

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

DIOGO LA ROSA NOVO¹; GILBERTO DA SILVA COELHO JUNIOR¹, NATÁLIA
JORGE BIELEMANN¹; DIRCE TAINÁ TEIXEIRA DE OLIVEIRA¹, CLARISSA
MARQUES MOREIRA DOS SANTOS¹; MÁRCIA FOSTER MESKO¹

¹Centro 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 (Cl^-) e sulfato (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 CaCO_3 referente ao Cl^- e 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 kg^{-1} e 2500 mg kg^{-1} para Cl^- e 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 Cl^- e 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 Cl^- e SO_4^{2-} em 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 Cl^- e SO_4^{2-} em matéria-prima e medicamentos constituídos de 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 CaCO_3 para tratamento de hiperacidez gástrica (750 mg de 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 µl de uma solução de NH_4NO_3 (6 mol l⁻¹) na base de suportes de quartzo. Os suportes foram inseridos em frascos de quartzo contendo 6 ml de uma solução absorvedora [H_2O , H_2O_2 (0,25 mol l⁻¹), HNO_3 (0,1 e 0,5 mol l⁻¹), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 0,05 mol l⁻¹ ou NH_4OH 0,05 mol l⁻¹]. A solução mais adequada para absorver os analitos foi avaliada através de ensaios de recuperação, sendo adicionada concentrações conhecidas de Cl^- e SO_4^{2-} (25 µl de uma solução contendo 500 mg l⁻¹ de Cl^- e 5000 mg l⁻¹ de SO_4^{2-}) na condição de 100 mg de 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 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 CaCO_3 referente ao Cl^- foi realizado através da dissolução da amostra em meio de HNO_3 1 mol l⁻¹. Posteriormente, foram acrescidos 1 ml da solução de AgNO_3 0,25 mol l⁻¹ nas soluções obtidas a partir da amostra e de uma solução padrão contendo a concentração limite de Cl^- . Com relação ao ensaio de pureza para SO_4^{2-} , foi realizada uma dissolução da amostra em meio de HCl 3 mol l⁻¹ com aquecimento para eliminar o CO_2 dissolvido. Posteriormente, foram acrescidos 1 ml de HCl 3 mol l⁻¹ e 3 ml da solução de BaCl_2 0,5 mol l⁻¹ nas soluções obtidas a partir da amostra e em uma solução padrão contendo a concentração

limite de SO_4^{2-} . Após serem diluídas e homogeneizadas, as determinações de Cl^- e SO_4^{2-} na forma de AgCl e 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 CaCO_3 referente ao Cl^- e 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.

Diante desses inconvenientes, a MIC foi proposta visando promover a volatilização dos analitos do 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 Cl^- e SO_4^{2-} a partir do CaCO_3 . Diante do comportamento da etapa de combustão, do aspecto do digerido e da pureza frente as concentrações de Cl^- e 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 Cl^- , recuperação insatisfatórias ($59 \pm 3\%$) foram obtidas apenas quando utilizado HNO_3 $0,5 \text{ mol l}^{-1}$ como solução absorvedora. Isso, possivelmente, pode ser devido a perdas de cloro na forma de HCl e/ou Cl_2 em baixos valores de pH (solução apresentou pH de 1,9). Entretanto, é importante mencionar que quando utilizado HNO_3 $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ como solução absorvedora, foi obtida uma recuperação adequada para Cl^- ($100 \pm 8\%$), na qual a solução apresentou um pH de 4,0. Para SO_4^{2-} , recuperações inadequadas ($< 60\%$) foram obtidas para a maioria das soluções avaliadas, possivelmente, associada a dificuldade em disponibilizar o SO_4^{2-} da matriz de CaCO_3 (dos SANTOS, 2007). Entretanto, vale destacar que quando utilizado HNO_3 nas concentrações de 0,1 e $0,5 \text{ mol l}^{-1}$ recuperações adequadas ($86 \pm 3\%$) para SO_4^{2-} foram obtidas, possivelmente, associada a lixiviação de SO_4^{2-} para a solução absorvedora. Diante do que foi apresentado, a solução de HNO_3 na concentração de $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ 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 Cl^- e SO_4^{2-} quantitativamente, visto que quando utilizada massas de amostra superiores, a concentração de SO_4^{2-} foi menor. Cabe ressaltar que na condição estabelecida, foi obtido baixo desvio padrão relativo ($\sim 6\%$).

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 CaCO_3 utilizando as condições otimizadas do método. Com relação aos resultados, foi possível observar que as concentrações de Cl^- e 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 Cl^- e SO_4^{2-} por MIC (100 mg de CaCO_3 + 300 mg de amido, utilizando HNO_3 0,1 mol 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 Cl^- obtidas para todas as matérias-primas avaliadas encontram-se abaixo do LOD (45 mg kg^{-1} para Cl^-). Entretanto, para SO_4^{2-} foi possível observar que houve uma variação significativa nas concentrações das amostras analisadas (168 a 380 mg kg^{-1}), sendo que para uma das matérias-primas, a concentração de SO_4^{2-} ficou abaixo do LOD (142 mg kg^{-1} para SO_4^{2-}). Além disso, o método proposto foi utilizado para a determinação de Cl^- e 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 Cl^- (53,3 a 73,8 mg kg^{-1}) nos diferentes lotes avaliados. Ademais, as concentrações de 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 Cl^- e SO_4^{2-} , respectivamente. Além disso, as concentrações de Cl^- e 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 kg^{-1} para Cl^- e SO_4^{2-} , respectivamente.

4. CONCLUSÕES

O método proposto para a determinação de Cl^- e SO_4^{2-} em CaCO_3 por MIC e posterior determinação por IC foi considerado adequado, tornando-se uma alternativa aos ensaios de pureza recomendados pela FB para CaCO_3 quando relacionados ao Cl^- e 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 Cl^- e SO_4^{2-} em menos de 30 min). Nesse sentido, cabe destacar que a utilização de HNO_3 0,1 mol 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, 5ª 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**, 3ª 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. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed.v.1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.