é de extrema importância, uma vez que, através dele, é possível compreender como algumas substâncias interagem entre si [1].

O fenômeno de transferência de massa em sistemas biológicos é de extrema importância, pois possibilita a manutenção da célula, controlando

entrada de gases e saída de substâncias através da membrana celular. Esse fenômeno, em sistemas biológicos é chamado Difusão Simples ou Difusão Facilitada [2]. Já na indústria, esse processo é essencial em processos físicos de separação de misturas e até mesmo no estudo cinético da efetividade da reação. O estudo do efeito da difusão mássica é essencial para dimensionamento de reatores e predição de conversão de reações [3]. Algumas das operações que utilizam a transferência de massa e que são amplamente usadas nas indústrias são: destilação, secagem e extração [4].

Chang et al. [5], atentos à atual grande preocupação a presença de produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais no meio aquático (rios, lagos e águas residuais e estações de tratamento), avaliaram a absorção de alguns fármacos terapêuticos, antiinflamatórios não esteroides, analgésicos, antibióticos, anti-epiléticos e concluíram que a sua difusão está diretamente relacionada ao tamanho e porosidade das partículas dos medicamentos.

A partir disso, tem-se que o estudo do transporte de partículas por difusão pode proporcionar um melhor entendimento da forma como certos medicamentos são metabolizados no corpo humano (meio gástrico). No caso deste trabalho, o medicamento escolhido para estudo foi a dipirona, que age como analgésico, antipirético e espasmolítico.

A dipirona é um derivado pirazolônico de rápida absorção e amplamente metabolizado. Apesar de ser um dos medicamentos mais prescritos e utilizados no Brasil, sua venda é proibida nos Estados Unidos e em vários países da Europa, devido a seus possíveis efeitos colaterais, tais como agranulocitose (queda no número de granulócitos na corrente sanguínea) e anemia aplásica (doença rara na qual os pacientes apresentam

uma ressaltada hipocelularidade na medula óssea) [6] [7].

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é determinar o coeficiente de difusão da dipirona em água, em diferentes valores de pH, por meio da utilização de uma célula de difusão, um condutivímetro e um microcontrolador Arduino UNO, e, através desses valores, compreender como acontece a difusão deste medicamento no corpo humano.

2. Fundamentação teórica

A segunda lei da termodinâmica estabelece que o fluxo de matéria de uma determinada espécie química ocorrerá de uma região mais concentrada a outra de menor concentração [8]. Denomina-se soluto a espécie que é transferida e o conjunto soluto-solvente é denominado mistura ou solução. O fenômeno de transferência de massa ocorre em virtude da resistência oferecida pelo meio à movimentação do soluto, de forma que essa resistência está associada à interação soluto-meio (difusão) e à ação externa (convecção mássica) [8] [9].

Na ausência de outros gradientes como de temperatura ou pressão, as moléculas do soluto serão transferidas das regiões de alta concentração para regiões de concentrações baixas, o que origina o fluxo molar das espécies. Esse gradiente é o que origina o fluxo molar da espécie, que é denominado de difusão [6]. A descrição matemática que envolve tanto o gradiente de concentração quanto a resistência à difusão é dada pela Lei de Fick (Eq. 1) [8][9][10].

$$J_A'' = -D_{AB}\nabla C_A \quad (1)$$

J_A'' é o fluxo molar da espécie A ($\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-2}$), D_{AB} é o coeficiente de transferência de massa da

espécie A no soluto B ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$) e ∇C_A é o gradiente de concentração da espécie A (mol m^{-2}). Nota-se que a difusão de uma espécie é proporcional ao seu coeficiente de transferência de massa, sendo sua determinação de grande importância [8][11].

Existem diversas teorias que estimam o seu valor em misturas gasosas, como a equação de Chapman-Enskog e a correlação de Fuller, Schetter e Giddings [8][9]. No entanto, a análise do mecanismo de difusão em um meio líquido é complexa e não há uma teoria que abranja as particularidades do fenômeno nesse meio [8]. Por esse motivo, muitos estudos vêm sendo desenvolvidos para a determinação experimental do coeficiente de transferência de massa. Esses trabalhos envolvem a difusão de compostos eletrólitos, como o metamizol sódico (dipirona sódica), e não-eletrólitos em soluções líquidas.

Chang e Myerson [12] estudaram a difusão de cloreto de potássio (KCl) e cloreto de sódio (NaCl) em soluções aquosas concentradas, saturadas e supersaturadas. Os coeficientes de transferência de massa foram determinados a 25°C com concentrações variando entre $0,70$ e $4,23 \text{ mol L}^{-1}$, para o KCl e entre $0,10$ e $5,46 \text{ mol L}^{-1}$ para o NaCl. Utilizando o método de interferometria de Gouy, os autores relataram que o aumento da concentração dos sais até a saturação eleva o coeficiente de transferência de massa de forma praticamente linear. Após a saturação, mínimos aumentos da concentração fazem o coeficiente diminuir rapidamente até valores próximos de zero.

Magalhães et al. [13] analisaram a difusão do cloreto de sódio (NaCl) (halita) em água potável, investigando o efeito da temperatura e do grau de agitação no processo de dissolução. Os experimentos foram conduzidos variando-se a temperatura de 30 a 60°C , em intervalos de 15°C . A agitação do sistema foi realizada a 383 , 479 e

574 RPM , testando suas influências para todas as temperaturas. Os autores reportaram que a uma temperatura, o aumento da rotação dentro do sistema aumenta o valor do coeficiente de transferência de massa. Paralelamente, mantendo-se a rotação constante, acréscimos na temperatura aumentam os valores do coeficiente de transferência de massa.

Martins [14] estudou a modelagem e determinação do coeficiente de transferência de massa do cloreto de sódio (NaCl) no escoamento da salmoura. As concentrações do sal foram determinadas por condutivimetria, construindo uma curva de calibração para soluções de concentração conhecida e gravimetria, por meio da evaporação de determinado volume de salmoura.

Os testes foram realizados com soluções nas concentrações de 32 g L^{-1} , 90 g L^{-1} , 175 g L^{-1} e 258 g L^{-1} , representando $10,2\%$, $28,5\%$, $55,5\%$ e $82,0\%$ da concentração de saturação, respectivamente.

2.1 Metamizol Sódico

O fármaco metamizol sódico (ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico), conhecido comercialmente como dipirona sódica, é um derivado pirazolônico utilizado como medicamento analgésico e antipirético. A sua fórmula Molecular é $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$, o seu peso molecular é igual a $351,36 \text{ g/mol}$. Esse medicamento é muito utilizado pela população brasileira em diversas apresentações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimidos e supositórios). É encontrado principalmente como um pó cristalino, quase branco e inodoro, sendo solúvel em água e em metanol e pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio, conforme esclarecem Knappmann et al. [15]. Estes autores [15] destacam também que, “apesar de ser um

anti-inflamatório não esteroide (AINE) fraco, a dipirona é um potente analgésico e antipirético, sendo indicada para patologias como cefaleias, neuralgias e dores reumáticas, de fibras musculares lisas (por exemplo, cólica renal), pós-operatórias e de outras origens”. Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido, mas se baseia na inibição da síntese de prostaglandinas pelo bloqueio de enzimas ciclooxigenases (COXs) [16]. Sua estrutura química, apresentada na **figura 1**, apresenta grupamentos amino, fenil pirazol e sulfonato. É um derivado do metamizol, o qual difere apenas no grupo sulfonato, que é protonado e, portanto, um ácido sulfônico.

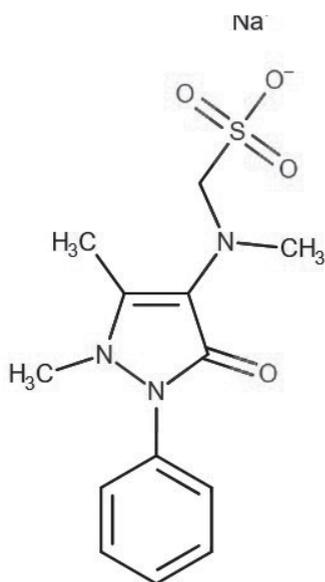


Fig. 1 – Estrutura química do metamizol sódico (dipirona comercial). Fonte: [17].

O metamizol apresenta pKa de -1.2 [17], o que o caracteriza como ácido forte. Dessa forma, pode-se assumir que não há formação deste ao solubilizar metamizol sódico em água. Isso possibilita a medição de concentração do medicamento em água através da condutividade elétrica, uma vez que esse se apresenta na forma iônica em qualquer pH.

3. Materiais e metodologia

3.1 Materiais

Na análise da temperatura e pH do sistema, utilizou-se a placa Arduino Uno, conectada ao sensor de temperatura à prova d'água DS18B20 e ao sensor de medição de pH U3525, sendo o eletrodo de vidro do modelo K38-1465, da marca KASVI.

Para a montagem do programador serial Arduino Uno juntamente aos sensores, foram colocados alguns jumpers em uma plataforma Protoboard com as devidas conexões, e um conector de entrada USB entre a placa e o computador, como colocado pela **figura. 2**.

Também foi utilizada a dipirona monoidratada Alivdip, do laboratório Teuto, com concentração nominal de 500 mg mL⁻¹ (1522,6 mol m⁻³); um condutivímetro portátil Lutron, modelo CD-4301; balões volumétricos de 1000 mL e 2500,5mL; pipetas volumétricas 1 0,005mL; tubo em U, com 3 capilares na ponta de alturas iguais a 5 cm e diâmetros de 1cm; conta-gotas; béquer de 1000mL contendo água destilada; proveta de 1000 10mL e o agitador magnético com aquecimento IKA C-MAG HS 7.

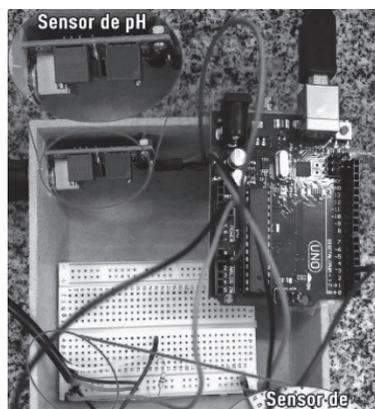


Fig. 2 – Montagem do circuito para a obtenção de dados de temperatura e pH do sistema.

3.2 Modelagem matemática da célula de difusão

O estudo foi baseado na utilização de uma célula de difusão com capilares para determinar o coeficiente de transferência de massa da dipirona em água, como pode ser descrito na **figura 3**.

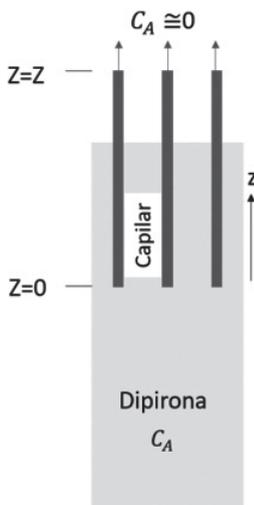


Fig. 3 – Esquema do processo de difusão da dipirona.

Considerando que a difusão ocorre em regime permanente, de forma unidimensional e sem reação química, o fluxo molar da dipirona é constante [8][9]. Assumindo que a concentração de dipirona seja muito pequena na saída dos capilares (não há contribuição convectiva) e que os capilares têm altura z , da Lei de Fick Generalizada, tem-se que:

$$N_A'' = \frac{D_{AB}C_A}{z} \quad (2)$$

Onde N_A'' é o fluxo molar de dipirona ($\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$), D_{AB} é o coeficiente de transferência de massa ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$), C_A é a concentração de dipirona no in-

terior dos capilares (mol m^{-3}) e z é a altura dos capilares (m).

Multiplicando-se a equação acima pela área da seção transversal dos N capilares, é possível obter a taxa em que a dipirona se difunde para a água:

$$N_A = \frac{N\pi d^2 D_{AB} C_A}{4z} \quad (3)$$

Tal que N é o número de capilares, d é o diâmetro de um capilar (m) e N_A é a taxa em que a dipirona se difunde (mol s^{-1}).

Realizando o balanço de massa para a dipirona que se difunde em água, pode-se relacionar a difusão com a variação do tempo.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{N\pi d^2 D_{AB} C_A}{4z} \quad (4)$$

M é a quantidade de mol de dipirona difundida (mol) e t é o tempo de difusão (s).

A quantidade de mol de dipirona na água foi mensurada a partir de medidas de condutividade e essas grandezas se relacionam da seguinte maneira quando se considera que a concentração de dipirona na água é a mesma em todos os pontos do volume de controle:

$$M = Vk\beta \quad (5)$$

V é o volume de água (m^3), k é a condutividade (S s^{-1}) e β é a constante de proporcionalidade entre concentração e condutividade que foi obtida com a curva de calibração ($\text{mol m}^{-3} \text{S}^{-1}$).

Dessa forma, utilizando as informações da Eq. 5 e rearranjando a Eq. 4, tem-se que:

$$D_{AB} = \frac{4Vz\beta}{N\pi d^2 C_A} \frac{dk}{dt} \quad (6)$$

A equação 6 demonstra que o coeficiente de transferência de massa está intimamente relacionado com a variação da condutividade da solução aquosa com o tempo, de modo que se pode obter esse valor analisando o coeficiente angular da curva de condutividade versus tempo.

3.3 Análise da propagação de incertezas

Onde $w_{D_{AB}}$) é a incerteza do valor do coeficiente de transferência de massa ($m^2 s^{-1}$); x_1, \dots, x_n são todas as variáveis utilizadas no cálculo de D_{AB} e que são descritas na Eq. 6; e w_{x_1}, \dots, w_{x_n} , são as incertezas dessas medições.

Os resultados apresentados foram calculados com auxílio do software proprietário *Engineering Equation Solver – EES* - (versão 10.643 2019-05-25, Licença Acadêmica-Comercial), o qual utiliza a metodologia apresentada para o cálculo de incertezas, e o software Excel para a análise de regressões e confecção dos gráficos. O software EES apresenta as seguintes características básicas:

- Opera em todos os sistemas operacionais Microsoft Windows (XP, 7, 8 e 10);
- Resolve até 24.000 equações não lineares simultâneas;
- Equações podem ser inseridas em qualquer ordem;
- Velocidade computacional extremamente rápida;
- Alta precisão termodinâmica e funções de transporte para 100 de fluidos;
- Conversão de unidades e verificação automática de consistência unitária;
- Estudos paramétricos com tabela tipo planilha;
- Capacidade de otimização única e multi-variável;

- Análise de incerteza e capacidade de regressão;
- Plotagem profissional (2-D, contorno e 3-D) com atualização automática;
- LaTeX, PDF, bem como saída impressa
- Recursos gráficos de entrada / saída do usuário com a janela Diagrama;
- Funções de biblioteca de transferência de calor para condução, convecção e radiação;
- Link para outros programas como Fortran, C / C ++, Python, Excel e MATLAB.

3.4 Metodologia

Antes de se determinar o coeficiente de difusão do metamizol sódico, construiu-se uma curva de calibração, medindo a condutividade de diferentes soluções de dipirona alterando-se a concentração das mesmas. Para tanto, foram preparadas soluções nas proporções de 1:5000, 1:2000, 1:1000, 1:500, 1:250 e 1:100 diluindo-se a dipirona comercial em água destilada.

Para realização do experimento, primeiramente preencheu-se um béquer de 1000 mL em sua totalidade com água destilada e mediu-se os valores iniciais de temperatura e pH utilizando os sensores. Foi feita a verificação da condutividade da água num instante inicial. O tubo em U foi completamente preenchido com o metamizol sódico e, em seguida, inserido no béquer, sustentado por garras de suporte, de modo que a extremidades dos capilares presentes na parte superior do tubo esteja coberta por água, mas a outra extremidade esteja em contato com o ar atmosférico. Esta etapa foi realizada com a extremidade dos capilares inicialmente bloqueadas, de modo que o fenômeno da difusão não se verifique antes do acompan-

hamento do tempo decorrido. Verificada essa condição, liberam-se os capilares para medição da variação da condutividade com a passagem do tempo e possíveis alterações nos valores de temperatura e pH, inspecionadas pelo computador. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

3.5 Programação em Arduino

A plataforma Arduino é um tipo de open-source baseada em software hardware e destinada às áreas de automação e robótica. O Arduino é uma plataforma de prototipagem eletrônica de hardware livre e de placa única, projetada com um microcontrolador fabricado pela ATMEL AVR, com suporte de entrada/saída embutido, com uma linguagem de programação C/C++, como padrão [19].

Para a parte referente à medição de temperatura, foi preciso fazer a instalação de duas bibliotecas no diretório *libraries* da IDE Arduino. A *OneWire*, que é dedicada à comunicação da Arduino com sensores digitais no protocolo *1-Wire*, e a biblioteca *DallasTemperature* para a comunicação com os sensores DS18B20.

Em relação a medição de pH, o código independe de bibliotecas auxiliares. Entretanto, foi necessário realizar a correção da medida realizada pelo sensor U3525 através de uma equação de calibração com soluções tampão, dada por:

$$pH_{Value} = -5.4545 \text{valorCorrig} \quad (7)$$

E então, conforme ocorre a execução do programa como um todo, o número de identificação referente a cada sensor é obtido e guardado, podendo ser acompanhado no monitor do PC ao utilizar a função *Serial Monitor* da IDE Arduino.

4. Resultados e discussão

A curva de calibração que foi realizada para determinar o coeficiente β é exibida na **figura 4**. A partir dos dados de regressão linear e análise de incertezas, obteve-se que o coeficiente angular da curva (β) tem valor igual a $(0,013847 \cdot 10^{-7}) \text{ mol m}^{-3} \mu\text{S}^{-1}$. Também se pode notar que a relação entre condutividade e concentração da solução de dipirona é linear, como foi proposto anteriormente, pois essa é utilizada na forma de sal.

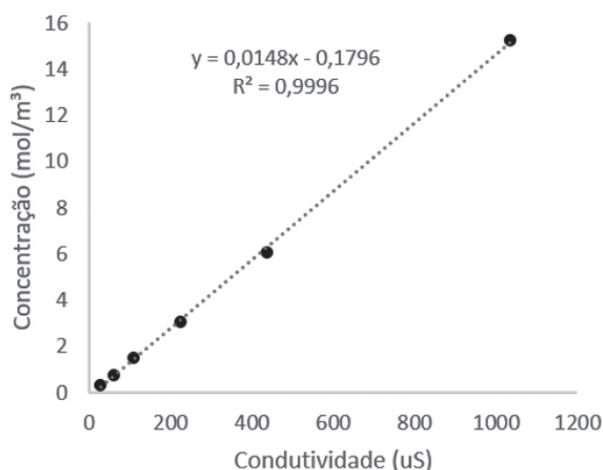


Fig. 4 – Curva de calibração que relaciona concentração de dipirona e condutividade.

Na determinação do coeficiente de transferência de massa da dipirona, a temperatura da água teve variação de $0,31^\circ\text{C}$, tal que seus valores mínimos e máximos foram, respectivamente, $27,44^\circ\text{C}$ e $27,75^\circ\text{C}$. O pH manteve-se entre 7,05 e 7,14. Os dados obtidos com a variação de pH não foram conclusivos.

A **figura 5** mostra os dados obtidos para a difusão da dipirona com o tempo na célula de difusão.

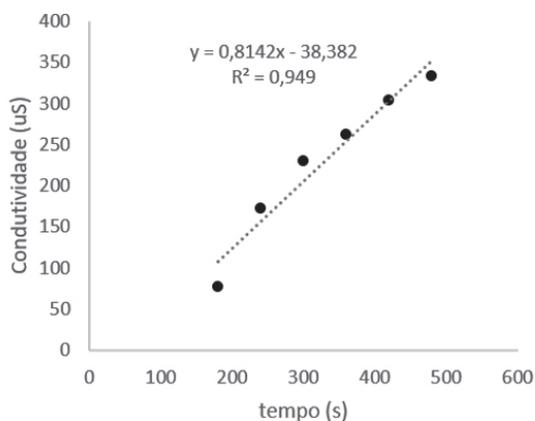


Fig. 5 – Medidas de condutividade versus tempo da dipirona difundida em água.

Por regressão linear e análise de incertezas, obteve-se o valor de igual a $(0,8142 \pm 1,43 \cdot 10^{-3}) \text{ S s}^{-1}$. Foram observados desvios da linearidade nesse estudo e isso pode ser explicado pela dificuldade de se medir a concentração exata da dipirona na água, pois essa não se misturava completamente no volume de controle descrito, o que refuta uma das considerações feitas previamente. Também não foi possível aumentar a agitação, pois isso promovia a difusão forçada da dipirona, ou seja, a elevação da contribuição convectiva.

Com os dados obtidos nas duas regressões, foi possível obter igual a $(1,26 \cdot 10^{-6} \pm 2,6 \cdot 10^{-9}) \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Da análise de incertezas, nota-se boa precisão no valor encontrado para o coeficiente de difusão da dipirona. Ressalta-se que, no trabalho de Boni et al. [20], o coeficiente de difusão para o metamizol sódico em uma solução aquosa específica, na temperatura de 298 K, foi estimado em $5,9 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

Quando comparado com o coeficiente de difusão de outra solução salina, como o NaCl com concentração de 2000 mol m^{-3} , o resultado obtido é cerca de mil vezes maior. Para a solução de NaCl na concentração descrita e a uma temperatura igual a 25°C , é igual a $1,51 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

[12]. Por ser um medicamento, era esperado um valor elevado de seu coeficiente de transferência de massa, pois a dipirona deve se difundir rapidamente no sangue para promover seu efeito analgésico e antitérmico.

5. Conclusão

Utilizando uma célula de difusão e monitoramento por condutivimetria e micro sensores, foi possível obter o coeficiente de transferência de massa para a dipirona (metamizol sódico) em água. O valor obtido foi de $1,26 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, demonstrando ser maior que o de outras soluções salinas, como a de NaCl.

O estudo realizado é importante por analisar propriedades físicas de um dos medicamentos mais utilizados no Brasil. Deve-se também incentivar novos estudos para avaliar o efeito da temperatura e pH no coeficiente de difusão da dipirona e de outros medicamentos. Dessa forma, pode-se simular o comportamento dessas substâncias no corpo humano.

Como sugestão, para qualificar os dados experimentais, seria melhorar o controle de temperatura do sistema experimental, utilizando-se um banho-maria. Poder-se-ia, ainda, fazer a análise da variação do coeficiente de difusão com a temperatura, o que seria enriquecedor para o trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio por parte da Universidade Federal de Viçosa (UFV). O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

Referências bibliográficas

- [1] Çengel, Y.A.; Ghajar, A.J.; Transferência de Calor e Massa- Uma Abordagem Prática. Tradução de Fátima A. M. Lino, 4ª. Ed. AMGH Editora Ltda.: Porto Alegre, 2012.
- [2] Kierszenbaum, Abraham. Histologia e Biologia Celular - Uma Introdução À Patologia. Editora Elsevier, 4ª edição, 2016.
- [3] Fogler, H. S.; Elementos de Engenharia das Reações Químicas, 4ª. ed., LTC: Rio de Janeiro, 2009.
- [4] Cremasco, Marco Aurélio. Fundamentos de transferência de massa. Editora: UNICAMP, 3ª edição 2016.
- [5] Chang, E. E., Wan, J. C., Kim, H., Liang, C. H., Dai, Y. D. and Chiang, P. C. Adsorption of Selected Pharmaceutical Compounds onto Activated Carbon in Dilute Aqueous Solutions Exemplified by Acetaminophen, Diclofenac, and Sulfamethoxazole. The Scientific World Journal, Volume 2015, 2015. Article ID 186501, 11 pages.
- [6] Danieli, P.; Leal, M. B.; Avaliação da Segurança da Dipirona: Uma Revisão. Revista Brasileira de Farmácia, 2003, 84(1): 17-20. Disponível em: < http://rbfarma.org.br/files/RBF_V84_N1_2003_PAG_17_20.pdf> Acesso em: 24/01/2020.
- [7] Marcolino Júnior, L. H.; Bonifácio, V.G.; Fatibello Filho, O.; Determinação Turbidimétrica de Dipirona em Fluxo Utilizando um Reator Contendo Cloreto de Prata Imobilizado em Resina Poliéster. Química Nova, 2005, v.28, n.5, p.783-787. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/qn/v28n5/25900.pdf>> Acesso em: 23/01/2020.
- [8] Cremasco, M.A.; Fundamentos de Transferência de Massa, 2nd ed., Editora Unicamp: Campinas, 2009.
- [9] Welty, J.; Wicks, C.E.; Wilson, R.E.; Rorrer, G.L.; Fundamentals of Momentum, Heat and Mass Transfer, 5th ed. John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2007.
- [10] Fogler, H. S.; Elementos de Engenharia das Reações Químicas, 4th ed., LTC: Rio de Janeiro, 2009.
- [11] Hamborg, E. S.; Kersten, S. R. A.; Versteeg, G. F.; Absorption and desorption mass transfer rates in non-reactive systems. Chemical Engineering Journal, 2010, 16, 191-195.
- [12] Chang, Y. C.; Myerson, A.S. The Diffusivity of Potassium Chloride and Sodium Chloride in Concentrated, Saturated, and Supersaturated Aqueous Solutions; AIChE Journal. 1985, 31, 6, 890-894.
- [13] Magalhães, S. C.; Calçada, L. A.; Scheid, C. M.; Pinto, J. C.; Determinação do coeficiente de transferência de massa do cloreto de sódio em água em sistemas agitados; ENGEVISTA 2014, 16, 330.
- [14] Martins, L. A. A.; Modelagem e determinação do coeficiente convectivo de transferência de massa de partículas de NaCl no escoamento de salmoura; Tese de Mestrado; Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil, 2014.
- [15] Knappmann, André Leandro, & Melo, Eduardo Borges de. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). Ciência & Saúde Coletiva, 15(Suppl. 3), 3467-3476, 2010.
- [16] Jasięcka, A.; Maślanka, T.; Jaroszewski, J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. Polish journal of veterinary sciences, v. 17, n. 1, p. 207-214, 2014.
- [17] Drugbank; Metamizole; <https://goo.gl/hxyLMR>; acessada em janeiro de 2020.
- [18] Pereira, E. L.; Dias, B. E.; Leris, B. N.; Tanure, J. S.; Propagação de erros e incertezas em experimentos. Revista da Universidade Vale do Rio Verde. 2016, 14, 2, 1136-1151.
- [19] Deshmukh, A. V. Microcontrollers -Theory And Applications. Noida, UP, India: Tata McGraw Hill, 2005.
- [20] PJRC; http://www.pjrc.com/teensy/td_libs_OneWire.html, acessada em 15/01/2020.
- [21] Boni, A. C., Wonga, A., Dutra, R. A. F., Sotomayor, M. P. T. Cobalt phthalocyanine as a biomimetic catalyst in the amperometric quantification of dipyrone using FIA. Talanta 85, 2067–2073, 2011.