

## DETERMINAÇÃO DE CLORETO E SULFATO EM CARBONATO DE CÁLCIO MATÉRIA-PRIMA E PRODUTO ACABADO

**DIOGO LA ROSA NOVO<sup>1</sup>; GILBERTO DA SILVA COELHO JUNIOR<sup>1</sup>, NATÁLIA JORGE BIELEMANN<sup>1</sup>; DIRCE TAINÁ TEIXEIRA DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, CLARISSA MARQUES MOREIRA DOS SANTOS<sup>1</sup>; MÁRCIA FOSTER MESKO<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas  
diogo.la.rosa@hotmail.com; marcia.mesko@pq.cnpq.br

### 1. INTRODUÇÃO

O carbonato de cálcio é uma matéria-prima amplamente utilizada em medicamentos como substância ativa para o alívio da hiperacidez gástrica e para a suplementação de cálcio. Além disso, como excipiente, essa matéria-prima é utilizada para absorver a umidade residual ou como reagente tampão (PRISTA *et al.*, 2003). Entretanto, a presença de impurezas inorgânicas como cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) e sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) podem modificar a eficácia terapêutica do produto final (GIL, 2007). Diante disso, ensaios de pureza para as matérias-primas são descritos em compêndios oficiais previamente a comercialização do produto acabado (BRASIL, *Farmacopeia Brasileira*, 2010).

Os ensaios de pureza recomendados pela Farmacopeia Brasileira (FB) para o  $\text{CaCO}_3$  referente ao  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  (Ensaio 5.3.2.1 e 5.3.2.2, respectivamente) baseiam-se na dissolução da amostra em meio ácido para posterior determinação através de uma comparação visual da turbidez formada pelos analitos, comparada a de uma solução padrão após a adição de reagentes precipitantes. Os limites estabelecidos são de 350 mg  $\text{kg}^{-1}$  e 2500 mg  $\text{kg}^{-1}$  para  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$ , respectivamente (BRASIL, *Farmacopeia Brasileira*, 2010). Embora estes ensaios sejam amplamente utilizados em análise de rotina, fornecem uma avaliação subjetiva relacionada a acuidade visual do analista e outros fatores como a luminosidade do ambiente.

Atualmente, as Farmacopeias estão se adequando com as técnicas instrumentais existentes que possibilitam a determinação de impurezas inorgânicas em baixas concentrações (BRASIL, *Farmacopeia Brasileira*, 2010). Entretanto para que isso seja possível, grande parte das técnicas instrumentais necessitam que os analitos estejam disponíveis em uma solução, fazendo-se necessária uma etapa de preparo de amostras. Essa etapa é considerada a mais crítica dentro da sequência analítica, pois demanda tempo, custos e é suscetível a erros que podem comprometer o resultado final. Para amostras inorgânicas, geralmente, utiliza-se os métodos de extração, dissolução e fusão. Porém, na maioria dos casos, esses métodos são bastante morosos e propensos a contaminação, tendo em vista que necessitam do uso de uma quantidade excessiva de reagentes concentrados e apresentam muitas etapas durante a análise. Além disso, interferências relacionadas a utilização de reagente concentrados, fundentes ou a matriz da amostra podem trazer problemas durante a etapa de determinação (KRUG, 2010).

Assim, uma alternativa para o preparo de amostras inorgânicas, com pouca solubilidade em meio aquoso, visando a posterior determinação de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  é promover a volatilização de espécies de Cl e S através da combustão iniciada por micro-ondas (MIC). Além disso, quando associada à subsequente determinação por cromatografia de íons (IC), a MIC pode ser uma alternativa aos ensaios farmacopeicos para a determinação da concentração de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  em  $\text{CaCO}_3$  e

também ser aplicado para a análise do produto acabado. Além de possibilitar a determinação quantitativa de ambos analitos em um único preparo, a liberação dos analitos da matriz minimiza interferências de matriz durante a etapa de determinação.

Dessa forma, tendo em vista a necessidade do desenvolvimento de métodos quantitativos que apresente rapidez, sensibilidade e que ainda sejam adequados a laboratórios de rotina, este trabalho teve como objetivo propor um método para a determinação de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  em matéria-prima e medicamentos constituídos de  $\text{CaCO}_3$ .

## 2. METODOLOGIA

Cinco matérias-primas oriundas de São Paulo (SP), Goiânia (GO) e Porto Alegre (RS) – Brasil foram adquiridas em farmácias de manipulação da cidade de Pelotas (RS) – Brasil. Complementarmente, foram adquiridos quatro lotes de medicamentos constituídos de  $\text{CaCO}_3$  para tratamento de hiperacidez gástrica (750 mg de  $\text{CaCO}_3$ ; fabricado no EUA). As amostras, quando necessário, foram maceradas e secas em estufa (400/2ND, DeLeo) a 60 °C durante 4 h.

Uma das matérias-primas foi selecionada aleatoriamente para realização das otimizações do método proposto. O preparo da amostra foi realizado utilizando um forno de micro-ondas (Multiwave 3000®, Anton Paar), contendo 8 frascos de quartzo (volume, pressão e temperatura máximas de 80 ml, 80 bar e 280 °C, respectivamente). Inicialmente, a amostra (100 - 500 mg) foi misturada a um auxiliar de volatilização (300 ou 500 mg de celulose microcristalina, amido ou grafite) e envolvidas em filmes de polietileno (6x6 cm) selado por aquecimento. Posteriormente, os invólucros foram dispostos sobre discos de papel filtro (15 mm de diâmetro, 12 mg), umedecidos com 50  $\mu\text{l}$  de uma solução de  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (6 mol  $\text{l}^{-1}$ ) na base de suportes de quartzo. Os suportes foram inseridos em frascos de quartzo contendo 6 ml de uma solução absorvedora [ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,25 mol  $\text{l}^{-1}$ ),  $\text{HNO}_3$  (0,1 e 0,5 mol  $\text{l}^{-1}$ ),  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  0,05 mol  $\text{l}^{-1}$  ou  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,05 mol  $\text{l}^{-1}$ ]. A solução mais adequada para absorver os analitos foi avaliada através de ensaios de recuperação, sendo adicionada concentrações conhecidas de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  (25  $\mu\text{l}$  de uma solução contendo 500 mg  $\text{l}^{-1}$  de  $\text{Cl}^-$  e 5000 mg  $\text{l}^{-1}$  de  $\text{SO}_4^{2-}$ ) na condição de 100 mg de  $\text{CaCO}_3$  misturada com 300 mg do auxiliar de volatilização, selecionadas aleatoriamente.

Posteriormente, os frascos foram fechados, fixados a um rotor e pressurizados com 20 bar de  $\text{O}_2$ , por 1 min. A seguir, submeteu-se as amostras ao seguinte programa de irradiação com micro-ondas: *i*) 1400 W/50 s; *ii*) 0 W/1 min; *iii*) 1400 W/5 ou 10 min e *iv*) 0 W/20 min. Após o programa, as soluções contendo os analitos foram aferidas em frascos volumétricos de 25 ml. As determinações dos analitos foram conduzidas a um cromatógrafo de íons (IC 861 advanced compact IC, Metrohm). Para avaliar a exatidão dos resultados, foram realizados ensaios de recuperação na forma sólida utilizando o material de referência certificado (CRM) NIST 1515 (*Apple Leaves*).

O ensaio de pureza para o  $\text{CaCO}_3$  referente ao  $\text{Cl}^-$  foi realizado através da dissolução da amostra em meio de  $\text{HNO}_3$  1 mol  $\text{l}^{-1}$ . Posteriormente, foram acrescidos 1 ml da solução de  $\text{AgNO}_3$  0,25 mol  $\text{l}^{-1}$  nas soluções obtidas a partir da amostra e de uma solução padrão contendo a concentração limite de  $\text{Cl}^-$ . Com relação ao ensaio de pureza para  $\text{SO}_4^{2-}$ , foi realizada uma dissolução da amostra em meio de  $\text{HCl}$  3 mol  $\text{l}^{-1}$  com aquecimento para eliminar o  $\text{CO}_2$  dissolvido. Posteriormente, foram acrescidos 1 ml de  $\text{HCl}$  3 mol  $\text{l}^{-1}$  e 3 ml da solução de  $\text{BaCl}_2$  0,5 mol  $\text{l}^{-1}$  nas soluções obtidas a partir da amostra e em uma solução padrão contendo a concentração

limite de  $\text{SO}_4^{2-}$ . Após serem diluídas e homogeneizadas, as determinações de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  na forma de  $\text{AgCl}$  e  $\text{BaSO}_4$ , respectivamente, foram realizadas através de comparações visuais da turbidez dos precipitados da amostra e da solução padrão.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, quando avaliados os ensaios de pureza recomendados pela FB para o  $\text{CaCO}_3$  referente ao  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$ , pode-se observar que todas as matérias-primas analisadas apresentaram menor turbidez quando comparado com as soluções padrão. Entretanto, é importante salientar que os resultados desses ensaios são semiquantitativos e estão diretamente relacionados com a acuidade visual do analista e a fatores como a luminosidade do ambiente.

Dante desses inconvenientes, a MIC foi proposta visando promover a volatilização dos analitos do  $\text{CaCO}_3$  através da energia fornecida pela queima do auxiliar de matriz orgânica misturado com a amostra. Nesse contexto, inicialmente, foi avaliado qual seria o material mais adequado para auxiliar na volatilização de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  a partir do  $\text{CaCO}_3$ . Diante do comportamento da etapa de combustão, do aspecto do digerido e da pureza frente as concentrações de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$ , o amido foi selecionado como o auxiliar mais adequado dentre os materiais avaliados, e utilizado para estudos posteriores.

Com relação a solução absorvedora, foi possível observar que para  $\text{Cl}^-$ , recuperação insatisfatórias ( $59 \pm 3\%$ ) foram obtidas apenas quando utilizado  $\text{HNO}_3$  0,5 mol  $\text{l}^{-1}$  como solução absorvedora. Isso, possivelmente, pode ser devido a perdas de cloro na forma de  $\text{HCl}$  e/ou  $\text{Cl}_2$  em baixos valores de pH (solução apresentou pH de 1,9). Entretanto, é importante mencionar que quando utilizado  $\text{HNO}_3$  0,1 mol  $\text{l}^{-1}$  como solução absorvedora, foi obtida uma recuperação adequada para  $\text{Cl}^-$  ( $100 \pm 8\%$ ), na qual a solução apresentou um pH de 4,0. Para  $\text{SO}_4^{2-}$ , recuperações inadequadas (< 60%) foram obtidas para a maioria das soluções avaliadas, possivelmente, associada a dificuldade em disponibilizar o  $\text{SO}_4^{2-}$  da matriz de  $\text{CaCO}_3$  (dos SANTOS, 2007). Entretanto, vale destacar que quando utilizado  $\text{HNO}_3$  nas concentrações de 0,1 e 0,5 mol  $\text{l}^{-1}$  recuperações adequadas ( $86 \pm 3\%$ ) para  $\text{SO}_4^{2-}$  foram obtidas, possivelmente, associada a lixiviação de  $\text{SO}_4^{2-}$  para a solução absorvedora. Diante do que foi apresentado, a solução de  $\text{HNO}_3$  na concentração de 0,1 mol  $\text{l}^{-1}$  foi selecionada para estudos posteriores, pois possibilitou a obtenção de recuperações satisfatórias para ambos analitos. Com relação ao tempo de refluxo, 5 minutos foi selecionado para o prosseguimento dos experimentos, visto que garantiu a recuperação quantitativa dos analitos sem necessitar de um maior tempo.

A relação massa de amostra e auxiliar foi avaliada com o intuito de gerar maior quantidade de energia para a liberação dos analitos da matriz. Assim, utilizando 300 mg de amido e 100 mg de amostra foi possível determinar  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  quantitativamente, visto que quando utilizada massas de amostra superiores, a concentração de  $\text{SO}_4^{2-}$  foi menor. Cabe ressaltar que na condição estabelecida, foi obtido baixo desvio padrão relativo (~ 6%).

A exatidão foi avaliada através de ensaios de recuperação na forma sólida e, para isso, foi decomposto 50 mg do CRM NIST 1515 misturado a 250 mg de amido e 50 mg de  $\text{CaCO}_3$  utilizando as condições otimizadas do método. Com relação aos resultados, foi possível observar que as concentrações de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  obtidas não apresentaram diferenças significativas (ANOVA, 95% de confiança) quando comparado os valores adicionados com os recuperados.

Após estabelecer as melhores condições para a volatilização de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  por MIC (100 mg de  $\text{CaCO}_3$  + 300 mg de amido, utilizando  $\text{HNO}_3$  0,1 mol  $\text{l}^{-1}$  como solução absorvedora e 5 min de refluxo) e avaliar a exatidão, o método proposto foi aplicado para matérias-primas de diferentes fabricantes. As concentrações de  $\text{Cl}^-$  obtidas para todas as matérias-primas avaliadas encontram-se abaixo do LOD (45 mg  $\text{kg}^{-1}$  para  $\text{Cl}^-$ ). Entretanto, para  $\text{SO}_4^{2-}$  foi possível observar que houve uma variação significativa nas concentrações das amostras analisadas (168 a 380 mg  $\text{kg}^{-1}$ ), sendo que para uma das matérias-primas, a concentração de  $\text{SO}_4^{2-}$  ficou abaixo do LOD (142 mg  $\text{kg}^{-1}$  para  $\text{SO}_4^{2-}$ ). Além disso, o método proposto foi utilizado para a determinação de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  em produtos acabados de diferentes lotes de um mesmo fabricante. Com relação aos resultados, foi possível observar que não houve grande variação para as concentrações de  $\text{Cl}^-$  (53,3 a 73,8 mg  $\text{kg}^{-1}$ ) nos diferentes lotes avaliados. Ademais, as concentrações de  $\text{SO}_4^{2-}$  para os medicamentos encontram-se abaixo do LOD. É importante destacar que, os LODs obtidos pelo método proposto foram inferiores cerca de 8 e 18 vezes quando comparados com as concentrações limite recomendadas pela FB para  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$ , respectivamente. Além disso, as concentrações de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  nas matérias-primas e nos medicamentos, estão de acordo com os valores recomendados pela FB que é de até 350 e 2500 mg  $\text{kg}^{-1}$  para  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$ , respectivamente.

#### 4. CONCLUSÕES

O método proposto para a determinação de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  em  $\text{CaCO}_3$  por MIC e posterior determinação por IC foi considerado adequado, tornando-se uma alternativa aos ensaios de pureza recomendados pela FB para  $\text{CaCO}_3$  quando relacionados ao  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$ . Além disso, o método permitiu a determinação de ambos analitos em uma mesma análise cromatográfica, apresentando baixos RSDs e elevada frequência de análise (determinação de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$  em menos de 30 min). Nesse sentido, cabe destacar que a utilização de  $\text{HNO}_3$  0,1 mol  $\text{l}^{-1}$  como solução absorvedora reduz os custos com outros reagentes, e diminui os resíduos e os riscos em relação a reagentes concentrados.

Os autores agradecem a CAPES, CNPq e FAPERGS pelas bolsas de estudo e apoio financeiro na execução do projeto.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL, Farmacopeia Brasileira, 5<sup>a</sup> Ed, volume 1 e 2, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.
- dos Santos, Fabiane Binsfeld Ferreira. **Dissolução do Calcário no Processo de Dessulfurização de Gases de Combustão – Abordagem Experimental e Numérica**. 2007. 149f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.
- GIL, E.S.; **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**, 3<sup>a</sup> ed., LMC- Pharmabooks ed., São Paulo, 2007.
- KRUG, F.J. **Métodos de preparo de amostras; fundamentos sobre preparo de amostras orgânicas e inorgânicas para análise elementar**. Piracicaba, CENA/USP, 2010.
- PRISTA, L.V.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.; LOBO, J.S. Técnologia Farmacêutica. 6. ed.v.1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.